

BEL110751試験（旧番号：HGS1006-C1056）

BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）

1. 試験の標題

A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

2. 報告書番号

なし

3. 試験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（欧州 62 施設、北米 65 施設、ラテンアメリカ 9 施設の合計 136 施設）

4. 公表文献

総括報告書作成時点でなし

5. 試験期間

- 最初の被験者の無作為化日：2007 年 2 月 8 日
- 52 週時のデータカットオフ日：■■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日
- 最終の被験者の 8 週間のフォローアップ完了日：2010 年 3 月 4 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

- 全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブの有効性を評価する。
- SLE の被験者を対象にベリムマブの安全性及び忍容性を評価する。
- SLE の被験者を対象にベリムマブの生活の質（QOL）への影響を評価する。

8. 試験方法

試験デザインを図 1 に示す。

BEL110751 試験は、臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する SLE の被験者を対象にベリムマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、76 週間の試験であった。

安定した標準的な SLE 治療に加え、被験者を 1:1:1 の比で 3 群（ベリムマブ 1 mg/kg 群、10 mg/kg 群又はプラセボ群。いずれも静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以

上)、スクリーニング時の尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上) 及び人種 [アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 (AIA) vs. その他] とした。

治験薬は Day 0 (初回投与日)、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで投与した。スクリーニング期は安定した SLE の標準治療を継続することとした。また、中止例も含め全例が治験薬の最終投与 4 週後にフォローアップ来院をすることとした。有効性の主要評価は 52 週時点とし、その後も引き続き 76 週時 (治験薬の最終投与 4 週後) まで有効性を評価した。72 週間の治療を完了した被験者は、治験責任医師の判断で継続投与試験 [米国の被験者は BEL112233 試験 (旧番号: HGS1006-C1066)、米国以外の被験者は BEL112234 試験 (旧番号: HGS1006-C1074)] へ移行し同用量 (ただし、プラセボ群の被験者はベリムマブ 10 mg/kg 投与に切り替え) での投与継続が可能であった。中止例及び 72 週間の治療を完了したが継続試験に移行しなかった被験者は、治験薬の最終投与 8 週後にもフォローアップ来院をすることとした。

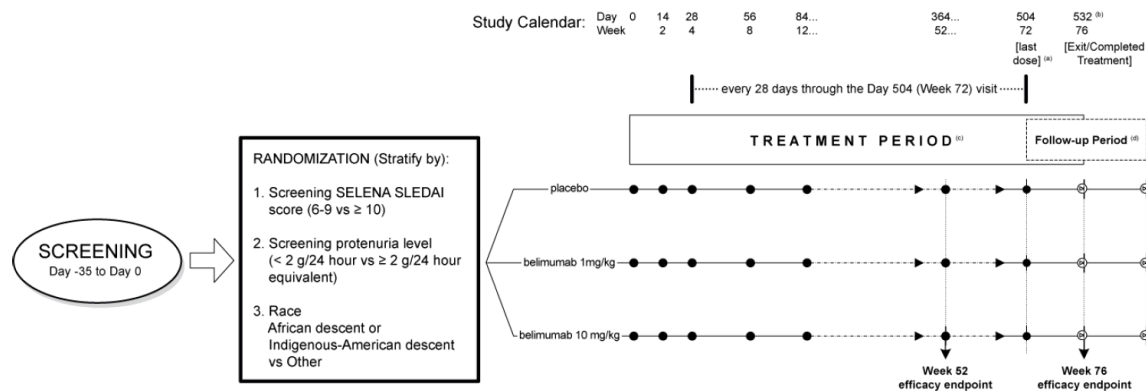


図 1 試験デザイン

- (a) 継続試験に移行しない被験者の治験薬の最終投与は Day 504 (72 週時) 来院時とした。
 (b) 継続試験に移行する被験者の治験薬の Day 532 (76 週時) の投与は、継続試験の初回投与 (Day 0) とした。継続試験に移行しない被験者の Day 532 (76 週時) は、最終来院日とした。
 (c) 治療期は、72 週間の治験薬投与期間 [Day 0~504 (72 週時)] 及び 76 週フォローアップ来院時 (治験薬最終投与 4 週後) までとした。
 (d) 継続試験に移行しない被験者のフォローアップ期間には、治験薬最終投与 (Day 504、72 週時) の 4 及び 8 週後も含めた。

9. 診断及び主要な組入れ基準

米国リウマチ学会 (ACR) 基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する被験者 (スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上) を組み入れた。また、被験者は抗核抗体 (ANA) 検査で 2 回 (少なくともスクリーニング期に 1 回) 陽性が確認されていることとした。スクリーニング期は、ANA 力価 80 倍以上及び/又は、抗 2 本鎖 DNA 抗体 (抗 dsDNA 抗体) 30 IU/mL 以上の場合を ANA 検査陽性と判定した。被験者は、Day 0 の少なくとも 30 日前から安定した SLE 治療を受けていることとした。

主な除外基準は、重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は中枢神経ループス、妊娠、他の B 細胞標的薬の治療歴とした。また、他の治験薬 [非生物学的製剤 (初回投与前 60 日以内) 及び生物学的製剤 (1 年以内)]、アバタセプト (1 年以内)、シクロホスファミド

静脈内投与（6 ヶ月以内）、抗腫瘍壊死因子療法（抗 TNF 療法）、Anakinra、免疫グロブリン静脈内投与、ステロイド¹100 mg/日超又は血漿交換（3 ヶ月以内）、生ワクチン（1 ヶ月以内）の治療歴も除外とした。

10. 治療及び投与

ベリムマブ（単回投与バイアルに充てんされた含有量 120 又は 400 mg の凍結乾燥製剤）は注射用滅菌水を加えて溶解し 80 mg/mL とし、静脈内投与した。ロット番号は 120 mg バイアルが 71033 及び 71062、400 mg バイアルが 71006、71024 及び 71042 であった。プラセボ（単回投与バイアルに充てんされた凍結乾燥製剤）のロット番号は、71003、71005 及び 71041 であった。

投与群は実薬 2 群（ベリムマブ 1 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群）とプラセボ群であり、いずれの群も SLE の標準治療への追加投与とした。治験薬（ベリムマブ又はプラセボ）は 1 時間かけて静脈内投与することとした。治験薬は、Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 72 週時まで投与した（合計 20 回投与）。

併用薬

被験者は、Day 0 の 30 日以上前から以下の薬剤（単剤又は併用）による安定した SLE 治療を受けていることとした。

- 抗マラリア薬
- ステロイド（他の SLE 治療薬と併用の場合は 0～40 mg/日、単独の場合は 7.5～40 mg/日）
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）
- 免疫抑制療法（例：メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン又はサリドマイド）

無作為化され Day 0 に初回の治験薬投与を受けた後も、治験責任医師による臨床症状に伴う併用薬の調整（追加、中止、用量／投与頻度の変更）は可能であった。ただし、治験実施計画書の規定（以下参照）を超えた SLE 治療の変更を行った被験者は Treatment failure と判定し、試験を中止することとした。

- 抗マラリア薬：16 週時以降の開始又は増量を禁止
- ステロイドの増量：最初の半年間（24 週時まで）は用量変更が可能（ただし 24 週時点の投与量は、ベースラインから 25%以内又は 5 mg/日以内の増量の範囲内であること）。24～44 及び 52～68 週時はベースラインから 25%超又は 5 mg/日超の増量を禁止し、44～52 及び 68～76 週時は新たな増量を禁止
- NSAID（アスピリンを含む）の 7 日以上の使用：44 週時以降の開始を禁止
- 免疫抑制／調整剤：Day 0 以降の開始及び 16 週時以降の増量を禁止

¹ ステロイドの投与量は predonizon で換算した。

- アンジオテンシン系降圧薬：16 週時以降の開始を禁止
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬：24 週時以降の開始を禁止

また、他の治験薬、抗 TNF 療法（例：アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ）、その他の生物学的製剤（例：リツキシマブ、アバタセプト、Anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、シクロホスファミド静脈内投与、血漿交換の併用は禁止した。

免疫グロブリンの静脈内投与の治療歴又はアレルギーの病歴（食物、薬剤、昆虫アレルギー又は蕁麻疹の既往）のある被験者には、治験薬投与前にジフェンヒドラミン（臨床的判断により 12.5～50 mg）又は同等の薬剤、及びアセトアミノフェンを予防的に投与することとした。同様に H2 受容体拮抗薬（ラニチジン等）の投与も可能であった。

11. 評価基準

有効性

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

患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの評価基準は、36-Item Short Form Health Survey (SF-36) version 2、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-F) version 4、EQ-5D Health Questionnaire (EQ-5D)、職場生産性調査及び緊急受診回数とした。

バイオマーカー

バイオマーカーの評価基準は、自己抗体（抗 dsDNA 抗体及び ANA 等）、免疫グロブリン (IgG、IgM 及び IgA)、補体 (C3 及び C4)、C 反応性蛋白質 (CRP)、薬理遺伝学的解析 (インターフェロン誘導遺伝子)、Fluorescence activated cell sorter (FACS) 法による末梢リンパ球 (B 細胞及び T 細胞) 及び B-リンパ球刺激因子 (BLys) とした。薬理遺伝学的解析の結果は別途報告予定である。なお、ベリムマブの血中濃度が高くなると正確な BLyS 濃度の測定は困難なため、投与期のデータは有益なデータとして取り扱わず統計解析はしていない。

安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、免疫原性、身体所見及びバイタルサインを評価した。

薬物動態

薬物動態 (PK) は、血清中ベリムマブ濃度を評価した。また、本試験から得られた血清中ベリムマブ濃度データを他試験のデータと併合し、ポピュレーション PK 報告書で別途報告することとした。

ワクチン免疫応答への影響

インフルエンザ、ジフテリア／破傷風、肺炎球菌ワクチンの接種歴と共に、各ワクチンに対する抗体価を Day 0 及び 52 週時に評価した。また、試験中にワクチン接種を受けた被験者を対象に、接種前後の抗体価を評価した。

12. 統計手法

12.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

約 810 例（各群 270 例）を無作為化し、治験薬を投与することとした。ベリムマブ 10 mg/kg 群（又はベリムマブの各用量群）の 52 週時のレスポnder率をプラセボ群と比べて少なくとも絶対値として 14%の改善と仮定すると、この被験者数での有意水準 5%での検出力は 90%以上となる。改善値 14%は、第 II 相 LBSL02 試験の結果〔試験中止を Treatment failure と取り扱った場合 13%（プラセボ群 28% vs. ベリムマブ群 41%）、Last Observation Carried Forward (LOCF) 法で補完した場合 17%（プラセボ 29% vs. ベリムマブ群 46%）〕に基づき設定した。プラセボ群及びベリムマブ群のレスポnder率をそれぞれ 43%及び 57%と仮定し、全体の標準偏差は最も保守的な推定値である 50%（帰無仮説下での全体のレスポnder率が 50%の場合）を用いて、被験者数を算出した。

12.2. 中間解析

販売承認申請のため、中間解析を実施した。この中間解析は 52 週時の有効性及び安全性データ（データカットオフ日 ■■■年■月■日）を対象とし、その結果を中間報告書に含めた。また、本試験は独立データモニタリング委員会（IDMC）による安全性のモニタリングを受けて実施した。

12.3. 各解析対象集団とその定義

Intention-to-treat (ITT) 集団は、実際に治療を受けたどうかに関わらず、治験薬の投与を受ける予定であったすべての被験者と定義した。ITT 集団を対象とした解析は、割り付けられた治療を受けたかどうかに関係なく、無作為化された群に基づいて行った。

Modified intention-to-treat (MITT) 集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。MITT 集団を対象とした解析は、実際に受けた治療に関わらず無作為化された群に基づいて行った。

As-treated 集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。As-treated 集団を対象とした解析は、無作為化された群に関わらず実際に受けた治療に基づいて行った。

特記のない限り、すべての解析は MITT 集団を対象とした。ただし、全体で 5%を超える被験者が割り付けられた治験薬と異なる治療を受けた場合は、As-treated 集団を対象とした安全性の解析も実施することとした。

なお、PK 解析ではベリムマブを 1 回以上投与され投与後の血清中薬物濃度の測定が可能な検体が採取された被験者を対象とした。

12.4. 解析方法

特記のない限り、すべての検定は両側検定で有意水準を 5%とした。ベースライン値は Day 0 の投与前値とし、Day 0 の値が利用できない場合は Day 0 より前で直近の値を使用した。

12.4.1. 有効性

主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目、治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目を以下に示す。いずれも事前に解析計画書に規定された項目であった。

主要評価項目

主要評価項目は、52 週時の SLE Responder Index (SRI) のレスポnder率とした。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）をすべて満たす被験者を SRI レスポnderと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善
- PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）
- BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ロジスティック回帰モデルを用いた。独立変数は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）とした。

第 1 種の過誤をコントロールするため、有効性の主要評価項目の主要な解析にはステップダウン逐次検証法を用いた。まず、ベリムマブ 10 mg/kg 群をプラセボ群と比較した（両側検定 $\alpha=0.05$ ）。統計学的に有意な結果が得られ、プラセボ群に対するベリムマブ 10 mg/kg 群の優越性が検証された場合に、ベリムマブ 1 mg/kg 群をプラセボ群と比較することとした（両側検定 $\alpha=0.05$ ）。この結果が統計学的に有意であった場合、プラセボ群に対するベリムマブ 1 mg/kg 群の優越性が検証されることとした。

主要評価項目の感度分析を以下に示す。プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ロジスティック回帰モデルを用いた。

- 共変量で未調整の解析
- 完了例を対象とした解析
MITT 集団のうち、48 週間以上の治療を完了し 52 週時（ ± 28 日間）の評価を受けた被験者のみを対象とした。
- Per-protocol 解析
無作為化された治験薬の治療を実際に受け（規定量の 50%超）、以下の主な組み入れ基準に合致する被験者を対象とした。
 - 1) ACR 基準による SLE の臨床診断を受けている

- 2) SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の臨床的に疾患活動性を有する SLE である
- 3) 独立した 2 回の ANA 検査で陽性が確定されている
- 4) ベースラインに安定した SLE の標準治療を受けている
- 5) Day 0 以前に併用禁止薬の投与を受けていない
- 6) 連続して 2 回を超える治験薬の未投与がない
- 7) 52 週時評価まで、治験責任医師に対する盲検性が保たれている
- LOCF 解析
52 週来院時前に Treatment failure と判定され試験を中止した被験者及び 52 週時に来院しなかった被験者の 52 週時のデータを LOCF 法で補完した。ただし、52 週来院時前の SLE 治療の規定を超えた変更によって Treatment failure と判定された被験者は、ノンレスポnderとして取り扱った。

重要な副次評価項目

- 76 週時の SRI レスポnder率
解析手法は、主要評価項目と同様であった。
- 52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合
プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
- 24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率
プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの PGA スコア及び層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。
- 40～52 週時に、ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合
プラセボ群とベリムマブの各用量群間の比較には、ベースラインのステロイド投与量及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。この解析は、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超える被験者を対象とした。
なお、重要な副次評価項目の解析では多重比較の調整は行わなかった。

その他の副次評価項目

【SRI レスポンス】

- 12 及び 24 週時の SRI レスポnder率
- 52 及び 76 週間における、最初の SRI レスポンスまでの期間
- 52 及び 76 週間における、最初の SRI レスポンスの持続期間
なお、最初の SRI レスポンスの持続期間として、最初のレスポンスの持続日数（連続したレスポンスが示された最初の来院日から最後の来院日まで）に 1 日加えた期間を集計し、最長で 52 又は 76 週時までとした。

【SELENA SLEDAI】

- 12、24、76 週時にベースラインと比べて SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合
- 12、24、52、76 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率
- 52、76 週間の SELENA SLEDAI スコアの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）

【PGA】

- 12、52、76 週時の PGA スコアの平均変化量
- 12、24、52、76 週時に PGA の悪化が認められない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合

【BILAG】

- 各評価時点（12、24、52、76 週時）に、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
- 28～52 週時又は 52～76 週時に、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
- 各評価時点（12、24、52、76 週時）に、カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
- 12、24、52、76 週時の BILAG レスポンダー率
- 最初の BILAG レスポンスまでの期間

なお、BILAG レスポンダーは、以下の 2 点をいずれも満たす被験者と定義した。BILAG レスポンダーの評価は、ベースラインに BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上の被験者を対象とした。

- 1) カテゴリーA であった臓器系が B、C 又は D に改善、又はカテゴリーB であった臓器系が C 又は D に改善した被験者
- 2) ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者

【SLICC 障害指数】

- 52、76 週時の SLICC 障害指数の変化量

【SLE flare】

SLE flare は、以下の 2 通りの方法を用いて評価した。

- 1) SFI で定義した SLE flare
SELENA SLEDAI ではスコアが 12 点を超えると重度の Flare と判定されるが、SELENA SLEDAI を一部改変した SFI では更にその他の重度の基準も 1 項目以上満たした場合、SLE flare と判定した。

2) BILAG で定義した SLE flare

ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上の被験者を、SLE flare と判定した。

SFI 又は BILAG で定義した SLE flare それぞれについて、下記の集計を行った。

- 52、76 週間における最初の SLE flare までの期間
- 24 週以降の最初の SLE flare までの期間
- 52、76 週間の SLE flare の割合及び人年当たりの SLE flare 率
- 24～52 週時及び 24～76 週時の SLE flare の割合及び人年当たりの SLE flare 率

【ステロイド投与量】

- 64～76 週来院時に、ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合
- 試験期間に、ステロイドを 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量できた日数
- 52、76 週間における、初めてステロイドを 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量するまでの期間
- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、試験期間に 7.5 mg/日以下に減量となった被験者の割合
- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、試験期間に 7.5 mg/日超に増量となった被験者の割合
- 12、24、52、76 週時のステロイド投与量のベースラインからの変化率

最初の 4 項目はベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者、次の 1 項目はベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者、最後の 1 項目はベースラインにステロイドの投与を受けている被験者を対象とした。

【腎炎 Flare 又は寛解】

- 52、76 週間における、腎炎 Flare の割合及び最初の腎炎 Flare までの期間
- 腎炎寛解の割合及び持続期間、最初の腎炎寛解までの期間
- 尿蛋白量の変化の割合

なお、2 回以上の連続した来院で以下の 1 項目以上に該当する場合を腎炎 Flare と定義した。

- 1) 24 時間尿蛋白が、以下のいずれかに該当する再現性のある増加を示した場合
 - i) ベースライン値が 0.2 g/24 hr 未満の場合、1 g/24 hr 超
 - ii) ベースライン値が 0.2～1 g/24 hr の場合、2 g/24 hr 超
 - iii) ベースライン値が 1 g/24 hr 超の場合、ベースライン値の 2 倍超
- 2) 血清クレアチニン値が 20%超又は 0.3 mg/dL 以上の再現性のある増加を示し、以下のいずれかを伴った場合

- i) 24 時間尿蛋白が 1 g/24 hr 超
 - ii) 血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 4 個以上）
 - iii) 赤血球円柱
- 3) 治験薬投与中に再現性のある血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 11～20 個）、又は血尿がベースラインと比べて再現性のある 2 グレードの増加（腎糸球体由来の変形赤血球が 25%超、月経時を除く 24 時間尿蛋白が 0.8 g/24 hr 以上増加又は新たな赤血球円柱を伴う）

腎炎寛解は、赤血球が 400 倍鏡検で 10 個未満、細胞性円柱が認められず、24 時間尿蛋白が 1 g/24 hr 未満で血清クレアチニン値の倍増がない場合と定義した。腎炎寛解が認められた後の連続した来院時にも再度確認された場合、腎炎寛解（確定）とした。

尿蛋白量の解析は、ベースラインの 24 時間尿蛋白が 0.5 g/24 hr を超える被験者を対象にした。

治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目

- 52 週時点で持続していた SRI レスポンスの持続期間
- 52 週時までの SRI レスポンスの持続期間
- 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間
- 12、24、52、76 週時に PGA スコアのベースラインからの改善が 0.3 点以上の被験者の割合
- 24、52、76 週間にステロイドの持続的な減量が可能であった被験者の割合
- 52 週間におけるステロイドの持続的な減量が可能であった期間及び減量までの期間
- 腎炎寛解（確定）の割合及び持続期間、最初の腎炎寛解（確定）までの期間

なお、52 週時点で持続していた SRI レスポンスの持続期間として、52 週時点に開始又は持続していたレスポンスの持続日数（最初の来院日から最終来院日までの間で、連続したレスポンスが示された期間）に 1 日加えた期間を集計した。最終来院日に SRI レスポンスが継続している場合、最終観察時点で打ち切りとした。

52 又は 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間として、52 又は 76 週時点に開始又は持続していたレスポンスの持続日数（最初の来院日から 52 又は 76 週時までの間で、連続したレスポンスが示された日数）に 1 日加えた期間を集計した。

データの取扱い方法

レスポンス解析（SRI レスポンダー、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者、PGA の悪化がない被験者、BILAG レスポンダー、ステロイドを減量した被験者）では、以下の被験者を Treatment failure と判定しノンレスポンスとして取り扱った。SLE flare の解析では、以下の被験者を Treatment failure と判定し SLE flare に該当した被験者として取り扱った。

- 評価時点の来院前に試験を中止した被験者
- 評価時点の来院前に併用禁止薬の投与を受け、Treatment failure と判定された被験者

- 評価時点の来院前に SLE 治療の規定を超えた変更を行い、Treatment failure と判定された被験者
 - 評価時点の来院日の±28 日以内に来院しなかった被験者
- なお、SRI レスポンダーでは、構成要素の一部が欠測となった場合は LOCF 法で補完した。

最初のイベントまでの期間の解析では、評価時点までに試験を中止した被験者又はイベントが認められなかった被験者は、最終評価時点で打ち切りとした。ただし、併用禁止薬の投与又は SLE 治療の規定を超えた変更が行われた場合は Treatment failure と判定し、以下のように取り扱った。

- SRI レスポンス、BILAG レスポンス、ステロイド減量までの期間の解析：併用禁止薬の投与又は SLE 治療の規定を超えた変更が行われた時点で打ち切りとした。
- SLE flare までの期間の解析：SLE flare として取り扱った。
- 腎炎寛解までの期間の解析：評価期間に腎炎寛解なしとして取り扱った。
- 腎炎 Flare までの期間の解析：打ち切りとし、感度解析として腎炎 Flare として取り扱う解析も行った。

最初の SRI レスポンスの持続期間の解析では、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合は Treatment failure と判定し、持続期間はその時点で終了とした。

ステロイド投与量のベースラインからの変化率の解析では、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた被験者も対象とした。ただし、感度分析としてこれらの被験者を除外した解析も行った。

尿蛋白の解析では欠測値は補完しなかった。

上記以外の解析では、欠測値を LOCF 法で補完した。また、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合はその時点より前の最終のデータを用いた。

12.4.2. 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの重要な副次評価項目、その他の副次評価項目及び治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目を以下に示す。いずれも事前に解析計画書に規定された項目であった。

重要な副次評価項目

重要な副次評価項目の解析では、多重比較の調整は行わなかった。

- 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量
プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの身体的健康サマリースコア及び層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

その他の副次評価項目

- 12、52 及び 76 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 及び 76 週時の SF-36 のその他のスコア（8 つの下位尺度及び精神的健康サマリー）のベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 及び 76 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 及び 76 週時の EQ-5D スコア
- 12、24、52 及び 76 週時の職場生産性調査
- Day 0 から 12、24、52 及び 76 週来院時までの緊急受診回数

治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目

QOL の改善と有効性の結果の相関性を検討するため、SLE の疾患活動性（SRI レスpons、SLE flare、PGA 等）のサブグループ別 [改善した（又は悪化していない）被験者 vs. 改善していない（又は悪化した）被験者] に下記の集計を行った。

- 12、24、52、76 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコア
- 52 週時の SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化

データの取扱い方法

健康全般についての 1 年間の変化の解析では、以下の被験者を Treatment failure と判定しノンレスポonder（変化なし又は悪化）として取り扱った。

- 52 週時の来院前に試験を中止した被験者
- 52 週時の来院前に併用禁止薬の投与を受け、Treatment failure と判定された被験者
- 52 週時の来院前に SLE の標準治療の規定を超えた変更を行い、Treatment failure と判定された被験者

EQ-5D スコア、職場生産性調査、緊急受診回数の解析では、欠測値は補完しなかった。

上記以外の解析では、欠測値を LOCF 法で補完した。また、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合はその時点より前の最終のデータを用いた。

12.4.3. バイオマーカー

バイオマーカーの評価項目（その他の副次評価項目）を以下に示す。バイオマーカーの結果は投与群及び来院日別に要約し、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には Wilcoxon 検定を用いた。欠測値は補完しなかった。

- 8、24、52、76 週時の B 細胞サブセット [CD20+、メモリー (CD20+/27+)、ナイーブ (CD20+/27-)、活性化 (CD20+/69+)、形質細胞様細胞 (CD20+/138+)、SLE サブセット (CD19+/27BRIGHT/38BRIGHT)、形質細胞 (CD20-/138+)] の変化率
- 試験期間におけるベースラインからの変化率
 - 免疫グロブリン値 (IgG、IgM 及び IgA)

- 自己抗体価 [抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン (aCL) 抗体] 及び補体濃度 (C3 及び C4)
- インターフェロン誘導遺伝子
- T リンパ球 (CD3+/4+ 及び CD3+/8+)

また、ベースラインからの変化量 (絶対値) も要約し、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較にはベースラインの該当するバイオマーカー値と層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

ただし、変化率及び変化量のいずれの解析も、自己抗体価はベースラインに陽性であった被験者を対象とし、補体はベースラインに低値であった被験者を対象とした。

更に、Day 0～52 又は 76 週時の自己抗体価の変化 (陽性 vs. 陰性)、C3 及び C4 の変化 (低値 vs. 基準範囲内/高値) を、投与群別にシフトテーブルで要約した。

52 週時のレスポンド率に対する、52 週間の抗 dsDNA 抗体、ANA、C3、C4、B 細胞サブセット [CD20+、メモリー (CD20+/27+)、ナイーブ (CD20+/27-)、活性化 (CD20+/69+)] のベースラインからの変化率の推定 AUC の解析には、ベースラインの該当するバイオマーカー値と SELENA SLEDAI スコア (6～9 点 vs. 10 点以上) で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。同様の解析を 76 週時にも行った。

12.4.4. 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサイン及び免疫原性を用いて評価した。

有害事象のコーディングは、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 12.0 を用いた。有害事象及び臨床検査値の重症度は、Adverse Event Severity Grading Tables²又は治験実施計画書で規定した定義に従って治験責任医師が 4 段階 (Grade 1～4) で評価した。治験薬との因果関係は治験責任医師が 5 段階 (関連あり/多分関連あり/関連あるかもしれない/多分関連なし/関連なし) で判断し、関連あり/多分関連あり/関連あるかもしれないと判断された有害事象を因果関係がある有害事象として集計した。有害事象は、各被験者で最大のグレード及び因果関係を 1 回のみカウントして要約した。また、注目すべき有害事象として悪性新生物、注入後全身性反応 (過敏症も含む) 及び感染症を評価した。

12.4.5. 薬物動態

血清中ベリムマブ濃度データは、平均値、中央値、標準誤差、標準偏差、変動係数 (%CV)、幾何平均値、95%信頼区間及び被験者数を要約し、図及び表を作成した。

² 米国 National 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。

12.4.6. ワクチン免疫応答への影響

ワクチン免疫応答へのベリムマブの影響に関する評価項目を以下に示す。各評価項目を投与群毎に要約した。

- ワクチンに対する既存抗体が検出された被験者でのベースラインから 52 週時の抗体価の変化率（全ワクチン）
- 試験中にワクチンの接種を受けた被験者でのワクチン接種前後での抗体価の変化率（インフルエンザワクチンのみ）
- ワクチンに対する既存抗体が検出された被験者において、52 週時に予防可能な抗体価を維持していた被験者の割合（全ワクチン）
- 試験中にワクチンの接種を受けた被験者において、52 週時に予防可能な抗体価を維持していた被験者の割合（インフルエンザワクチンのみ）

プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、抗体価の変化率では Wilcoxon 検定、予防可能な抗体価を維持していた被験者の割合では尤度比カイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いることとした。試験中に破傷風又は肺炎球菌ワクチンを受けた被験者が少数であったため、抗体価に対するベリムマブの影響は一覧表で評価した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。合計で 826 例が無作為化され、819 例（プラセボ群 275 例、ベリムマブ 1 mg/kg 群 271 例、10 mg/kg 群 273 例）が治験薬の投与を受けた。

52 週間の治療を終了した被験者は 630 例（77%）であった。治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群 26%、1 mg/kg 群 20%、10 mg/kg 群 23%であった。全体で多かった治験薬の投与中止理由は、被験者の希望（6.2%）、有害事象（5.9%）、有効性欠如（5.0%）であり、群間に有意な差は認められなかった。ただし、被験者の希望により治験薬の投与中止に至った被験者は、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が多かった。

76 週間の治療を終了した被験者は 576 例（70%）であり、その割合はプラセボ群（68%）と比べてベリムマブの各用量群の方がやや高かった（1 mg/kg 群 73%、10 mg/kg 群 70%）。治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群 32%、1 mg/kg 群 27%、10 mg/kg 群 30%であった。52 週時と同様に、全体で多かった治験薬の投与中止理由は、被験者の希望（7.9%）、有害事象（7.8%）、有効性欠如（6.0%）であり、群間に有意な差は認められなかった。ただし、被験者の希望で治験薬の投与中止に至った被験者は、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が多かった。

表 1 被験者の内訳 (MITT 集団)

	52 週					76 週				
	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	p 値 ¹	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	p 値 ¹
試験完了	205 (74.5)	216 (79.7)	209 (76.6)	630 (76.9)	0.3511	186 (67.6)	199 (73.4)	191 (70.0)	576 (70.3)	0.3272
試験中止	70 (25.5)	55 (20.3)	64 (23.4)	189 (23.1)	0.3511	89 (32.4)	72 (26.6)	82 (30.0)	243 (29.7)	0.3272
被験者の希望	24 (8.7)	14 (5.2)	13 (4.8)	51 (6.2)	0.1179	28 (10.2)	17 (6.3)	20 (7.3)	65 (7.9)	0.2235
有害事象	16 (5.8)	13 (4.8)	19 (7.0)	48 (5.9)	0.5608	23 (8.4)	18 (6.6)	23 (8.4)	64 (7.8)	0.6725
有効性欠如	15 (5.5)	12 (4.4)	14 (5.1)	41 (5.0)	0.8524	20 (7.3)	12 (4.4)	17 (6.2)	49 (6.0)	0.3559
服薬不遵守	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.6)	1.0000	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (0.7)	1.0000
追跡不能	3 (1.1)	4 (1.5)	6 (2.2)	13 (1.6)	0.5754	4 (1.5)	6 (2.2)	6 (2.2)	16 (2.0)	0.7536
治験実施計画書からの逸脱	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)	12 (1.5)	0.5128	6 (2.2)	6 (2.2)	6 (2.2)	18 (2.2)	0.9997
治験責任医師による判断	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.0)	0.8272	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)	10 (1.2)	0.9276
その他	3 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.7)	11 (1.3)	0.3030	3 (1.1)	8 (3.0)	4 (1.5)	15 (1.8)	0.2657
妊娠 ²	-	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.4)	-	-	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.5)	-

Data Source: BEL110751 CSR T4.1_W76, T4.2_W76, L1-5_W76

1. 3 群間を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いて算出した。
2. 76 週時、1 mg/kg 群の 3 例（被験者 MX003-003、MX007-001、MX008-009）、10 mg/kg 群の 1 例（被験者 US041-017）が妊娠により試験を中止した。この他に、ベリムマブ 10 mg/kg 群の 1 例（被験者 US061-002）も妊娠したが追跡不能になった。

試験中止までの期間を Kaplan-Meier 曲線で図 2 に示す。

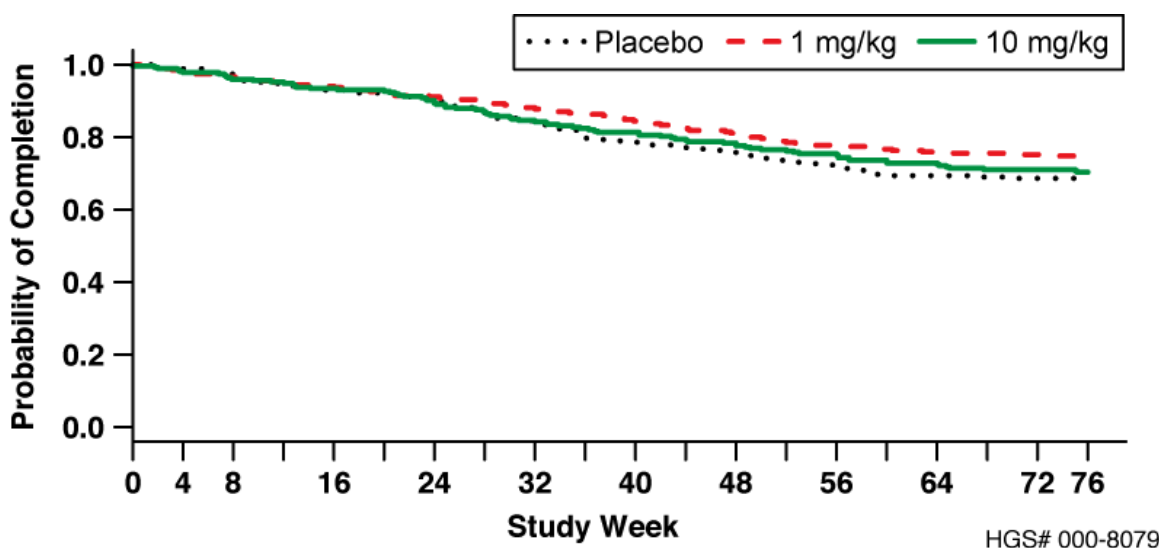


図 2 試験中止までの期間：76 週（MITT 集団）

Data Source: BEL110751 CSR Figure 6-2

13.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。無作為化され治験薬の投与を受けた MITT 集団は合計 819 例（プラセボ群 275 例、1 mg/kg 群 271 例、10 mg/kg 群 273 例）であった。

実薬投与群のうち、投与後に測定可能な PK 検体が採取されなかった 5 例（1 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 1 例）を PK 解析から除外した。PK 解析の対象とした被験者は、合計 539 例（1 mg/kg 群 267 例、10 mg/kg 群 272 例）であった。また、PK 解析では誤投与が確認された時点の検体は解析から除外した。

表 2 解析対象集団

	プラセボ群	1 mg/kg 群	10 mg/kg 群	合計
ITT 集団	277	275	274	826
MITT 集団	275	271	273	819
As-treated 集団	275	271	273	819
PK 集団	NA	267	272	539

Data Source: BEL110751 CSR T2_W76, CPSR Table 3-1

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

MITT 集団の人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は群間で同様であった。人種は大部分が白人（70%）であり、次いで黒人—アフリカ系アメリカ人（14%）、アラスカ人又は北中南米のアメリカインディアン（13%）であった。ほとんどの被験者が女性（93%）であった。平均年齢は 40 歳であり、45 歳以下の被験者の割合（67%）が最も高かった。65 歳以上の被験者の割合は 2.0%であった。

表 3 人口統計学的特性 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 ¹
性別, n (%)					
女性	252 (91.6)	253 (93.4)	259 (94.9)	764 (93.3)	0.3161
人種 ² , n (%)					
白人	188 (68.4)	192 (70.8)	189 (69.2)	569 (69.5)	0.9095
アジア人	11 (4.0)	6 (2.2)	11 (4.0)	28 (3.4)	
黒人－アフリカ系アメリカ人	39 (14.2)	40 (14.8)	39 (14.3)	118 (14.4)	
アラスカ人、又は 北中南米のアメリカインディアン	36 (13.1)	33 (12.2)	34 (12.5)	103 (12.6)	
ハワイ先住民、又は その他の太平洋諸島系	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	-
Mixed race	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.0)	-
民族, n (%)					
ヒスパニック／ラテン民族	55 (20.0)	62 (22.9)	56 (20.5)	173 (21.1)	0.6826
実施地域及び国 ³ , n (%)					
米国／カナダ	145 (52.7)	155 (57.2)	136 (49.8)	436 (53.2)	0.6105
西欧／イスラエル	64 (23.3)	63 (23.2)	75 (27.5)	202 (24.7)	
東欧	36 (13.1)	27 (10.0)	30 (11.0)	93 (11.4)	
米州（米国／カナダを除く）	30 (10.9)	26 (9.6)	32 (11.7)	88 (10.7)	
年齢（歳）					
平均値（SD）	40.0 (11.9)	40.0 (11.4)	40.5 (11.1)	40.2 (11.5)	0.8262
範囲	18, 73	18, 70	18, 71	18, 73	
年齢, n (%)					
45 歳以下	189 (68.7)	184 (67.9)	178 (65.2)	551 (67.3)	0.2563
45 歳超～65 歳未満	77 (28.0)	83 (30.6)	92 (33.7)	252 (30.8)	
65 歳以上～75 歳未満	9 (3.3)	4 (1.5)	3 (1.1)	16 (2.0)	
体重（kg）					
平均値（SD）	71.6 (18.2)	73.2 (18.2)	73.7 (20.8)	72.8 (19.1)	0.3977
範囲	42.6, 169.5	43.0, 135.2	44.6, 165.4	42.6, 169.5	

Data Source: BEL110751 CSR T7_W76

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。

2. 症例報告書で複数の人種にチェックされた被験者は、Mixed race に加え事前に規定した優先順位に従い個々の人種でもカウントした。3 群比較の p 値は、被験者が全体で 1 例であった「ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系」を除く

4. グループの人種間で算出した。

3. 3 群比較の p 値は、地域間で算出した。

ベースラインの疾患特性を表 4 に示す。SLE の平均罹病期間は、プラセボ群 7.4 年、1 mg/kg 群 7.9 年、10 mg/kg 群 7.2 年であり、各群で同様であった。全体的にベースラインの SLE の疾患活動性は高かったが (SELENA SLEDAI スコアは平均 9.7 点であり、過半数の被験者が 10 点以上)、プラセボ群とベリムマブの各用量群間で不均衡な点も認められた。SELENA SLEDAI スコア、BILAG 及び SFI で定義した SLE flare では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が疾患活動性の低い被験者が多かった。

SELENA SLEDAI スコアがベースラインに 0～3 点であった被験者 (治療による 4 点以上の改善測定が不能) が、プラセボ群 3 例、1 mg/kg 群 5 例、10 mg/kg 群 8 例と差が認められた。なお、無作為化はスクリーニング時、レスポンス評価はベースラインの SELENA SLEDAI スコアに基づいた。BILAG でカテゴリー A の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリー B の臓器系が 2 つ以上の被験者の割合は、プラセボ群 68%、1 mg/kg 群 64%、10 mg/kg

群 59%であった ($p=0.0730$)。SFI で定義した SLE flare がベースラインまでに 1 回以上認められた被験者の割合は、プラセボ群 30%、1 mg/kg 群 23%、10 mg/kg 群 22%であった ($p=0.0510$)。また、PGA スコアが 1 以下の被験者の割合は、プラセボ群 (12%) 及び 1 mg/kg 群 (14%) と比べて 10 mg/kg 群 (19%) の方が高かった。その他の SLE の臨床的評価項目 (SLICC 障害指数及び尿蛋白を含む) は 3 群で同様であった。

表 4 ベースラインの疾患特性 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 ¹
SLE 罹病期間 ² (年)					
平均値 (SD)	7.42 (6.72)	7.93 (7.13)	7.20 (7.45)	7.52 (7.10)	0.4691
BILAG, n (%)					
1A 以上及び／又は 2B 以上 ³	187 (68.0)	173 (63.8)	160 (58.6)	520 (63.5)	0.0730
1A 以上 ⁴	37 (13.5)	38 (14.0)	24 (8.8)	99 (12.1)	0.1092
1B 以上 ⁵	258 (93.8)	245 (90.4)	251 (91.9)	754 (92.1)	0.3308
0A かつ 0B ⁶	17 (6.2)	26 (9.6)	22 (8.1)	65 (7.9)	0.3308
SELENA SLEDAI スコア ⁷ , n (%)					
0～3 点	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (2.9)	16 (2.0)	0.6837
4～9 点	132 (48.0)	122 (45.0)	129 (47.3)	383 (46.8)	
10～11 点	62 (22.5)	72 (26.6)	65 (23.8)	199 (24.3)	
12 点以上	78 (28.4)	72 (26.6)	71 (26.0)	221 (27.0)	
SELENA SLEDAI スコア (点)					
平均値 (SD)	9.78 (3.97)	9.70 (3.65)	9.51 (3.64)	9.66 (3.76)	0.6840
中央値	10.0	10.0	9.0	10.0	
SFI ⁸ , n (%)					
1 回以上の SLE flare	83 (30.2)	63 (23.2)	59 (21.6)	205 (25.0)	0.0510
重度の SLE flare	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	8 (1.0)	0.5051
PGA スコア, n (%)					
0～1 点	33 (12.0)	39 (14.4)	51 (18.7)	123 (15.0)	0.2617
1 点超～2.5 点	239 (86.9)	230 (84.9)	219 (80.2)	688 (84.0)	
2.5 点超～3 点	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	8 (1.0)	
PGA スコア (点)					
平均値 (SD)	1.48 (0.47)	1.44 (0.50)	1.40 (0.54)	1.44 (0.50)	0.1728
SLICC 障害指数 (点)					
平均値 (SD)	1.00 (1.45)	1.04 (1.39)	0.96 (1.40)	1.00 (1.41)	0.7837
尿蛋白, n (%)					
0.5 g/24 hr 未満	228 (82.9)	231 (85.2)	230 (84.2)	689 (84.1)	0.2883
0.5 g/24 hr～1 g/24 hr 未満	24 (8.7)	22 (8.1)	13 (4.8)	59 (7.2)	
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	12 (4.4)	11 (4.1)	15 (5.5)	38 (4.6)	
2 g/24 hr 以上	11 (4.0)	7 (2.6)	15 (5.5)	33 (4.0)	
尿蛋白 (g/24 hr)					
平均値 (SD)	0.39 (0.81)	0.33 (0.65)	0.40 (0.73)	0.37 (0.74)	0.4633

Data Source: BEL110751 CSR T9_W76, T10_W76

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。

2. SLE 診断から同意取得までの期間

3. カテゴリ-A の臓器系が 1 つ以上、及び/又はカテゴリ-B の臓器系が 2 つ以上

4. カテゴリ-A の臓器系が 1 つ以上

5. カテゴリ-B の臓器系が 1 つ以上

6. カテゴリ-A の臓器系がない、かつカテゴリ-B の臓器系がない。

7. 3 群比較の p 値は、尤度比検定で算出した。

8. ベースライン時点 (スクリーニング時との比較)

ベースラインのバイオマーカーの特性を表 5 に示す。Day 0 に抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性であった被験者の割合は、各群で同様であった。全体の陽性率は、ANA が 92%、抗 dsDNA 抗体が 64%、ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体が 96%であった。補体濃度が基準値下限 (LLN) より低値であった被験者の割合は、全体で C3 が 40%及び C4 が 53%であった。検出可能な BlyS 濃度を示した被験者の割合は全体で 99%であった。

表 5 ベースラインのバイオマーカーの特性 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 ¹
抗 dsDNA 抗体					
n	275	271	273	819	0.7981
陽性 (30 IU/mL 以上) , n (%)	174 (63.3)	171 (63.1)	179 (65.6)	524 (64.0)	
平均値 (SD) , IU/mL	150.84 (61.64)	138.54 (63.36)	143.17 (61.85)	144.20 (62.36)	
ANA ²					
n	275	271	273	819	0.1207
陽性 (80 倍以上) , n (%)	253 (92.0)	256 (94.5)	245 (89.7)	754 (92.1)	
平均値 (SD) , 倍	835.62 (493.38)	850.21 (478.28)	795.90 (487.72)	827.67 (486.34)	
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性					
n	275	271	273	819	0.7986
陽性 ³ , n (%)	265 (96.4)	262 (96.7)	261 (95.6)	788 (96.2)	
aCL 抗体					
n	275	271	270	816	0.0684
陽性 ⁴ , n (%)	116 (42.2)	101 (37.3)	88 (32.6)	305 (37.4)	
抗リボソーム P 抗体					
n	267	267	265	799	0.0160
陽性 (25 EU/mL 超) , n (%)	30 (11.2)	14 (5.2)	15 (5.7)	59 (7.4)	
平均値 (SD) , EU/mL	66.07 (40.75)	70.36 (39.01)	65.73 (42.40)	67.00 (40.11)	
抗 Sm 抗体					
n	269	269	265	803	0.7865
陽性 (15 U/mL 以上) , n (%)	72 (26.8)	69 (25.7)	75 (28.3)	216 (26.9)	
平均値 (SD) , U/mL	936.75 (5128.81)	1042.17(4274.50)	478.25 (1941.15)	811.23 (3977.88)	
IgG 抗体					
n	275	271	273	819	0.4927
平均値 (SD) , g/L	15.93 (6.07)	15.76 (6.58)	15.32 (5.98)	15.67 (6.21)	
ULN (16.18 g/L)超, n (%)	108 (39.3)	105 (38.7)	94 (34.4)	307 (37.5)	
LLN (6.94 g/L)未満, n (%)	6 (2.2)	5 (1.8)	6 (2.2)	17 (2.1)	
IgA 抗体					
n	275	271	273	819	0.5209
平均値 (SD) , g/L	3.04 (1.48)	2.89 (1.45)	2.96 (1.48)	2.96 (1.47)	
ULN (4.63 g/L) 超, n (%)	38 (13.8)	30 (11.1)	37 (13.6)	105 (12.8)	
LLN (0.81 g/L) 未満, n (%)	6 (2.2)	3 (1.1)	5 (1.8)	14 (1.7)	
IgM 抗体					
n	275	271	273	819	0.2661
平均値 (SD) , g/L	1.10 (0.68)	1.12 (0.70)	1.20 (0.91)	1.14 (0.77)	
ULN (2.71 g/L) 超, n (%)	4 (1.5)	10 (3.7)	16 (5.9)	30 (3.7)	
LLN (0.48 g/L) 未満, n (%)	41 (14.9)	38 (14.0)	37 (13.6)	116 (14.2)	
補体 (C3)					
n	275	271	273	819	0.3800
平均値 (SD) 、mg/L	957.56 (303.44)	995.13 (320.91)	973.26 (325.21)	975.23 (316.60)	
低値 (900 mg/L 未満) , n (%)	116 (42.2)	100 (36.9)	115 (42.1)	331 (40.4)	

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 ¹
補体 (C4)					
n	275	271	273	819	0.6109
平均値 (SD) , mg/dL	16.16 (9.34)	16.97 (9.95)	16.46 (9.65)	16.53 (9.64)	
低値 (16 mg/dL 未満) , n (%)	143 (52.0)	141 (52.0)	147 (53.8)	431 (52.6)	
CRP					
n	267	265	261	793	0.0129
陽性 (3 mg/L 超) , n (%)	92 (34.5)	123 (46.4)	97 (37.2)	312 (39.3)	
平均値 (SD) , mg/L	15.40 (19.58)	13.09 (15.53)	11.34 (11.00)	13.23 (15.70)	
BLyS					
n	272	271	268	811	0.6959
検出限界 (0.5 ng/mL) 以上, n (%)	269 (98.9)	268 (98.9)	263 (98.1)	800 (98.6)	
平均値 (SD) , ng/mL	1.75 (1.51)	1.78 (1.29)	1.76 (1.53)	1.77 (1.45)	

Data Source: BEL110751 CSR T13_W76, T14_W76, T16_W76

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータ (抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 dsDNA 抗体/ANA、aCL 抗体、抗リボソーム P 抗体、抗 Sm 抗体、CRP 及び BLyS の陽性) の場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データ (IgG、IgA、IgM、C3、C4) の場合は分散分析で算出した。
2. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
3. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び/又は ANA 力価 80 倍以上
4. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM のいずれかが陽性の場合、aCL 抗体陽性とした。

13.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに多かった SLE に対する併用薬 (全体で 10%超) は、グルココルチコイド (76%)、抗マラリア薬 (63%)、その他の免疫抑制薬 (56%)、NSAID (41%)、アンジオテンシン系降圧薬 (25%) 及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (10%) であり、以下の例外を除き各群で同様であった。

ベースラインにグルココルチコイド又は NSAID の投与を受けていた被験者の割合は、10 mg/kg 群 (それぞれ 73%、37%) と比べてプラセボ群 (77%、43%) の方が高かった。ステロイド (7.5 mg/日超) の全身投与を受けていた被験者の割合は各群で同様であったが (全体で 46%)、ステロイドの全身投与を受けていない被験者の割合はプラセボ群 (23%) と比べて 10 mg/kg 群 (27%) の方が高かった。また、その他の免疫抑制薬のうちメトトレキサートの投与を受けていた被験者の割合にもプラセボ群 (22%) と 10 mg/kg 群 (14%) で差が認められた。

14. 有効性の結果

14.1. 52 週時の SRI レスポンダー率 (主要評価項目)

52 週時の SRI レスポンダー率を表 6 に示す。なお、プラセボ群の 1 例の評価変更に伴い、最終解析結果は中間解析結果から変更となった。

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率 (最終解析) の結果、10 mg/kg 群 (43%) のプラセボ群 (34%) に対する優越性が検証された ($p=0.0167$)。このため、ステップダウン逐次検証法に従い 1 mg/kg 群とプラセボ群の比較を行った。1 mg/kg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったが ($p=0.0889$)、SRI レスポンダー率はプラセボ群 (34%) と比べて 1 mg/kg 群 (41%) の方が数値的に高かった。1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のいずれもロジスティック回帰モデルを用いた主要評価項目のオッズ比は 1 を超えており、

ベリムマブの各用量群は 52 週時にプラセボ群より優れた SRI レスポンスを示す可能性が高いことが示された。

表 6 52 週時の SRI レスポンダー率 (MITT 集団)

	中間解析			最終解析		
	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー, n (%)	93 (33.8)	110 (40.6)	118 (43.2)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
プラセボ群との差, %	-	6.77	9.41	-	7.14	9.77
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ¹	-	1.34 (0.94, 1.91)	1.52 (1.07, 2.15)	-	1.36 (0.95, 1.94)	1.54 (1.08, 2.19)
p 値 ¹	-	0.1041	0.0207	-	0.0889	0.0167

Data Source: BEL110751 CSR TE1.1, TE1.1_W76

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 7 に示す。52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が統計学的に有意に高かった ($p=0.0063$)。1 mg/kg 群では統計学的な有意差は示されなかったが、プラセボ群よりも良好な効果を示す可能性が示された ($p=0.0740$)。

52 週時にベースラインから PGA が悪化していない被験者 (スコアの増加が 0.3 点未満) は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の被験者の方が高かった。統計学的な有意差は 1 mg/kg 群では示されたが ($p=0.0116$)、10 mg/kg 群では認められなかった ($p=0.1019$)。

52 週時に BILAG でベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系がない、かつカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上ないの被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の被験者の方が高かった。統計学的な有意差は 1 mg/kg 群では示されたが ($p=0.0132$)、10 mg/kg 群では認められなかった ($p=0.3518$)。

表 7 52 週時の SRI レスポンダーの構成要素 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	97 (35.3)	116 (42.8)	127 (46.5)
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ¹	-	1.38 (0.97, 1.96)	1.63 (1.15, 2.32)
p 値 ¹	-	0.0740	0.0063
PGA の悪化なし (スコアの増加が 0.3 点未満) , n (%)	173 (62.9)	197 (72.7)	190 (69.6)
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ²	-	1.60 (1.11, 2.31)	1.35 (0.94, 1.93)
p 値 ²	-	0.0116	0.1019
BILAG で 1A/2B の悪化なし ³ , n (%)	180 (65.5)	203 (74.9)	189 (69.2)
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ⁴	-	1.61 (1.10, 2.34)	1.19 (0.83, 1.71)
p 値 ⁴	-	0.0132	0.3518

Data Source: BEL110751 CSR TE1.3_W76

注：最終解析の結果。

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析
2. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。
3. ベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系がない、かつカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。
4. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの BILAG (カテゴリー A の臓器系が 1 つ以上、及び/又はカテゴリー B の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリー B の臓器系が 1 つ以下) を加えた。

SRI ノンレスポンダーの内訳

52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 8 に示す。SRI レスポンスに至らなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止」、「併用禁止薬の投与/SLE 治療の規定を超えた変更」であった。このうち、群間で最も差が認められたのは「併用禁止薬の使用/SLE 治療の規定を超えた変更」(プラセボ群 17%、1 mg/kg 群 8.9%、10 mg/kg 群 9.5%) であった。

なお、ステロイド使用による Treatment failuer の割合は、プラセボ群 (12%) と比べてベリムマブの各用量群 (1 mg/kg 群 5.5%、10 mg/kg 群 6.2%) の方が低かった。免疫抑制剤の開始又は増量による Treatment failuer の割合でも同様であった (プラセボ群 4%、1 mg/kg 群 0.4%、10 mg/kg 群 1.1%)。併用禁止薬を使用した被験者は少なかったが、プラセボ群及び 1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方がより少なかった。

表 8 52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー, n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
SRI ノンレスポンダー, n (%)	183 (66.5)	161 (59.4)	155 (56.8)
試験中止 ¹ (Treatment failure による試験中止を除く)	43 (15.6)	40 (14.8)	46 (16.8)
Treatment failure ²	46 (16.7)	24 (8.9)	26 (9.5)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 ³ , n (%)	89 (32.4)	91 (33.6)	74 (27.1)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 ³ , n (%)	5 (1.8)	6 (2.2)	9 (3.3)
PGA の悪化あり ³	4 (1.5)	4 (1.5)	3 (1.1)
BILAG で 1A/2B の悪化あり ^{3,4}	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (2.2)
PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり ^{3,4}	0	0	0

Data Source: BEL110751 CSR TE1.4_W76

- 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時 (Day 364±28 日) にデータのない被験者
- 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時にレスポンダーの 3 つの構成要素を満たしていたが併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更をした被験者
- 併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更はなく、試験も中止していない被験者
- 1A/2B の悪化あり: 1A/2B の悪化: ベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析を表 9 に示す。事前に計画した 52 週時のすべての感度分析の結果、10 mg/kg 群のレスポンダー率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった。1 mg/kg 群の感度分析の結果は主要解析の結果とほぼ同様であったが、プラセボ群と比べて統計学的な有意差は示されなかった。

表 9 52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー (共変量で未調整の解析), n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
プラセボ群との差, %	-	7.14	9.77
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ¹	-	1.36 (0.96, 1.93)	1.51 (1.07, 2.14)
p 値 ¹	-	0.0846	0.0189
SRI レスポンダー (LOCF 解析、調整済み), n (%)	100 (36.4)	118 (43.5)	132 (48.4)
プラセボ群との差, %	-	7.18	11.99
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ²	-	1.35 (0.95, 1.92)	1.69 (1.19, 2.40)
p 値 ²	-	0.0945	0.0034
SRI レスポンダー (完了例を対象とした解析、調整済み), n (%)	89/193 (46.1)	104/205 (50.7)	113/200 (56.5)
プラセボ群との差, %	-	4.62	10.39
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ²	-	1.21 (0.80, 1.83)	1.62 (1.06, 2.46)
p 値 ²	-	0.3658	0.0247
SRI レスポンダー (Per-protocol 解析、調整済み), n (%)	88/261 (33.7)	104/258 (40.3)	113/264 (42.8)
プラセボ群との差, %	-	6.59	9.09
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ²	-	1.34 (0.93, 1.93)	1.51 (1.05, 2.16)
p 値 ²	-	0.1120	0.0256

Data Source: BEL110751 CSR TE1.5_W76, TE1.6_W76, TE1.7_W76, TE1.8_W76

- ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析 (共変量で未調整)
- ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

52 週時の SRI レスポンダー率の Post-hoc 感度分析を表 10 に示す。Post-hoc 感度分析は、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、7、8、9、10 点以上の改善に設定）した。5、6、7、8 点以上の改善に設定した結果では、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群のレスポンダー率は統計学的に有意に高かった。しかし、9、10 点以上の改善に設定した結果では、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方がレスポンダー率は数値的に高かったが統計学的有意差は認められなかった。1 mg/kg 群では、いずれの Post-hoc 感度分析でもプラセボ群と比べてレスポンダー率は数値的に高く、一部では統計学的有意差も示された。

表 10 52 週時の SRI レスポンダー率の Post-hoc 感度分析 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI5 (SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 5 点以上改善) レスポンダー, n/N(%)			
MITT 集団	56/275 (20.4)	84/271 (31.0)	89/273 (32.6)
p 値 ¹	-	0.0046	0.0009
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 5 点以上の被験者集団	56/260 (21.5)	84/260 (32.3)	89/255 (34.9)
p 値 ¹	-	0.0054	0.0007
SRI6 (SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 6 点以上改善) レスポンダー, n/N(%)			
MITT 集団	52/275 (18.9)	78/271 (28.8)	84/273 (30.8)
p 値 ¹	-	0.0069	0.0010
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の被験者集団	52/259 (20.1)	78/260 (30.0)	84/254 (33.1)
p 値 ¹	-	0.0084	0.0008
SRI7 (SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 7 点以上改善) レスポンダー, n/N(%)			
MITT 集団	29/275 (10.5)	42/271 (15.5)	46/273 (16.8)
p 値 ¹	-	0.0888	0.0260
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 7 点以上の被験者集団	29/216 (13.4)	42/217 (19.4)	46/216 (21.3)
p 値 ¹	-	0.0889	0.0278

Data Source: BEL110751 CSR TA247_W76, TA249_W76, TA251_W76, TA253_W76, TA255.1_W76, TA255_W76

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs.

2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

14.2. 76 週時の SRI レスポンダー率

76 週時の SRI レスポンダー率を表 11 に示す。76 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群 (32.4%) と比べてベリムマブの各用量群 (いずれの用量群でも 39%) の方が数値的に高かった。しかし、統計学的な有意差は認められなかった。

表 11 76 週時の SRI レスポンダー率 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SRI レスポンダー, n (%)	89 (32.4)	106 (39.1)	105 (38.5)
プラセボ群との差, %	-	6.75	6.10
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ¹	-	1.34 (0.94, 1.91)	1.31 (0.92, 1.87)
p 値 ¹	-	0.1050	0.1323

Data Source: BEL110751 CSR TE1.1.1_W76

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs.

2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

76 週時の SRI レスポンダーの構成要素

76 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 12 に示す。76 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合はプラセボ群 (33.8%) と比べて 10 mg/kg 群 (41.4%) の方が数値的に高かった ($p=0.0660$)。また 10 mg/kg 群では、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合、PGA の悪化がない被験者の割合でも改善傾向が認められた。プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群は、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合 ($p=0.0486$)、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合 ($p=0.0123$) で統計学的に有意な差を示し、PGA の悪化がない被験者の割合でも同様の傾向が示された ($p=0.0594$)。いずれの評価基準でも、ベリムマブの各用量群のプラセボ群とのオッズ比は 1 を超えていた。

表 12 76 週時の SRI レスポンダーの構成要素 (MITT 集団)

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	93 (33.8)	114 (42.1)	113 (41.4)
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ¹	-	1.42 (1.00, 2.02)	1.39 (0.98, 1.98)
p 値 ¹	-	0.0486	0.0660
PGA の悪化なし (スコアの増加が 0.3 点未満), n (%)	160 (58.2)	178 (65.7)	172 (63.0)
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ²	-	1.40 (0.99, 1.99)	1.22 (0.86, 1.72)
p 値 ²	-	0.0594	0.2703
BILAG で 1A/2B の悪化なし ³ , n (%)	162 (58.9)	187 (69.0)	173 (63.4)
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ⁴	-	1.58 (1.10, 2.25)	1.20 (0.84, 1.70)
p 値 ⁴	-	0.0123	0.3123

Data Source: BEL110751 CSR TE1.3.1_W76

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析
2. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。
3. ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。
4. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの BILAG (カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び/又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下) を加えた。

ノンレスポンダーの内訳

52 週時と同様に、76 週時に SRI レスポンスに至らなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止」、「併用禁止薬の投与/SLE 治療の規定を超えた変更」であった。このうち、群間で最も差が認められたのは「併用禁止薬の使用/SLE 治療の規定を超えた変更」(プラセボ群 19%、1 mg/kg 群 11%、10 mg/kg 群 12%) であった。「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」によりレスポンスに至らなかった被験者の割合は、プラセボ群及び 1 mg/kg 群 (いずれも 28%) と比べて 10 mg/kg 群 (25%) の方が数値的に低かった。

ステロイド使用による Treatment failuer の割合は、プラセボ群 (15%) と比べてベリムマブの各用量群 (1 mg/kg 群 7.4%、10 mg/kg 群 8.1%) の方が低かった。免疫抑制剤の開始又

は増量による Treatment failuer の割合でも同様であった（プラセボ群 4%、1 mg/kg 群 0.4%、10 mg/kg 群 1.1%）。併用禁止薬を使用した被験者は少なかったが、プラセボ群及び 1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方がより少なかった。

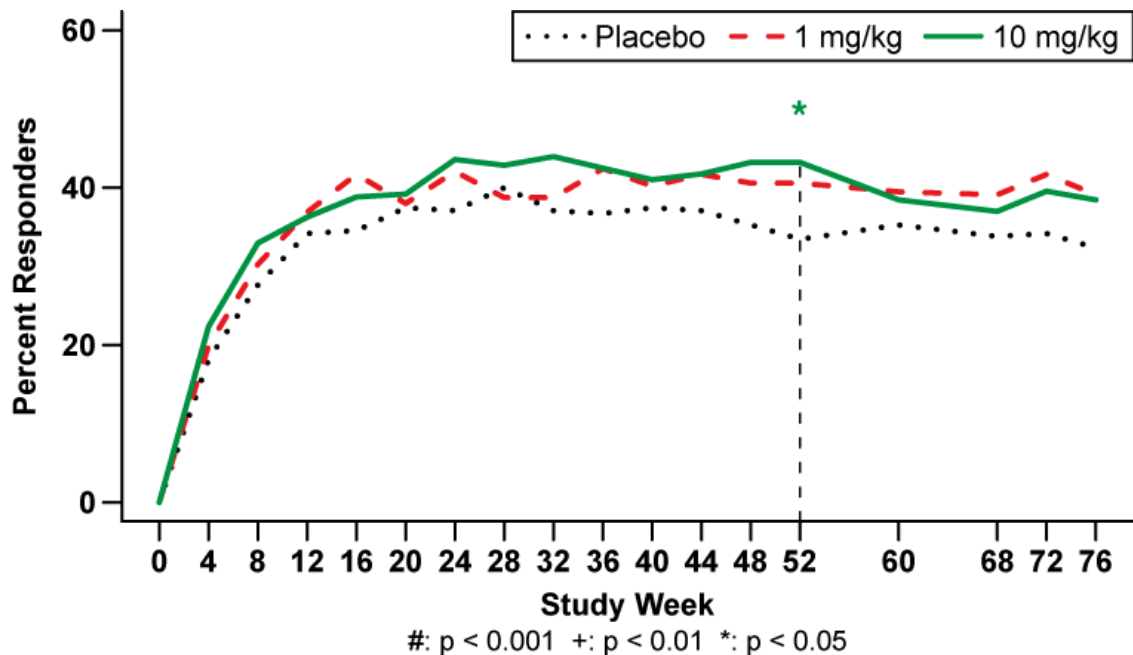
76 週時の SRI レスポンダーの感度分析

事前に規定した感度分析のうち LOCF 解析では、10 mg/kg 群の 76 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった。1 mg/kg 群では主解析結果とほぼ同様の結果であったが、プラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。

Post-hoc 感度分析では、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、7、8、9、10 点以上の改善に設定）した。76 週時のすべての Post-hoc 感度分析で、プラセボ群と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群のレスポンダー率は高く、1 mg/kg 群でも同様の傾向が示された。

14.3. 52 及び 76 週間の SRI レスポンス

SRI レスポンダー率の推移を図 3 に示す。プラセボ群と比べて統計学的に有意に高いレスポンダー率が示されたのは、52 週時の 10 mg/kg 群のみであった。しかし、ベリムマブの各用量群のレスポンダー率は 24 週時（10 mg/kg 群）及び 36 週時（1 mg/kg 群）からプラセボ群より数値的に高くなり、76 週時まで維持された。



HGS# 000-7988

図 3 SRI レスポンダー率の推移 (MITT 集団)

Data Source: BEL110751 CSR TE2.1_W76, Figure 7-3

52 又は 76 週時の SRI レスポンダーを対象とした、52 又は 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間を表 13 に示す。SRI レスポンスの持続期間はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が長かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。SRI レスポンスの平均持続期間は、52 週時までがプラセボ群 165 日間、1 mg/kg 群 181 日間、10 mg/kg 群 188 日間であり、76 週時までがプラセボ群 255 日間、1 mg/kg 群 275 日間、10 mg/kg 群 274 日間であった。

**表 13 52 又は 76 週時までの SRI レスポンスの持続期間
(MITT 集団のうち 52 又は 76 週時の SRI レスポンダー)**

	プラセボ群	1 mg/kg 群	10 mg/kg 群
52 週時までの SRI レスポンスの持続期間			
52 週時の SRI レスポンダー, n	92	110	118
平均値 (SE), 日	164.75 (12.92)	180.82 (11.44)	187.69 (10.78)
p 値 ¹	-	0.3826	0.1632
76 週時までの SRI レスポンスの持続期間			
76 週時の SRI レスポンダー, n	89	106	105
平均値 (SE), 日	254.79 (18.54)	274.63 (17.72)	274.01 (18.59)
p 値 ¹	-	0.4372	0.4681

Data Source: BEL110751 CSR TE3.2_W76, TE3.2.1_W76

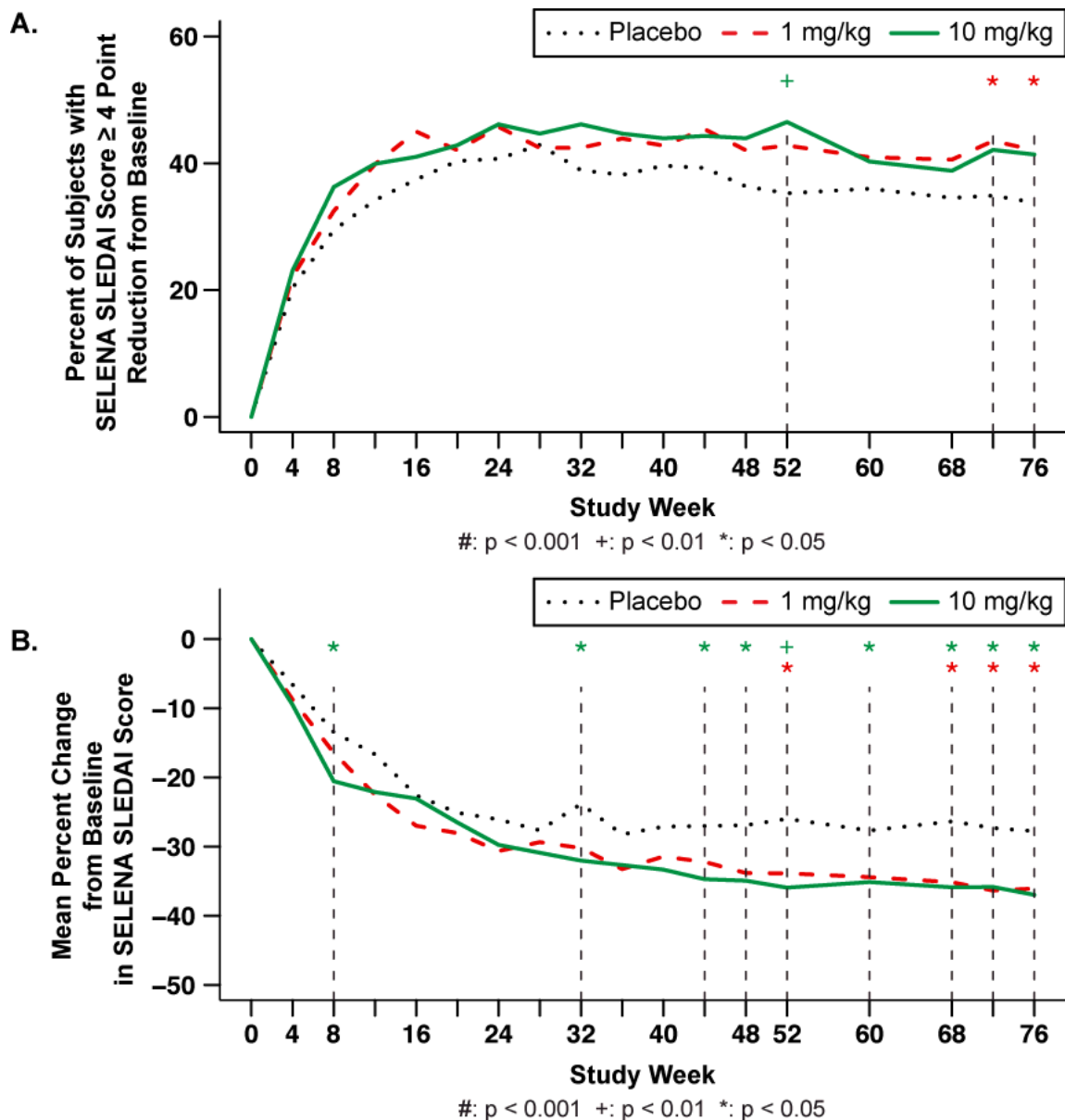
1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

14.4. SELENA SLEDAI

疾患活動性

SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及びベースラインからの変化率の推移を図 4 に示す。なお、52 及び 76 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合の詳細は、表 7 及び表 12 に記載した。

ベリムマブの各用量群は、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合がプラセボ群と比べて 8 週時までに数値的に高くなり、76 週時までほぼ持続した。SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率でも同様の傾向が認められ、プラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が 10 mg/kg 群は 44～76 週時に、1 mg/kg 群は 52～76 週時（60 週時を除く）にほぼ継続的に認められた。



HGS# 000-8103

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

Data Source: BEL110751 CSR TE7.1_W76, TE7.12_W76, Figure 7-9

A: SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合

B: SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率

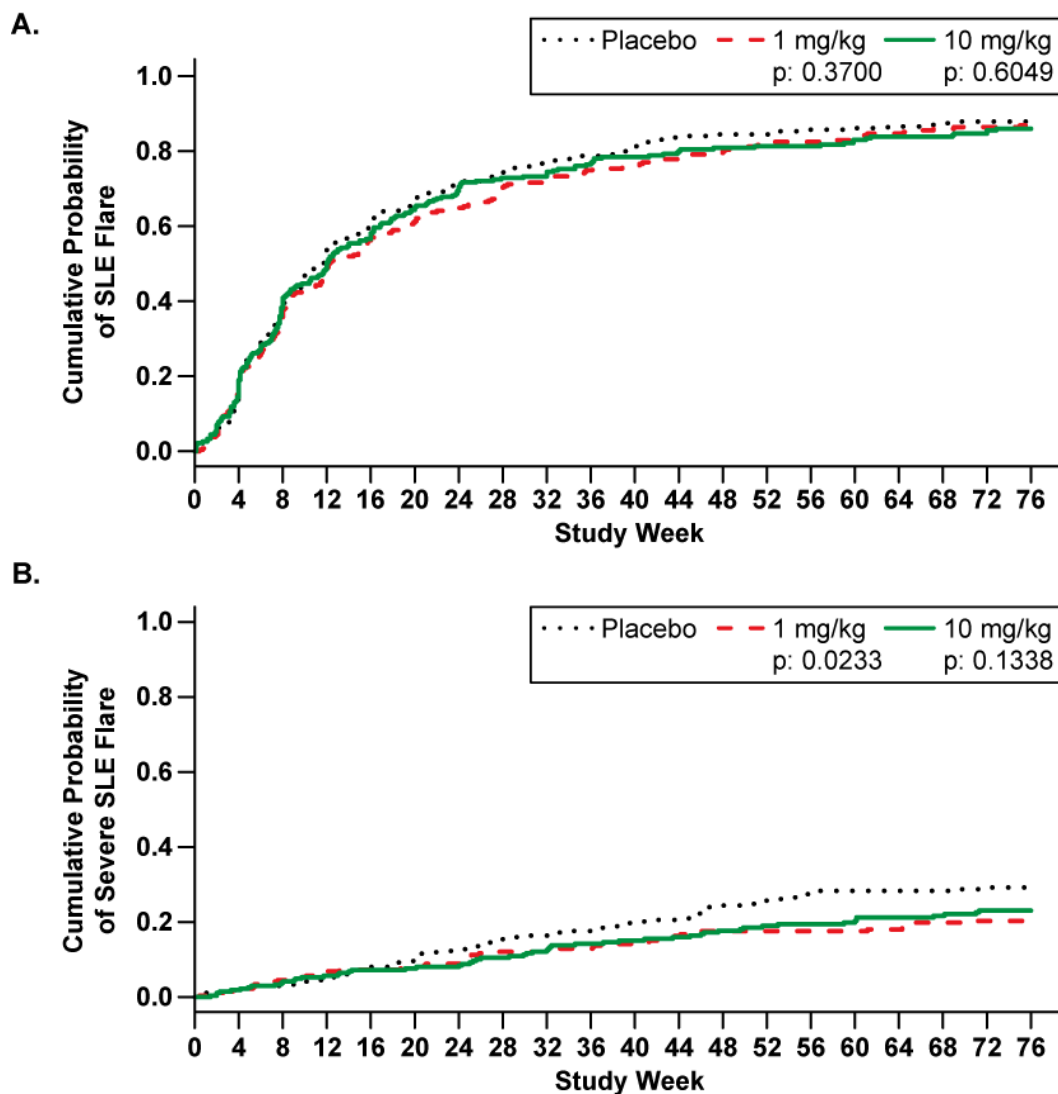
SLE flare

SFI で定義した最初の SLE flare までの期間を図 5 に示す。52 及び 76 週時までの最初の SLE flare までの期間（中央値）は 3 群で同程度であり、82～85 日の範囲内であった。重度の SLE flare の発現リスクは、52 及び 76 週時までにプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 35% 及び 34%、10 mg/kg 群で 28% 及び 23% の低下を示し、1 mg/kg 群では統計学的有意差が示された（52 週時 $p=0.0282$ 、76 週時 $p=0.0233$ ）。

24 週以降の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 16～18%、10 mg/kg 群で 22～23%の低下を示し、10 mg/kg 群では統計学的有意差が示された（24～52 週時 $p=0.0172$ 、24～76 週時 $p=0.0164$ ）。

24 週以降の重度の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 45%、10 mg/kg 群で 30～35%の低下を示し、1 mg/kg 群では 24～76 週時に統計学的有意差が示された（24～52 週時 $p=0.0173$ 、24～76 週時 $p=0.0089$ ）。

人年当たりの SLE flare 率及び重度の SLE flare 率も、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が少なかった。24～76 週時までの人年当たりの SLE flare 率は、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 0.75 回及び 10 mg/kg 群で 0.79 回少なく、統計学的に有意な差が示された（1 mg/kg 群 $p=0.0141$ 、10 mg/kg 群 $p=0.0108$ ）。



HGS# 000-7990

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

Data Source: BEL110751 CSR TE7.2.1.1_W76, TE7.3.1_W76, Figure 7-10

A: SLE flare, B: 重度の SLE flare

14.5. PGA

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率を表 14 に示す。52 及び 76 週時にベースラインから PGA が悪化していない被験者（スコアの増加が 0.3 点未満）の割合は、表 7 及び表 12 に記載した。

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率は、3 群で同様であった。

**表 14 24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率
(MITT 集団)**

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
ベースラインからの変化率 (%)			
平均値 (SE)	-26.25 (4.21)	-28.14 (3.62)	-27.61 (3.37)
最小二乗平均値 (SE) ¹	-28.21 (6.17)	-31.52 (6.31)	-31.94 (6.04)
p 値 ¹	-	0.5204	0.4689
ベースラインからの変化量 (点)			
平均値 (SE)	-0.49 (0.04)	-0.47 (0.04)	-0.44 (0.03)
最小二乗平均値 (SE) ¹	-0.49 (0.05)	-0.49 (0.06)	-0.48 (0.05)
p 値 ¹	-	0.9703	0.7962

Data Source: BEL110751 CSR TE8.1_W76, TE8.2_W76

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの PGA スコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

ベースラインから PGA が悪化していない被験者の割合、PGA スコアのベースラインからの平均変化率及び変化量の推移を図 6 に示す。ベリムマブの各用量群での PGA の改善傾向は、52 週時以降も持続した。

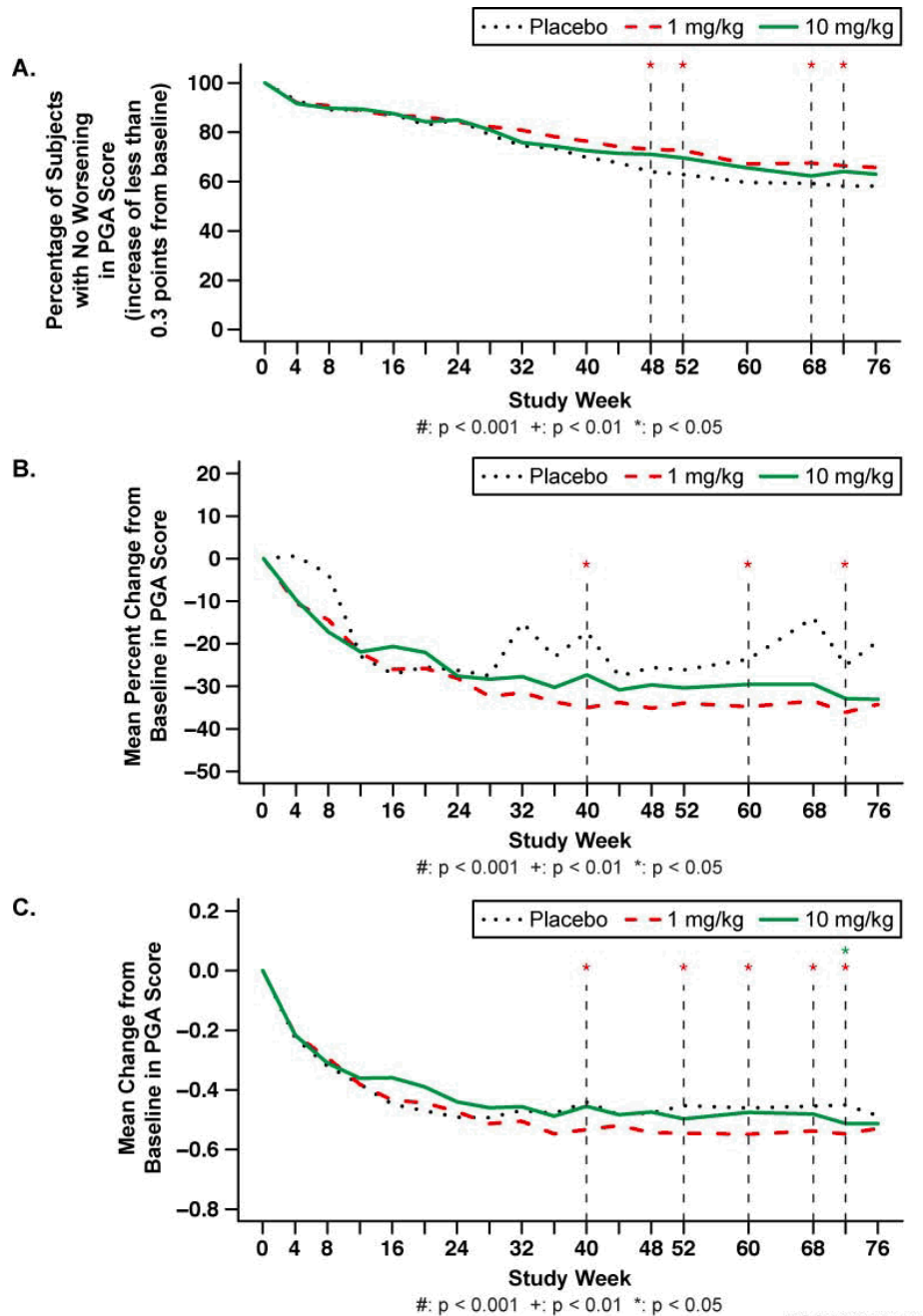


図 6 PGA が悪化していない被験者の割合、PGA スコアのベースラインからの平均変化率及び変化量の推移 (MITT 集団)

Data Source: BEL110751_CSR TE14.1_W76, TE14.3_W76, TE14.2_W76, Figure 7-12

A: ベースラインから PGA が悪化していない（スコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合

B: PGA スコアのベースラインからの平均変化率

C: PGA スコアのベースラインからの平均変化量

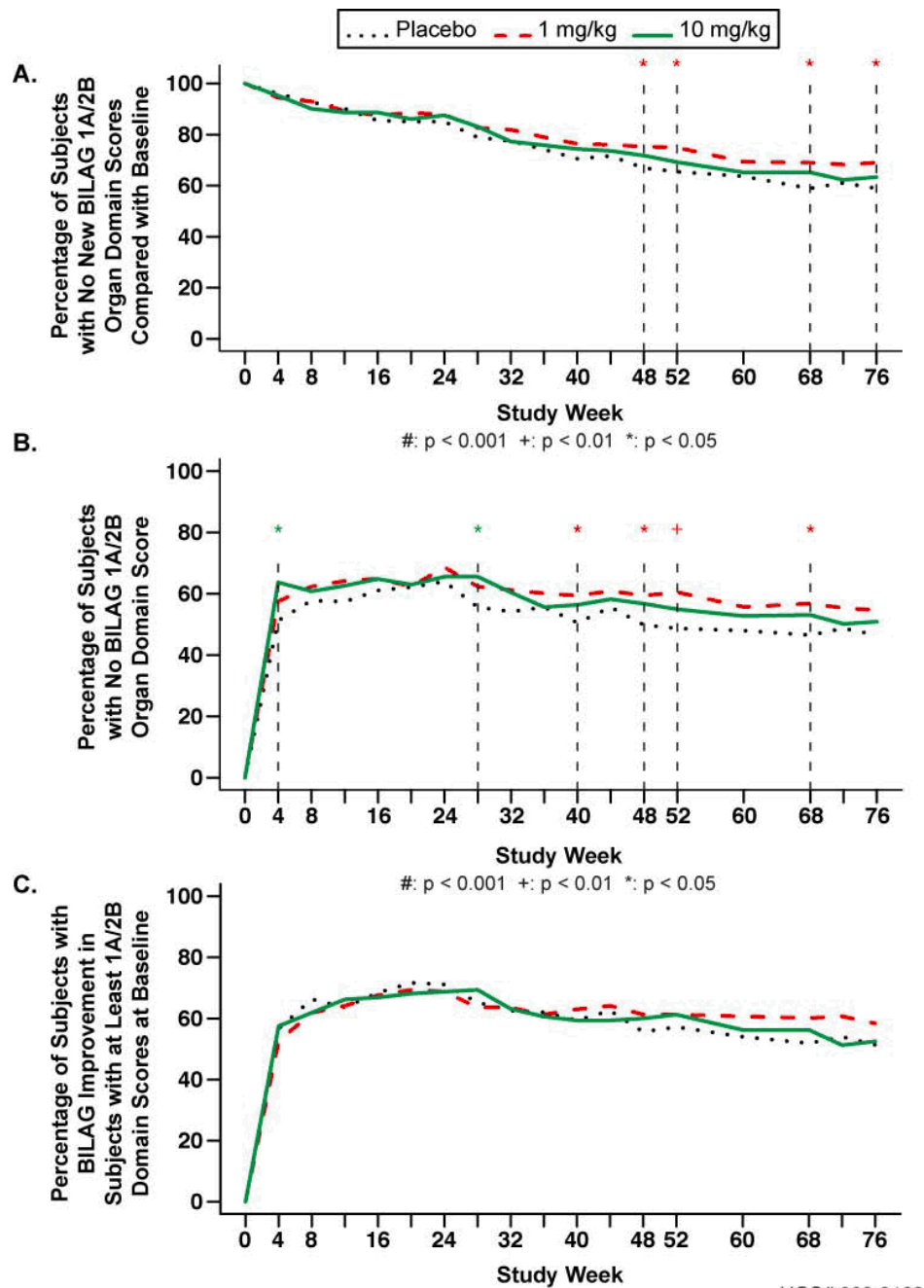
14.6. BILAG

疾患活動性

BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合、カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリー

一B の臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合、並びに BILAG レスポンダー率の推移を図 7 に示す。52 及び 76 週時に BILAG による評価でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合の詳細は、表 7 及び表 12 に記載した。

BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合がプラセボ群と比べて数値的に高かったのは、1 mg/kg 群では 28～76 週時、10 mg/kg 群では 48～76 週時であった。1 mg/kg 群でのみ、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が 48 週時 ($p=0.0274$)、52 週時 ($p=0.0132$)、68 週時 ($p=0.0115$)、76 週時 ($p=0.0123$) に示された。



HGS# 000-8123

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

Data Source: BEL110751_CSR TE9.1_W76, TE9.2_W76, TE9.3_W76, Figure 7-13

A: ベースラインからカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない被験者の割合

B: カテゴリーAの臓器系がない、かつカテゴリーBの臓器系が2つ以上ない被験者の割合

C: BILAG レスポンダー率。BILAG レスポンダーは、カテゴリーAからカテゴリーB、C又はDに改善したか、カテゴリーBからC又はDに改善した被験者のうち、ベースラインから各評価時点までにカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない被験者と定義した。

SLE flare

BILAG で定義した SLE flare（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上）の 52 週時の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 21%、10 mg/kg 群で 6%低下したが、統計学的に有意な差は認められなかった（1 mg/kg 群 $p=0.1335$ 、10 mg/kg 群 $p=0.7010$ ）。76 週時まででも同様の結果が認められた。

ベリムマブ投与による SLE flare の発現リスクの低下は、52 週間全体と比べて 24～52 週時の方が明確に示された。

24～52 週時の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 33%（24～76 週時では 31%）、10 mg/kg 群で 27%（24～76 週時では 24%）低下した。また、1 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が示された（ $p<0.05$ ）。

24～52 週時の SLE flare の発現リスクを、24 週時までの Flare で調整した解析の結果、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群は統計学的に有意な改善を示した（ $p<0.05$ ）。

Post-hoc 解析で、24～52 週時にカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上となるリスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 34%（24～76 週時では 30%）、10 mg/kg 群で 31%（24～76 週時では 27%）の低下を示した。しかし、いずれの群もプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。

14.7. ステロイド投与量

ステロイド投与量がベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者（プラセボ群 126 例、1 mg/kg 群 130 例、10 mg/kg 群 120 例）のうち、40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合を表 15 に示す。

40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ群（13%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 19%で $p=0.2081$ 、10 mg/kg 群 18%で $p=0.4253$ ）の方が数値的に高かった。なお、64～76 週時ではプラセボ群との差はやや増大（2～3%）した。

表 15 40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合（MITT 集団、ベースラインに 7.5 mg/日超の被験者）

	プラセボ群 N=126	1 mg/kg 群 N=130	10 mg/kg 群 N=120
ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者, n (%)	16 (12.7)	25 (19.2)	21 (17.5)
プラセボ群との差 (%)	-	6.53	4.80
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ¹	-	1.56 (0.78, 3.13)	1.34 (0.65, 2.74)
p 値 ¹	-	0.2081	0.4253

Data Source: BEL110751 CSR TE11.1_W76

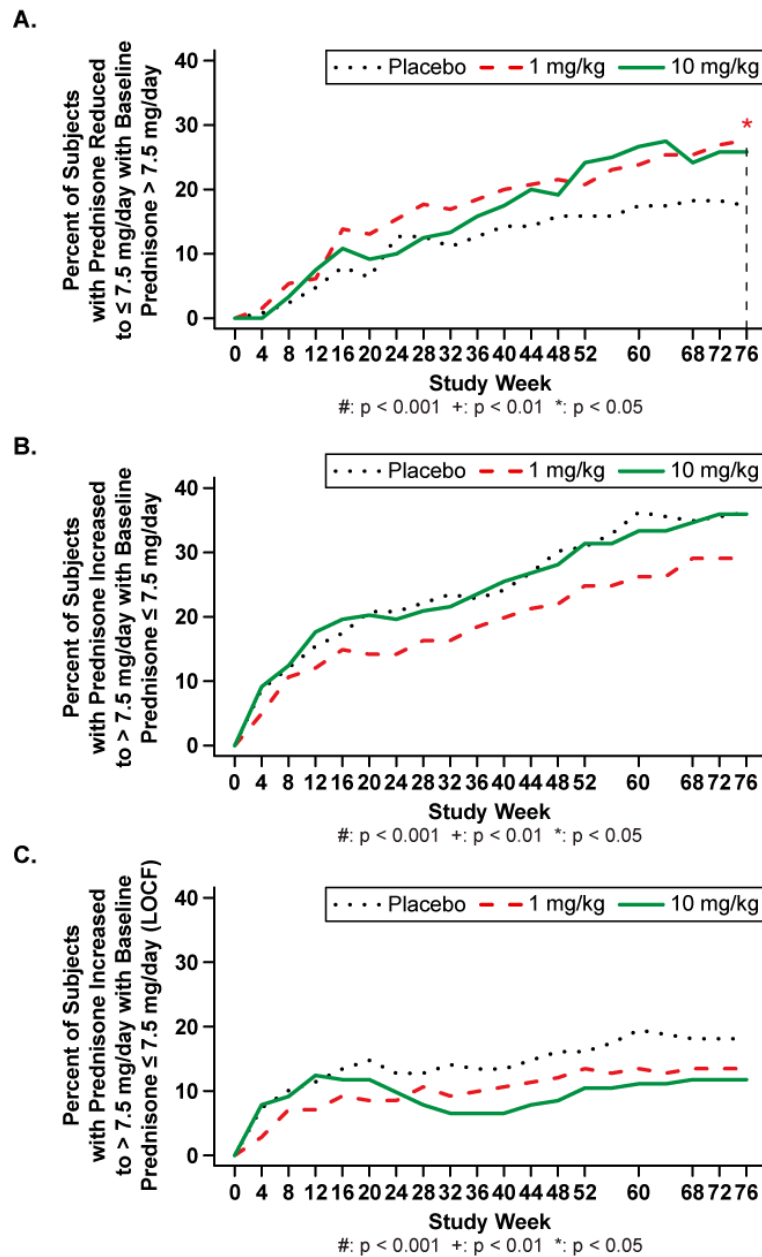
注：解析に用いた 1 日当たりのステロイド投与量は、40～52 週時の累積投与量を日数で割って算出した。

1. ベースラインのステロイド投与量及び層別因子を共変量とした、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移を図 8 に示す。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者を対象に、試験中止を Treatment failure として取り扱った解析を行った (図 8 の A)。ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合がプラセボ群と比べて数値的に高くなったのは、1 mg/kg 群では 16 週時 (1 mg/kg 群 14%、プラセボ群 7.9%)、10 mg/kg 群では 36 週時 (10 mg/kg 群 16%、プラセボ群 13%) であり、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が示されたのは 76 週時の 1 mg/kg 群であった。なお、ステロイドの減量が 52 又は 76 週時まで持続する可能性は、各群で同程度であった [52 及び 76 週時まで持続するステロイド減量の発現までの時間のハザード比は、1 mg/kg 群で 1.15 ($p=0.4813$) 及び 1.10 ($p=0.6325$)、10 mg/kg 群で 0.90 ($p=0.6340$) 及び 0.94 ($p=0.7451$)]。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者を対象に、試験中止を Treatment failure として取り扱った解析を行った (図 8 の B)。統計学的な有意差は認められなかったが、ステロイドを増量 (7.5 mg/日超) した被験者の割合はプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群の方がすべての評価時点で数値的に低かった。10 mg/kg 群ではプラセボ群との差は認められなかった。LOCF 解析 (Post-hoc 解析、図 8 の C) では、ステロイドを増量した被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が概ね 20 週から低くなった。また、1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方がステロイドを増量した被験者の割合は低かった。



HGS# 000-7991

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

Data Source: BEL110751_CSR TE12.6_W76, TE12.7.1_W76, TE12.7.2_W76, Figure 7-15

注: 解析に用いた 1 日当たりのステロイド投与量は、規定来院日の前 7 日間の累積投与量を 7 で割って算出した。

A. ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合 (ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者対象)。試験中止は Treatment failure として取り扱った。

B. ステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合 (ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者対象)。試験中止を Treatment failure として取り扱った解析

C. ステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合 (ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者対象)。LOCF 法

14.8. SLICC 障害指数

52 週時の SLICC 障害指数のスコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群 0.06 点、1 mg/kg 群 0.06 点 ($p=0.9130$)、10 mg/kg 群 0.04 点 ($p=0.3531$) であり、各群で同程度であった。76 週時でも同様の結果が示され、ベースラインからの平均変化量はプラセボ群 0.08 点、1 mg/kg 群 0.06 点 ($p=0.6207$)、10 mg/kg 群 0.06 点 ($p=0.5263$) であった。

14.9. 腎炎 Flare

腎炎 Flare を発現した被験者は少なく、52 週時でプラセボ群 3 例、1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 4 例、76 週時でプラセボ群 7 例、1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 5 例であった。このため、腎炎 Flare までの期間の中央値は算出不可能であった。最初の腎炎 Flare までの期間や最初の腎炎 Flare の期間の解析結果では、群間に差は認められなかった。

14.10. サブグループ解析

治療、サブグループを主効果、治療及びサブグループを交互作用としたロジスティック回帰分析を用いて、サブグループ間の治療効果の一貫性を評価した。サブグループ解析では、ベースラインの層別因子による調整は行わなかった。

事前に規定した主なサブグループを以下に示す。

- 国又は地域（北米 vs. 中米／南米 vs. 欧州）
南米の被験者は組み入れられなかったため、実際には米国／カナダ vs. 米州（米国／カナダを除く） vs. 西欧 vs. 東欧とした。
- ベースラインの補体 C4（基準範囲内／高値 vs. 低値）
- ベースラインの補体 C3（基準範囲内／高値 vs. 低値）
- ベースラインのステロイド投与量（7.5 mg/日以下 vs. 7.5 mg/日超）
- ベースラインの抗 dsDNA 抗体価（30 IU/mL 未満 vs. 30 IU/mL 以上）
- ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）：層別因子
- 人種（AIA vs. その他）：層別因子
- ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）：層別因子

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比を、サブグループ別に図 9 及び表 16 に示す。

主要評価項目の結果は全体集団と各サブグループで概ね同様であり、ほとんどのサブグループの 95%信頼区間は全体集団のオッズ比を含んでいた。

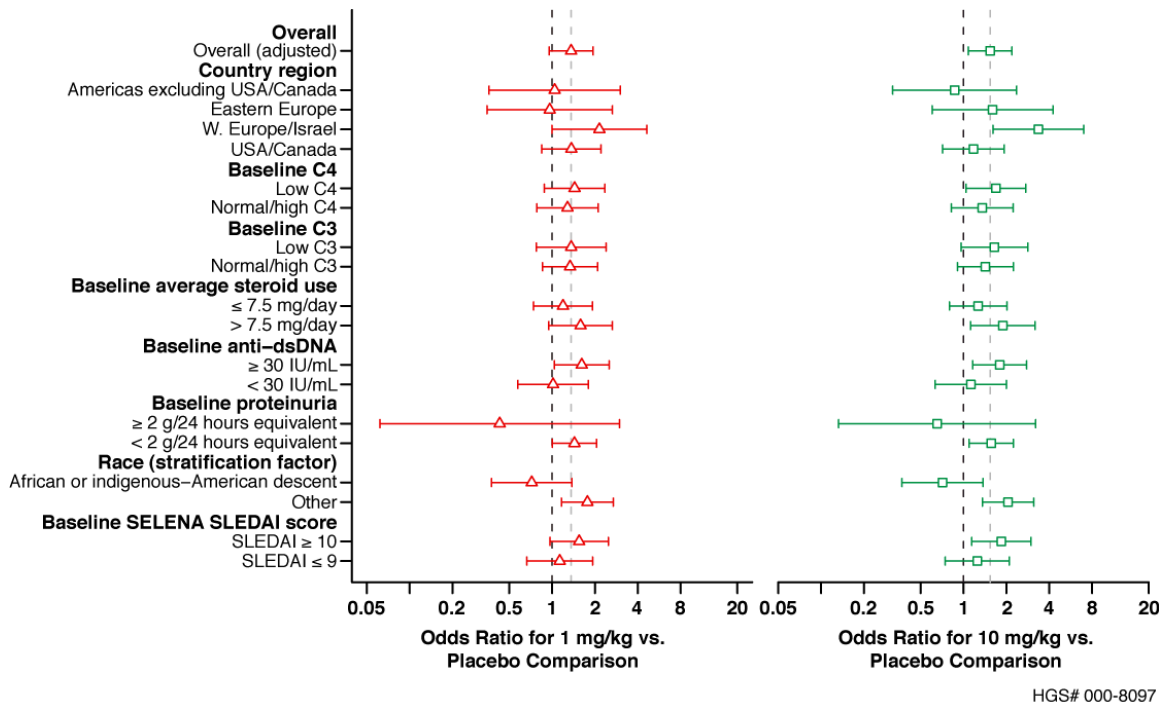


図 9 サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比 (MITT 集団)

Data Source: BEL110751 CSR Figure 7-1

注：マーク及び水平線は、プラセボ群に対するベリムマブ群のオッズ比及び 95%信頼区間を示す。薄グレーの垂直破線は全体集団のオッズ比を示し、サブグループの 95%信頼区間が全体集団のオッズ比を含む場合は、そのサブグループと全体集団で差はないことを示す。濃グレーの垂直破線はオッズ比 1 (ベリムマブ群とプラセボ群で同等) を示し、その右側がプラセボ群よりベリムマブ群の方が高い効果、左側がベリムマブ群よりプラセボ群の方が高い効果であることを示す。

ただし、層別因子の 1 つである人種別のサブグループ解析 (AIA vs. その他) では、52 週時の治療効果 (プラセボ群 vs. ベリムマブの各用量群) に対し有意な交互作用が示された。この作用は、1 及び 10 mg/kg 群の人種のサブグループ別の SRI レスポンダー率は同程度 (40 ~ 44%) であることから、プラセボ群での異なるレスポンダー率 (AIA 49%、その他 28%) の影響と考えられた。また、AIA の約半数を占める黒人の被験者集団での 52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ群 39%、1 mg/kg 群 30%、10 mg/kg 群 33%に対し、黒人以外の被験者集団ではプラセボ群 33%、1 mg/kg 群 42%、10 mg/kg 群 45%であった。

また、52 週時の SRI レスポンダー率における 10 mg/kg 群とプラセボ群との差に、地域差のある傾向が示された。西欧/イスラエル (10 mg/kg 群とプラセボ群との差 27%) と比較して、米州 (米国/カナダを除く) (-3.5%) 及び米国/カナダ (3.5%) ではプラセボ群との差が小さかった。1 mg/kg 群では、全体集団と欧州の被験者集団の SRI レスポンダー率は同様であった。米州 (米国/カナダを除く) では、プラセボ群の SRI レスポンダー率が高くベリムマブの治療効果は検出できなかった。

上記の治療効果に対する人種 (AIA vs. その他) の有意な交互作用、黒人の被験者集団で認められたプラセボ群よりベリムマブの各用量群の方が低い SRI レスポンダー率、及び 10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率に地域差のある傾向は、いずれも 76 週時まで持続した。

AIA、米国/カナダ、黒人の被験者集団のベースラインの疾患特性に不均衡が認められており、ベリムマブの各用量群 (特に 10 mg/kg 群) とプラセボ群との SRI レスポンダー率の

比較に影響を及ぼした可能性がある。また、理由は不明だが、AIA のうちアラスカ先住民又はアメリカ先住民のプラセボ群での SRI レスポンダー率も高かった。被験者数が少ないため、特に AIA 及び黒人の被験者集団の結果は慎重に解釈する必要がある。

表 16 サブグループ別の 52 週時の主要評価項目 (MITT 集団)

SRI レスポンダー, n/N (%)	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
全体集団, n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
地域			
米国／カナダ	45/145 (31.0)	59/155 (38.1)	47/136 (34.6)
西欧／イスラエル	15/64 (23.4)	25/63 (39.7)	38/75 (50.7)
東欧	15/36 (41.7)	11/27 (40.7)	16/30 (53.3)
米州 (米国／カナダを除く)	17/30 (56.7)	15/26 (57.7)	17/32 (53.1)
交互作用の p 値 ¹	-	0.5666	0.0816
ベースラインの C3			
基準範囲内／高値	56/159 (35.2)	72/171 (42.1)	69/158 (43.7)
低値	36/116 (31.0)	38/100 (38.0)	49/115 (42.6)
交互作用の p 値 ¹	-	0.9609	0.6850
ベースラインの C4			
基準範囲内／高値	48/132 (36.4)	55/130 (42.3)	55/126 (43.7)
低値	44/143 (30.8)	55/141 (39.0)	63/147 (42.9)
交互作用の p 値 ¹	-	0.7481	0.5368
ベースラインのステロイド投与量 ²			
7.5 mg/日以下	53/149 (35.6)	56/141 (39.7)	63/153 (41.2)
7.5 mg/日超	39/126 (31.0)	54/130 (41.5)	55/120 (45.8)
交互作用の p 値 ¹	-	0.4271	0.2642
ベースラインの抗 dsDNA 抗体価			
30 IU/mL 未満	38/101 (37.6)	38/100 (38.0)	38/94 (40.4)
30 IU/mL 以上	54/174 (31.0)	72/171 (42.1)	80/179 (44.7)
交互作用の p 値 ¹	-	0.2074	0.2045
ベースラインの尿蛋白 (層別因子)			
2 g/24 hr 未満又は同等	85/264 (32.2)	107/264 (40.5)	110/258 (42.6)
2 g/24 hr 以上又は同等	7/11 (63.6)	3/7 (42.9)	8/15 (53.3)
交互作用の p 値 ¹	-	0.2290	0.2941
人種 (層別因子)			
AIA	36/74 (48.6)	30/74 (40.5)	29/72 (40.3)
その他	56/201 (27.9)	80/197 (40.6)	89/201 (44.3)
交互作用の p 値 ¹	-	0.0227	0.0074
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (層別因子)			
9 点以下	38/135 (28.1)	39/127 (30.7)	45/137 (32.8)
10 点以上	54/140 (38.6)	71/144 (49.3)	73/136 (53.7)
交互作用の p 値 ¹	-	0.3860	0.2772

Data Source: BEL110751 CSR TE1.1_W76, TE1.16_W76, TE1.15_W76, TE1.14_W76, TE1.13_W76, TE1.12_W76, TE1.11_W76, TE1.10_W76, TE1.9_W76

1. ロジスティック回帰分析

2. Day 0 以前の 7 日間における 1 日当たりの平均投与量とした。

15. 患者報告アウトカムの結果

15.1. SF-36

身体的健康サマリー

24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化量を表 17 に示す。24 週時の SF-36 の身体的健康サマリーのベースラインからのスコアの変化量では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群はいずれも統計学的に有意な改善は認められなかった。しかし、48 及び 52 週時には 1 mg/kg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された (図 10)。

**表 17 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアの
ベースラインからの変化量 (LOCF 解析、MITT 集団)**

		プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
n		274	270	269
ベースライン のスコア	平均値 (SE), 点	36.51 (0.59)	36.73 (0.59)	36.29 (0.59)
24 週時の 変化量	平均値 (SE), 点	3.35 (0.51)	3.78 (0.46)	3.21 (0.43)
	中央値 (範囲), 点	2.95 (-27.48, 26.62)	3.21 (-20.75, 29.05)	2.66 (-23.57, 25.49)
	最小 2 乗平均値 (SE) ¹ , 点	5.62 (0.74)	6.17 (0.75)	5.35 (0.72)
	プラセボ群との差 (95% CI) ¹ , 点	-	0.54 (-0.66, 1.75)	-0.27 (-1.48, 0.93)
	p 値 ¹	-	0.3762	0.6583

Data Source: BEL110751 CSR TE18.1_W76, TE19.1_W76

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの身体的健康サマリースコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

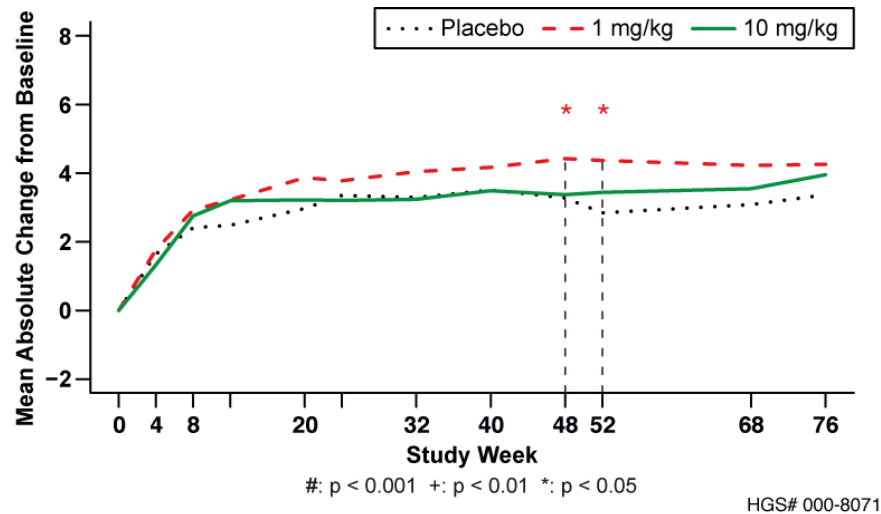


**図 10 SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量の推移
(LOCF 解析、MITT 集団)**

Data Source: BEL110751 CSR TE19.1_W76, Figure 8-1

健康全般についての1年間の変化

SF-36 の健康全般についての1年間の変化を表 18 に示す。SF-36 の健康全般についての1年間の変化は、被験者自身が5段階（1年前よりはるかに良い／やや良い／ほぼ同じ／良くない／はるかに悪い）で評価した。52 及び 76 週時に健康全般についての1年間の変化で改善（はるかに良い／やや良い）を示した被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が数値的に高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 18 SF-36 の健康全般についての1年間の変化（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273
52 週時に改善した被験者 ¹ , n (%)	114 (41.5)	128 (47.2)	124 (45.4)
プラセボ群との差, %	-	5.78	3.97
p 値 ²	-	0.1842	0.4450
76 週時に改善した被験者 ¹ , n (%)	105 (38.2)	113 (41.7)	113 (41.4)
プラセボ群との差, %	-	3.52	3.21
p 値 ²	-	0.4264	0.5593

Data Source: BEL110751_CSR TE19.20_W76, TE19.20.1_W76

1. 「やや良い」又は「はるかに良い」を改善とした。

2. ベースラインの身体的健康サマリースコアと層別因子を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

疾患活動性の改善と QOL の改善との関係

SLE の疾患活動性の改善別に、身体的健康サマリースコア及び健康全般についての1年間の変化を評価した。その結果、SLE の疾患活動性がいずれの評価項目（SRI レスポンス、SLE flare、PGA 等）でも改善又は悪化していない被験者集団では、改善していない又は悪化した被験者集団と比べて、SF-36 の身体的健康サマリースコア及び健康全般についての1年間の変化の結果は良好であった。

SRI レスポンダー（主要評価項目）を対象とした解析では、プラセボ群とベリムマブの各用量群の間に身体的健康サマリースコアの平均変化量の差は認められなかった。

下位尺度及び精神的健康サマリー

SF-36 の下位尺度のベースラインからの平均変化量を図 11（身体的健康スコア）及び図 12（精神的健康スコア、サマリーを含む）に示す。52 及び／又は 76 週時にプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で統計学的に有意なスコア改善が示されたのは、52 及び 76 週時が活力及び体の痛み、精神的健康サマリー、52 週時のみが日常役割機能（身体）、社会生活機能、全体的健康感であった。心の健康、日常役割機能（精神）及び身体機能のスコアもプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群の方が数値的に高かったが、統計学的有意差は認められなかった。

10 mg/kg 群では、52 及び 76 週時に体の痛み、身体機能、活力、社会生活機能、全体的健康感、精神的健康サマリーのスコアがプラセボ群と比べて数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

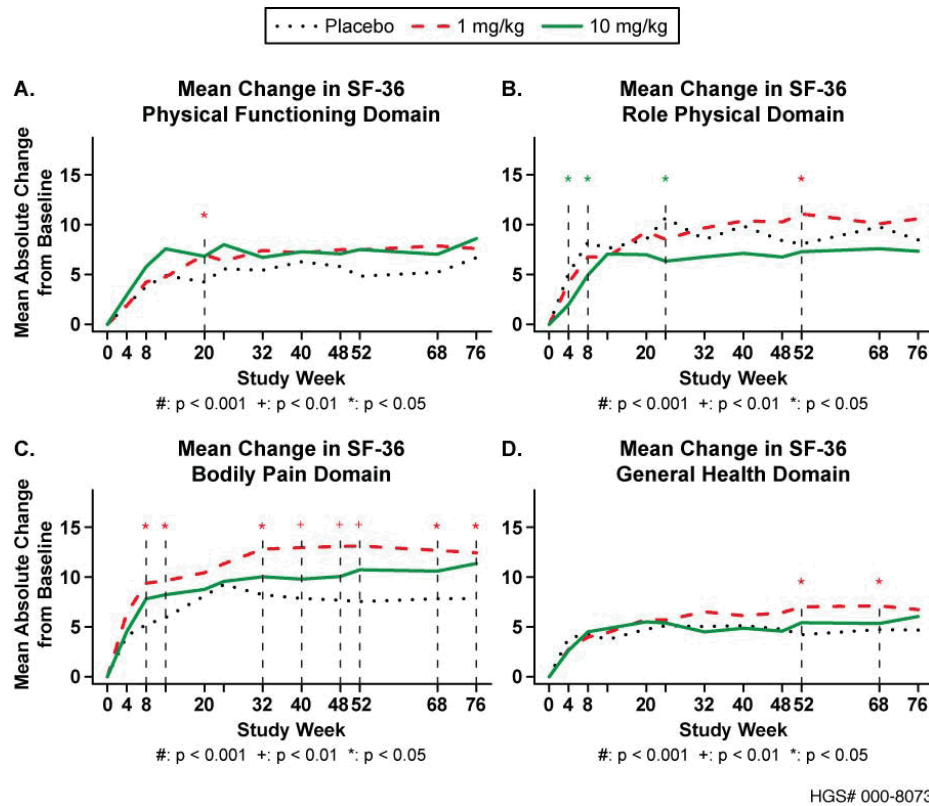


図 11 SF-36 の身体的健康の下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF 解析、MITT 集団)

Data Source: BEL110751 CSR TE19.27_W76~TE19.30_W76, Figure 8-3
 A.身体機能、B.日常役割機能（身体）、C.体の痛み、D.全体的健康感

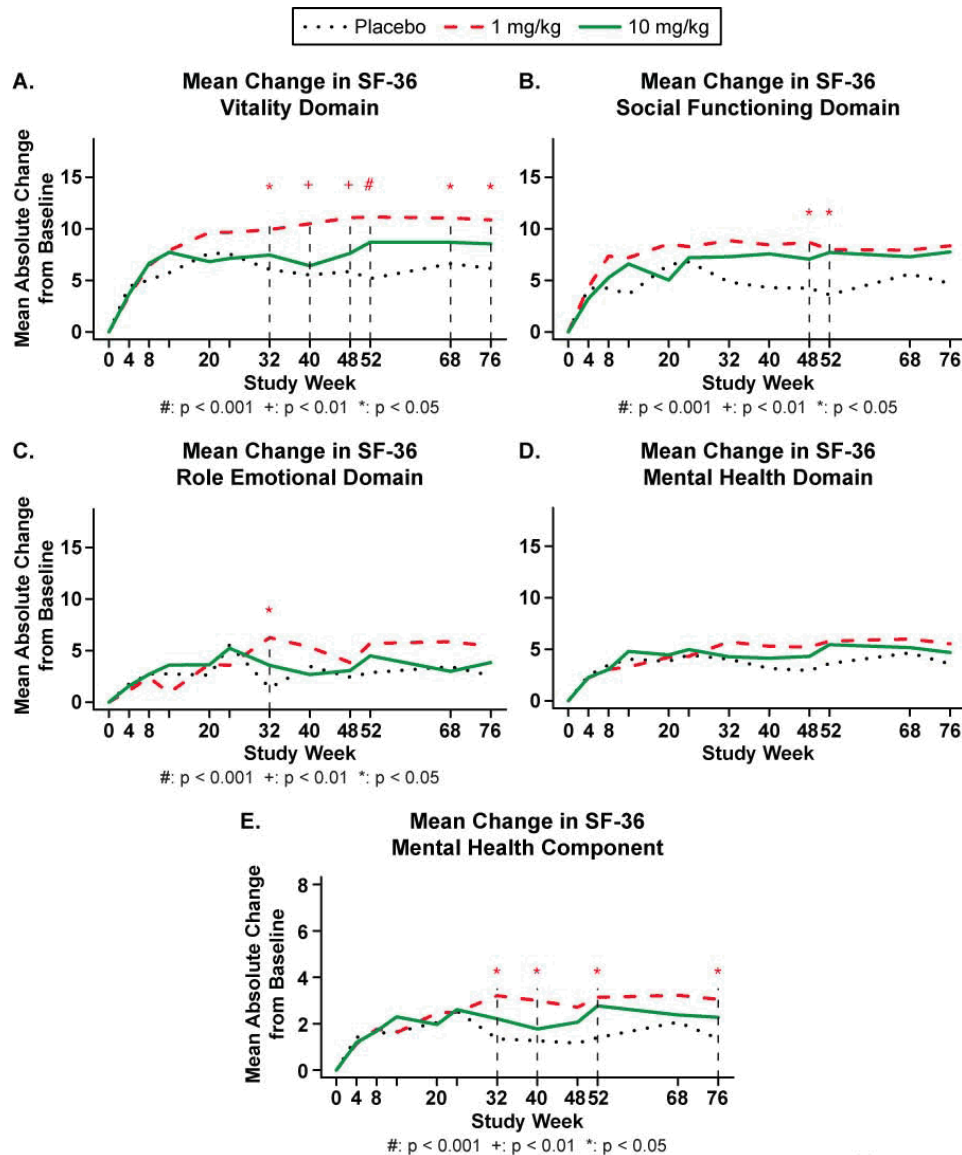


図 12 SF-36 の精神的健康の下位尺度及びサマリースコアの
ベースラインからの平均変化量 (LOCF 解析、MITT 集団)

Data Source: BEL110751_CSR TE19.31_W76-T19.35_W76, Figure 8-4

A. 活力、B. 社会生活機能、C. 日常役割機能 (精神)、D. 心の健康、E. 精神的健康サマリー

15.2. FACIT-F

FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量を図 13 に示す。FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、1 mg/kg 群では 8~12 週時までに疲労の速やかな改善が示され、試験期間を通して持続した。また、12、32、48、52 及び 76 週時にはプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。

10 mg/kg 群でも同様の反応曲線が示されたが、1 mg/kg 群と比べて改善は小さく、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。

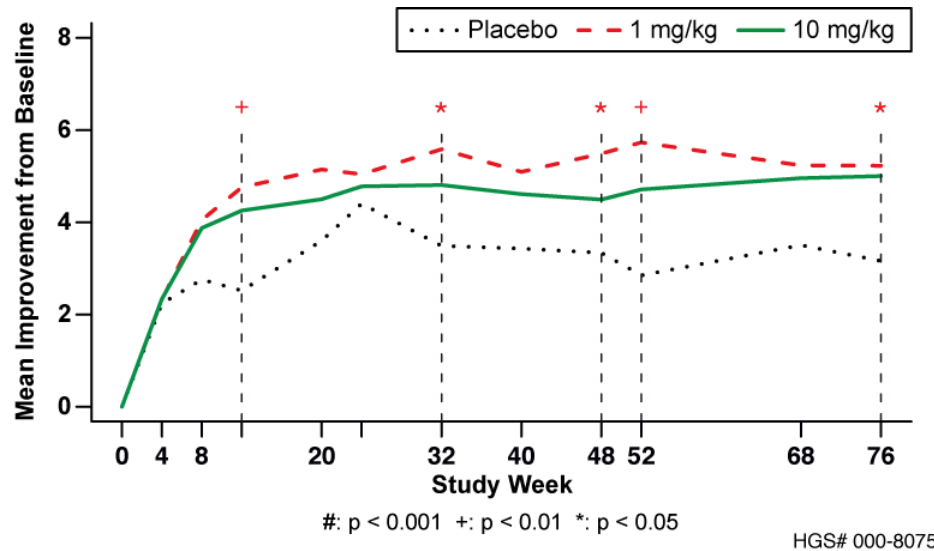


図 13 FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF 解析、MITT 集団)

Data Source: BEL110751 CSR TE20.1_W76, Figure 8-5

15.3. EQ-5D、職場生産性及び緊急受診回数

EQ-5D

EQ-5D スコアのベースラインからの平均変化量を図 14 に示す。視覚的評価スコアでは、52 週時にプラセボ群と比べて 1 mg/kg 群での統計学的に有意な改善が示された。効用値では、ベリムマブの各用量群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

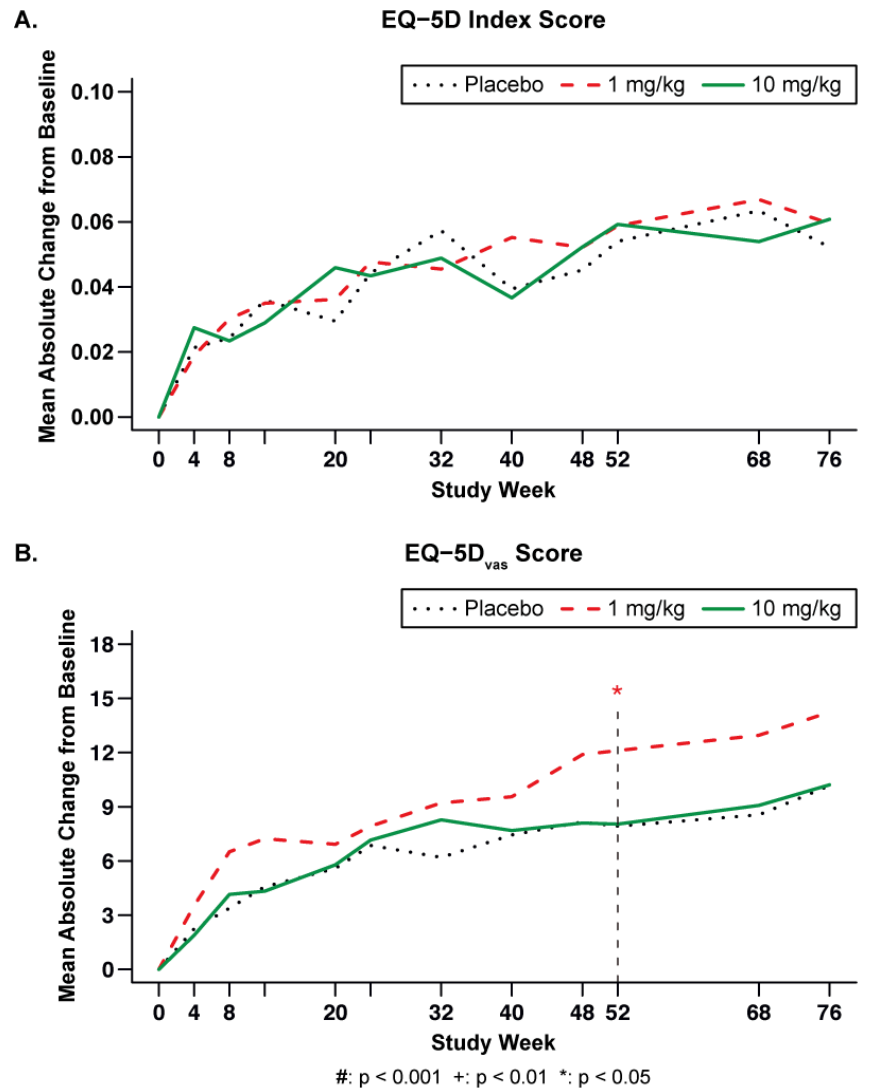


図 14 EQ-5D スコアのベースラインからの平均変化量 (MITT 集団)

Data Source: BEL110751_CSR TE21.1_W76, TE21.7_W76, Figure 8-6

A. 効用値、B. 視覚的評価スコア

職場生産性及び緊急受診回数

職場生産性及び緊急受診回数では、プラセボ群とベリムマブ各用量群との間に明らかな差は認められなかった。

16. バイオマーカーの結果

16.1. 免疫グロブリン

IgG

IgG 値の推移を図 15 に示す。IgG 値のベースラインからの変化率（中央値）及び変化量（平均値）は、8 週時にはプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意に減少し 76 週時まで持続した（いずれの時点も $p < 0.0001$ ）。また、IgG 値がベースラインに高

値だったが 76 週時に基準値又は低値に変化した被験者の割合は、プラセボ群（15%）と比べてベリムマブの各用量群（53～59%）で高かった。

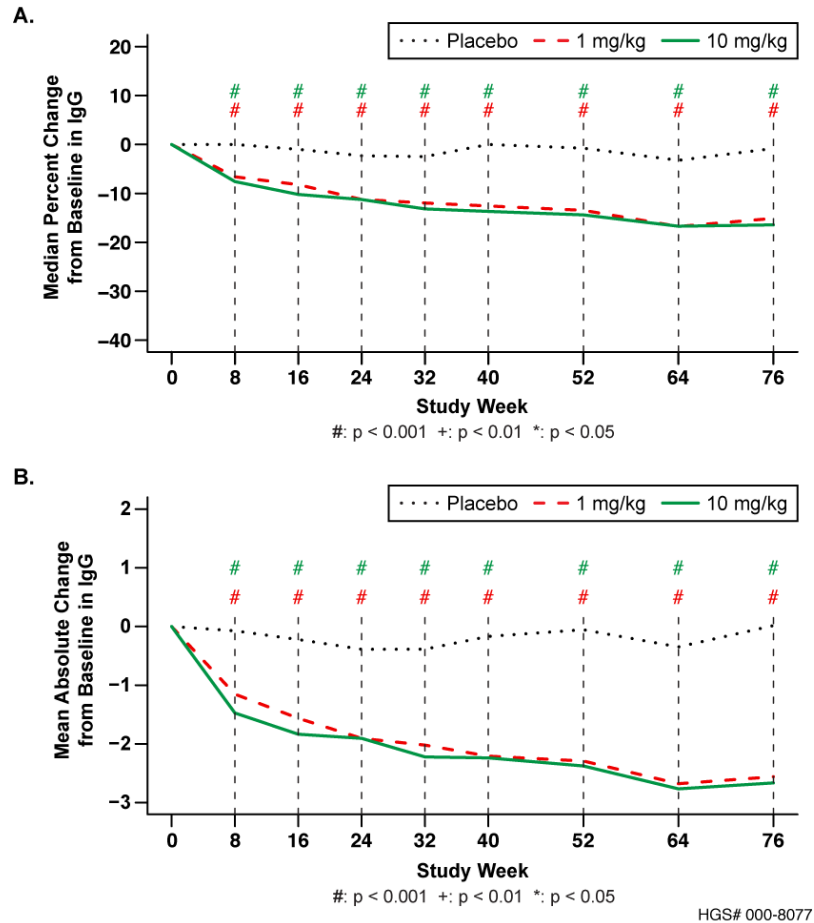


図 15 IgG 値の推移 (MITT 集団)

Data Source: BEL110751_CSR TE23.1_W76, TE23.4_W76, Figure 9-1

A. IgG 値のベースラインからの変化率（中央値、%）、B. IgG 値のベースラインからの変化量（平均値、g/L）

IgA 及び IgM

IgA 及び IgM 値のベースラインからの変化率（中央値）及び変化量（平均値）でも、8～76 週時にプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な減少が示された（いずれの時点も $p < 0.0001$ ）。

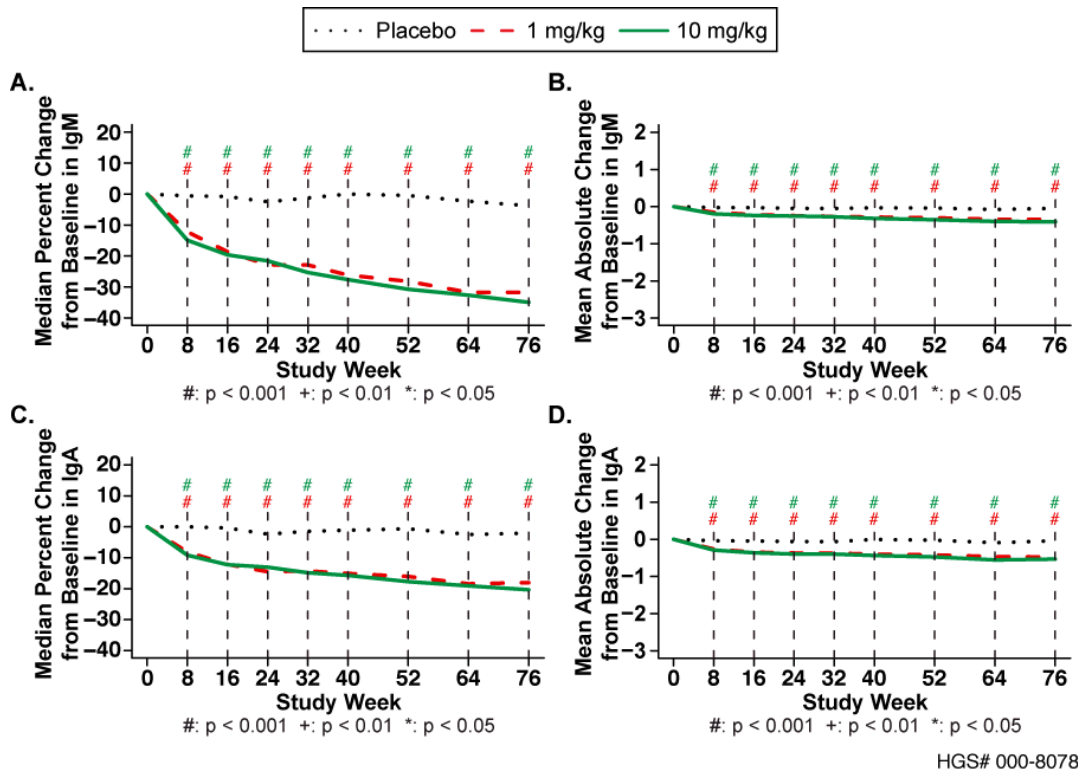


図 16 IgM 及び IgA 値の推移

Data Source: BEL110751_CSR TE23.2_W76, TE23.3_W76, TE23.5_W76, TE23.6_W76, Figure 9-2

A. IgM 値のベースラインからの変化率（中央値、%）、B. IgM 値のベースラインからの変化量（平均値、g/L）、
C. IgA 値のベースラインからの変化率（中央値、%）、D. IgA 値のベースラインからの変化量（平均値、g/L）

16.2. 自己抗体

抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者を対象にした、抗 dsDNA 抗体価の推移を図 17 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者では、明らかな抗体価の低下が 8 週時までに示され 76 週時まで持続した。76 週時の抗体価のベースラインからの減少率（中央値）は、プラセボ群（0%）と比べて 1 mg/kg 群（34%）及び 10 mg/kg 群（33%）の方が高く、統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ ）。

なお、ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であったが 76 週時に陰性に転じた被験者の割合は、プラセボ群（9.8%）と比べて 1 mg/kg 群（25%）及び 10 mg/kg 群（19%）の方が高く、統計学的に有意な差が示された（1 mg/kg 群 $p = 0.0021$ 、10 mg/kg 群 $p = 0.0421$ ）。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陰性（抗体価 30 IU/mL 未満）であったが 76 週時に陽性に転じた被験者の割合はプラセボ群（9.5%）と比べて 1 mg/kg 群（2.6%）及び 10 mg/kg 群（2.9%）の方が低かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

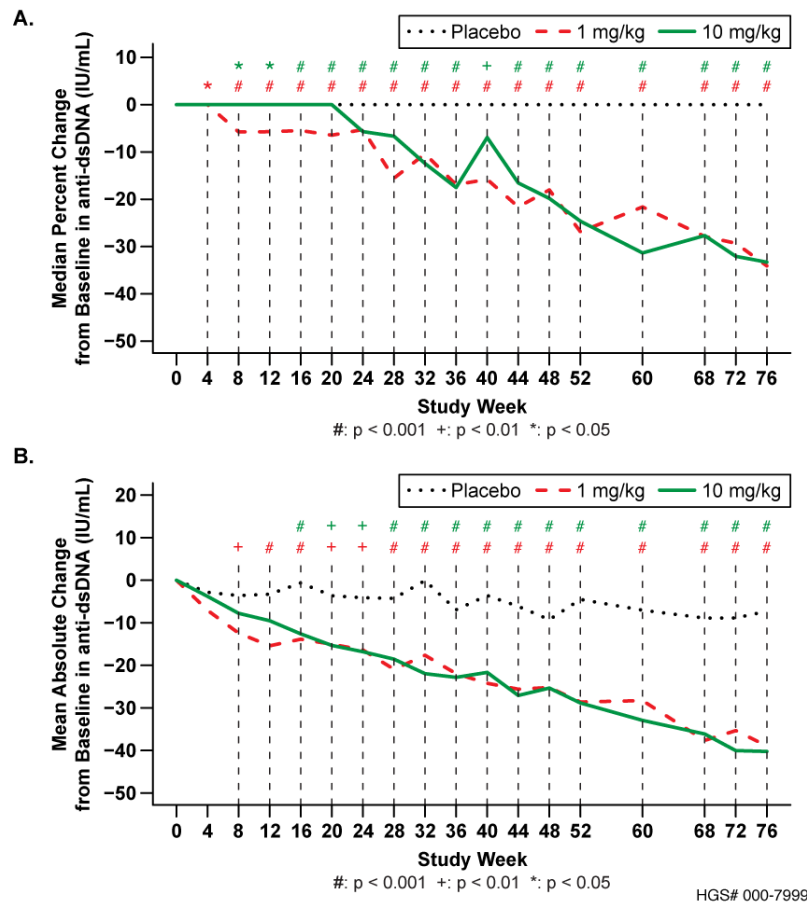


図 17 抗 dsDNA 抗体価の推移 (MITT 集団のうちベースラインに陽性の被験者)

Data Source: BEL110751 CSR TE24.6_W76, TE24.8_W76, Figure 9-3

A. 抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率 (中央値、%)。抗 dsDNA 抗体の変化率の分布の検定には、Wilcoxon 検定を用いた。

B. 抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化量 (平均値、IU/mL)

ANA

ベースラインに ANA 陽性 (抗体価 80 倍以上) であったが 76 週時に陰性 (抗体価 80 倍未満) に転じた被験者の割合はプラセボ群 2.4%、1 mg/kg 群 2.7%、10 mg/kg 群 6.6%であり、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。同様に、ベースラインに ANA 陰性であったが 76 週時に陽性に転じた被験者の割合はプラセボ群 69%、1 mg/kg 群 64%、10 mg/kg 群 71%であり、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。

抗 Sm 抗体、aCL 抗体、抗リボソーム P 抗体

ベースラインに抗 Sm 抗体、aCL 抗体 (IgG、IgM、IgA) 及び抗リボソーム P 抗体が陽性であった被験者を対象にした評価では、76 週時の抗体価の低下率 (中央値) 及び陰性になった被験者の割合がプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった (ただし、aCL-IgM の低下率では 1 mg/kg 群のみ)。52 週時にも同様の傾向が認められた。このうち、抗 Sm 抗体が陽性から陰性になった被験者の割合はプラセボ群 (17.0%) と比べて 10 mg/kg 群 (37.2%) の方が統計学的に有意に高かったが ($p=0.0296$)、他の自己抗体では統計学的有意差は認められなかった。

16.3. 補体（C3 及び C4）

ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であった被験者での、補体の変化率及び変化量の推移を図 18 に示す。ベースラインに補体が低値（C3 が 900 mg/L 未満、C4 が 16 mg/dL 未満）であった被験者では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が補体の上昇幅は大きかった。補体は 8 週時までに上昇し、76 週時の治療期間を通じて持続した。また、1 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群の方が補体の上昇幅は大きかった。ベースラインに補体が低値であったが 76 週時までに基準値／高値（C3 が 900 mg/L 以上、C4 が 16 mg/dL 以上）になった被験者の割合は、プラセボ群（C3 が 19%、C4 が 18%）と比べて 1 mg/kg 群（C3 が 27%、C4 が 37%）及び 10 mg/kg 群（C3 が 51%、C4 が 51%）の方が高かった。

同様に、ベースラインの補体が基準値／高値だが 76 週時に低値になった被験者の割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が低く、C4（プラセボ群 16%、1 mg/kg 群 3.9%、10 mg/kg 群 5.7%）では統計学的に有意な差が認められた（1 mg/kg 群 $p=0.0030$ 、10 mg/kg 群 $p=0.0219$ ）。

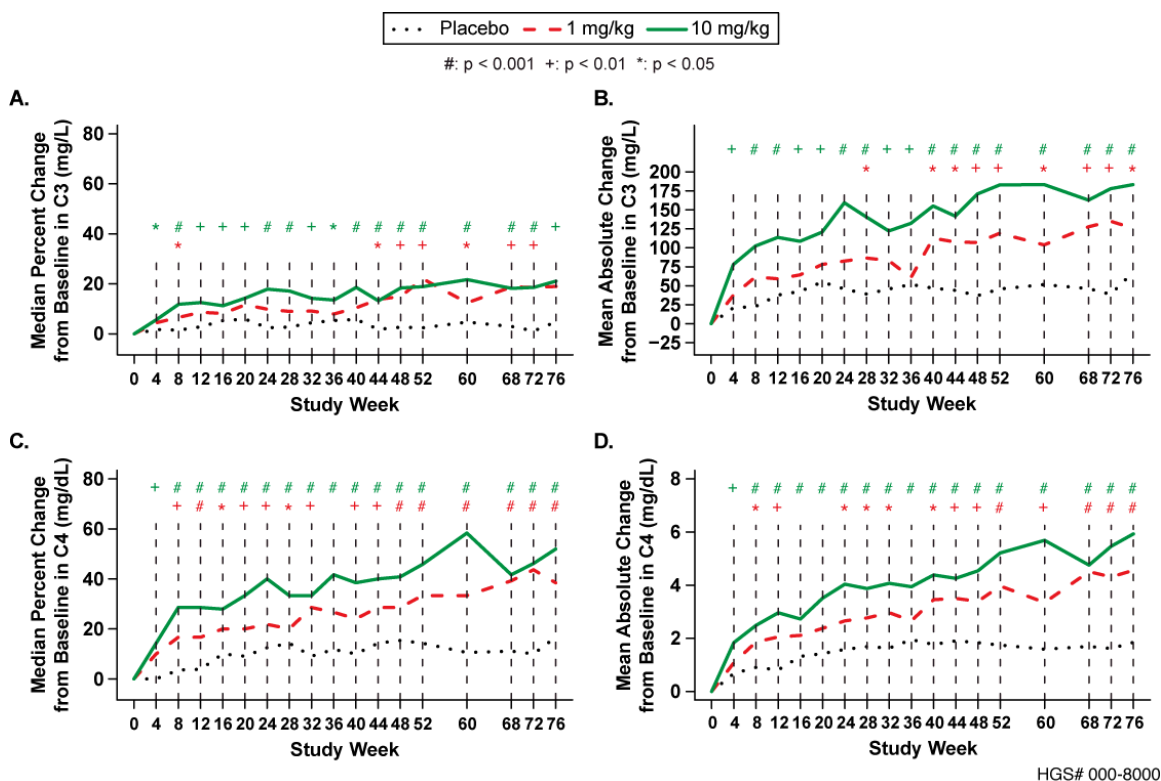


図 18 補体（C3 及び C4）の変化率及び変化量の推移（MITT 集団のうちベースラインに低値の被験者）

Data Source: BEL110751_CSR_TE26.4_W76, TE26.6_W76, TE26.8_W76, TE26.10_W76, Figure 9-4

A. C3 のベースラインからの変化率（中央値、%）、B. C3 のベースラインからの変化量（平均値、mg/L）

C. C4 のベースラインからの変化率（中央値、%）、D. C4 のベースラインからの変化量（平均値、mg/dL）

16.4. B 細胞及び T 細胞サブセット

76 週時にベリムマブの各用量群は、プラセボ群と比べて B 細胞サブセット (CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化、形質細胞様細胞、形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセット) の減少を示した。10 mg/kg 群では、8 週時に SLE サブセットと同様にナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞及び短寿命形質細胞の減少が認められた。形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセットのベースラインからの減少率 (中央値) がプラセボ群と比べて統計学的に有意な差を示したのは 10 mg/kg 群のみであり、用量依存性が見られた。メモリー B 細胞は、初期に増加した後に緩やかにベースラインのレベルまで減少した。76 週時にベリムマブの各用量群で T 細胞は減少ではなく増加を示したが、CD4/CD8 比にはプラセボ群とベリムマブの各用量群に差は認められなかった。

17. 安全性の結果

17.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 19 に示す。52 週の治験薬の投与回数 (最終投与は 48 週時、規定投与回数 15 回) は、いずれの投与群でも 1~15 回の範囲内であり、全体で平均 13 回であった。治験薬の投与を 11~15 回受けた被験者の割合は、プラセボ群で 77%、1 mg/kg 群で 83%、10 mg/kg 群で 81%であった。

76 週の治験薬の投与回数 (規定回数は 20 回、最終投与 72 週時) の平均値は、プラセボ群で 16 回、1 mg/kg 群で 17 回、10 mg/kg 群で 16 回であった。治験薬の投与を 16~21 回受けた被験者の割合は、プラセボ群で 69%、1 mg/kg 群で 76%、10 mg/kg 群で 72%であった。76 週時又は試験終了時点に誤って治験薬の 21 回目の投与を受けた被験者が 2 例 (1 mg/kg 群 1 例、10 mg/kg 群 1 例) 認められた。

表 19 治験薬の曝露状況（MITT 集団）

	52 週					76 週				
	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 ¹	プラセボ群 N=275	1 mg/kg 群 N=271	10 mg/kg 群 N=273	合計 N=819	p 値 ¹
曝露期間（日） ²										
n	275	271	273	819	0.3905	275	271	273	819	0.2984
平均値（SD）	334.81 (108.19)	347.05 (99.85)	340.30 (104.80)	340.69 (104.35)		430.86 (165.24)	452.03 (152.24)	440.38 (159.66)	441.04 (159.21)	
中央値（範囲）	392.0 (28, 415)	392.0 (28, 412)	392.0 (28, 422)	392.0 (28, 422)		532.0 (28, 564)	532.0 (28, 555)	532.0 (28, 568)	532.0 (28, 568)	
投与回数（回） ³										
n	275	271	273	819	0.3019	275	271	273	819	0.2549
平均値（SD）	12.53 (3.89)	13.03 (3.63)	12.72 (3.78)	12.76 (3.77)		15.86 (5.86)	16.66 (5.45)	16.18 (5.69)	16.23 (5.67)	
中央値（範囲）	15.0 (1, 15)	15.0 (1, 15)	15.0 (1, 15)	15.0 (1, 15)		19.0 (1, 20)	20.0 (1, 21)	19.0 (1, 21)	19.0 (1, 21)	
投与回数, n (%) ³										
1～5 回	25 (9.1)	22 (8.1)	21 (7.7)	68 (8.3)	0.2804	25 (9.1)	22 (8.1)	21 (7.7)	68 (8.3)	0.4482
6～10 回	39 (14.2)	23 (8.5)	32 (11.7)	94 (11.5)		39 (14.2)	23 (8.5)	32 (11.7)	94 (11.5)	
11～15 回	211 (76.7)	226 (83.4)	220 (80.6)	657 (80.2)		22 (8.0)	19 (7.0)	23 (8.4)	64 (7.8)	
16～21 回	-	-	-	-	-	189 (68.7)	207 (76.4)	197 (72.2)	593 (72.4)	

Data Source: BEL110751 CSR T3.1_W76, T3.2_W76

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。
2. 曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。
3. 被験者 IL007-001（1 mg/kg 群）及び被験者 IT009-001（10 mg/kg 群）は、76 週時に誤って治験薬の 21 回目の投与を受けた（治験実施計画書では最終投与は 72 週時）。

薬物動態解析の結果、プラセボ群で検出可能なベリムマブ濃度が1検体以上確認された被験者が17例認められた。誤ってベリムマブの投与を1回以上受けた、又はPK検体の採血管のラベル貼付ミスの可能性が考えられた。SLE患者の2～5%が有するとされている内因性の抗BLys抗体を、薬物動態の測定で検出した可能性も考えられた。この17例の安全性は、17.10.で検討した。

17.2. 有害事象

有害事象の概略を表20に示す。また、いずれかの群で2%以上に発現した有害事象を付録表1-1（52週）及び付録表1-2（76週）、すべての有害事象を付録表2-1（52週）及び付録表2-2（76週）に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

有害事象の全体の発現割合は、52週に92%及び76週に93%であり、3群で同様であった。有害事象の種類別（治験薬との因果関係、重症度、重篤度、治験薬の投与中断又は投与中止）でも、プラセボ群とベリムマブの各用量群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 20 有害事象の概略：（MITT 集団）

	52 週					76 週				
	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 ¹ (1 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	p 値 ¹ (10 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 ¹ (1 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	p 値 ¹ (10 mg/kg 群 vs. プラセボ群)
有害事象発現例数	251 (91.3)	251 (92.6)	251 (91.9)	0.5628	0.7777	253 (92.0)	253 (93.4)	253 (92.7)	0.5423	0.7668
治験薬との因果関係がある有害事象 ²	120 (43.6)	116 (42.8)	101 (37.0)	0.8445	0.1130	123 (44.7)	120 (44.3)	104 (38.1)	0.9163	0.1149
重篤な有害事象	49 (17.8)	57 (21.0)	57 (20.9)	0.3422	0.3642	54 (19.6)	63 (23.2)	61 (22.3)	0.3037	0.4362
重度の有害事象 ³	49 (17.8)	48 (17.7)	53 (19.4)	0.9742	0.6313	52 (18.9)	51 (18.8)	54 (19.8)	0.9786	0.7963
重篤及び／又は重度の有害事象 ³	66 (24.0)	69 (25.5)	77 (28.2)	0.6923	0.2622	72 (26.2)	76 (28.0)	82 (30.0)	0.6245	0.3154
治験薬との因果関係がある 重篤な有害事象 ²	12 (4.4)	15 (5.5)	13 (4.8)	0.5275	0.8232	13 (4.7)	18 (6.6)	13 (4.8)	0.3328	0.9848
治験薬との因果関係がある 重度の有害事象 ^{2,3}	10 (3.6)	11 (4.1)	11 (4.0)	0.7973	0.8106	10 (3.6)	13 (4.8)	10 (3.7)	0.4991	0.9867
治験薬との因果関係がある 重篤及び／又は重度の有害事象 ^{2,3}	17 (6.2)	18 (6.6)	17 (6.2)	0.8262	0.9825	19 (6.9)	21 (7.7)	18 (6.6)	0.7064	0.8829
持続中の有害事象 ⁴	171 (62.2)	166 (61.3)	182 (66.7)	0.8236	0.2728	177 (64.4)	175 (64.6)	194 (71.1)	0.9587	0.0934
最終連絡時に持続中の有害事象 ⁵	69/109(63.3)	50/94 (53.2)	63/94 (67.0)	0.1446	0.5793	82/130(63.1)	66/116(56.9)	89/125(71.2)	0.3230	0.1671
治験薬の投与中断に至った有害事象	41 (14.9)	37 (13.7)	51 (18.7)	0.6749	0.2371	47 (17.1)	44 (16.2)	54 (19.8)	0.7887	0.4168
治験薬の投与中止に至った有害事象	21 (7.6)	17 (6.3)	22 (8.1)	0.5310	0.8542	23 (8.4)	18 (6.6)	23 (8.4)	0.4448	0.9794
死亡	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0.2459	0.4982	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0.2459	0.4982

Data Source: BEL110751 CSR T22, T22_W76

1. ベリムマブの各群とプラセボ群を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定から算出した。
2. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象
3. 重度（Grade 3 又は 4）
4. 最終来院日又は試験中止日（8 週間のフォローアップ期を除く）に有害事象が持続中の被験者
5. 試験を終了したが継続試験に移行していない被験者（分母）のうち、最終連絡時に有害事象が持続中の被験者

17.2.1. 有害事象

器官別大分類（SOC）別の有害事象を表 21 に示す。全体で 20%以上の発現割合であった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（73%）、「筋骨格系および結合組織障害」（45%）、「胃腸障害」（42%）、「皮膚および皮下組織障害」（35%）、「神経系障害」（34%）、「全身障害および投与局所様態」（32%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（27%）、「傷害、中毒および処置合併症」（21%）であった。

SOC「精神障害」の発現割合は、プラセボ群（12.0%）と比べて 10 mg/kg 群（16.5%）の方が数値的に高く、更に 1 mg/kg 群（19.6%）は統計学的にも有意に高かった（ $p=0.0150$ ）。SOC「心臓障害」の発現割合はプラセボ群（6.2%）と比べて 10 mg/kg 群（11.4%）の方が統計学的に有意に高かった（ $p=0.0311$ ）。この要因となった特定の基本語（PT）は認められなかったが、動悸（プラセボ群 1.5%、1 mg/kg 群 2.2%、10 mg/kg 群 2.6%）及び頻脈（それぞれ 0.7%、1.1%、1.5%）の発現割合は低いながらも、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。

統計学的な有意差は認められていないが、SOC「代謝および栄養障害」の発現割合はプラセボ群（9%）と比べて 10 mg/kg 群（14%）の方がやや高かった。ただし 1 mg/kg 群（8%）はプラセボ群と同様の発現割合であった。この要因となった特定の有害事象は認められなかったが、脱水の発現割合はプラセボ群（0.4%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 1.5%、10 mg/kg 群 1.8%）の方がやや高かった。また、SOC「胃腸障害」の発現割合もプラセボ群（38.2%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 44.6%、10 mg/kg 群 44.7%）の方がやや高く、悪心の発現割合の差（プラセボ群 9.8%、1 mg/kg 群 16%、10 mg/kg 群 17%）が要因と考えられた。

ベリムマブの各用量群と比べて、プラセボ群の方が統計学的に有意に高い発現割合の SOC は認められなかった。

表 21 有害事象の SOC : 76 週（MITT 集団）

SOC	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 ¹ (1 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	p 値 ¹ (10 mg/kg 群 vs. プラセボ群)
有害事象発現例数	253 (92.0)	253 (93.4)	253 (92.7)	0.5423	0.7668
血液およびリンパ系障害	41 (14.9)	32 (11.8)	29 (10.6)	0.2865	0.1320
心臓障害	17 (6.2)	28 (10.3)	31 (11.4)	0.0766	0.0311
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0.4963	0.4982
耳および迷路障害	16 (5.8)	25 (9.2)	17 (6.2)	0.1296	0.8405
内分泌障害	7 (2.5)	2 (0.7)	8 (2.9)	0.1762	0.7824
眼障害	26 (9.5)	34 (12.5)	35 (12.8)	0.2476	0.2096
胃腸障害	105 (38.2)	121 (44.6)	122 (44.7)	0.1249	0.1219
全身障害および投与局所様態	84 (30.5)	91 (33.6)	89 (32.6)	0.4475	0.6047
肝胆道系障害	6 (2.2)	8 (3.0)	8 (2.9)	0.5686	0.5781
免疫系障害	15 (5.5)	19 (7.0)	8 (2.9)	0.4513	0.1376
感染症および寄生虫症	190 (69.1)	202 (74.5)	202 (74.0)	0.1569	0.2033
傷害、中毒および処置合併症	53 (19.3)	56 (20.7)	59 (21.6)	0.6842	0.4971
臨床検査	32 (11.6)	34 (12.5)	29 (10.6)	0.7444	0.7060
代謝および栄養障害	24 (8.7)	22 (8.1)	37 (13.6)	0.7977	0.0716

SOC	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)	p 値 ¹ (1 mg/kg 群 vs. プラセボ群)	p 値 ¹ (10 mg/kg 群 vs. プラセボ群)
筋骨格系および結合組織障害	119 (43.3)	128 (47.2)	124 (45.4)	0.3526	0.6127
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	14 (5.1)	18 (6.6)	11 (4.0)	0.4399	0.5510
神経系障害	84 (30.5)	97 (35.8)	100 (36.6)	0.1926	0.1314
精神障害	33 (12.0)	53 (19.6)	45 (16.5)	0.0150	0.1325
腎および尿路障害	28 (10.2)	16 (5.9)	22 (8.1)	0.0647	0.3876
生殖系および乳房障害	29 (10.5)	31 (11.4)	24 (8.8)	0.7385	0.4869
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (24.4)	84 (31.0)	73 (26.7)	0.0830	0.5236
皮膚および皮下組織障害	94 (34.2)	97 (35.8)	97 (35.5)	0.6930	0.7403
社会環境	0	0	1 (0.4)	0	0.4982
血管障害	36 (13.1)	30 (11.1)	32 (11.7)	0.4686	0.6268

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T29_W76

MedDRA 12.0/J 12.0

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いて算出した。

いずれかの群で 5%超に発現した有害事象を表 22 に示す。全体でよく見られた有害事象（発現割合 10%超）は、上気道感染、頭痛、尿路感染、関節痛、悪心、下痢、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎であった。これらの有害事象のうち、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が発現割合の高かった事象は、頭痛、尿路感染、悪心、下痢及び鼻咽頭炎のみであった。

表 22 いずれかの群で 5%超に発現した有害事象：76 週（MITT 集団）

PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
有害事象発現例数	253 (92.0)	253 (93.4)	253 (92.7)
上気道感染	58 (21.1)	53 (19.6)	54 (19.8)
頭痛	38 (13.8)	56 (20.7)	44 (16.1)
尿路感染	43 (15.6)	50 (18.5)	44 (16.1)
関節痛	43 (15.6)	43 (15.9)	41 (15.0)
悪心	27 (9.8)	43 (15.9)	46 (16.8)
下痢	28 (10.2)	35 (12.9)	33 (12.1)
鼻咽頭炎	24 (8.7)	29 (10.7)	43 (15.8)
副鼻腔炎	28 (10.2)	21 (7.7)	31 (11.4)
背部痛	21 (7.6)	26 (9.6)	27 (9.9)
疲労	25 (9.1)	27 (10.0)	21 (7.7)
末梢性浮腫	21 (7.6)	26 (9.6)	26 (9.5)
発熱	21 (7.6)	23 (8.5)	29 (10.6)
気管支炎	21 (7.6)	19 (7.0)	32 (11.7)
筋肉痛	22 (8.0)	24 (8.9)	19 (7.0)
咳嗽	15 (5.5)	21 (7.7)	26 (9.5)
嘔吐	19 (6.9)	19 (7.0)	24 (8.8)
不眠症	13 (4.7)	27 (10.0)	17 (6.2)
腹痛	16 (5.8)	20 (7.4)	18 (6.6)
四肢痛	13 (4.7)	12 (4.4)	25 (9.2)
高血圧	21 (7.6)	13 (4.8)	15 (5.5)
発疹	12 (4.4)	17 (6.3)	20 (7.3)
外陰腔真菌感染	15 (5.5)	18 (6.6)	15 (5.5)
うつ病	10 (3.6)	16 (5.9)	20 (7.3)

PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
咽頭炎	14 (5.1)	16 (5.9)	16 (5.9)
ウイルス性上気道感染	12 (4.4)	17 (6.3)	13 (4.8)
浮動性めまい	11 (4.0)	14 (5.2)	16 (5.9)
胃腸炎	11 (4.0)	15 (5.5)	15 (5.5)
インフルエンザ	12 (4.4)	19 (7.0)	9 (3.3)
上腹部痛	9 (3.3)	19 (7.0)	11 (4.0)
貧血	18 (6.5)	9 (3.3)	11 (4.0)
口腔ヘルペス	8 (2.9)	15 (5.5)	11 (4.0)
SLE 関節炎	15 (5.5)	8 (3.0)	10 (3.7)
不安	10 (3.6)	16 (5.9)	6 (2.2)
胃食道逆流性疾患	6 (2.2)	16 (5.9)	6 (2.2)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T37_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

不整脈（動悸等）、うつ病、胃腸感染（ウイルス性胃腸炎、胃腸炎）、胃腸障害（悪心）に関連した有害事象の発現割合に、プラセボ群とベリムマブの各用量群で差が認められた。このため、Post-hoc 解析でうつ病及び自殺／自傷、不整脈、胃腸感染に関連する有害事象を探索的に検討した。

うつ病及び自殺／自傷に関連した有害事象の発現割合は 10 mg/kg 群でやや高く（プラセボ群 6.2%、1 mg/kg 群 6.6%、10 mg/kg 群 9.2%）、主にうつ病によるものであった。重篤なうつ病を発現した被験者は、全員がうつ病の病歴があり抗うつ薬の投与を受けていた。治験薬の投与中止に至ったうつ病は認められなかった。

不整脈に関連した有害事象の発現割合は、プラセボ群（3.3%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 5.9%、10 mg/kg 群 6.6%）の方が高かった。その原因となった特定の事象は認められず、静脈内投与が要因とも考えられなかった。不整脈に関連した有害事象の大部分が治験薬との因果関係はないと判断されており、治験薬の投与中止に至ったのは 1 事象（徐脈）のみであった。

胃腸感染に関連した有害事象の発現割合はプラセボ群（9.5%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 15%、10 mg/kg 群 13%）の方が高く、主に 3 つの事象（ウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸感染及び胃腸感染）によるものであった。ほとんどの胃腸感染は、重篤ではなく治験薬との因果関係はないと判断された。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

17.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

いずれかの群で 2%超に発現した治験薬との因果関係がある有害事象を表 23 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 45%、1 mg/kg 群 44%、10 mg/kg 群 38%であった。重篤及び重度の治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は各群で同程度であった（表 20）。治験薬との因果関係がある有害事象の個々の発現割合は、全般的にプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で同程度か低かった。しかし、治験薬との因果関係がある悪心、注入に伴う反応、副鼻腔炎、気管支炎、口腔ヘルペス及び带状疱疹の発現割合は、ベリムマブの各用量群と比べてプラセボ群の方が低かった。

**表 23 いずれかの群で 2%超に発現した治験薬との因果関係がある有害事象：76 週
(MITT 集団)**

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 ¹	123 (44.7)	120 (44.3)	104 (38.1)
胃腸障害	20 (7.3)	19 (7.0)	24 (8.8)
悪心	3 (1.1)	9 (3.3)	13 (4.8)
下痢	7 (2.5)	6 (2.2)	4 (1.5)
全身障害および投与局所様態	20 (7.3)	17 (6.3)	24 (8.8)
注入に伴う反応	2 (0.7)	7 (2.6)	8 (2.9)
疲労	6 (2.2)	3 (1.1)	7 (2.6)
発熱	6 (2.2)	0	4 (1.5)
感染症および寄生虫症	80 (29.1)	79 (29.2)	66 (24.2)
上気道感染	26 (9.5)	21 (7.7)	19 (7.0)
尿路感染	11 (4.0)	22 (8.1)	7 (2.6)
鼻咽頭炎	10 (3.6)	8 (3.0)	8 (2.9)
副鼻腔炎	7 (2.5)	9 (3.3)	10 (3.7)
気管支炎	7 (2.5)	10 (3.7)	8 (2.9)
口腔ヘルペス	4 (1.5)	7 (2.6)	6 (2.2)
带状疱疹	2 (0.7)	7 (2.6)	6 (2.2)
咽頭炎	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (4.0)	6 (2.2)	13 (4.8)
関節痛	5 (1.8)	2 (0.7)	6 (2.2)
筋肉痛	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (2.2)
神経系障害	21 (7.6)	15 (5.5)	22 (8.1)
頭痛	9 (3.3)	9 (3.3)	9 (3.3)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T39_W76

MedDRA 12.0/J 12.0

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

17.2.3. 重度の有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した重度（Grade 3 又は 4）の有害事象を表 24 に示す。

大部分の有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は全体で 19% であり各群で同程度であった。治験薬投与の影響もベリムマブの用量依存性も認められなかった。

全体でよく見られた重度の有害事象は、頭痛 9 例（1.1%）、腹痛 8 例（1.0%）、貧血 7 例（0.9%）、非心臓性胸痛 7 例（0.9%）であった。この他にいずれかの群で 2 例超に発現した重度の有害事象は、口腔内潰瘍形成、嘔吐、疲労、発熱、筋肉痛、関節痛、うつ病、蛋白尿、急性腎不全、呼吸困難であった（急性腎不全はプラセボ群でのみ発現）。大部分の重度の有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

**表 24 重度（Grade 3 又は 4）の有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）
: 76 週（MITT 集団）**

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
重度の有害事象発現例数	52 (18.9)	51 (18.8)	54 (19.8)
血液およびリンパ系障害	9 (3.3)	2 (0.7)	5 (1.8)
貧血	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
好中球減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸障害	10 (3.6)	13 (4.8)	9 (3.3)
腹痛	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)
嘔吐	4 (1.5)	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	0	3 (1.1)	1 (0.4)
口内乾燥	1 (0.4)	0	2 (0.7)
急性膵炎	2 (0.7)	0	1 (0.4)
上腹部痛	0	2 (0.7)	0
胃炎	2 (0.7)	0	0
悪心	2 (0.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	9 (3.3)	6 (2.2)	6 (2.2)
非心臓性胸痛	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)
疲労	3 (1.1)	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0	3 (1.1)
注入に伴う反応	0	1 (0.4)	2 (0.7)
肝胆道系障害	2 (0.7)	0	3 (1.1)
胆石症	2 (0.7)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	11 (4.0)	8 (3.0)	7 (2.6)
肺炎	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
気管支炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)
尿路感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.5)
脱水	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	10 (3.6)	8 (3.0)	13 (4.8)
筋肉痛	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
関節痛	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
背部痛	2 (0.7)	2 (0.7)	0
SLE 関節炎	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
四肢痛	0	0	2 (0.7)
神経系障害	7 (2.5)	7 (2.6)	11 (4.0)
頭痛	4 (1.5)	2 (0.7)	3 (1.1)
神経精神ループス	0	0	2 (0.7)
精神障害	0	3 (1.1)	3 (1.1)
うつ病	0	2 (0.7)	3 (1.1)
腎および尿路障害	7 (2.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
ループス腎炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
蛋白尿	3 (1.1)	0	1 (0.4)
急性腎不全	3 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8)	4 (1.5)	4 (1.5)
呼吸困難	3 (1.1)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (2.2)	6 (2.2)	4 (1.5)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
紅斑	0	2 (0.7)	1 (0.4)

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	1 (0.4)	0
血管障害	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
深部静脈血栓症	0	0	2 (0.7)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T41_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

17.2.4. 発現時期別の有害事象

治験薬の曝露期間の延長に伴う有害事象の増加がないかを検討した。6 ヶ月毎（1～6 ヶ月、7～12 ヶ月、13 ヶ月～最終来院時まで）の有害事象の発現率及び有病率を算出した。また、累積での有害事象の発現率〔最初の 6 ヶ月間、1 年間、試験期間全体（最終来院日まで）〕も算出した。各期間の比較を可能にするため、治験薬の曝露量で調整した人年当たりの発現率及び有病率を算出した。

有害事象、因果関係がある有害事象、重度及び／又は重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現割合は、いずれの群でも最初の 6 ヶ月間と比べて、7～12 ヶ月、最初の 1 年間及び試験期間全体の方が低かった。ただし有害事象の有病率は、いずれの群でも最初の 6 ヶ月間と比べて、7～12 ヶ月、13 ヶ月～試験終了までの方が累積的に高くなった。

17.3. 死亡

試験期間に 3 例が死亡した。その内訳は、1 mg/kg 群が 2 例、10 mg/kg 群が 1 例であり、プラセボ群では死亡は認められなかった。

1 mg/kg 群の 1 例（被験者 US014-006）は、Day 56（治験薬の 3 回目投与の 28 日後）に死亡した。キャンプ中に無力症、悪心、嘔吐を発現し、救急受診でも蘇生せず死因は不明であった。1 mg/kg 群の別の 1 例（被験者 US042-006）は卵巣癌により死亡した。この被験者は治験薬の 2 回目投与後に卵巣癌の症状を発症していたが、確定診断までに治験薬の投与を 9 回受けた。10 mg/kg 群の 1 例（被験者 MX001-005）は治験薬の 4 回目投与後に SLE flare（神経精神ループス、胸水、胸膜炎を併発）を発現し、その 6 日後に心停止により死亡した。3 例は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

17.4. 重篤な有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 25 に示す。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 20%、1 mg/kg 群 23%、10 mg/kg 群 22%であった。よく見られた重篤な有害事象の SOC（いずれかの群で 3%超）は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 5.8%、1 mg/kg 群 7.0%、10 mg/kg 群 7.3%）、「胃腸障害」（それぞれ 4.0%、4.4%、1.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 2.5%、4.1%、2.6%）、「全身障害および投与局所様態」（それぞれ 2.9%、1.5%、3.7%）、「腎および尿路障害」（それぞれ 4.0%、1.1%、2.6%）、「神経系障害」（それぞれ 1.5%、1.8%、3.7%）であった。「神経系障害」では 10 mg/kg 群の方が発現割合は高かったが、原因となった事象は特定されず、治験薬との因果関係があると判断された事象もなかった。

いずれかの群で3例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎、尿路感染、ループス腎炎、発熱、貧血、胆石症、腹痛、気管支炎、胸膜炎、非心臓性胸痛、注入に伴う反応、急性腎不全であった（急性腎不全はプラセボ群でのみ発現）。大部分の重篤な有害事象が、治験薬との因果関係がないと判断された（表 20）。

表 25 **いずれかの群で2例以上に発現した重篤な有害事象：76週（MITT 集団）**

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
重篤な有害事象発現例数	54 (19.6)	63 (23.2)	61 (22.3)
血液およびリンパ系障害	5 (1.8)	4 (1.5)	6 (2.2)
貧血	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.5)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
心臓障害	6 (2.2)	4 (1.5)	7 (2.6)
狭心症	0	0	2 (0.7)
心房細動	2 (0.7)	0	0
胃腸障害	11 (4.0)	12 (4.4)	5 (1.8)
腹痛	1 (0.4)	3 (1.1)	0
急性膵炎	2 (0.7)	0	1 (0.4)
胃炎	2 (0.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	8 (2.9)	4 (1.5)	10 (3.7)
発熱	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.5)
注入に伴う反応	0	1 (0.4)	3 (1.1)
非心臓性胸痛	4 (1.5)	0	0
末梢性浮腫	0	0	2 (0.7)
肝胆道系障害	3 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.1)
胆石症	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
胆嚢炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	16 (5.8)	19 (7.0)	20 (7.3)
肺炎	4 (1.5)	3 (1.1)	5 (1.8)
尿路感染	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
気管支炎	1 (0.4)	0	3 (1.1)
腎盂腎炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
丹毒	0	2 (0.7)	0
ウイルス性胃腸感染	0	2 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.1)
処置後血腫	0	0	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.5)	11 (4.1)	7 (2.6)
関節痛	1 (0.4)	2 (0.7)	0
病的骨折	1 (0.4)	2 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.7)	0	0
神経系障害	4 (1.5)	5 (1.8)	10 (3.7)
神経精神ループス	0	0	2 (0.7)
精神障害	0	3 (1.1)	3 (1.1)
うつ病	0	2 (0.7)	2 (0.7)
腎および尿路障害	11 (4.0)	3 (1.1)	7 (2.6)
ループス腎炎	5 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.1)
蛋白尿	1 (0.4)	0	2 (0.7)
急性腎不全	3 (1.1)	0	0
非感染性膀胱炎	2 (0.7)	0	0
ネフローゼ症候群	0	0	2 (0.7)

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
生殖系および乳房障害	4 (1.5)	2 (0.7)	3 (1.1)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.4)	2 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8)	4 (1.5)	6 (2.2)
呼吸困難	2 (0.7)	1 (0.4)	0
胸膜炎	0	0	3 (1.1)
血管障害	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.8)
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	2 (0.7)

Data Source: BEL110751 CSR T22_W76, T49_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

フォローアップ期間（治験薬の最終投与後 8 週間）後に発現し、治験責任医師により治験薬との因果関係がある（関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれか）と判断された重篤な有害事象を、安全性データベースの情報をもとに検討した（このデータは症例報告書では報告されていない）。

フォローアップ期間後に、2 例の被験者で治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が報告された。その内訳は、プラセボ群 1 例（感染性下痢、肺炎、敗血症）、10 mg/kg 群 1 例（肺炎）であった。

17.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 26 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で 7.8%であり、ベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった（表 20）。ベリムマブの各用量群（合計）でよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は、「神経系障害」9 例（1.7%）、「全身障害および投与局所様態」6 例（1.1%）、「腎および尿路障害」6 例（1.1%）、「心臓障害」3 例（0.6%）、「感染症および寄生虫症」3 例（0.6%）、「皮膚および皮下組織障害」3 例（0.6%）であった。ベリムマブの各用量群（合計）で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 事象のみであった。その内訳は、注入に伴う反応 [ベリムマブの各用量群で合計 5 例（0.9%）及びプラセボ群で 0 例]、ループス腎炎 [ベリムマブの各用量群で合計 4 例（0.7%）及びプラセボ群で 4 例（0.7%）] であった。

表 26 治験薬の投与中止に至った有害事象：76 週（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	23 (8.4)	18 (6.6)	23 (8.4)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	0	0
白血球減少症	1 (0.4)	0	0
血小板減少症	1 (0.4)	0	0
心臓障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)
徐脈	0	1 (0.4)	0
心停止	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	0	1 (0.4)

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
嘔下障害	0	0	1 (0.4)
腸出血	0	1 (0.4)	0
急性膵炎	1 (0.4)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (1.5)
注入に伴う反応	0	1 (0.4)	4 (1.5)
死亡	0	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.4)	0
薬物過敏症	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)
細菌性関節炎	1 (0.4)	0	0
丹毒	0	1 (0.4)	0
せつ	0	0	1 (0.4)
B 型肝炎	1 (0.4)	0	0
HIV 感染	1 (0.4)	0	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.4)	0	0
肺炎	0	1 (0.4)	0
尿路感染	1 (0.4)	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	0	0	1 (0.4)
筋炎	1 (0.4)	0	0
SLE 関節炎	0	1 (0.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	2 (0.7)	0
乳癌	0	1 (0.4)	0
胃のカルチノイド腫瘍	1 (0.4)	0	0
子宮頸部癌第 0 期	0	1 (0.4)	0
神経系障害	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (1.8)
痙攣	0	0	1 (0.4)
頭痛	0	1 (0.4)	0
ループス脳炎	0	0	1 (0.4)
重症筋無力症	0	0	1 (0.4)
横断性脊髄炎	0	1 (0.4)	0
神経炎	0	1 (0.4)	0
神経精神ループス	0	0	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.4)	0
破裂性脳動脈瘤	1 (0.4)	0	0
視床梗塞	0	0	1 (0.4)
精神障害	0	1 (0.4)	0
躁病	0	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.8)
ループス腎炎	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.4)
蛋白尿	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	0
子宮頸部上皮異形成	0	1 (0.4)	0

SOC PT	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胸水	1 (0.4)	0	0
胸膜炎	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
血管浮腫	0	0	1 (0.4)
皮膚血管炎	1 (0.4)	0	0
湿疹	1 (0.4)	0	0
アレルギー性そう痒症	0	1 (0.4)	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹	0	0	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)	0	0
血管炎	1 (0.4)	0	0

Data Source: BEL110751 CSR T81_W76, T22_W76
MedDRA 12.0/J 12.0

17.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を表 27 に示す。

表 27 注目すべき有害事象：76 週（MITT 集団）

注目すべき有害事象	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
悪性新生物	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)
注入後全身性反応	27 (9.8)	42 (15.5)	37 (13.6)
過敏症	0	4 (1.5)	0
感染症	190 (69.1)	202 (74.5)	202 (74.0)

Data Source: BEL110751 CSR T60_W76

17.6.1. 悪性新生物

悪性新生物は 7 例に発現し（表 27）、その内訳は固形癌 4 例及び非メラノーマ性皮膚癌 3 例であった。

プラセボ群では、1 例（被験者 US016-004）が胃のカルチノイド腫瘍と診断され治験薬の投与を中止し、手術により回復した。

1 mg/kg 群では、3 例が固形癌、1 例が皮膚の扁平上皮癌と診断された。1 例（被験者 DE002-001）は Day 439（治験薬投与 17 回後）に子宮頸部癌第 0 期と診断され、試験中止後に回復した。1 例（被験者 US041-023）は Day 102（治験薬投与 6 回後）に乳癌と診断され、試験を中止した。この被験者は最終評価時点で回復には至っていない。1 例（被験者 US042-006）は治験薬投与を 9 回受けた後に卵巣癌と診断され試験を中止し、治験薬最終投与 6 ヶ月後に死亡に至った。1 例（被験者 US042-009）は Day 469（治験薬投与 18 回後）に皮膚の扁平上皮癌と診断された。治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断し、被験者は試験を継続して回復に至った。

10 mg/kg 群では、1 例（被験者 US011-006）が Day 348（治験薬投与 14 回後）に基底細胞癌と診断された。1 例（被験者 US042-010）は Day 77（治験薬投与 4 回後）に皮膚の扁平上皮癌と診断された。いずれも治験薬の投与を継続し、回復に至った。

上記のうち治験責任医師により治験薬との因果関係があると診断された被験者は、子宮頸部癌第 0 期の 1 例（関連あるかもしれない）のみであった。

17.6.2. 注入後全身性反応

注入後全身性反応の概要を表 28 に示す。

注入後全身性反応の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かったが用量依存性は認められなかった。重篤／重度の注入後全身性反応の発現割合は、プラセボ群及びベリムマブ 1 mg/kg 群（いずれも 0.7%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群（1.5%）の方が高かった。

よく見られた注入後全身性反応（いずれかの群で 2%超）は、悪心及び頭痛であった。想定された通り、大多数の注入後全身性反応が治験薬との因果関係があると判断された。

重篤及び／又は重度の注入後全身性反応の発現割合は全体で 1%未満であったが、プラセボ群（0.7%）及び 1 mg/kg 群（0.7%）と比べて 10 mg/kg 群（1.5%）の方が高かった。プラセボ群の 1 例を除く全例が、治験薬との因果関係があると判断された。重篤及び／又は重度の注入後全身性反応のうち過敏症に関連した事象は認められなかった。

表 28 注入後全身性反応の概要：76 週（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
注入後全身性反応発現例数	27 (9.8)	42 (15.5)	37 (13.6)
治験薬との因果関係がある事象 ¹	16 (5.8)	21 (7.7)	26 (9.5)
重篤な事象	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
重度の事象 ²	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
重篤及び／又は重度の事象 ²	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.5)
治験薬との因果関係がある重篤な事象 ¹	0	2 (0.7)	3 (1.1)
治験薬との因果関係がある重度の事象 ^{1,2}	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 ^{1,2}	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (1.5)
持続中の事象 ³	0	0	0
最終連絡時に持続中の事象 ⁴	0	0	0
治験薬の投与中断に至った事象	0	0	2 (0.7)
処置を必要とした重篤な事象 ⁵	0	2 (0.7)	3 (1.1)
処置を必要とした重度の事象 ²	0	1 (0.4)	3 (1.1)
処置を必要とした重篤及び／又は重度の事象 ²	0	2 (0.7)	4 (1.5)
治験薬投与中止に至った事象	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
死亡 ⁶	0	0	0

Data Source: BEL110751_CSR T82_W76, T104_W76, T105_W76, T106_W76

1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象
2. 重度（Grade 3 又は 4）
3. 最終来院時又は試験中止日に継続中（8 週間のフォローアップ期を除く）
4. 継続試験に移行せず本試験継続中の被験者で最終連絡時に継続中
5. 治験薬投与中断又は中止及び／又は注入後全身性反応に対する治療薬投与
6. 注入後全身性反応による死亡

注入後全身性反応を投与回別（投与 1～6 回目）に表 29 に示す。

投与 1 回目に注入後全身性反応を発現した被験者は、プラセボ群及びベリムマブ 1 mg/kg 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群の方が多かった。投与 1 回目に注入後全身性反応を発現した被験者は、全体の約 1/3 を占めてであった。投与 1 回目に発現した注入後全身性反応のうちほとんどが治験薬との因果関係があり、処置を必要としたのは半数以下であった。投与 1 回目に重篤及び／又は重度の注入後全身性反応を発現したのはプラセボ群の 1 例（嘔吐）のみであり、治験薬との因果関係はないと判断され処置も必要としなかった。

注入後全身性反応の発現割合は、投与 2 又は 3 回目以降低下傾向を示した。投与 2～6 回目の重篤及び／又は重度の注入後全身性反応は少なかった。その内訳は、プラセボ群 1 例（投与 3 回目に嘔吐）、10 mg/kg 群 4 例（投与 2 回目に注入に伴う反応 3 例、投与 6 回目に関節痛 1 例）であった。

表 29 投与回別（投与 1～6 回目）の注入後全身性反応：76 週（MITT 集団）

	投与 1 回目 n/N (%)	投与 2 回目 n/N (%)	投与 3 回目 n/N (%)	投与 4 回目 n/N (%)	投与 5 回目 n/N (%)	投与 6 回目 n/N (%)	すべての 投与回 n/N (%)
プラセボ群	9/275 (3.3)	3/266 (1.1)	5/262 (1.9)	1/256 (0.4)	2/244 (0.8)	1/242 (0.4)	27/275 (9.8)
1 mg/kg 群	10/271 (3.7)	8/259 (3.1)	5/254 (2.0)	5/255 (2.0)	4/247 (1.6)	2/243 (0.8)	42/271 (15.5)
10 mg/kg 群	13/273 (4.8)	13/261 (5.0)	1/257 (0.4)	4/254 (1.6)	2/248 (0.8)	2/243 (0.8)	37/273 (13.6)

Data Source: BEL110751 CSR T107_W76, T108_W76, T109_W76

17.6.2.1. 過敏症

治験薬の投与当日に発現した過敏症は 1 mg/kg 群の 4 例（1.5%）に認められ、プラセボ群及び 10 mg/kg 群では認められなかった（表 27）。4 例中 2 例は他剤に起因する薬物過敏症であった。治験薬の投与当日に発現した過敏症で、重篤／重度の事象は認められなかった。

なお、治験薬の投与翌日以降に発現した過敏症は、プラセボ群 5 例、1 mg/kg 群 10 例、10 mg/kg 群 7 例に認められた。1 mg/kg 群の 2 例を除き、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された（環境アレルゲン又は他剤等が原因）。プラセボ群の重度の 1 例を除き、いずれも軽度～中等度であった。治験薬の投与中止に至った事象は、1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 例であった。

17.6.3. 感染症

感染症の概略を表 30 に示す。

大部分の被験者が感染症を発現した。感染症の発現割合は、プラセボ群（69%）と比べてベリムマブの各用量群の方が数値的に高かったが用量依存性は認められなかった（1 mg/kg 群 75%、10 mg/kg 群 74%）。治験薬との因果関係がある感染症、重篤又は重度の感染症、治験薬の投与中止又は中断に至った感染症の発現割合は、各群で同様であった。重篤及び／又は重度の感染症のうち治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された事象が大部分を占めた 1 mg/kg 群（14/20 例）と比べて、プラセボ群（10/23 例）及び 10 mg/kg 群（9/22 例）は少なかった。死亡に至った感染症は認められなかった。

表 30 感染症の概略：76 週（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
感染症発現例数	190 (69.1)	202 (74.5)	202 (74.0)
治験薬との因果関係がある事象 ¹	80 (29.1)	79 (29.2)	67 (24.5)
重篤な事象	16 (5.8)	19 (7.0)	20 (7.3)
重度の事象 ²	11 (4.0)	8 (3.0)	7 (2.6)
重篤及び／又は重度の事象 ²	23 (8.4)	20 (7.4)	22 (8.1)
治験薬との因果関係がある重篤な事象 ¹	8 (2.9)	12 (4.4)	8 (2.9)
治験薬との因果関係がある重度の事象 ^{1,2}	4 (1.5)	8 (3.0)	4 (1.5)
治験薬との因果関係がある重篤及び／又は重度の事象 ^{1,2}	10 (3.6)	14 (5.2)	9 (3.3)
持続中の事象 ³	29 (10.5)	29 (10.7)	34 (12.5)
最終連絡時点で持続中の事象 ⁴	17/130 (13.1)	13/116 (11.2)	20/125 (16.0)
治験薬の注入の中断に至った事象	29 (10.5)	32 (11.8)	35 (12.8)
治験薬の投与中止に至った事象	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)
死亡 ⁵	0	0	0

Data Source: BEL110751 CSR T61_W76

1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象
2. 重度（Grade 3 又は 4）
3. 最終来院日又は試験中止日（8 週間のフォローアップ期を除く）に有害事象が持続中だった被験者
4. 試験を終了したが継続試験に移行していない被験者のうち（分母）、最終連絡時に有害事象が持続中
5. 感染症が死因の死亡

よく見られた感染症（いずれかの群で発現割合 2%超）のうちプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が発現割合の高かった事象は、鼻咽頭炎、気管支炎（10 mg/kg 群のみ）、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ（1 mg/kg 群のみ）、鼻炎であった。一方、ベリムマブの各用量群の方が発現割合の低かった事象は、歯膿瘍であった。大部分の感染症が治験薬との因果関係はないと判断された。

特に重要な感染症

特に重要な感染症として、蜂巣炎、真菌感染、ヘルペスウイルス感染、敗血症、気道感染、日和見感染疑いを評価した。特に重要な感染症を表 31 に示す。

蜂巣炎及び気道感染の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。気道感染の発現割合はベリムマブの用量増加に伴い上昇傾向が示されたが、その他の特に重要な感染症では用量依存性は認められなかった。特に重要な感染症の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はわずかであり、重篤又は重度の事象の発現割合は各群で同様であった。

1 例（10 mg/kg 群）に重篤かつ重度の日和見感染（播種性サイトメガロウイルス感染）が認められた。この事象は回復し、ベリムマブに対する処置は行われなかった。

表 31 特に重要な感染症：76 週（MITT 集団）

	プラセボ群 N=275 n (%)	1 mg/kg 群 N=271 n (%)	10 mg/kg 群 N=273 n (%)
蜂巣炎 ¹	14 (5.1)	26 (9.6)	20 (7.3)
真菌感染	13 (4.7)	12 (4.4)	10 (3.7)
ヘルペスウイルス感染	28 (10.2)	26 (9.6)	25 (9.2)
敗血症	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
気道感染 ²	133 (48.4)	154 (56.8)	159 (58.2)
上気道感染	122 (44.4)	138 (50.9)	144 (52.7)
下気道感染	30 (10.9)	35 (12.9)	42 (15.4)
肺炎	7 (2.5)	10 (3.7)	10 (3.7)
日和見感染疑い	0	0	1 (0.4)

Data Source: BEL110751 CSR T68_W76

1. 丹毒、膿痂疹、膿瘍のような類似事象も含む。

2. MedDRA 高位語（HLT）の「気道感染 NEC」でコードされる気道感染は部位が特定（下部又は上部）されていないため、全ての気道感染のみに含まれる。

感染症の 100 人年当たりの発現率及び有病率

感染症の 100 人年当たりの発現率は、いずれの群でも最初の 6 カ月間と比べて 7～12 カ月及び 13 カ月～試験終了までの方が低かった。ただし、感染症の 100 人年当たりの有病率は、いずれの群でも最初の 6 カ月間と比べて 7～12 カ月の方が高く、最初の 6 カ月間と 13 カ月～試験終了までは同程度であった。

17.7. 臨床検査値の評価

臨床検査値は、Adult Toxicity Tables に従って 4 段階（Grade 1～4）で評価した。臨床検査値のグレード別の集計には最悪値を用いた。

血液学的及び凝固系検査で最も多く認められた Grade 3 又は 4 の異常はリンパ球減少であったが、発現割合は各群で同程度であった（プラセボ群 29%、1 mg/kg 群 29%、10 mg/kg 群 28%）。Grade 3 又は 4 のヘモグロビン減少の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が低かった（プラセボ群 5.5%、1 mg/kg 群 2.6%、10 mg/kg 群 1.8%）。

血液生化学検査で Grade 3 又は 4 の異常を示した被験者は少なかった。ベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合に、ベリムマブ投与の影響や用量依存性は認められなかった。

Grade 3 の尿蛋白増加がプラセボ群 4.8%、1 mg/kg 群 1.9%、10 mg/kg 群 5.6%の被験者で認められた（Grade 4 は認められなかった）。蛋白／クレアチニン比がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は他の 2 群（プラセボ群 5.5%、1 mg/kg 群 4.1%）と比べて 10 mg/kg 群（8.2%）の方が高かった。

免疫グロブリン値の低下は、予想されるベリムマブの薬理作用である。Grade 1 の IgG 減少の発現割合には治験薬投与の影響や用量依存性が認められたが、Grade 2 又は 3 では明らかな治験薬投与の影響及び用量依存性は認められなかった。Grade 4 の IgG 減少は認められなかった。IgG 値が LLN 未満となった被験者（ベリムマブの投与を受け、Grade 3 の IgG 減少を示した 2 例を含む）のうち、重度の感染症を発現した被験者は認められなかった。IgA

及び IgM 値がベースラインに基準値であったが 76 週時に LLN 未満になった被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。

17.8. その他の安全性評価

バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧の平均値及び中央値は、いずれの群でも試験期間を通して比較的安定していた。ベースラインから 76 週時まで、来院間に血圧が変動（2 mmHg 超）した被験者の割合には一貫した傾向は認められなかった。同様に、Post-hoc 解析として検討した血圧が基準範囲内の被験者の割合とステージ 2（収縮期 160～180 mmHg 未満、拡張期 100～110 mmHg）の高血圧の被験者の割合は、いずれの群も来院間で上下に変動した。ステージ 2 の高血圧の発現割合は、ベースラインと比べていずれの群でも 52 週時の方が低かったが、76 週時はベースラインと同程度であった。

Post-hoc 解析として検討したベースラインからの体重変化で、4 週時に統計学的に有意な群間差が認められた。4 週時のベースラインからの平均変化量（SD）はプラセボ群では 0.32（1.49）kg 増加したが、1 mg/kg 群では 0.05（1.50）kg 及び 10 mg/kg 群では 0.04（1.66）kg 減少した。しかし、76 週時の体重の変化量の平均値及び中央値に統計学的に有意な群間差は認められなかった。

妊娠

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 6 例の妊娠が報告され（プラセボ群 1 例、1 mg/kg 群 3 例、10 mg/kg 群 2 例）、その内訳は被験者が 5 例、被験者のパートナーが 1 例であった。妊娠の転帰が報告された 5 例のうち、問題のある転帰は認められなかった。

17.9. 免疫原性

ベリムマブに対する免疫原性応答で 2 回以上の陽性又は最終評価時点で陽性を示した被験者を、持続性の陽性に分類した。持続性の陽性を示した被験者の割合は、プラセボ群 1 例（0.4%）、1 mg/kg 群 33 例（12.2%）、10 mg/kg 群 6 例（2.2%）であった。プラセボ群の 1 例は、いずれの時点でも検出可能な血清中ベリムマブ濃度は認められなかった。持続性又は一過性の陽性を示した被験者のうち 19 例が、中和抗体検査の実施が可能であった。そのうち、試験期間にベリムマブに対する中和抗体反応で陽性を示した被験者はプラセボ群 1 例及び 1 mg/kg 群 2 例であった。1 mg/kg 群の 2 例はいずれも試験中止に至っており、中止理由は効果不十分 1 例及び注入に伴う反応 1 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象の発現は認められていない。

17.10. ベリムマブの誤投与を受けた可能性のあるプラセボ群 17 例の安全性

薬物動態解析の結果、プラセボ群で検出可能なベリムマブ濃度が 1 検体以上確認された被験者が 17 例認められた。この 17 例での安全性を検討した結果、有害事象の発現割合はプラセボ群（ベリムマブの誤投与を受けた可能性のある被験者を除く）及びベリムマブの各用量群と比べても低かった。有害事象のカテゴリー別（治験薬との因果関係、重篤度／重症度、

治験薬の投与中断、治験薬の投与中止）でも同様の結果が示された。同じく、SOC 別の有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、特に重要な感染症の発現割合も、プラセボ群（ベリムマブの誤投与を受けた可能性のある被験者を除く）及びベリムマブの各用量群と比べて全般的に低いか類似していた。例外として、17 例の方が発現割合の高かった事象は、感染症 77%（プラセボ群 69%）、上気道感染 59%（プラセボ群 43%）であった。

18. 薬物動態の結果

本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度の最高値は第 I 相試験（SLE 患者を対象とした LBSL01 試験）の結果に基づく予測のほぼ範囲内であったが、トラフ値は予測範囲を上回っていた。第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果と比べると、本試験の方が 1 及び 10 mg/kg 群の血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は高かった（平均最高値は 1 mg/kg 群で 20% 増加及び 10 mg/kg 群で 36% 増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群の 56 日目で 2.6 倍、定常状態で 2.4 倍、10 mg/kg 群では 56 日目で 2.0 倍、定常状態で 2.5 倍）。

血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は、1 及び 10 mg/kg 群の用量範囲間でほぼ用量比例性を示し、用量で補正した平均値では 2 用量間でわずかな差を示したのみであった（1 mg/kg 群で 3～24% 低値）。

本試験のベリムマブの用法・用量では、投与開始後 1 ヶ月以内に血清中濃度は定常状態に達し、1 及び 10 mg/kg 群共に試験期間を通して定常状態が維持された。

抗ベリムマブ抗体の有無は、血清中ベリムマブ濃度に影響を及ぼさなかった。

19. ワクチン免疫応答への影響

Day 0 から過去 5 年（破傷風ワクチン、肺炎球菌ワクチン）又は 1 年（インフルエンザワクチン）以内にワクチン接種歴のある被験者を対象に、Day 0 及び 52 週来院時に各ワクチンに対する抗体を測定した。検体が得られたプラセボ群 73 例、1 mg/kg 群 89 例、10 mg/kg 群 72 例の被験者を対象に、ベリムマブのワクチン免疫応答への影響を検討した。

試験開始前に接種を受けた各ワクチンの免疫応答による防御の持続性に対し、ベリムマブの投与は大きな影響を示さなかった。

本試験では、試験中に接種を受けた破傷風、肺炎球菌及びインフルエンザワクチンによる免疫応答へのベリムマブの影響も検討した。ベリムマブの各用量群及びプラセボ群のうち肺炎球菌ワクチン（7 例）、破傷風ワクチン（5 例）の接種を受けた被験者全員で免疫応答による防御が確認されたが、評価対象となった被験者は非常に少なく結論には至らなかった。毎年インフルエンザワクチンに含まれる型には重複があるため、試験中にインフルエンザワクチンの周期的接種を受けた被験者（89 例）の大部分が既に防御可能なレベルの抗体価を多数の型に対し保持していた。このため、ベリムマブの投与を受けた被験者はインフルエンザワクチンに対する免疫応答を示したが結論には至らなかった。

20. 結論

SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、SLE の疾患活動性の改善と良好な忍容性が示され、現在の SLE の標準治療と比べてより有用な治療法であることが示唆された。

有効性、バイオマーカー及び健康関連 QOL

- 本試験の有効性の主要評価項目には、第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果に基づく新たな評価基準である SRI を用いた。SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善し、BILAG で臨床的な悪化が認められず（ベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系がない、かつカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）、PGA が臨床的に悪化していない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者を SRI レスポンダーと定義した。
- SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率（最終解析時）で、ベリムマブ 10 mg/kg 群（43%）のプラセボ群（34%）に対する優越性が検証された（ $p=0.0167$ ）。ベリムマブ 1 mg/kg 群のレスポンダー率（41%）はプラセボ群（34%）と比べて数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.0889$ ）。76 週時のレスポンダー率はプラセボ群（32%）と比べてベリムマブ群（いずれの用量群でも 39%）の方が数値的に高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。レスポンダー率は、24 週時（10 mg/kg 群）及び 36 週時（1 mg/kg 群）からプラセボ群と比べてベリムマブ群の方が数値的に高くなり、76 週時まで維持されていた。
- 52 週時のすべての感度分析及び 76 週時の LOCF 法による感度分析で、10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された。SRI レスポンダーの構成要素の 1 つである SELENA SLEDAI スコアの改善基準を通常より高く設定した Post-hoc 感度分析でも、ベリムマブの効果の頑健かつ一貫した効果が複数の評価時点で認められた。特に、SELENA SLEDAI スコアの基準を 5、6、7、8 点以上の改善に設定した 52 及び 76 週時の結果では、プラセボ群と比べてベリムマブ 10 mg/kg 群のレスポンダー率の方が統計学的に有意に高かった。
- 52 週時の SRI レスポンダー率の各サブグループの結果は概ね同様であったが、層別因子の 1 つである人種のサブグループ（AIA vs. その他）で治療効果（プラセボ群 vs. ベリムマブの各用量群）に対する有意な交互作用が示された。この作用は、プラセボ群での異なるレスポンダー率の影響と考えられた。レスポンダー率は、プラセボ群の AIA 49%及びその他の人種 28%に対し、1 及び 10 mg/kg 群の両サブグループ間では 40～44%であった。
- 52 週時の SRI レスポンダー率における 10 mg/kg 群とプラセボ群との差に、地域差のある傾向が示された。西欧／イスラエル（27%）と比較して、米州（米国／カナダを除く）（-3.5%）及び米国／カナダ（3.5%）ではプラセボ群との差は小さかった。
- 52 週時に認められた治療効果に対する人種（AIA vs. その他）の有意な交互作用、黒人の被験者集団で認められたプラセボ群よりベリムマブの各用量群の方が低い SRI レスポ

ンダー率、及び 10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率に地域差のある傾向は、いずれも 76 週時まで持続した。

- AIA、米国／カナダ、黒人の被験者集団のベースラインの疾患特性に不均衡が認められており、ベリムマブの各用量群（特に 10 mg/kg 群）とプラセボ群との SRI レスポンダー率の比較に影響を及ぼした可能性がある。また、理由は不明だが、AIA のうちアラスカ先住民又はアメリカ先住民群のプラセボ群での SRI レスポンダー率も高かった。被験者数が少ないため、特に AIA 及び黒人の被験者集団の結果は慎重に解釈する必要がある。
- SFI による評価では、52 及び 76 週時までの最初の SLE flare までの期間（中央値）は 3 群で同程度であった。重度の SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 34 及び 35%、10 mg/kg 群で 23 及び 28%の低下を示した（1 mg/kg 群で $p < 0.05$ ）。併用薬の調節を制限した 24 週以降は、重度の SLE flare の発現リスクに対するベリムマブの各用量群の低減効果は更に明らかとなった。24 週以降の 100 人年当たりの SLE flare 率及び重度の SLE flare 率も、ベリムマブ投与により低下した。
- 24 週以降に BILAG で定義した SLE flare（ベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上）の発現リスクは、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 31～33%、10 mg/kg 群で 24～27%の低下を示した（1 mg/kg 群で $p < 0.05$ ）。
- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 75 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ群（13%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg 群 19%で $p = 0.2081$ 、10 mg/kg 群 18%で $p = 0.4253$ ）の方が数値的に高かった。
- 重要な副次評価項目である 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリーのベースラインからのスコア変化量では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群はいずれも統計学的に有意な改善は認められなかった。しかし、48 及び 52 週時には 1 mg/kg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。
- FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、1 mg/kg 群では 8～12 週時にかけて疲労の速やかな改善が示され、試験期間を通して持続した。また、12、32、48、52 及び 76 週時にはプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。10 mg/kg 群でも同様の反応曲線が示されたが、1 mg/kg 群と比べて改善は小さかった。
- プラセボ群と比べて、ベリムマブの各用量群では IgG 値及び抗 dsDNA 抗体価の速やかで持続した低下が示され、補体濃度（C3 及び C4）は上昇した。抗 Sm 抗体、aCL 抗体（IgA）及び抗リボソーム P 抗体の統計学的に有意な低下が 10 mg/kg 群で認められた。
- ベースラインに抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗リボソーム P 抗体及び aCL 抗体が陽性であった被験者のうち、52 及び 76 週時までに陰性に転じた被験者の割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。
- ベリムマブは、52 及び 76 週時に B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化、形質細胞及び SLE サブセット）を有意に低下させた。メモリー B 細胞は、初期に

増加した後に緩やかにベースラインのレベルまで減少した。52 及び 76 週時には、ベリムマブの投与を受けた被験者で T 細胞の減少は認められなかった。

安全性

- SLE の標準治療にベリムマブの各用量（1 及び 10 mg/kg）を追加投与した結果、全般に良好な忍容性を示した。76 週時の有害事象、重度又は重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合にベリムマブの各用量群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は見られず、ベリムマブの明らかな用量依存性は認められなかった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。
- 試験期間中に 3 例が死亡した（1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 1 例）。死亡に至った重篤な有害事象の検討から、問題となるシグナルは検出されなかった。
- SOC「心臓障害」の発現割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かったが、大多数の事象は軽度又は中等度で治験薬との因果関係は認められなかった。重篤、重度又は治験薬との因果関係がある有害事象の SOC「心臓障害」の発現割合に、群間差は認められなかった。
- うつ病及び自殺／自傷に関連した有害事象の発現割合は 10 mg/kg 群でやや高く、主にうつ病によるものであった。重篤なうつ病を発現した被験者は、全員がうつ病の病歴があり抗うつ薬の投与を受けていた。治験薬の投与中止に至ったうつ病は認められなかった。
- 胃腸感染の発現割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高く、主にウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸感染及び胃腸感染によるものであった。ほとんどの胃腸感染は、重篤ではなく治験薬との因果関係はないと判断された。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。
- 重篤又は重度の注入後全身性反応は少なく、過敏症の発現率も 1%未満と低かった。
- 試験期間に大多数の被験者が 1 件以上の感染症を発現した。感染症の発現割合に明らかな用量依存性は認められず、重篤及び／又は重度の感染症の発現割合には治験薬投与による明らかな影響は見られなかった。特に重要な感染症のうち、蜂巣炎及び気道感染の発現割合はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。1 例（10 mg/kg 群）に、重篤かつ重度の日和見感染（播種性サイトメガロウイルス感染）が認められた。この事象は回復し、ベリムマブに対する処置は行われなかった。
- 試験期間に 7 例が悪性新生物と診断された（プラセボ群 1 例、1 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 2 例）。4 例は固形癌、3 例は非メラノーマ性皮膚癌であった。1 mg/kg 群 1 例の悪性腫瘍（子宮頸部癌）は、治験責任医師により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された。
- 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 6 例の妊娠が報告され、その内訳は被験者が 5 例、被験者のパートナーが 1 例であった。妊娠の転帰が報告された 5 例のうち、問題のある転帰は認められなかった。
- 最も多く発現した重度の臨床検査値異常はリンパ球減少であったが、発現割合は各群で同程度であった。免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）値の減少は、予期されたベリムマ

ブの薬理作用である。Grade 1 の IgG 低値の発現割合には治験薬投与の影響や用量依存性が認められたが、Grade 2 又は 3 では明らかな治験薬投与の影響及び用量依存性は認められなかった。Grade 4 の IgG 低値は認められなかった。その他の臨床検査値異常の発現割合は、ベリムマブの各用量群とプラセボ群で同程度であった。

- 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の感染症の 100 人年当たりの発現率は、いずれの群でも 1～6 ヶ月と比べて 7～12 ヶ月の方が低かった。
- ベリムマブに対する免疫原性応答で持続性の陽性を示した被験者の割合は、プラセボ群 0.4%、1 mg/kg 群 12%、10 mg/kg 群 2.2%であった。試験期間にベリムマブに対する中和抗体陽性を示した被験者は、プラセボ群 1 例及び 1 mg/kg 群 2 例であった。1 mg/kg 群の 2 例はいずれも試験中止に至っており、中止理由は効果不十分 1 例及び注入に伴う反応 1 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象の発現は認められなかった。
- 試験開始前に接種を受けた各ワクチンに対する防御的な免疫応答の持続性に対し、ベリムマブの投与は大きな影響を示さなかった。これは、メモリーB 細胞数が維持されたバイオマーカーでの結果と一致していた。

薬物動態

- 第 I 相試験（SLE 患者を対象とした LBSL01 試験）の結果に基づく予測に対し、本試験で示された血清中ベリムマブ濃度の最高値はほぼ予測範囲内であったが、トラフ値は予測範囲を上回っていた。第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果と比べると、本試験の方が 1 及び 10 mg/kg 群の血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は高かった（平均最高値は 1 mg/kg 群で 20%増加及び 10 mg/kg 群で 36%増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群の 56 日目で 2.6 倍、定常状態で 2.4 倍、10 mg/kg 群では 56 日目で 2.0 倍、定常状態で 2.5 倍）。
- 血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は、1 及び 10 mg/kg の用量範囲間でほぼ用量比例性を示し、用量で補正した平均値では 2 用量間でわずかな差を示したのみであった（1 mg/kg 群で 3～24%低値）。
- 本試験のベリムマブの用法・用量では、投与開始後 1 ヶ月以内に血清中濃度は定常状態に達し、1 及び 10 mg/kg 群共に試験期間を通して定常状態が維持された。
- 抗ベリムマブ抗体の有無は、血清中ベリムマブ濃度に影響を及ぼさなかった。

21. 報告書の日付

- 総括報告書（ 年 月）
- 薬物動態報告書（ 年 月）
- ワクチン報告書（ 年 月）

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	251 (91.3%)	251 (92.6%)	251 (91.9%)	120 (43.6%)	116 (42.8%)	101 (37.0%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	35 (12.7%)	30 (11.1%)	28 (10.3%)	10 (3.6%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	15 (5.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	6 (2.2%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	15 (5.5%)	24 (8.9%)	30 (11.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	15 (5.5%)	23 (8.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
回転性めまい Vertigo	9 (3.3%)	13 (4.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	97 (35.3%)	115 (42.4%)	114 (41.8%)	18 (6.5%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	24 (8.7%)	41 (15.1%)	43 (15.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)
下痢 Diarrhoea	23 (8.4%)	34 (12.5%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)
嘔吐 Vomiting	18 (6.5%)	19 (7.0%)	23 (8.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腹痛 Abdominal pain	15 (5.5%)	18 (6.6%)	14 (5.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	8 (2.9%)	17 (6.3%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastroesophageal reflux disease	6 (2.2%)	15 (5.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
便秘 Constipation	8 (2.9%)	7 (2.6%)	9 (3.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	8 (2.9%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	81 (29.5%)	84 (31.0%)	85 (31.1%)	19 (6.9%)	16 (5.9%)	24 (8.8%)
疲労 Fatigue	24 (8.7%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)
発熱 Pyrexia	20 (7.3%)	21 (7.7%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	20 (7.3%)	25 (9.2%)	24 (8.8%)	0	0	1 (0.4%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	10 (3.6%)	7 (2.6%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	4 (1.5%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
免疫系障害 Immune system disorders	12 (4.4%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	5 (1.8%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	185 (67.3%)	196 (72.3%)	196 (71.8%)	77 (28.0%)	77 (28.4%)	63 (23.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	50 (18.2%)	51 (18.8%)	53 (19.4%)	22 (8.0%)	19 (7.0%)	17 (6.2%)
尿路感染 Urinary tract infection	39 (14.2%)	46 (17.0%)	41 (15.0%)	8 (2.9%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	23 (8.4%)	24 (8.9%)	38 (13.9%)	9 (3.3%)	8 (3.0%)	7 (2.6%)
副鼻腔炎 Sinusitis	25 (9.1%)	19 (7.0%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	20 (7.3%)	15 (5.5%)	30 (11.0%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	13 (4.7%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
外陰腔真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	11 (4.0%)	15 (5.5%)	14 (5.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

System Organ Class Preferred Term	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	10 (3.6%)	17 (6.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	14 (5.2%)	13 (4.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
インフルエンザ Influenza	9 (3.3%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	14 (5.2%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	4 (1.5%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	8 (2.9%)	8 (3.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	5 (1.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	5 (1.8%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
歯膿瘍 Tooth abscess	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	46 (16.7%)	52 (19.2%)	55 (20.1%)	0	1 (0.4%)	0
転倒・転落 Fall	4 (1.5%)	9 (3.3%)	8 (2.9%)	0	0	0
挫傷 Contusion	3 (1.1%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
臨床検査 Investigations	29 (10.5%)	29 (10.7%)	26 (9.5%)	6 (2.2%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)
体重増加 Weight increased	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	21 (7.6%)	20 (7.4%)	35 (12.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	7 (2.5%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	114 (41.5%)	120 (44.3%)	116 (42.5%)	10 (3.6%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
関節痛 Arthralgia	38 (13.8%)	39 (14.4%)	37 (13.6%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	24 (8.9%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	19 (6.9%)	22 (8.1%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	11 (4.0%)	11 (4.1%)	22 (8.1%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
S L E 関節炎 Sle arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.5%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
筋痙縮 Muscle spasms	11 (4.0%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎 Bursitis	7 (2.5%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	5 (1.8%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頸部痛 Neck pain	5 (1.8%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
神経系障害 Nervous system disorders	83 (30.2%)	90 (33.2%)	92 (33.7%)	20 (7.3%)	12 (4.4%)	22 (8.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			試験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	51 (18.8%)	41 (15.0%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	4 (1.5%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	31 (11.3%)	48 (17.7%)	38 (13.9%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	12 (4.4%)	23 (8.5%)	14 (5.1%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	8 (2.9%)	15 (5.5%)	16 (5.9%)	0	0	0
不安 Anxiety	8 (2.9%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	25 (9.1%)	15 (5.5%)	18 (6.6%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (22.9%)	73 (26.9%)	68 (24.9%)	13 (4.7%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	12 (4.4%)	18 (6.6%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
呼吸困難 Dyspnoea	8 (2.9%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	7 (2.5%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (1.8%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	6 (2.2%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	88 (32.0%)	93 (34.3%)	90 (33.0%)	15 (5.5%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)
発疹 Rash	11 (4.0%)	17 (6.3%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	8 (2.9%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	5 (1.8%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	6 (2.2%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	3 (1.1%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
血管障害 Vascular disorders	33 (12.0%)	28 (10.3%)	28 (10.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
高血圧 Hypertension	20 (7.3%)	11 (4.1%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	0	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	253 (92.0%)	253 (93.4%)	253 (92.7%)	123 (44.7%)	120 (44.3%)	104 (38.1%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	41 (14.9%)	32 (11.8%)	29 (10.6%)	12 (4.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	18 (6.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	8 (2.9%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	17 (6.2%)	28 (10.3%)	31 (11.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	6 (2.2%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	16 (5.8%)	25 (9.2%)	17 (6.2%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
回転性めまい Vertigo	10 (3.6%)	13 (4.8%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
眼障害 Eye disorders	26 (9.5%)	34 (12.5%)	35 (12.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
眼痛 Eye pain	1 (0.4%)	6 (2.2%)	0	0	2 (0.7%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	105 (38.2%)	121 (44.6%)	122 (44.7%)	20 (7.3%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	27 (9.8%)	43 (15.9%)	46 (16.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	13 (4.8%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
下痢 Diarrhoea	28 (10.2%)	35 (12.9%)	33 (12.1%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)
嘔吐 Vomiting	19 (6.9%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
腹痛 Abdominal pain	16 (5.8%)	20 (7.4%)	18 (6.6%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	9 (3.3%)	19 (7.0%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	0	0
便秘 Constipation	10 (3.6%)	8 (3.0%)	11 (4.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	6 (2.2%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	84 (30.5%)	91 (33.6%)	89 (32.6%)	20 (7.3%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)
疲労 Fatigue	25 (9.1%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	21 (7.6%)	26 (9.6%)	26 (9.5%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

System Organ Class Preferred Term	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
発熱 Pyrexia	21 (7.6%)	23 (8.5%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	13 (4.7%)	11 (4.1%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
免疫系障害 Immune system disorders	15 (5.5%)	19 (7.0%)	8 (2.9%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	8 (2.9%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	190 (69.1%)	202 (74.5%)	202 (74.0%)	80 (29.1%)	79 (29.2%)	66 (24.2%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	58 (21.1%)	53 (19.6%)	54 (19.8%)	26 (9.5%)	21 (7.7%)	19 (7.0%)
尿路感染 Urinary tract infection	43 (15.6%)	50 (18.5%)	44 (16.1%)	11 (4.0%)	22 (8.1%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	24 (8.7%)	29 (10.7%)	43 (15.8%)	10 (3.6%)	8 (3.0%)	8 (2.9%)
副鼻腔炎 Sinusitis	28 (10.2%)	21 (7.7%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	21 (7.6%)	19 (7.0%)	32 (11.7%)	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

System Organ Class Preferred Term	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
外陰腔真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	15 (5.5%)	18 (6.6%)	15 (5.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
咽頭炎 Pharyngitis	14 (5.1%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	12 (4.4%)	17 (6.3%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	15 (5.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
インフルエンザ Influenza	12 (4.4%)	19 (7.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	15 (5.5%)	11 (4.0%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	7 (2.5%)	12 (4.4%)	13 (4.8%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	9 (3.3%)	10 (3.7%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	6 (2.2%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

System Organ Class Preferred Term	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
歯膿瘍 Tooth abscess	12 (4.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	5 (1.8%)	1 (0.4%)
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	6 (2.2%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喉頭炎 Laryngitis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	53 (19.3%)	56 (20.7%)	59 (21.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
転倒・転落 Fall	7 (2.5%)	11 (4.1%)	10 (3.7%)	0	0	0
挫傷 Contusion	5 (1.8%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	3 (1.1%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	6 (2.2%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
臨床検査 Investigations	32 (11.6%)	34 (12.5%)	29 (10.6%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
体重増加 Weight increased	8 (2.9%)	12 (4.4%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	24 (8.7%)	22 (8.1%)	37 (13.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (2.9%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	119 (43.3%)	128 (47.2%)	124 (45.4%)	11 (4.0%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)
関節痛 Arthralgia	43 (15.6%)	43 (15.9%)	41 (15.0%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	26 (9.6%)	27 (9.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	22 (8.0%)	24 (8.9%)	19 (7.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	13 (4.7%)	12 (4.4%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
S L E 関節炎 SLE arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	8 (2.9%)	12 (4.4%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	13 (4.7%)	7 (2.6%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
関節腫脹 Joint swelling	8 (2.9%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
滑液包炎 Bursitis	8 (2.9%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
頸部痛 Neck pain	6 (2.2%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
神経系障害 Nervous system disorders	84 (30.5%)	97 (35.8%)	100 (36.6%)	21 (7.6%)	15 (5.5%)	22 (8.1%)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	56 (20.7%)	44 (16.1%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	5 (1.8%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	8 (2.9%)	12 (4.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	5 (1.8%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)	0	2 (0.7%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	33 (12.0%)	53 (19.6%)	45 (16.5%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	13 (4.7%)	27 (10.0%)	17 (6.2%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	10 (3.6%)	16 (5.9%)	20 (7.3%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不安 Anxiety	10 (3.6%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	28 (10.2%)	16 (5.9%)	22 (8.1%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (1.8%)	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	29 (10.5%)	31 (11.4%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膣出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.5%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	67 (24.4%)	84 (31.0%)	73 (26.7%)	14 (5.1%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	15 (5.5%)	21 (7.7%)	26 (9.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	9 (3.3%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	9 (3.3%)	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	6 (2.2%)	11 (4.1%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
胸膜炎 Pleurisy	4 (1.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	94 (34.2%)	97 (35.8%)	97 (35.5%)	16 (5.8%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)
発疹 Rash	12 (4.4%)	17 (6.3%)	20 (7.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	10 (3.6%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	6 (2.2%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	7 (2.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	4 (1.5%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	3 (1.1%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
湿疹 Eczema	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	36 (13.1%)	30 (11.1%)	32 (11.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表1-2 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL110751試験：76週）

System Organ Class Preferred Term	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高血圧 Hypertension	21 (7.6%)	13 (4.8%)	15 (5.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae_2per.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	251 (91.3%)	251 (92.6%)	251 (91.9%)	120 (43.6%)	116 (42.8%)	101 (37.0%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	35 (12.7%)	30 (11.1%)	28 (10.3%)	10 (3.6%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	15 (5.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	6 (2.2%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
好中球減少症 Neutropenia	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
特発性血腫 Spontaneous haematoma	4 (1.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
低色素性貧血 Hypochromic anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小球性貧血 Microcytic anaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
正色素性正球性貧血 Normochromic normocytic anaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胸腺腫大 Thymus enlargement	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	15 (5.5%)	24 (8.9%)	30 (11.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
狭心症 Angina pectoris	3 (1.1%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
心膜炎 Pericarditis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不整脈 Arrhythmia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
大動脈弁疾患 Aortic valve disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
房室ブロック Atrioventricular block	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
徐脈性不整脈 Bradyarrhythmia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
右脚ブロック Bundle branch block right	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
心停止 Cardiac arrest	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心不全 Cardiac failure	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室機能不全 Left ventricular dysfunction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁疾患 Mitral valve disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁逸脱 Mitral valve prolapse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
先天性大動脈弁閉鎖不全 Congenital aortic valve incompetence	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
左室流出路閉塞 Left ventricle outflow tract obstruction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	15 (5.5%)	23 (8.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
回転性めまい Vertigo	9 (3.3%)	13 (4.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
耳痛 Ear pain	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳鳴 Tinnitus	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
片耳難聴 Deafness unilateral	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳不快感 Ear discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
耳そう痒症 Ear pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
メニエール病 Meniere's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乗物酔い Motion sickness	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	0	0	1 (0.4%)
甲状腺腫 Goitre	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
クッシング様 Cushingoid	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	21 (7.6%)	26 (9.6%)	31 (11.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
眼乾燥 Dry eye	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	4 (1.5%)	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
白内障 Cataract	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
複視 Diplopia	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
強膜炎 Scleritis	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
緑内障 Glaucoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
乾性角結膜炎 Keratoconjunctivitis sicca	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼球乾燥 Xerophthalmia	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
高眼圧症 Ocular hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ブドウ膜炎 Uveitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
霰粒腫 Chalazion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
結膜嚢胞 Conjunctival cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
結膜刺激 Conjunctival irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
角膜沈着物 Corneal deposits	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼湿疹 Eczema eyelids	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
上強膜炎 Episcleritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼のアレルギー Eye allergy	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼の炎症 Eye inflammation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼球浮腫 Eye oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
水晶体混濁 Lenticular opacities	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
白色瞳孔 Leukocoria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
乳頭出血 Optic disc haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
光視症 Photopsia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
網膜症 Retinopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
強膜出血 Scleral haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	97 (35.3%)	115 (42.4%)	114 (41.8%)	18 (6.5%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	24 (8.7%)	41 (15.1%)	43 (15.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)
下痢 Diarrhoea	23 (8.4%)	34 (12.5%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
嘔吐 Vomiting	18 (6.5%)	19 (7.0%)	23 (8.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
腹痛 Abdominal pain	15 (5.5%)	18 (6.6%)	14 (5.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	8 (2.9%)	17 (6.3%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastroesophageal reflux disease	6 (2.2%)	15 (5.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
便秘 Constipation	8 (2.9%)	7 (2.6%)	9 (3.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	8 (2.9%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
齲歯 Dental caries	4 (1.5%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
食中毒 Food poisoning	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
痔核 Haemorrhoids	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
口内炎 Stomatitis	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0
腹部膨満 Abdominal distension	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
結腸ポリープ Colonic polyp	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
消化器痛 Gastrointestinal pain	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
消化性潰瘍 Peptic ulcer	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
嚥下障害 Dysphagia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)
胃排出不全 Impaired gastric emptying	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
口腔内出血 Mouth haemorrhage	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
嚥下痛 Odynophagia	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
食道痙攣 Oesophageal spasm	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
口腔粘膜疹 Oral mucosal eruption	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
口の錯感覚 Paraesthesia oral	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
逆流性胃炎 Reflux gastritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
舌腫脹 Swollen tongue	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹部癒着 Abdominal adhesions	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
裂肛 Anal fissure	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肛門そう痒症 Anal pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
クローン病 Crohn's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
びらん性食道炎 Erosive oesophagitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌炎 Glossitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
吐血 Haematemesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
イレウス Ileus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患 Inflammatory bowel disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腸閉塞 Intestinal obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口唇水疱 Lip blister	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口唇乾燥 Lip dry	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口唇浮腫 Lip oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
メレナ Melaena	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口腔内黒斑症 Melanoplakia oral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯冠周囲炎 Pericoronitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯状態不良 Poor dental condition	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛 Proctalgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
直腸炎 Proctitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
直腸ポリープ Rectal polyp	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液管閉塞 Salivary duct obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液腺結石 Salivary gland calculus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
埋伏歯 Tooth impacted	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の脱落 Tooth loss	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道静脈瘤 Varices oesophageal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	81 (29.5%)	84 (31.0%)	85 (31.1%)	19 (6.9%)	16 (5.9%)	24 (8.8%)
疲労 Fatigue	24 (8.7%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
発熱 Pyrexia	20 (7.3%)	21 (7.7%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	20 (7.3%)	25 (9.2%)	24 (8.8%)	0	0	1 (0.4%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	10 (3.6%)	7 (2.6%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	4 (1.5%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
倦怠感 Malaise	4 (1.5%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
疼痛 Pain	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	4 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
無力症 Asthenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
顔面浮腫 Face oedema	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
胸痛 Chest pain	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
顔面痛 Facial pain	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
注入部位腫脹 Infusion site swelling	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
死亡 Death	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪壊死 Fat necrosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
注射部位紅斑 Injection site erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
限局性浮腫 Localised oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口渇 Thirst	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位紅斑 Vaccination site erythema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹 Venipuncture site swelling	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管穿刺部位血腫 Vessel puncture site haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	6 (2.2%)	8 (3.0%)	7 (2.6%)	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢コレステリン沈着症 Gallbladder cholesterosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢機能不全 Gallbladder non-functioning	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝炎 Hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝腫大 Hepatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝毒性 Hepatotoxicity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	12 (4.4%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	5 (1.8%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
節足動物咬傷アレルギー Allergy to arthropod bite	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
アトピー Atopy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ラテックスアレルギー Latex allergy	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	185 (67.3%)	196 (72.3%)	196 (71.8%)	77 (28.0%)	77 (28.4%)	63 (23.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	50 (18.2%)	51 (18.8%)	53 (19.4%)	22 (8.0%)	19 (7.0%)	17 (6.2%)
尿路感染 Urinary tract infection	39 (14.2%)	46 (17.0%)	41 (15.0%)	8 (2.9%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	23 (8.4%)	24 (8.9%)	38 (13.9%)	9 (3.3%)	8 (3.0%)	7 (2.6%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
副鼻腔炎 Sinusitis	25 (9.1%)	19 (7.0%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	20 (7.3%)	15 (5.5%)	30 (11.0%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	13 (4.7%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
外陰腔真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	11 (4.0%)	15 (5.5%)	14 (5.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	10 (3.6%)	17 (6.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	14 (5.2%)	13 (4.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
インフルエンザ Influenza	9 (3.3%)	19 (7.0%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	14 (5.2%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	4 (1.5%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	8 (2.9%)	8 (3.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	5 (1.8%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	5 (1.8%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
歯膿瘍 Tooth abscess	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	5 (1.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	5 (1.8%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	5 (1.8%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
喉頭炎 Laryngitis	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (0.4%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
膣感染 Vaginal infection	4 (1.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
外耳炎 Otitis externa	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
歯感染 Tooth infection	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
せつ Furuncle	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
皮膚感染 Skin infection	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
細菌性膣炎 Vaginitis bacterial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
陰部ヘルペス Genital herpes	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染 Herpes zoster infection neurological	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
気道感染 Respiratory tract infection	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
気管炎 Tracheitis	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
胃腸感染 Gastrointestinal infection	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0
歯肉感染 Gingival infection	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
創傷感染 Wound infection	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	0	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
細菌尿 Bacteriuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
体部白癬 Body tinea	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
丹毒 Erysipelas	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
毛包炎 Folliculitis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
ヘモフィルス感染 Haemophilus infection	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
播種性帯状疱疹 Herpes zoster disseminated	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎 Paronychia	0	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	0	3 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔膿瘍 Abscess oral	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
肛門性器疣贅 Anogenital warts	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
菌血症 Bacteraemia	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性胃腸感染 Gastrointestinal bacterial infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
多神経分節性帯状疱疹 Herpes zoster multi-dermatomal	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
膿痂疹 Impetigo	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
咬傷感染 Infected bites	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
腎感染 Kidney infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
爪カンジダ症 Nail candida	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口腔ウイルス感染 Oral viral infection	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
処置後感染 Post procedural infection	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
水痘 Varicella	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
外陰部腔カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹壁膿瘍 Abdominal wall abscess	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
四肢膿瘍 Abscess limb	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ダニ症 Acariasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性関節炎 Arthritis bacterial	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性水疱 Blister infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房膿瘍 Breast abscess	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
気管支肺炎 Bronchopneumonia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染性滑液包炎 Bursitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌感染性滑液包炎 Bursitis infective staphylococcal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎 Cellulitis staphylococcal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
涙小管炎 Dacryocanaliculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
歯瘻 Dental fistula	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
播種性サイトメガロウイルス感染 Disseminated cytomegaloviral infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
耳感染 Ear infection	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
大腸菌性菌血症 Escherichia bacteraemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性食道炎 Fungal oesophagitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
壊疽 Gangrene	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎 Gastroenteritis clostridial	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胃腸真菌感染 Gastrointestinal fungal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性性器感染 Genital infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
泌尿生殖器クラミジア感染 Genitourinary chlamydia infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
手足口病 Hand-foot-and-mouth disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
B型肝炎 Hepatitis b	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性皮脂嚢腫 Infected sebaceous cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染 Infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌性リンパ節炎 Lymphadenitis bacterial	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
無菌性髄膜炎 Meningitis aseptic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ムンプス Mumps	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
爪床感染 Nail bed infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
爪感染 Nail infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
耳下腺炎 Parotitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
軟骨膜炎 Perichondritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯根膜感染 Periodontal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
腹膜感染 Peritoneal infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
感染性静脈炎 Phlebitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺炎球菌性敗血症 Pneumococcal sepsis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
原発性異型肺炎 Pneumonia primary atypical	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
処置後蜂巣炎 Post procedural cellulitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
術後創感染 Postoperative wound infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
副鼻腔気管支炎 Sinobronchitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚カンジダ Skin candida	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症 Staphylococcal bacteraemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染 Staphylococcal skin infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
汗腺感染 Sweat gland infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
股部白癬 Tinea cruris	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
癬風 Tinea versicolour	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
ウイルス性気管気管支炎 Tracheobronchitis viral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クラミジア性膣炎 Vaginitis chlamydial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ブドウ球菌性創感染 Wound infection staphylococcal	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	46 (16.7%)	52 (19.2%)	55 (20.1%)	0	1 (0.4%)	0
転倒・転落 Fall	4 (1.5%)	9 (3.3%)	8 (2.9%)	0	0	0
挫傷 Contusion	3 (1.1%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
足骨折 Foot fracture	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
擦過傷 Excoriation	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
熱傷 Thermal burn	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
半月板障害 Meniscus lesion	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋損傷 Muscle injury	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
上顎炎 Epicondylitis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
第2度熱傷 Burns second degree	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
靱帯断裂 Ligament rupture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋断裂 Muscle rupture	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
尺骨骨折 Ulna fracture	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
創傷 Wound	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後貧血 Anaemia postoperative	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
第1度熱傷 Burns first degree	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
凍瘡 Chillblains	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脳振盪 Concussion	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis postoperative	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
医療機器に対する不耐性 Device intolerance	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
耳擦過傷 Ear abrasion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
外耳道擦過傷 Ear canal abrasion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
毒物曝露 Exposure to toxic agent	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
異物による損傷 Foreign body trauma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尾骨骨折 Fractured coccyx	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯肉損傷 Gingival injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
切開部位合併症 Incision site complication	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
切開部位痛 Incision site pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
損傷 Injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
靱帯損傷 Ligament injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性高山病 Mountain sickness acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口腔内損傷 Mouth injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
麻薬中毒 Narcotic intoxication	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頸部損傷 Neck injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経損傷 Nerve injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
術中出血 Operative haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎周囲血腫 Perirenal haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後発熱 Postoperative fever	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
処置合併症 Procedural complication	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
フューム吸引性呼吸障害 Respiratory fume inhalation disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
骨格損傷 Skeletal injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
スポーツ損傷 Sports injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
創し開 Wound dehiscence	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	29 (10.5%)	29 (10.7%)	26 (9.5%)	6 (2.2%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)
体重増加 Weight increased	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
体重減少 Weight decreased	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチン増加 Blood creatine increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
心雑音 Cardiac murmur	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中細菌検出 Bacteria blood identified	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝生検異常 Biopsy liver abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中テストステロン減少 Blood testosterone decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨密度増加 Bone density increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
上部消化管内視鏡検査異常 Endoscopy upper gastrointestinal tract abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尿真菌検査陽性 Fungus urine test positive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
I NR 増加 International normalised ratio increased	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝スキャン異常 Liver scan abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
単球数減少 Monocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脈拍異常 Pulse abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	21 (7.6%)	20 (7.4%)	35 (12.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	7 (2.5%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.4%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)
2 型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
食欲不振 Anorexia	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
高血糖 Hyperglycaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鉄欠乏 Iron deficiency	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
痛風 Gout	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin d deficiency	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血液量増加症 Hypervolaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ビタミンB群欠乏 Vitamin b complex deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ビタミンB 1 2 欠乏 Vitamin b12 deficiency	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	114 (41.5%)	120 (44.3%)	116 (42.5%)	10 (3.6%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)
関節痛 Arthralgia	38 (13.8%)	39 (14.4%)	37 (13.6%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	24 (8.9%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋肉痛 Myalgia	19 (6.9%)	22 (8.1%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	11 (4.0%)	11 (4.1%)	22 (8.1%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
S L E 関節炎 Sle arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.5%)	6 (2.2%)	9 (3.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
筋痙縮 Muscle spasms	11 (4.0%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎 Bursitis	7 (2.5%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	5 (1.8%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頸部痛 Neck pain	5 (1.8%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
肋軟骨炎 Costochondritis	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	0
骨関節炎 Osteoarthritis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱鞘炎 Tenosynovitis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
骨痛 Bone pain	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
腱炎 Tendonitis	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋炎 Myositis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
病的骨折 Pathological fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼠径部痛 Groin pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋拘縮 Muscle contracture	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
四肢の結節 Nodule on extremity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間関節症候群 Facet joint syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
筋膜炎 Fasciitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
指変形 Finger deformity	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間板障害 Intervertebral disc disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
椎間板腔狭窄 Intervertebral disc space narrowing	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節拘縮 Joint contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
中足骨痛 Metatarsalgia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋攣縮 Muscle twitching	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格不快感 Musculoskeletal discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膝蓋大腿部痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤変形 Pelvic deformity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨膜炎 Periostitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性筋炎 Polymyositis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
横紋筋融解 Rhabdomyolysis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脊柱変形 Spinal deformity	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱性拘縮 Tendinous contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腱障害 Tendon disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱痛 Tendon pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
転子部症候群 Trochanteric syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
線維性組織球腫 Fibrous histiocyctoma	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺の良性新生物 Benign lung neoplasm	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頸管炎 Cervicitis human papilloma virus	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚良性新生物 Benign neoplasm of skin	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
軟部組織の良性新生物 Benign soft tissue neoplasm	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
膀胱乳頭腫 Bladder papilloma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳癌 Breast cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃のカルチノイド腫瘍 Carcinoid tumour of the stomach	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮頸部癌第0期 Cervix carcinoma stage 0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
限局性結節性過形成 Focal nodular hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳管内乳頭腫 Intraductal papilloma of breast	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
モートン神経腫 Morton's neuroma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口腔の良性新生物 Oral neoplasm benign	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
卵巣癌 Ovarian cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
下垂体の良性腫瘍 Pituitary tumour benign	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	83 (30.2%)	90 (33.2%)	92 (33.7%)	20 (7.3%)	12 (4.4%)	22 (8.1%)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	51 (18.8%)	41 (15.0%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	4 (1.5%)	9 (3.3%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻 Hypoesthesia	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー Peripheral sensory neuropathy	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	5 (1.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
失神寸前の状態 Presyncope	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
傾眠 Somnolence	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
痙攣 Convulsion	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
失神 Syncope	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
健忘 Amnesia	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
意識レベルの低下 Depressed level of consciousness	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
異常感覚 Dysaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経精神ループス Neuropsychiatric lupus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
後頭神経痛 Occipital neuralgia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
振戦 Tremor	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
視野欠損 Visual field defect	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
失語症 Aphasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
運動失調 Ataxia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
頸動脈疾患 Carotid artery disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頸髄神経根痛 Cervical root pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
頸腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
認知障害 Cognitive disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ジスキネジー Dyskinesia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
てんかん Epilepsy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
顔面神経麻痺 Facial palsy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
顔面不全麻痺 Facial paresis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
大発作痙攣 Grand mal convulsion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
味覚減退 Hypogeusia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
頭蓋内血腫 Intracranial haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳圧低下 Intracranial hypotension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
精神的機能障害 Mental impairment	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性単ニューロパチー Mononeuropathy multiplex	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
不全単麻痺 Monoparesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
重症筋無力症 Myasthenia gravis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
横断性脊髄炎 Myelitis transverse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経炎 Neuritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰仙部神経根炎 Radiculitis lumbosacral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
神経根障害 Radiculopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群 Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
破裂性脳動脈瘤 Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
睡眠期リズム障害 Sleep phase rhythm disturbance	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊髄圧迫 Spinal cord compression	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尺骨神経炎 Ulnar neuritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血管性頭痛 Vascular headache	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳血管炎 Vasculitis cerebral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	31 (11.3%)	48 (17.7%)	38 (13.9%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	12 (4.4%)	23 (8.5%)	14 (5.1%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	8 (2.9%)	15 (5.5%)	16 (5.9%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不安 Anxiety	8 (2.9%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
精神状態変化 Mental status changes	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
悪夢 Nightmare	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
異常な夢 Abnormal dreams	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
激越 Agitation	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
双極1型障害 Bipolar i disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
抑うつ症状 Depressive symptom	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬物乱用 Drug abuse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
不快気分 Dysphoria	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全般性不安障害 Generalised anxiety disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
初期不眠症 Initial insomnia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
躁病 Mania	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
気分変化 Mood altered	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心因性疼痛障害 Psychogenic pain disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ストレス Stress	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	25 (9.1%)	15 (5.5%)	18 (6.6%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (1.8%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腎結石症 Nephrolithiasis	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
排尿困難 Dysuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
血尿 Haematuria	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
白血球尿 Leukocyturia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
膀胱憩室 Bladder diverticulum	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膀胱肉柱形成 Bladder trabeculation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
着色尿 Chromaturia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
肋骨脊柱角圧痛 Costovertebral angle tenderness	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膜性糸球体腎炎 Glomerulonephritis membranous	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿 Glycosuria	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多尿 Polyuria	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腎不全 Renal failure	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
外尿道口狭窄 Urethral meatus stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
排尿躊躇 Urinary hesitation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿流量減少 Urine flow decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	29 (10.5%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膣出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.5%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
月経過多 Menorrhagia	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			試験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
不規則月経 Menstruation irregular	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
無月経 Amenorrhoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
子宮頸部上皮異形成 Cervical dysplasia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
骨盤痛 Pelvic pain	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
卵巣嚢胞破裂 Ovarian cyst ruptured	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
子宮付属器嚢胞 Adnexa uteri cyst	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮頸部障害 Cervix disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
性器発疹 Genital rash	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
膣嚢胞 Vaginal cyst	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
外陰膣乾燥 Vulvovaginal dryness	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
外陰膣痛 Vulvovaginal pain	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
乳房石灰化 Breast calcifications	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房壊死 Breast necrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
性交出血 Coital bleeding	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳汁漏出症 Galactorrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
出血性卵巣嚢胞 Haemorrhagic ovarian cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血性乳頭滲出液 Nipple exudate bloody	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤液貯留 Pelvic fluid collection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
前立腺閉塞 Prostatic obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
前立腺腫大 Prostatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮痛 Uterine pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮ポリープ Uterine polyp	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮痙攣 Uterine spasm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮腔脱 Uterovaginal prolapse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
陰障害 Vaginal disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (22.9%)	73 (26.9%)	68 (24.9%)	13 (4.7%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	12 (4.4%)	18 (6.6%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	8 (2.9%)	10 (3.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	7 (2.5%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	5 (1.8%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	6 (2.2%)	9 (3.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
胸水 Pleural effusion	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
喘息 Asthma	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
口腔咽頭水泡形成 Oropharyngeal blistering	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
肺障害 Lung disorder	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害 Nasal mucosal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
咽頭障害 Pharyngeal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
後鼻漏 Postnasal drip	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
低音性連続性ラ音 Rhonchi	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
縮小肺症候群 Shrinking lung syndrome	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥 Dry throat	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
喀血 Haemoptysis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
アレルギー性喉頭炎 Laryngitis allergic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼻乾燥 Nasal dryness	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
鼻の炎症 Nasal inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
器質性肺炎 Organising pneumonia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺動脈高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
季節性鼻炎 Rhinitis seasonal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
いびき Snoring	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血管運動性鼻炎 Vasomotor rhinitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
声帯の炎症 Vocal cord inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	88 (32.0%)	93 (34.3%)	90 (33.0%)	15 (5.5%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
発疹 Rash	11 (4.0%)	17 (6.3%)	18 (6.6%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	8 (2.9%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	5 (1.8%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	6 (2.2%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	3 (1.1%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
ざ瘡 Acne	2 (0.7%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
湿疹 Eczema	4 (1.5%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	5 (1.8%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.4%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
血管浮腫 Angioedema	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
水疱性皮膚炎 Dermatitis bullous	2 (0.7%)	0	4 (1.5%)	0	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
酒さ Rosacea	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
顔面腫脹 Swelling face	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
寝汗 Night sweats	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
乾癬 Psoriasis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
丘疹 Rash papular	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
休止期脱毛 Alopecia effluvium	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
点状出血 Petechiae	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ばら色秕糠疹 Pityriasis rosea	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
痂皮 Scab	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肢端皮膚炎 Acrodermatitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
水疱 Blister	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝斑 Chloasma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
紅色汗疹 Heat rash	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
爪ジストロフィー Nail dystrophy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
皮膚疼痛 Pain of skin	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
手掌紅斑 Palmar erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
アレルギー性光線過敏性反応 Photosensitivity allergic reaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
白色秕糠疹 Pityriasis alba	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
紫斑 Purpura	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感 Skin burning sensation	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚壊死 Skin necrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚小結節 Skin nodule	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
出血性皮膚潰瘍 Skin ulcer haemorrhage	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	33 (12.0%)	28 (10.3%)	28 (10.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高血圧 Hypertension	20 (7.3%)	11 (4.1%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	0	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
ほてり Hot flush	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
血管障害 Angiopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腿動脈塞栓症 Femoral artery embolism	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-1 有害事象（BEL110751試験：52週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頸静脈血栓症 Jugular vein thrombosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
末梢性虚血 Peripheral ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症 Subclavian vein thrombosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22, T30, T39
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week52_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
有害事象発現例数	253 (92.0%)	253 (93.4%)	253 (92.7%)	123 (44.7%)	120 (44.3%)	104 (38.1%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	41 (14.9%)	32 (11.8%)	29 (10.6%)	12 (4.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)
貧血 Anaemia	18 (6.5%)	9 (3.3%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	8 (2.9%)	8 (3.0%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
好中球減少症 Neutropenia	4 (1.5%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	4 (1.5%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
低色素性貧血 Hypochromic anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ節痛 Lymph node pain	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
小球性貧血 Microcytic anaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
正色素性正球性貧血 Normochromic normocytic anaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胸腺腫大 Thymus enlargement	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	17 (6.2%)	28 (10.3%)	31 (11.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
動悸 Palpitations	4 (1.5%)	6 (2.2%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
狭心症 Angina pectoris	4 (1.5%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心膜炎 Pericarditis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
徐脈 Bradycardia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症 Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
大動脈弁疾患 Aortic valve disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
房室ブロック Atrioventricular block	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
完全房室ブロック Atrioventricular block complete	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
徐脈性不整脈 Bradyarrhythmia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
右脚ブロック Bundle branch block right	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
心停止 Cardiac arrest	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心不全 Cardiac failure	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室機能不全 Left ventricular dysfunction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁疾患 Mitral valve disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
僧帽弁逸脱 Mitral valve prolapse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胸膜心膜炎 Pleuropericarditis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
プリンツメタル狭心症 Prinzmetal angina	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
先天性大動脈弁閉鎖不全 Congenital aortic valve incompetence	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
左室流出路閉塞 Left ventricle outflow tract obstruction	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	16 (5.8%)	25 (9.2%)	17 (6.2%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
回転性めまい Vertigo	10 (3.6%)	13 (4.8%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
耳痛 Ear pain	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳鳴 Tinnitus	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
頭位性回転性めまい Vertigo positional	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
片耳難聴 Deafness unilateral	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳閉 Ear congestion	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
耳不快感 Ear discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
耳そう痒症 Ear pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
メニエール病 Meniere's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乗物酔い Motion sickness	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼓膜穿孔 Tympanic membrane perforation	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	7 (2.5%)	2 (0.7%)	8 (2.9%)	0	0	1 (0.4%)
甲状腺腫 Goitre	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
クッシング様 Cushingoid	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
自己免疫性甲状腺炎 Autoimmune thyroiditis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	26 (9.5%)	34 (12.5%)	35 (12.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
眼乾燥 Dry eye	3 (1.1%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
霧視 Vision blurred	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	4 (1.5%)	0	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	0	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	0
白内障 Cataract	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.4%)	6 (2.2%)	0	0	2 (0.7%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
強膜炎 Scleritis	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
緑内障 Glaucoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
乾性角結膜炎 Keratoconjunctivitis sicca	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
眼球乾燥 Xerophthalmia	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼湿疹 Eczema eyelids	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
眼のアレルギー Eye allergy	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼の炎症 Eye inflammation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
高眼圧症 Ocular hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ブドウ膜炎 Uveitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
霰粒腫 Chalazion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
網脈絡膜症 Chorioretinopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
結膜嚢胞 Conjunctival cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
結膜刺激 Conjunctival irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
角膜沈着物 Corneal deposits	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上強膜炎 Episcleritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼の障害 Eye disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼球浮腫 Eye oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼そう痒症 Eye pruritus	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼瞼下垂 Eyelid ptosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
虹彩炎 Iritis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
角膜炎 Keratitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
角膜症 Keratopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
水晶体混濁 Lenticular opacities	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
白色瞳孔 Leukocoria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳頭出血 Optic disc haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
光視症 Photopsia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
網膜色素沈着 Retinal pigmentation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
網膜症 Retinopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
強膜出血 Scleral haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乾燥症候群 Sicca syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
視力障害 Visual impairment	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	105 (38.2%)	121 (44.6%)	122 (44.7%)	20 (7.3%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)
悪心 Nausea	27 (9.8%)	43 (15.9%)	46 (16.8%)	3 (1.1%)	9 (3.3%)	13 (4.8%)
下痢 Diarrhoea	28 (10.2%)	35 (12.9%)	33 (12.1%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)
嘔吐 Vomiting	19 (6.9%)	19 (7.0%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腹痛 Abdominal pain	16 (5.8%)	20 (7.4%)	18 (6.6%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	9 (3.3%)	19 (7.0%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	0	0
便秘 Constipation	10 (3.6%)	8 (3.0%)	11 (4.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
胃食道逆流性疾患 Gastroesophageal reflux disease	6 (2.2%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (2.2%)	9 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化不良 Dyspepsia	3 (1.1%)	8 (3.0%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	0
胃炎 Gastritis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
齲歯 Dental caries	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	2 (0.7%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
痔核 Haemorrhoids	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
口内炎 Stomatitis	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
食中毒 Food poisoning	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.4%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
結腸ポリープ Colonic polyp	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
大腸炎 Colitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
消化器痛 Gastrointestinal pain	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
急性膵炎 Pancreatitis acute	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
消化性潰瘍 Peptic ulcer	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
歯周炎 Periodontitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
嚥下障害 Dysphagia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
口の感覚鈍麻 Hypoaesthesia oral	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)
胃排出不全 Impaired gastric emptying	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
口腔内出血 Mouth haemorrhage	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
嚥下痛 Odynophagia	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
食道痙攣 Oesophageal spasm	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔粘膜疹 Oral mucosal eruption	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
口の錯感覚 Paraesthesia oral	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
逆流性胃炎 Reflux gastritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
逆流性食道炎 Reflux oesophagitis	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
舌腫脹 Swollen tongue	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹部癒着 Abdominal adhesions	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
裂肛 Anal fissure	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肛門そう痒症 Anal pruritus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
バレット食道 Barrett's oesophagus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇炎 Cheilitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
クローン病 Crohn's disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
びらん性食道炎 Erosive oesophagitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌炎 Glossitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
吐血 Haematemesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
イレウス Ileus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患 Inflammatory bowel disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腸出血 Intestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞 Intestinal obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口唇水疱 Lip blister	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口唇乾燥 Lip dry	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口唇浮腫 Lip oedema	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口唇腫脹 Lip swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
弛緩歯 Loose tooth	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
下部消化管出血 Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
メレナ Melaena	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口腔内黒斑症 Melanoplakia oral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膵炎 Pancreatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯冠周囲炎 Pericoronitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯状態不良 Poor dental condition	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛 Proctalgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
直腸炎 Proctitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
直腸ポリープ Rectal polyp	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液管閉塞 Salivary duct obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
唾液腺結石 Salivary gland calculus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
唾液腺腫大 Salivary gland enlargement	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
舌潰瘍 Tongue ulceration	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
埋伏歯 Tooth impacted	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯の脱落 Tooth loss	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道静脈瘤 Varices oesophageal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態 General disorders and administration site conditions	84 (30.5%)	91 (33.6%)	89 (32.6%)	20 (7.3%)	17 (6.3%)	24 (8.8%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
疲労 Fatigue	25 (9.1%)	27 (10.0%)	21 (7.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	21 (7.6%)	26 (9.6%)	26 (9.5%)	0	0	1 (0.4%)
発熱 Pyrexia	21 (7.6%)	23 (8.5%)	29 (10.6%)	6 (2.2%)	0	4 (1.5%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	13 (4.7%)	11 (4.1%)	11 (4.0%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
注入に伴う反応 Infusion related reaction	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	8 (2.9%)
悪寒 Chills	5 (1.8%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)
倦怠感 Malaise	5 (1.8%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
疼痛 Pain	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
無力症 Asthenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)
胸部不快感 Chest discomfort	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
顔面浮腫 Face oedema	2 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
胸痛 Chest pain	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
注入部位疼痛 Infusion site pain	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
顔面痛 Facial pain	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
注入部位腫脹 Infusion site swelling	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
死亡 Death	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬物不耐性 Drug intolerance	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬剤離脱症候群 Drug withdrawal syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪壊死 Fat necrosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
注射部位紅斑 Injection site erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
限局性浮腫 Localised oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
口渇 Thirst	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ワクチン接種部位紅斑 Vaccination site erythema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹 Venipuncture site swelling	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管穿刺部位血腫 Vessel puncture site haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	6 (2.2%)	8 (3.0%)	8 (2.9%)	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
自己免疫性肝炎 Autoimmune hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢コレステリン沈着症 Gallbladder cholesterolosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胆嚢機能不全 Gallbladder non-functioning	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝嚢胞 Hepatic cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝炎 Hepatitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中毒性肝炎 Hepatitis toxic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
肝腫大 Hepatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝毒性 Hepatotoxicity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	15 (5.5%)	19 (7.0%)	8 (2.9%)	0	2 (0.7%)	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	8 (2.9%)	8 (3.0%)	5 (1.8%)	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
節足動物咬傷アレルギー Allergy to arthropod bite	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
アトピー Atopy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ラテックスアレルギー Latex allergy	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	190 (69.1%)	202 (74.5%)	202 (74.0%)	80 (29.1%)	79 (29.2%)	66 (24.2%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	58 (21.1%)	53 (19.6%)	54 (19.8%)	26 (9.5%)	21 (7.7%)	19 (7.0%)
尿路感染 Urinary tract infection	43 (15.6%)	50 (18.5%)	44 (16.1%)	11 (4.0%)	22 (8.1%)	7 (2.6%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	24 (8.7%)	29 (10.7%)	43 (15.8%)	10 (3.6%)	8 (3.0%)	8 (2.9%)
副鼻腔炎 Sinusitis	28 (10.2%)	21 (7.7%)	31 (11.4%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	10 (3.7%)
気管支炎 Bronchitis	21 (7.6%)	19 (7.0%)	32 (11.7%)	7 (2.5%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)
外陰腔真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	15 (5.5%)	18 (6.6%)	15 (5.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
咽頭炎 Pharyngitis	14 (5.1%)	16 (5.9%)	16 (5.9%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	12 (4.4%)	17 (6.3%)	13 (4.8%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎 Gastroenteritis	11 (4.0%)	15 (5.5%)	15 (5.5%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
インフルエンザ Influenza	12 (4.4%)	19 (7.0%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (2.9%)	15 (5.5%)	11 (4.0%)	4 (1.5%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	7 (2.5%)	12 (4.4%)	13 (4.8%)	0	2 (0.7%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	9 (3.3%)	10 (3.7%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
帯状疱疹 Herpes zoster	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	10 (3.7%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
鼻炎 Rhinitis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
ウイルス性胃腸感染 Gastrointestinal viral infection	6 (2.2%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
膀胱炎 Cystitis	9 (3.3%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	12 (4.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.2%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	5 (1.8%)	1 (0.4%)
中耳炎 Otitis media	5 (1.8%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (0.7%)	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	6 (2.2%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	5 (1.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
喉頭炎 Laryngitis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膣感染 Vaginal infection	4 (1.5%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	5 (1.8%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	5 (1.8%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)
歯感染 Tooth infection	2 (0.7%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	1 (0.4%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
せつ Furuncle	1 (0.4%)	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)
外耳炎 Otitis externa	4 (1.5%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (1.1%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
皮膚感染 Skin infection	1 (0.4%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
細菌性膣炎 Vaginitis bacterial	3 (1.1%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
感染性結膜炎 Conjunctivitis infective	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
気道感染 Respiratory tract infection	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
陰部ヘルペス Genital herpes	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染 Herpes zoster infection neurological	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎 Paronychia	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
気管炎 Tracheitis	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
毛包炎 Folliculitis	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
胃腸感染 Gastrointestinal infection	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	0	0	4 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)
体部白癬 Body tinea	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯肉感染 Gingival infection	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
細菌尿 Bacteriuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
丹毒 Erysipelas	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス感染 Haemophilus infection	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
播種性帯状疱疹 Herpes zoster disseminated	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
咬傷感染 Infected bites	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	3 (1.1%)	0	0	0	0
食道カンジダ症 Oesophageal candidiasis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
口腔ウイルス感染 Oral viral infection	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
術後創感染 Postoperative wound infection	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚カンジダ Skin candida	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
気管気管支炎 Tracheobronchitis	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
創傷感染 Wound infection	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
四肢膿瘍 Abscess limb	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
口腔膿瘍 Abscess oral	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
肛門性器疣贅 Anogenital warts	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
菌血症 Bacteraemia	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
細菌性疾患キャリアー Bacterial disease carrier	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
耳感染 Ear infection	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性胃腸感染 Gastrointestinal bacterial infection	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ヘリコバクター感染 Helicobacter infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
多神経分節性帯状疱疹 Herpes zoster multi-dermatomal	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
膿痂疹 Impetigo	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
腎感染 Kidney infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
爪カンジダ症 Nail candida	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	0	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
処置後感染 Post procedural infection	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
水痘 Varicella	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
外陰部腔カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹壁膿瘍 Abdominal wall abscess	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
ダニ症 Acariasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯槽骨炎 Alveolar osteitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
虫垂炎 Appendicitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性関節炎 Arthritis bacterial	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性水疱 Blister infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房膿瘍 Breast abscess	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
気管支肺炎 Bronchopneumonia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染性滑液包炎 Bursitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌感染性滑液包炎 Bursitis infective staphylococcal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎 Cellulitis staphylococcal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
涙小管炎 Dacryocanaliculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
歯瘻 Dental fistula	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
播種性サイトメガロウイルス感染 Disseminated cytomegaloviral infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
大腸菌性菌血症 Escherichia bacteraemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性食道炎 Fungal oesophagitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
壊疽 Gangrene	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎 Gastroenteritis clostridial	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胃腸真菌感染 Gastrointestinal fungal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性性器感染 Genital infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
真菌性性器感染 Genital infection fungal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
泌尿生殖器クラミジア感染 Genitourinary chlamydia infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
H I V感染 HIV infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
手足口病 Hand-foot-and-mouth disease	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
蠕虫感染 Helminthic infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
B型肝炎 Hepatitis B	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染性皮脂嚢腫 Infected sebaceous cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
感染 Infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌性喉頭炎 Laryngitis bacterial	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ウイルス性喉頭炎 Laryngitis viral	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
細菌性リンパ節炎 Lymphadenitis bacterial	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ管炎 Lymphangitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
無菌性髄膜炎 Meningitis aseptic	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ムンプス Mumps	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
爪床感染 Nail bed infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
爪感染 Nail infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
耳下腺炎 Parotitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
軟骨膜炎 Perichondritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
歯根膜感染 Periodontal infection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
腹膜感染 Peritoneal infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
感染性静脈炎 Phlebitis infective	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺炎球菌性敗血症 Pneumococcal sepsis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
マイコプラズマ性肺炎 Pneumonia mycoplasmal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
原発性異型肺炎 Pneumonia primary atypical	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
処置後蜂巣炎 Post procedural cellulitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性気道感染 Respiratory tract infection bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺炎 Sialoadenitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
副鼻腔気管支炎 Sinobronchitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症 Staphylococcal bacteraemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染 Staphylococcal skin infection	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
汗腺感染 Sweat gland infection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
股部白癬 Tinea cruris	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
癬風 Tinea versicolour	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ウイルス性気管気管支炎 Tracheobronchitis viral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
クラミジア性膣炎 Vaginitis chlamydial	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ウイルス性下痢 Viral diarrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性創感染 Wound infection staphylococcal	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	53 (19.3%)	56 (20.7%)	59 (21.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
転倒・転落 Fall	7 (2.5%)	11 (4.1%)	10 (3.7%)	0	0	0
挫傷 Contusion	5 (1.8%)	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	0
関節捻挫 Joint sprain	7 (2.5%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	0	0	0
筋挫傷 Muscle strain	3 (1.1%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	6 (2.2%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	4 (1.5%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
足骨折 Foot fracture	5 (1.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0	0	0
擦過傷 Excoriation	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
外傷性血腫 Traumatic haematoma	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
歯牙破折 Tooth fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
半月板障害 Meniscus lesion	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋損傷 Muscle injury	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
上顎炎 Epicondylitis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
手骨折 Hand fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
術後貧血 Anaemia postoperative	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
第2度熱傷 Burns second degree	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
靱帯断裂 Ligament rupture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
靱帯捻挫 Ligament sprain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
筋断裂 Muscle rupture	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
尺骨骨折 Ulna fracture	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
創傷 Wound	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
第1度熱傷 Burns first degree	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
凍瘡 Chillblains	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鎖骨骨折 Clavicle fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脳振盪 Concussion	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis postoperative	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
医療機器に対する不耐性 Device intolerance	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳擦過傷 Ear abrasion	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
外耳道擦過傷 Ear canal abrasion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
毒物曝露 Exposure to toxic agent	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼外傷 Eye injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
異物による損傷 Foreign body trauma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尾骨骨折 Fractured coccyx	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
歯肉損傷 Gingival injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
切開部位合併症 Incision site complication	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
切開部位痛 Incision site pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
損傷 Injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
靱帯損傷 Ligament injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性高山病 Mountain sickness acute	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
口腔内損傷 Mouth injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
麻薬中毒 Narcotic intoxication	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頸部損傷 Neck injury	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経損傷 Nerve injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
術中出血 Operative haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫 Periorbital haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎周囲血腫 Perirenal haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
術後発熱 Postoperative fever	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
術後創合併症 Postoperative wound complication	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
処置合併症 Procedural complication	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
フューム吸引性呼吸障害 Respiratory fume inhalation disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨格損傷 Skeletal injury	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚損傷 Skin injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
スポーツ損傷 Sports injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮下血腫 Subcutaneous haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腱損傷 Tendon injury	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
創し開 Wound dehiscence	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	32 (11.6%)	34 (12.5%)	29 (10.6%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	7 (2.6%)
体重増加 Weight increased	8 (2.9%)	12 (4.4%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
体重減少 Weight decreased	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
血圧上昇 Blood pressure increased	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
体温上昇 Body temperature increased	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチン増加 Blood creatine increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
血中カリウム増加 Blood potassium increased	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
心雑音 Cardiac murmur	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼圧上昇 Intraocular pressure increased	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中細菌検出 Bacteria blood identified	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
尿中細菌検出 Bacteria urine identified	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
肝生検異常 Biopsy liver abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中テストステロン減少 Blood testosterone decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
骨密度増加 Bone density increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
一酸化炭素拡散能減少 Carbon monoxide diffusing capacity decreased	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
上部消化管内視鏡検査異常 Endoscopy upper gastrointestinal tract abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尿真菌検査陽性 Fungus urine test positive	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
糸球体濾過率異常 Glomerular filtration rate abnormal	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
I N R増加 International normalised ratio increased	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝スキャン異常 Liver scan abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
単球数減少 Monocyte count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脈拍異常 Pulse abnormal	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	24 (8.7%)	22 (8.1%)	37 (13.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (2.9%)	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.4%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)
2 型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	2 (0.7%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)
食欲不振 Anorexia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	2 (0.7%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
高血糖 Hyperglycaemia	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	0
痛風 Gout	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	0	0	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ビタミンB 1 2欠乏 Vitamin B12 deficiency	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血液量増加症 Hypervolaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ビタミンB群欠乏 Vitamin B complex deficiency	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	119 (43.3%)	128 (47.2%)	124 (45.4%)	11 (4.0%)	6 (2.2%)	13 (4.8%)
関節痛 Arthralgia	43 (15.6%)	43 (15.9%)	41 (15.0%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
背部痛 Back pain	21 (7.6%)	26 (9.6%)	27 (9.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	22 (8.0%)	24 (8.9%)	19 (7.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)
四肢痛 Pain in extremity	13 (4.7%)	12 (4.4%)	25 (9.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
S L E 関節炎 SLE arthritis	15 (5.5%)	8 (3.0%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	8 (2.9%)	12 (4.4%)	6 (2.2%)	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	13 (4.7%)	7 (2.6%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
関節腫脹 Joint swelling	8 (2.9%)	6 (2.2%)	10 (3.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	6 (2.2%)	10 (3.7%)	8 (2.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
滑液包炎 Bursitis	8 (2.9%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
頸部痛 Neck pain	6 (2.2%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	4 (1.5%)	5 (1.8%)	7 (2.6%)	0	0	1 (0.4%)
骨関節炎 Osteoarthritis	5 (1.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
腱炎 Tendonitis	3 (1.1%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0	0
骨痛 Bone pain	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	3 (1.1%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱鞘炎 Tenosynovitis	5 (1.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
外骨腫 Exostosis	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
筋肉拘縮 Muscle contracture	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
筋炎 Myositis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
病的骨折 Pathological fracture	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
尾骨痛 Coccydynia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋緊張 Muscle tightness	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
四肢の結節 Nodule on extremity	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間関節症候群 Facet joint syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
筋膜炎 Fasciitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
指変形 Finger deformity	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
椎間板障害 Intervertebral disc disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
椎間板腔狭窄 Intervertebral disc space narrowing	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節拘縮 Joint contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節摩擦音 Joint crepitation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
中足骨痛 Metatarsalgia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
筋攣縮 Muscle twitching	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格不快感 Musculoskeletal discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
骨端症 Osteochondrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膝蓋大腿部痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤変形 Pelvic deformity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨膜炎 Periostitis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性筋炎 Polymyositis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
横紋筋融解 Rhabdomyolysis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
仙腸骨炎 Sacroiliitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脊柱変形 Spinal deformity	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱性拘縮 Tendinous contracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腱障害 Tendon disorder	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腱痛 Tendon pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
転子部症候群 Trochanteric syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (5.1%)	18 (6.6%)	11 (4.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)
線維性組織球腫 Fibrous histiocyoma	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
肺の良性新生物 Benign lung neoplasm	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頸管炎 Cervicitis human papilloma virus	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アクロコルドン Acrochordon	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚良性新生物 Benign neoplasm of skin	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
軟部組織の良性新生物 Benign soft tissue neoplasm	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
膀胱乳頭腫 Bladder papilloma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳癌 Breast cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
乳腺線維腫 Breast fibroma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胃のカルチノイド腫瘍 Carcinoid tumour of the stomach	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮頸部癌第0期 Cervix carcinoma stage 0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
限局性結節性過形成 Focal nodular hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳管内乳頭腫 Intraductal papilloma of breast	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
モートン神経腫 Morton's neuroma	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口腔の良性新生物 Oral neoplasm benign	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
卵巣癌 Ovarian cancer	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
下垂体の良性腫瘍 Pituitary tumour benign	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	84 (30.5%)	97 (35.8%)	100 (36.6%)	21 (7.6%)	15 (5.5%)	22 (8.1%)
頭痛 Headache	38 (13.8%)	56 (20.7%)	44 (16.1%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)	9 (3.3%)
浮動性めまい Dizziness	11 (4.0%)	14 (5.2%)	16 (5.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	5 (1.8%)
片頭痛 Migraine	5 (1.8%)	12 (4.4%)	12 (4.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
錯感覚 Paraesthesia	8 (2.9%)	12 (4.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	5 (1.8%)	7 (2.6%)	6 (2.2%)	0	2 (0.7%)	0
坐骨神経痛 Sciatica	5 (1.8%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパシー Peripheral sensory neuropathy	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
傾眠 Somnolence	3 (1.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)
失神 Syncope	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0
痙攣 Convulsion	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
健忘 Amnesia	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
味覚異常 Dysgeusia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
振戦 Tremor	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
意識レベルの低下 Depressed level of consciousness	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
異常感覚 Dysaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
肋間神経痛 Intercostal neuralgia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経精神ループス Neuropsychiatric lupus	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
後頭神経痛 Occipital neuralgia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠期リズム障害 Sleep phase rhythm disturbance	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
失語症 Aphasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
運動失調 Ataxia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脳幹部虚血 Brain stem ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頸動脈疾患 Carotid artery disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
頸髄神経根痛 Cervical root pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
頸腕症候群 Cervicobrachial syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
認知障害 Cognitive disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ジスキネジー Dyskinesia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
てんかん Epilepsy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
顔面神経麻痺 Facial palsy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
顔面不全麻痺 Facial paresis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
大発作痙攣 Grand mal convulsion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
味覚減退 Hypogeusia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頭蓋内血腫 Intracranial haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳圧低下 Intracranial hypotension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
精神的機能障害 Mental impairment	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
感覚異常性大腿神経痛 Meralgia paraesthetica	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
多発性単ニューロパチー Mononeuropathy multiplex	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
不全単麻痺 Monoparesis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
重症筋無力症 Myasthenia gravis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
横断性脊髄炎 Myelitis transverse	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
ミオクローヌス Myoclonus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経炎 Neuritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
腰仙部神経根炎 Radiculitis lumbosacral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群 Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
破裂性脳動脈瘤 Ruptured cerebral aneurysm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊髄圧迫 Spinal cord compression	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
視床梗塞 Thalamic infarction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
三叉神経痛 Trigeminal neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尺骨神経炎 Ulnar neuritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血管性頭痛 Vascular headache	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳血管炎 Vasculitis cerebral	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	33 (12.0%)	53 (19.6%)	45 (16.5%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0
不眠症 Insomnia	13 (4.7%)	27 (10.0%)	17 (6.2%)	0	2 (0.7%)	0
うつ病 Depression	10 (3.6%)	16 (5.9%)	20 (7.3%)	0	0	0
不安 Anxiety	10 (3.6%)	16 (5.9%)	6 (2.2%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
精神状態変化 Mental status changes	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
悪夢 Nightmare	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
異常な夢 Abnormal dreams	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
激越 Agitation	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
双極1型障害 Bipolar I disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
抑うつ症状 Depressive symptom	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
薬物乱用 Drug abuse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
不快気分 Dysphoria	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
全般性不安障害 Generalised anxiety disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
初期不眠症 Initial insomnia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
躁病 Mania	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
気分変化 Mood altered	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
気分動揺 Mood swings	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
パニック発作 Panic attack	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心因性疼痛障害 Psychogenic pain disorder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ストレス Stress	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	28 (10.2%)	16 (5.9%)	22 (8.1%)	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.3%)	2 (0.7%)	7 (2.6%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (1.8%)	3 (1.1%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腎結石症 Nephrolithiasis	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
排尿困難 Dysuria	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
血尿 Haematuria	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	3 (1.1%)	0	0	0	0	0
非感染性膀胱炎 Cystitis noninfective	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
白血球尿 Leukocyturia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
ネフローゼ症候群 Nephrotic syndrome	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腎不全 Renal failure	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
自動膀胱 Automatic bladder	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膀胱憩室 Bladder diverticulum	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
膀胱肉柱形成 Bladder trabeculation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
着色尿 Chromaturia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
肋骨脊柱角圧痛 Costovertebral angle tenderness	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膜性糸球体腎炎 Glomerulonephritis membranous	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
糖尿 Glycosuria	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膿尿 Pyuria	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
腎仙痛 Renal colic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
慢性腎不全 Renal failure chronic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
腹圧性尿失禁 Stress urinary incontinence	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
外尿道口狭窄 Urethral meatus stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
排尿躊躇 Urinary hesitation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿流量減少 Urine flow decreased	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	29 (10.5%)	31 (11.4%)	24 (8.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膣出血 Vaginal haemorrhage	4 (1.5%)	4 (1.5%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	3 (1.1%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
月経過多 Menorrhagia	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛 Pelvic pain	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
子宮頸部上皮異形成 Cervical dysplasia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	0	0
不正子宮出血 Metrorrhagia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
閉経期症状 Menopausal symptoms	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
卵巣嚢胞破裂 Ovarian cyst ruptured	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
外陰腔乾燥 Vulvovaginal dryness	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
子宮付属器嚢胞 Adnexa uteri cyst	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮頸部障害 Cervix disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
機能障害性子宮出血 Dysfunctional uterine bleeding	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患 Fibrocystic breast disease	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
性器発疹 Genital rash	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
機能性子宮出血 Menometrorrhagia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
子宮痛 Uterine pain	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
膣嚢胞 Vaginal cyst	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
外陰膣痛 Vulvovaginal pain	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
乳房石灰化 Breast calcifications	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳房壊死 Breast necrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
性交出血 Coital bleeding	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
膀胱瘤 Cystocele	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
乳汁漏出症 Galactorrhoea	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
出血性卵巣嚢胞 Haemorrhagic ovarian cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
血性乳頭滲出液 Nipple exudate bloody	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤液貯留 Pelvic fluid collection	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
月経前症候群 Premenstrual syndrome	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
前立腺閉塞 Prostatic obstruction	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
前立腺腫大 Prostatomegaly	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮ポリープ Uterine polyp	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
子宮痙攣 Uterine spasm	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
子宮腔脱 Uterovaginal prolapse	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
陰障害 Vaginal disorder	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	67 (24.4%)	84 (31.0%)	73 (26.7%)	14 (5.1%)	10 (3.7%)	5 (1.8%)
咳嗽 Cough	15 (5.5%)	21 (7.7%)	26 (9.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	9 (3.3%)	11 (4.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	9 (3.3%)	9 (3.3%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	6 (2.2%)	11 (4.1%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	7 (2.5%)	10 (3.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼻出血 Epistaxis	3 (1.1%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	4 (1.5%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	2 (0.7%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	2 (0.7%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (0.7%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0
胸水 Pleural effusion	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喘息 Asthma	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
口腔咽頭水泡形成 Oropharyngeal blistering	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	3 (1.1%)	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
喀血 Haemoptysis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
肺障害 Lung disorder	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害 Nasal mucosal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸時疼痛 Painful respiration	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
咽頭障害 Pharyngeal disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
後鼻漏 Postnasal drip	0	2 (0.7%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
低音性連続性ラ音 Rhonchi	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
縮小肺症候群 Shrinking lung syndrome	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽 Allergic cough	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
無気肺 Atelectasis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
気管支反応性亢進 Bronchial hyperreactivity	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥 Dry throat	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺気腫 Emphysema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
アレルギー性喉頭炎 Laryngitis allergic	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼻部不快感 Nasal discomfort	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
鼻乾燥 Nasal dryness	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
鼻の炎症 Nasal inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
器質化肺炎 Organising pneumonia	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺動脈高血圧症 Pulmonary arterial hypertension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺線維症 Pulmonary fibrosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
季節性鼻炎 Rhinitis seasonal	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
いびき Snoring	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
扁桃嚢胞 Tonsillar cyst	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管運動性鼻炎 Vasomotor rhinitis	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
声帯の炎症 Vocal cord inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
声帯肥厚 Vocal cord thickening	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	94 (34.2%)	97 (35.8%)	97 (35.5%)	16 (5.8%)	20 (7.4%)	17 (6.2%)
発疹 Rash	12 (4.4%)	17 (6.3%)	20 (7.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
そう痒症 Pruritus	8 (2.9%)	12 (4.4%)	9 (3.3%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)
脱毛症 Alopecia	11 (4.0%)	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
蕁麻疹 Urticaria	10 (3.6%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	0	2 (0.7%)
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	6 (2.2%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	7 (2.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	4 (1.5%)	8 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	5 (1.8%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	3 (1.1%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
湿疹 Eczema	4 (1.5%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	5 (1.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	2 (0.7%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)	0	0	0
ざ瘡 Acne	2 (0.7%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	5 (1.8%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	5 (1.8%)	5 (1.8%)	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.4%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0	0	0
血管浮腫 Angioedema	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	3 (1.1%)	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
酒さ Rosacea	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
水疱性皮膚炎 Dermatitis bullous	2 (0.7%)	0	4 (1.5%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
多汗症 Hyperhidrosis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
丘疹 Rash papular	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
寝汗 Night sweats	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
乾癬 Psoriasis	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
休止期脱毛 Alopecia effluvium	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0	0	0
点状出血 Petechiae	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ばら色秕糠疹 Pityriasis rosea	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
アレルギー性そう痒症 Pruritus allergic	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚刺激 Skin irritation	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
薬疹 Drug eruption	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
過角化 Hyperkeratosis	0	2 (0.7%)	0	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
爪ジストロフィー Nail dystrophy	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	2 (0.7%)	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
痂皮 Scab	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮下結節 Subcutaneous nodule	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肢端皮膚炎 Acrodermatitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
水疱 Blister	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肝斑 Chloasma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
紅色汗疹 Heat rash	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
粘液水腫性苔癬 Lichen myxoedematosus	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚疼痛 Pain of skin	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
手掌紅斑 Palmar erythema	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
脂肪織炎 Panniculitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
アレルギー性光線過敏性反応 Photosensitivity allergic reaction	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
白色秕糠疹 Pityriasis alba	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
紫斑 Purpura	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感 Skin burning sensation	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
ひび・あかぎれ Skin chapped	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚壊死 Skin necrosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚小結節 Skin nodule	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
出血性皮膚潰瘍 Skin ulcer haemorrhage	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
丘疹状蕁麻疹 Urticaria papular	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
圧迫性蕁麻疹 Urticaria pressure	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
閉経 Menopause	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	36 (13.1%)	30 (11.1%)	32 (11.7%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
高血圧 Hypertension	21 (7.6%)	13 (4.8%)	15 (5.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
低血圧 Hypotension	2 (0.7%)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	2 (0.7%)	0	4 (1.5%)	0	0	0
表在性静脈炎 Phlebitis superficial	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
ほてり Hot flush	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
血管障害 Angiopathy	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腿動脈塞栓症 Femoral artery embolism	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
高血圧クレーゼ Hypertensive crisis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頸静脈血栓症 Jugular vein thrombosis	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

付録表2-2 有害事象（BEL110751試験：76週）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)	プラセボiv群 (N=275)	1 mg/kg-iv群 (N=271)	10 mg/kg-iv群 (N=273)
末梢動脈閉塞性疾患 Peripheral arterial occlusive disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
末梢性虚血 Peripheral ischaemia	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症 Subclavian vein thrombosis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL110751 FCSR T22_W76, T30_W76, T39_W76
MedDRA ver.12.0/J 12.0
Population: MITT集団
bel110751_week76_table_ae.sas 1.789.453.560

BEL110751 試験 症例の叙述

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

被験者番号	US014-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00798
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	死亡（死亡〔原因不明〕）

被験者 US014-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳黒人女性。2007 年 8 月 7 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 3 回投与された。2007 年 10 月 3 日、本事象のためにベリムマブの投与が中止された。最終投与は 2007 年 9 月 4 日。病歴は、好酸球増加症、クロストリジウム菌性胃腸炎、肺炎、上気道感染、喘息であった。継続中の病状は、貧血、心電図 QT 延長、関節痛、関節拘縮、骨粗鬆症、肝臓の血管腫、腎嚢胞、閉経後、高血圧であった。併用薬に、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸、リシノプリル、prednisone が含まれていた。

2007 年 10 月 1 日、ベリムマブの 3 回目の投与（最終投与）から 27 日後、キャンプ中に脱力、悪心、嘔吐が生じた。被験者の友人が担当のプライマリケアの医師（PCP）に連絡し、医師は友人たちに救急車を呼ぶよう指示した。緊急治療室で、被験者が脱水状態であることがわかり、体液量減少は嘔吐の結果だと考えられ、不特定の胃腸病だと考えられた。蘇生処置を行ったが、被験者は死亡した。緊急治療室の医師は SLE が原因の死亡とみなした。2007 年 10 月 2 日に被験者が死亡したことが PCP に伝えられた。死亡原因は不明。被験者の家族は剖検を断った。本事象のためにベリムマブの投与は中止となった。最終投与は 2007 年 9 月 4 日。治験責任医師は、死亡はベリムマブと関連なし、死亡原因は不明との見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、死亡と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01526
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	卵巣癌（卵巣癌）

被験者 US042-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 52 歳白人女性。2008 年 3 月 14 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 9 回投与された。2008 年 11 月 12 日、治験への参加継続の同意を撤回した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 9 月 26 日であった。病歴は、肺炎であった。継続中の病状は、腸憩室、慢性副鼻腔炎、肥満、デュブイトラン拘縮（右第 4 指）、線維筋痛、変形性関節症、骨粗鬆症、うつ病、頻尿、閉経後、高血圧、子宮内膜症の腹腔鏡検査、1985 年の子宮頸管拡張及び掻爬、2008 年 1 月 30 日以来の膣出血（治験登録時に病因不明）、卵巣癌陽性の家族歴であった。併用薬に、ビタミン C、pantoprazole、グルコサミン、メロキシカム、カルシウム、リシノプリル、総合ビタミン剤、プレガバリン、エスシタロプラム、アジスロマイシン、ブラックコホッシュと大豆イソフラボン（OTC 薬）であった。

2008 年 4 月 4 日、ベリムマブの 2 回目の投与から 7 日後に、被験者は左下腹部の疼痛を報告した。2008 年 5 月 30 日～2008 年 6 月 2 日に軽度の膣出血があったと報告した。月日不明、被験者をパパニコロー（Pap）スメアと婦人科内診を受け、正常だと報告された。2008 年 7 月／8 月までに、被験者は出血を伴う腹痛、骨盤痙攣、下痢を発現した。2008 年 9 月の腹部及び骨盤超音波検査で大網腫瘍と腹水が明らかになり、2008 年 9 月 24 日の CT スキャンで大網の肥厚及び小結節形成が明らかになり卵巣癌が疑われた。2008 年 9 月 25 日、癌抗原 125（CA 125）は 276.9 であった。2008 年 10 月 17 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 21 日後に、被験者は入院して試験開腹を受け、それにより横隔膜右葉の腫瘍、広範な大網病変を伴う小腸腸間膜と溝全域のびまん性腫瘍、膀胱上の大腫瘍が明らかになった。被験者は、腹式子宮全摘出術、両側卵管卵巣摘除、大網切除術、広範な腫瘍減量手術を受けた。被験者は処置にうまく耐えることができた。2008 年 10 月 17 日の病理報告で、大網の病因不明の低分化癌（CK7 陽性、CK20 陰性）が明らかになった。左右の卵巣は低分化癌に取って代わられていた。子宮漿膜、膀胱漿膜、子宮筋層周囲の構造、両側ファロピウス管の漿膜と卵管間膜、左骨盤側壁に癌浸潤が認められた。加えて、子宮筋層に表在性子宮腺筋症が認められた。2008 年 10 月 21 日、被験者は退院した。卵巣癌は回復しなかった。2008 年 11 月 12 日、被験者は治験への参加同意を撤回した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 9 月 26 日であった。2009 年 4 月 10 日、ベリムマブの最終投与から 196 日後に被験者は死亡した。死亡原因は卵巣癌であった。治験責任医師は、卵巣癌（重度）はベリムマブと関連なし、病歴が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、卵巣癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00767
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（SLE 再燃性胸膜炎） 神経精神ループス（SLE 再燃性神経ループス） 心停止（心停止） 胸水（胸水）

被験者 MX001-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 47 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 6 月 25 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 4 回投与された。2007 年 9 月 10 日、心停止のためにベリムマブの投与が中止となった。最終投与は 2007 年 8 月 20 日であった。病歴は、溶血性貧血、心膜炎、胸水、皮膚嚢胞と嚢胞切除術であった。継続中の病状は、抗リン脂質抗体症候群、糖尿病、滑膜炎（両手及び両膝）、心膜切除、漿膜炎（胸膜炎）、肺高血圧症、心不全であった。併用薬は、アセトアミノフェン、アザチオプリン、葉酸、メトトレキサート、prednisone であった。

2007 年 9 月 4 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 15 日後に、被験者は重度の頭痛と中等度の嘔吐を経験した。治験責任医師が評価し、通常の神経学的検査を実施した。バイタルサインは、血圧 80/50 mmHg、心拍 90 拍/min、呼吸数 22 回/min、体温 36℃であった。被験者は入院し、生理溶液の静脈内投与、メトクロプラミドの静脈内投与、ketorolac の静脈内投与、アセトアミノフェン／コデインによる治療を受けた。治療後、被験者の病状は改善し、同日退院した。頭痛と嘔吐はベリムマブと多分関連なしと判断された。

2007 年 9 月 5 日、被験者の娘が治験責任医師に、被験者がさらに重度の頭痛を経験したと電話で報告した。治験責任医師は被験者に病院に行くように行っていたが、被験者は拒否した。2007 年 9 月 6 日、臨床検査結果から、リンパ球 2.4%、グルコース 183 mg/dL、白血球 7.05 miles/ul、総好中球 91%であることがわかった。2007 年 9 月 7 日、被験者は新たに頭痛と嘔吐を経験し、緊急治療室を受診した¹。脳の MRI で、くも膜嚢胞が明らかになったが、脳腫瘍、脳虚血、出血性脳卒中は除外された。被験者の症状は、中枢神経系ループスに続発したものと思われる。2007 年 9 月 8 日、発熱（38.5℃）、悪寒、湿性咳嗽が発現した。被験者は入院し、SLE 再燃と診断された。身体検査で胸膜摩擦音が明らかになり、胸腔の X 線フィルムは 30%の両側胸水を示した。血液学的検査の結果から、重度のリンパ球減少症（数値は未入手）が明らかになった。デキサメタゾン、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、ラニチジン、metamizole、メトクロプラミド、ヒドロコルチゾン、マンニトール、メチルプレドニゾロン、メトプロロール、ニフェジピンによる治療を受けた。だが、被験者の病状は改善しなかった。2007 年 9 月 10 日、被験者は心停止となり、同日死亡した。最終診断は神経精神ループス、胸膜炎、及び胸水であった。死因は心停止であった。死亡時、神経精神ループス、胸膜炎、及び胸水は未回復。心停止のためにベリムマブの投与は中止となった。最終投与は 2007 年 8 月 20 日であった。治験責任医師は、心停止、神経精神ループス、胸膜炎、胸水（全て生命を脅かすもの）は、ベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸膜炎、神経精神ループス、心停止、及び胸水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00941
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮膚潰瘍（潰瘍再燃 [腕と脚] ） 血管炎（血管炎再燃 [腕と脚] ）

被験者 AT002-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 26 歳の白人女性。2007 年 11 月 15 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 3 回投与された。2007 年 12 月 28 日、本 SAE のためにプラセボの投与が中止となった。最終投与は 2007 年 12 月 12 日。病歴は、甲状腺腫と癲癇であった。継続中の病状は、皮膚血管炎、タバコ乱用、胃食道逆流性疾患であった。併用薬は、ミコフェノール酸、プレドニゾロン、アザチオプリン、カルシウムであった。

2007 年 12 月 25 日、プラセボの 3 回目の投与から 13 日後に、被験者に再燃が生じ始め、腕と脚の皮膚潰瘍と血管炎として現れた。2007 年 12 月 28 日、被験者は評価のために入院した。身体検査で、両側の手と前腕、両側の頸部とエプロン・グリップにも見られることがある播種性紅斑、右手首の腫脹と圧迫時の疼痛が明らかになった。心電図で、SR 99/min、V5 の IT R/S、陰性であることがわかった。臨床検査で、赤血球沈降速度が 40（単位不明）であることがわかった。2007 年 12 月 29 日、ダブソンとリシノプリルの投与が開始され、プレドニゾロンの用量が増量された。2007 年 12 月 31 日、尿蛋白は 780 mg/24hr で、2008 年 1 月 4 日に 438 mg/24hr に減少した。2008 年 1 月 7 日の尿沈渣は正常であった。2008 年 1 月 9 日、被験者は退院した。2008 年 1 月 10 日までに、皮膚潰瘍と血管炎は回復と判断された。血管炎のためにプラセボの投与が中止された。治験責任医師は、皮膚潰瘍（重度）及び血管炎（重度）は、プラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、皮膚潰瘍及び血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01191
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	血小板減少症（血小板減少症 [SLE] ） 突発性血腫（突発性皮膚血腫）

被験者 CZ001-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳の白人男性。2008 年 2 月 20 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 5 回投与された。2008 年 6 月 24 日、血小板減少症のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 5 月 14 日であった。病歴は、腎盂腎炎、骨減少症、血小板減少症であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、カルシウム、アザチオプリン、エナラプリル、ヒドロクロロチアジド、sulodexide、アセチルサリチル酸、オメプラゾールが含まれていた。

2008 年 4 月 17 日、プラセボの 4 回目の投与日に、被験者の血小板数は 79 GI/L であった。2008 年 5 月 7 日、プラセボの 4 回目の投与から 20 日後に、被験者は脚と胸部の突発性血腫に気付いた。被験者は病院を受診し、血小板数が $2 \times 10^9/L$ であったため入院した。血小板濃縮物（医薬品の詳細不明）及びメチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療を受けた。翌日、被験者の血小板数は $6 \times 10^9/L$ に増加した。メチルプレドニゾロンの用量が増量され、2008 年 5 月 10 日までに、血小板数は $72 \times 10^9/L$ に増加した。血腫の形成以外に重大な出血は見られなかった。血小板数が最初に $72 \times 10^9/L$ に増加した後、メチルプレドニゾロンを増量し、prednisone を増量し、シクロスポリン A を開始したにもかかわらず、血小板数は再び $7 \sim 15 \times 10^9/L$ に減少した。2008 年 5 月 14 日、被験者はプラセボの 5 回目の注入（最終注入）を受けた。播種性血管内凝固の徴候は見られず、臨床検査結果から溶血性及び消費性血小板減少症が除外された。10 日後に、シクロスポリン A の投与が中止され、代わりにミコフェノール酸が投与された。2008 年 5 月 16 日から 2008 年 5 月 19 日まで、被験者は高用量の静注免疫グロブリン療法を受けたが、血小板数は低いままであった。さらなる出血は生じず、皮膚血腫は軽快。2008 年 5 月 30 日、被験者はシクロホスファミドの静脈内投与を受けた。シクロホスファミドの投与後、血小板数は $42 \times 10^9/L \sim 53 \times 10^9/L$ に増加した。2008 年 6 月 6 日、被験者は prednisone とミコフェノール酸を処方されて退院した。

2008 年 6 月 18 日、prednisone の用量が減量され、シクロホスファミドの 2 回目の静脈内投与が実施された。血小板数は、2008 年 6 月 19 日に $10 \times 10^9/L$ で、2008 年 6 月 20 日に $21 \times 10^9/L^1$ であった。2008 年 6 月 24 日までに皮膚血腫は回復と判断され、血小板数は $45 \times 10^9/L^1$ であった。2008 年 7 月 11 日、血小板数は、 $103 \times 10^9/L$ で、血小板減少症は回復と判断された。2008 年 7 月 21 日の追加情報は、血小板数が $129 \times 10^9/L$ に増加していることを示した。

血小板減少症のためにプラセボの投与が中止された。治験責任医師は、血小板減少症（生命を脅かす）と突発性血腫（重度）はどちらもプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CZ002-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01339
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	子宮頸部上皮異形成（子宮頸部異形成）

被験者 CZ002-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 24 歳の白人女性。2007 年 11 月 26 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 4 月 8 日で、計 20 回投与された。病歴は、虫垂炎と虫垂切除、扁桃炎と扁桃摘出、及び骨減少症であった。継続中の病状は、クッシング様症状であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、オメプラゾール、カルシウム、カリウム、コレカルシフェロール、ドロスピレノン／エチニルエストラジオールが含まれていた。

2008 年 5 月 15 日、プラセボの 7 回目の投与から 24 日後に、被験者は子宮頸部病変の生検を受け、重度の子宮頸部異形成が診断された。およそ 2 ヶ月後の 2008 年 7 月 9 日に、被験者は入院し円錐切除術と試験的搔爬術を受けた。被験者は、婦人科的問題はなかったと報告した。身体検査で、膣炎症はなく、子宮頸部に外反と接触時の軽度の出血があることがわかった。触診で、圧痛はなく、後屈状態で子宮が弛緩しており、付属器に病理所見がないことがわかった。2008 年 7 月 10 日、被験者は円錐切除術、子宮頸部及び子宮体の試験的搔爬術を受けた。子宮頸部円錐切除術の組織診断は、グレード 3 の高度異形成（CIN3）と明らかな異型細胞を示した。いくつかの領域の異型上皮は、試験したサンプルの子宮頸膺及び子宮頸管周縁部に触れており、間質への明確な浸潤はなかった。子宮体の組織診断は、浮腫及び間質への出血を伴う機能障害性分泌期子宮内膜を示した。形成異常変化、異型過形成の徴候、悪性腫瘍構造は認められなかった。外科的処置後、入院中に合併症は見られなかった。2008 年 7 月 12 日、子宮頸部上皮異形成は回復と判断され、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、子宮頸部上皮異形成（中等度）はプラセボと関連なし、2008 年 8 月 8 日に中止された併用薬（アザチオプリン）が関連していた可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、子宮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	CZ002-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01523
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	虫垂炎（虫垂炎）

被験者 CZ002-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳の白人女性。2008 年 2 月 27 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 16 日で、計 19 回投与された。病歴は、肝障害、薬物過敏症（セフロキシムに対するアレルギー）、尿路感染、高脂血症、骨壊死（右股関節）であった。継続中の病状は、骨粗鬆症と骨壊死（肩）であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、カルシウム、コレカルシフェロール、マグネシウムが含まれていた。

2008 年 9 月 25 日、プラセボの 9 回目の投与から 10 日後に、被験者は前日から続いている右下腹部痛のために受診した。1 度嘔吐したが、下痢と排尿困難は否定した。自宅で、37.5°C の発熱があった。身体検査時に、腹部は柔らかく、右下腹部の触診で骨盤まで広がる圧痛がみられた。鑑別診断のために鼓音打診を実施すると、右下腹部上で聴取された。蠕動は陽性で、閉塞は認められず、両側の打診は陰性であった。2008 年 9 月 25 日、腹腔鏡下虫垂切除術のために入院した。2008 年 9 月 25 日から 2008 年 10 月 2 日までクリンダマイシンによる治療を受けた。2008 年 9 月 28 日の関連臨床検査値は、白血球（WBC） $2.3 \times 10^9/L^1$ であった。2008 年 9 月 29 日、虫垂炎は回復し、被験者は退院した。プラセボの投与は中断された。次回投与は 2008 年 11 月 11 日であった。治験責任医師は、虫垂炎（中等度）はプラセボと関連あるかもしれないが、併存症（虫垂の炎症、非感染）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、術後深部静脈血栓症（DVT）の SAE が発現し、詳細は SAE 報告番号 HFS1006-SL-01547 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CZ002-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01547
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	術後深部静脈血栓症（手術後の左脚の深部静脈血栓症）

被験者 CZ002-011 は、2008 年 9 月 25 日に虫垂炎のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01523 を参照）。それ以降に病歴の追加はなかった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、カルシウム、コレカルシフェロール、マグネシウム、クリンダマイシンが含まれていた。

2008 年 10 月 13 日、プラセボの 9 回目の投与から 28 日後に、被験者 CZ002-01 は左脚に術後深部静脈血栓症（DVT）を発現し、入院した。DVT は、被験者が虫垂切除術を受けてから約 2.5 週間後に発現した。胸痛と息切れは陰性であった。左下肢は腫脹し、青くなり、触るとカサカサしており、ふくらはぎに圧痛があり、ホーマンズ徴候は陽性で、炎症性変化はなかった。右下肢には浮腫や炎症性変化はなかった。ドプラ超音波検査で、左下肢に広範な静脈血栓症が見られ、広範な腸骨大腿骨膝窩血栓症で、総腸骨静脈の血栓を伴い、大静脈には達していないことがわかった。2008 年 10 月 13 日に抗凝固療法（エノキサパリンとワルファリン）を開始した。2008 年 10 月 18 日、エノキサパリンを中止した。広範な静脈血栓症のために、ホルモン剤による避妊を中止するよう推奨された。臨床検査値は、Hb 14.6、血小板 165、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）38.4、aPTT 比 1.25、Quick 値 23.3¹ であった。2008 年 10 月 22 日、術後 DVT が回復し、被験者は退院した。本事象のためにプラセボの投与は中断された。次回投与は 2008 年 11 月 11 日であった。治験責任医師は、術後 DVT（軽度）はプラセボと関連なし、併存症（手術）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、術後深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01749
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（右鎖骨下、腋窩、上腕静脈の深部静脈血栓症）

被験者 CZ002-015 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 47 歳の白人女性。2008 年 4 月 30 日にプラセボの初回投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 16 日で、計 18 回の投与を受けた。病歴は、前庭障害、胆嚢炎、胆嚢摘出術、骨痛（背部、頸椎）、良性乳房新生物であった。継続中の病状は、胸郭出口症候群であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、ペントキシフィリン、アザチオプリン、カルシウム、コレカルシフェロール、マグネシウムが含まれていた。

2009 年 4 月 28 日、プラセボの 13 回目の投与から 1 日後に、右鎖骨下静脈、腋窩静脈、上腕静脈に深部静脈血栓症が発現し、被験者は入院した。右手に浮腫が見られ、この浮腫は 2009 年 4 月 23 日から存在していた。右上肢の身体検査で、右上肢全体に浮腫が認められた。右腕に重度の明白な皮下側枝があり、チアノーゼが見られ、末梢脈拍が触知可能であった。2009 年 4 月 28 日の血管造影に基づいて、鎖骨下静脈、腋窩静脈、上腕静脈の血栓症が診断された。エノキサパリンとワルファリンによる抗凝固療法が開始され、胃疾患予防のためにオメプラゾールも投与された。凝固検査の結果は、国際標準比（INR）1.0、1.11、1.33；活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）32.3、85.7、112.0、137.0；トロンビン時間 17.5；フィブリノーゲン 3.7、2.8、2.7、3.96；アンチトロンビン III 96.00；D-ダイマー 1317；血小板（Plt）数 118 であった。さらなる凝固検査で、ループス凝固因子 46.0、プロテイン C 132.00、活性型プロテイン C 抵抗性 2.4 であることがわかった。第 VIII 因子とプロテイン S の結果は未入手。プロトロンビン（第 II 因子）（20210 GA）G/G の突然変異は実証されなかった。抗リン脂質抗体 IgG は実証された。

2009 年 4 月 29 日の追跡調査のための右上肢静脈造影は、上腕、腋窩、鎖骨下静脈の開存と、胸郭出口症候群に典型的な局在化した持続的で堅固な偏心性狭窄を示し、バルーン拡張術にうまく反応した。右手の腋窩、上腕、鎖骨下静脈の血栓症は、胸郭出口症候群と関連していた。

2009 年 5 月 1 日、被験者はワルファリンとエノキサパリンを処方されて退院し、深部静脈血栓症は 2009 年 5 月 5 日に回復と判断された。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、深部静脈血栓症（中等度）はプラセボと多分関連なしで、胸郭出口症候群が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01767
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎）

被験者 CZ002-021 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 54 歳の白人女性。2008 年 6 月 18 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 12 回の投与を受けた。2009 年 6 月 4 日、本事象のためにプラセボの投与を中止した。最終投与は 2009 年 3 月 30 日。病歴は、帯状疱疹、肋骨骨折、子宮平滑筋腫、腺筋症、子宮卵管造影摘出術、耐糖能障害、慢性腎機能不全であった。継続中の病状は、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、緑内障、十二指腸炎、胃炎、慢性腎盂腎炎、高脂血症、骨減少症、多発性関節炎、高血圧、静脈不全であった。併用薬に、アザチオプリン、トラボプロスト、isradipine、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、プレドニゾロン、レボチロキシシン、ジオスミン／ヘスペリジン（生薬）、オメプラゾールが含まれていた。

2009 年 3 月 4 日、プラセボの 11 回目の投与日に、被験者はループス腎炎を発現した。同日の臨床検査結果は、被験者に重度の蛋白尿があり、蛋白／クレアチニン比が 116.8 mg/mmol（正常範囲：1.7～24.9 mg/mmol）であることを示した。2009 年 3 月 30 日の蛋白／クレアチニン比は 116.7 mg/mmol で、2009 年 4 月 28 日は 101.3 mg/mmol であった。これらの結果から、2009 年 4 月 29 日、被験者は腎生検のために入院した。身体検査で、下肢の浮腫が明らかになった。2009 年 5 月 4 日に腎生検を実施し、免疫蛍光法の予備的な結論からループス腎炎、グレード III-IV（クラス V ではない）の診断に至った。腹部の超音波検査で、左腎の実質層の減少（10 mm まで）、慢性左腎障害、脂肪肝が明らかになった。腹腔の遊離液体のエビデンスはなかった。プレドニゾロンとシクロホスファミドによる治療が開始された。2009 年 5 月 5 日、被験者は退院した。データからの臨床検査値（単位不明）は、アルブミン 40.6、総蛋白 72.0、尿中クレアチニン 5.3、蛋白尿 1.08、蛋白／クレアチニン指数 0.204、補正クレアチニンクリアランス 1.141、推定クレアチニンクリアランス GFR 1.11、粗蛋白 2.00、血尿 200、尿中白血球 75、尿沈渣中赤血球 494、尿沈渣中白血球 110 であることを示し、血球数測定は、赤血球 3.03 と Hb 99 を示した。他には、尿素産生（PU）1.8 g と培養陰性の併合尿所見が示された。2009 年 6 月 4 日、蛋白／クレアチニン比は 35.3 mg/mmol であった。その時点でループス腎炎は回復（後遺症あり）と判断され（ループス腎炎の安定状態）、プラセボの投与は中止となった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CZ002-022
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01530
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	半月板病変（左側の半月障害）

被験者 CZ002-022 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳の白人女性。2008 年 6 月 25 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 13 日、計 8 回の投与を受けた。2009 年 2 月 12 日、有効性の欠如のためにプラセボ治療は中止となった。病歴は、鎖骨下静脈血栓症と四肢静脈血栓症であった。継続中の病状は、抗リン脂質抗体症候群、多発性関節炎、脱毛症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、カリウム、炭酸カルシウムとコレカルシフェロール、ワルファリン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 9 月 1 日、プラセボの 4 回目の投与から 13 日後に、半月板病変（左）が発現。2008 年 10 月 3 日～2008 年 10 月 14 日、nadroparin で治療した。2008 年 10 月 22 日～2008 年 10 月 24 日、被験者は予定された手術（左膝関節の関節鏡手術）のために入院し、手術は 2008 年 10 月 23 日に実施された。手術に合併症はなく、2008 年 10 月 24 日、半月板病変は回復。2008 年 11 月 3 日、ワルファリンの投与を開始。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、半月板病変（中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01276
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増加）

被験者 DE001-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 53 歳の黒人女性。2008 年 5 月 15 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 10 月 7 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、高リポ蛋白血症¹、心筋梗塞、腺筋症、リンパ節結核であった。継続中の病状は、乾燥症候群、高コレステロール血症、高血圧（動脈性）であった。併用薬にエナラプリル、メトトレキサート、葉酸、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、pantoprazole、シンバスタチン、アセチルサリチル酸¹、テルミサルタン、ヒドロキシクロロキン、ヒアルロン酸、ヒドロコルチゾン、カリウム、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 6 月 26 日、プラセボの 3 回目の投与から 14 日後に、被験者は蛋白尿増加のために入院した。2008 年 6 月 12 日の治験来院時に、蛋白尿（4+、グレード 3；ベースライン 1+、グレード 1）が認められた。詳細な診断のために 2008 年 6 月 26 日から 2008 年 7 月 8 日まで入院した。2008 年 7 月 8 日、腎生検のために別の診療所に移された。結果は、クラス V（A）のループス腎炎を示し、スコアは 0/2 であった。2008 年 7 月 9 日、被験者は詳細な診断のために再入院した。2008 年 7 月 11 日、腎生検は、ステージ II に相当するスパイク形成と既知の SLE 患者で見られる蛋白尿の徴候を伴うびまん性膜性糸球体腎炎を示した。2008 年 7 月 17 日、ヒドロキシクロロキンとメトトレキサートの投与が中止された。2008 年 7 月 17 日に prednisone の投与が開始され、2008 年 7 月 18 日アザチオプリンの投与が開始された。2008 年 7 月 19 日、被験者は安定した状態で自宅に退院し、蛋白尿増加は回復と判断された。だが、蛋白尿は持続していた。プラセボに対する処置は取られなかった。9 月に被験者はアザチオプリンを使用していた。2008 年 9 月 3 日、prednisone が減量された。2008 年 9 月 4 日、24 時間尿検査を実施し、蛋白値を測定した。蛋白尿は 4+（グレード 3）であったが、可逆的だと判断された。被験者の状態は安定していた。

2008 年 6 月 26 日の臨床検査値は、以下のとおりであった。Hb 10.6 g/dL（正常範囲：12.3～15.3 g/dL）、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）40.2 U/L（正常値：<31.0 U/L）、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）58.8 U/L（正常値：<34.0 U/L）、γ グルタミン酸転移酵素（GGT）42.6 U/L（正常値：<38.1 U/L）、フェリチン 5 ug/L（正常範囲：6.9～282.5 ug/L）、1 時間後の赤血球沈降速度（ESR）（ESR 1 時間）22 mm（正常値：<8 mm）、2 時間後の ESR（ESR 2 時間）44 mm（正常範囲：5～18 mm）、尿比重 ≥ 1030 g/mL（正常範囲：1002～1030 g/mL）、尿 pH6.5（正常範囲：4.0～7.0）、尿蛋白 802 mg/L（正常範囲：26～150 mg/L）、尿中上皮細胞 4 /uL（正常値：<3 /uL）、24 時間尿中蛋白 2446.1/24 h（正常値：<120/24 h）、尿中クレアチニン 0.38 g/L（正常範囲：0.6～1.3 g/L）、Hct 33%（正常範囲：37～47%）、蛋白 1.0 g/L（正常値：陰性）、クレアチニンクリアランス 104 mL/min（正常範囲：50～98 mL/min）。2008 年 7 月 9 日の臨床検査値は、Hb 11.6 g/dL、AST37.8 U/L、ALT 38.4 U/L、GGT 38.4 U/L、フェリチン 81 ug/L、ESR 1 時間 76 mm、ESR 2 時間 80 mm、

尿比重 ≥ 1030 g/mL、尿 pH 6.0、尿中上皮細胞 40 /uL、クレアチニンクリアランス 104 mL/min（正常範囲：50～98 mL/min）、尿中硝子質 2 /uL（正常値： < 1 /uL）、尿中細菌 5271 /uL（正常範囲： < 2500 /uL）、尿中白血球 24 /uL（正常値： < 20 /uL）、尿中赤血球 5 /uL（正常値： < 25 /uL）、蛋白 ≥ 3.0 /L であった。2008 年 7 月 14 日の臨床検査値は、Hb 10.9 g/dL、AST 31.0 U/L、ALT 36 U/L、GGT 38 U/L、尿比重 ≥ 1030 g/mL、尿中上皮細胞 43 /uL、尿中硝子質 1 /uL、尿中細菌 5301 /uL、尿中白血球 16 /uL、尿中赤血球 18 /uL、蛋白 ≥ 3.0 g/L であった。2008 年 9 月 8 日の臨床検査値は、尿蛋白 389 mg/L（正常範囲：28～150 mg/L）、尿中クレアチニン 0.37 g/L（正常範囲：0.6～1.3 g/L）であった。2008 年 9 月 8 日、蛋白尿は回復。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、蛋白尿（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE003-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01529
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	多神経分節性帯状疱疹（帯状疱疹 [TH11/12] 左：肋骨レベル 11/12、左側）

被験者 DE003-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳の白人女性。2008 年 1 月 21 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 6 月 9 日、計 17 回の投与を受けた。病歴は、DVT（右脚）と肺塞栓症であった。継続中の病状は、片頭痛、抗リン脂質抗体症候群、プロテイン S 欠乏症であった。併存薬に、アザチオプリン、カルシウムとコレカルシフェロール、ビタミン D3、セレコキシブ、オメプラゾール、phenprocoumon、イブプロフェン、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 11 月 7 日、プラセボの 12 回目の投与から 8 日後に、左 TH11/12 L1 皮膚分節に多神経分節性帯状疱疹が発現した。2008 年 11 月 10 日、被験者は治験部門に連絡した。プライマリケアの医師がアシクロビル経口薬と亜鉛乳剤混合物の局所療法を処方した。2008 年 11 月 11 日、被験者は治験部門を訪れた。アザチオプリンの投与が保留され、プレドニゾロンの用量が減量された。2008 年 11 月 13 日、治療にもかかわらず多神経分節性帯状疱疹が悪化しているため、被験者は治験部門を再訪問した。顕著な局所所見と激痛が依然存在していた。その後、同日に被験者は入院し、アシクロビルを静脈内投与された。入院時に、左腰部と左下腹部に帯状疱疹病変が発生し、骨盤領域に広まっていることが認められた。神経学的検査で、皮膚分節 TH11/12 の帯状疱疹性神経痛と鮮紅色発疹が明らかになった。2008 年 11 月 13 日、トラマドールの投与も開始された。

2008 年 11 月 13 日の臨床検査値は、C 反応性蛋白（CRP）0.34 mg/dL（正常範囲：< 0.5 mg/dL）、Hb 11.6 g/dL（正常範囲：12.0～15.7 g/dL）、Hct 0.35 L/L（正常範囲：0.35～0.47 L/L）、赤血球 3.65 /pL（正常範囲：3.9～5.4 /pL）、血小板 110 /nL（正常範囲：150～400 /nL）であった。2008 年 11 月 14 日、皮膚科を受診した。左腰部と左生殖器鼠径部（皮膚分節 L1）に典型的な紅斑が認められ、小水疱の集まり又は残留物を伴った。多神経分節性帯状疱疹 L1 が診断された。アシクロビルの静脈内投与を継続し、鎮痛薬を増量するよう推奨された。2008 年 11 月 17 日に帯状疱疹性神経痛に対してガバペンチンが開始され、2008 年 11 月 18 日に tilidine が開始された。被験者は顕著な改善を示し、2008 年 11 月 19 日に退院した。退院時にアシクロビル経口薬が処方され、疱疹性発疹が完全に治癒するまで継続するよう推奨された。2008 年 12 月 29 日、多神経分節性帯状疱疹は回復。多神経分節性帯状疱疹のためにプラセボの投与が中断された。次回投与は 2009 年 1 月 12 日であった。治験責任医師は、多神経分節性帯状疱疹（重度）はプラセボと多分関連があり、免疫抑制が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、多神経分節性帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01847
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（SLE 性腎炎の可能性あり）

被験者 DE007-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 48 歳の白人男性。2008 年 8 月 18 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 27 日、計 12 回の投与を受けた。2009 年 8 月 24 日、有効性の欠如のためにプラセボの投与が中止となった。病歴は、胸水（1998 年と 2003 年）、白内障と白内障摘出（左眼）、腱断裂であった。継続中の病状は、白内障（右眼）、動揺視、腹部ヘルニア、薬物過敏症（ペニシリンと cotrimoxazole）、足骨折、酒さ、毛細血管拡張症、骨減少症であった。併用薬に、クロロキン、カルシウム、コレカルシフェロール、リセドロン酸、dexpantenol、モメタゾン、パラフィン、ヒプロメロース、プレドニゾロンが含まれていた。

2009 年 4 月 27 日、プラセボの 10 回目の投与日に、被験者は蛋白／クレアチニン比がやや増加し、ループス腎炎だと判断された。蛋白／クレアチニン比は 2009 年 4 月 2 日の 0.163 mg/mg から 2009 年 4 月 27 日には 0.260 mg/mg に増加した。さらに、2009 年 6 月と 2009 年 7 月に円板状皮膚病変が増加した。2009 年 5 月 26 日、2009 年 6 月 22 日、2009 年 7 月 27 日の追跡調査時の蛋白／クレアチニン比は、それぞれ 0.341 mg/mg、0.230 mg/mg、0.473 mg/mg であった。2009 年 8 月 3 日、プラセボの最終投与から 8 日後に被験者はループス腎炎に起因する詳細な診断のために入院した。2009 年 8 月 3 日、血清クレアチニンは 65 $\mu\text{mol/L}$ 、血清尿素は 5.7 mmol/L、血清蛋白は 67 g/L、血清アルブミンは 35 g/L であった。

入院時に、被験者は、愁訴はないと報告した。身体検査時に、被験者の全身状態は良好であった。全身性エリテマトーデスの初回診断以降、軽度の蛋白尿がみられた。現在の療法下で、蛋白尿と腎機能が悪化していた。残尿があったため、泌尿器科医に相談した。泌尿器科医は、前立腺肥大及びかなりの量の残尿と関連がある精嚢下閉塞を確認した。被験者は膀胱領域に時折圧迫感を感じていたが、それ以外に排尿時の疼痛はなかった。被験者は、残尿に気付いていなかった。発熱や感染の徴候はなかった。2009 年 8 月 4 日、腹部の超音波検査を実施した。腎臓は両側とも、大きさ、形、位置は正常であった。小さな個々の領域の実質石灰化のエビデンスがあった。膀胱は充満しており、小胞傍嚢胞形成のエビデンスがあり、膀胱憩室が関わっている可能性が高かった。2009 年 7 月にクロロキンを開始し、それと併用して 2009 年 6 月 15 日から 2009 年 7 月 30 日まで蛋白尿のためにプレドニゾロンを使用し、現在、ANA 価と抗 DNA 抗体の血清中濃度の増加を伴う臨床活性はなかった。貯留パラメータは正常範囲内であった。重大な蛋白尿がなく、尿中に沈渣がないことから、基礎疾患の経過に腎臓が関わっている可能性は非常に低かった。泌尿器科医は、膀胱を空にすることができない状態と残尿を評価し、これは前立腺肥大と関連していなかった。治験責任医師の考えで、腎生検は適応とならなかった。クロロキンに加えてアザチオプリンが開始された。2009 年 8 月 5 日の臨床検査値は、血清クレアチニン 66 $\mu\text{mol/L}$ 、尿蛋白 0.1 g/L、尿蛋白 0.3 g/L、クレアチニークリアランス 109 mL/min、尿中クレアチニン 4.2 mmol/L、CRP 5 mg/L であっ

た。2009年8月7日、被験者は退院した。泌尿器科医と共同の追跡調査を外来ベースで行うことが予定された。2009年8月24日、蛋白／クレアチニン比は50.3 mg/mmolであった。2009年9月22日までに被験者はループス腎炎から回復（後遺症あり）。本事象に起因するプラセボへの処置はなかったが、2009年8月24日に、有効性の欠如のために治療中止となった。12回目の投与（最終投与）は、2009年7月27日であった。治験責任医師は、ループス腎炎（軽度）はプラセボと関連があるかもしれないが、被験者のSLEが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は胸部不快感のSAEを経験し、本事象はSAE報告番号HGS1006-SL-01776に詳述されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01776
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胸部不快感（胸部の圧迫感）

被験者 DE007-004 は、2009 年 5 月 16 日にループス腎炎のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01847 を参照）。それ以降、病歴は追加されなかった。併用薬に、クロロキン、カルシウム、コレカルシフェロール、リセドロン酸、dexpanthenol、モメタゾン、パラフィン、ヒプロメロース、プレドニゾロンが含まれていた。

2009 年 5 月 16 日、プラセボの 10 回目の投与から 19 日後に、被験者は胸部不快感を経験した。10 日後、心電図（ECG）は、軽減された肺塞栓症が疑われる変化を示し、被験者は入院した。被験者は、2009 年 4 月 2 日～2009 年 4 月 27 日に、疲労が増加したと報告した。2009 年 4 月 15 日以降、重労働の作業をしなくても断続的に発汗が生じた。体重は 94 kg（2009 年 4 月 2 日）から 96 kg（2009 年 5 月 25 日）に増加した。2009 年 2 月 2 日の ECG と比較して、矢状型の変化（SI、QIII）の可能性や不完全右脚ブロックの可能性等の変化がみられた。2009 年 5 月 28 日、ECG を実施し、肥大した左心室は良好な収縮機能を示し、重大な弁不全はなかった。プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（ProBNP）は正常下限内であった。入院中に、胸部 CT スキャンは、最近の肺塞栓症のエビデンスを示さなかった。プレドニゾロンが増量された。本報告時点で、ECG の変化は未回復であった。2009 年 5 月 28 日、被験者は退院した。2009 年 6 月 4 日、胸部不快感は回復と判断された。本事象のためにプラセボの投与が中断され、最終的に 2009 年 8 月 24 日に有効性の欠如のために中止された。12 回目の投与（最終投与）は 2009 年 7 月 27 日であった。治験責任医師は、胸部不快感（軽度）はプラセボと関連があるかもしれないが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE008-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01685
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）

被験者 DE008-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 23 歳の白人女性。2007 年 10 月 11 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 2 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、自己免疫性溶血性貧血、右肘関節の滑膜切除であった。継続中の病状は、脊椎奇形、網膜裂孔（左眼）、メラノサイト性母斑（左足）、高血圧であった。併用薬に、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、ビタミン D、カルシウム、ジエノゲスト／エチニルエストラジオール、硫酸グリシン第一鉄、アムホテリシン B、prednisone が含まれていた。

2009 年 3 月 8 日、プラセボの 20 回目の投与（最終投与）から 6 日後に、腹痛が発現した。翌日に疼痛は悪化し、痙攣を伴い、2009 年 3 月 9 日、被験者は入院した。発熱、下痢、嘔吐はなかった。当初、虫垂炎が疑われたが、虫垂炎は除外された。婦人科の検査は正常であった。肝酵素値が上昇し、AST 446 U/L、ALT 319 U/L であった。白血球（WBC）値は正常範囲内で、2009 年 3 月 9 日に 8.610/nl、2009 年 3 月 10 日に 5.300/nl であった（正常値：< 10.000/nl）。metamizole の静脈内投与、ブチルスコポラミン、オキシブチニンで治療を開始した。腹部超音波検査は正常であった。2009 年 3 月 10 日、ALT は 250 U/L に低下し、腹痛は回復し、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、腹痛（中等度）はプラセボと関連があるかもしれないが、ウイルス感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01571
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	2 型糖尿病（2 型糖尿病）

被験者 DE010-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳の白人女性。2008 年 4 月 21 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 14 日、計 19 回の投与を受けた。病歴は、後天性鉤爪趾、骨切り術、変形性関節症（変形性股関節症）、脊髄炎、膀胱修復、股関節形成術であった。継続中の病状は、大動脈弁閉鎖不全症、甲状腺機能低下症、白内障、無力症、肥満、脳血管炎、変形性関節症（左膝関節）、骨粗鬆症、睡眠の質低下、うつ病、切迫性尿失禁、高血圧であった。併存薬に、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、アレンドロン酸、レボチロキシン、metamizole、カルシウム／ビタミン D3、プレドニゾロン、アセチルサリチル酸、エソメプラゾール、ミコフェノール酸、tilidine、ロルメタゼパム、ミノキシジル、ミルタザピン、複合ビタミン B 剤、硫酸グリシン第一鉄、セレコキシブ、ヒドロクロロチアジド、ナトリウムが含まれていた。

2008 年 7 月 18 日、プラセボの 5 回目の投与から 2 日後に、被験者は 2 型糖尿病と診断された。糖尿病と関連のある臨床症状はなかった。2008 年 7 月 16 日の血糖値は 8.0 mmol/L（正常範囲：3.9～6.4 mmol/L）。治験開始時以降、血糖値がやや上昇していた。2008 年 7 月 18 日、メトホルミンによる治療を開始。2008 年 8 月 13 日、血糖値は 6.1 mmol/L であった。2008 年 8 月 26 日、グリコヘモグロビン（HbA1C）は 5.8 であった。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、2 型糖尿病（中等度）はプラセボと多分関連なし、併用薬（コルチゾン）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 7 月 20 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録。本情報は、2 型糖尿病は回復（後遺症あり）と判断されたことを示していた。

別の機会に、被験者は関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SLE 再燃）を経験し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01411 に詳述されている。変形性関節症と滑液包炎の SAE については、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01691 に詳述されている。呼吸困難の SAE については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01741 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、2 型糖尿病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01411
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	関節痛（SLE 再燃：関節痛） 筋肉痛（SLE 再燃：筋肉痛） 呼吸困難（SLE 再燃：呼吸困難） 疲労（SLE 再燃：疲労） 筋骨格系胸痛（SLE 再燃：筋骨格系胸痛）

被験者 DE010-010 は、2008 年 7 月 18 日に 2 型糖尿病と診断された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01571 を参照）。それ以外に追加報告された病歴はなかった。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、メトホルミン、カルシウム／ビタミン D3、アレンドロン酸、アセチルサリチル酸、硫酸グリシン第一鉄、レボチロキシン、ミルタザピン、ロルメタゼパム、複合ビタミン B 剤、プレドニゾロン、tilidine、ミノキシジル、セレコキシブ、ナトリウム、リドカイン／プリロカイン、ラミプリル、デキサメタゾン、ドロスピレノン／エチニルエストラジオールが含まれていた。

2008 年 8 月 25 日、プラセボの 6 回目の投与から 12 日後に、被験者は関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SLE 再燃）のために入院した。入院中、被験者はコルチゾンの短期クールを受けた。ダリフェナシン、エソメプラゾール、マグネシウム、metamizole、メトホルミン、トラセミドも投与された。入院時の臨床検査結果は、Hct 36.7%（正常範囲：37.0～52.0%）、尿酸 7.5 mg/dL（正常範囲：3.4～7 mg/dL）であった。2008 年 8 月 26 日の臨床検査結果は、ESR 62 mm/h（正常値：<10 mm/h）、CRP 1.6 mg/dL（正常範囲：≤0.5 mg/dL）、リウマイド因子（RF）6.8 IU/mL（正常範囲：0～14 IU/mL）、抗環状シトルリン化蛋白抗体比（抗 CCP 比）1.93（正常範囲：0.8～1.1）、抗核抗体（ANA-AB）1:280（正常範囲：<1:80）、二本鎖 DNA 抗体（ds-DNA-AB）1.0 IU/mL（正常範囲：0～0.94 IU/mL）であった。2008 年 9 月 2 日の結果は、ESR 66 mm/h と CRP 1.2 mg/dL、2008 年 9 月 8 日の結果は、ESR 58 mm/h と CRP 1.4 mg/dL であった。2008 年 9 月 4 日、プレドニゾロンが増量され、2008 年 9 月 5 日から 2008 年 9 月 16 日までもう一度漸減された。2008 年 9 月 12 日、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛は回復と判断され、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（全て中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は関変形性関節症と滑液包炎の SAE も経験し、これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01691 に詳述されている。呼吸困難の SAE も生じ、これは SAE 報告番号 HGS1006-SL-01741 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、及び筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01691
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	変形性関節症（左膝関節の変形性関節症） 滑液包炎（左肘頭の滑液包炎）

被験者 DE010-010 は、2008 年 7 月 18 日に 2 型糖尿病（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01571 を参照）、2008 年 8 月 25 日に関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01411）と診断された。病歴として、外陰腔真菌感染及び尿路感染が追加された。併用薬に、ミコフェノール酸モフェチル、アセチルサリチル酸、ロルメタゼパム、レボチロキシン、コレカルシフェロール、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、リドカイン／プリロカイン、ラミプリル、オメプラゾール、イブプロフェン、プレガバリン、シプロフロキサシン、アレンドロン酸、ヒドロクロロチアジド、tilidine、ミノキシジル、ミルタザピン、複合ビタミン B 剤、セレコキシブ、metamizole、鉄、エソメプラゾール、メトホルミン、トラセミド、ダリフェナシン、マグネシウム、プレドニゾロン、炭酸カルシウム＋ビタミン D が含まれていた。

2009 年 3 月 9 日、プラセボの 12 回目の投与から 43 日後に、被験者は変形性関節症（左膝関節）と滑液包炎（左肘頭）のために入院した。2009 年 3 月 10 日、膝関節の関節鏡検査及び関節鏡下フラッシング、左肘関節の嚢胞切除術が実施された。2009 年 3 月 4 日から 2009 年 3 月 16 日まで、ミコフェノール酸モフェチル、メトホルミン、アセチルサリチル酸の投与が中断された。理学療法及び歩行訓練が開始された。これらの愁訴は徐々に改善した。若干の愁訴が残っていたが、変形性関節症と滑液包炎は 2009 年 3 月 11 日までに回復（非炎症性創傷変化あり）と判断され、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、変形性関節症（中等度）と滑液包炎（軽度）はプラセボと関連なしとの見解を示した。さらに、治験責任医師は、変形性関節症は被験者の変形性関節症の病歴が原因であった可能性が最も高く、滑液包炎は併存症が原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

変形性関節症の事象が 2009 年 3 月 11 日時点で回復と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

別の機会に、被験者は呼吸困難の SAE も経験し、本事象は SAE 報告番号 HGS1006-SL-01741 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、変形性関節症及び滑液包炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01741
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	呼吸困難（大動脈弁及び僧帽弁閉鎖不全に起因する呼吸困難）

被験者 DE010-010 は、2008 年 7 月 18 日に 2 型糖尿病（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01571）を参照）、2008 年 8 月 25 日に関節痛、筋肉痛、呼吸困難、疲労、筋骨格系胸痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01411）、2009 年 3 月 9 日に変形性関節症と滑液包炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01691）を診断された。追加の病歴は報告されなかった。併用薬に、ロルメタゼパム、レボチロキシン、ヒドロクロロチアジド、ミノキシジル、ミルタザピン、リドカイン／プリロカイン、トラセミド、ラミプリル、ダリフェナシン、プレドニゾロン、マグネシウム、ミコフェノール酸モフェチル、アセチルサリチル酸、メトホルミン、エノキサパリン、シプロフロキサシン、イベロガスト、プレガバリン、コレカルシフェロール、アレンドロン酸、オメプラゾール、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール、metamizole、イブプロフェンが含まれていた。

2009 年 3 月 17 日、プラセボの 12 回目の投与から 51 日後に、被験者は労作性呼吸困難を発現した。大動脈弁閉鎖不全の検査のために 2009 年 4 月 15 日に入院。ドプラ及びカラードプラ心エコーは、大動脈弁の異常（最大 2 度）、及び最小の僧帽弁閉鎖不全、正常な左心室機能、右心室過負荷の徴候なしを示した。胸部 X 線写真で、胸水、うっ血、融合性浸潤の徴候は見られなかった。肺機能検査で、軽度の閉塞と重度の拡散障害が明らかになった。以前の検査と比較して心肺所見に変化はなく、したがって、被験者の薬物療法に変更はなかった。2009 年 4 月 22 日までに呼吸困難は回復、同日被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、呼吸困難（中等度）はプラセボと関連なしで、大動脈弁閉鎖不全が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE010-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01887
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎（急性腎盂腎炎） 尿路感染（急性尿路感染）

被験者 010-016 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳の白人女性。2008 年 8 月 13 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 12 月 2 日、計 19 回の投与を受けた。病歴は、メラノサイト性母斑と女性不妊手術であった。継続中の病状は、造影剤アレルギー、高コレステロール血症、片頭痛、高血圧であった。併用薬に、アセトアミノフェン、プレドニカルベート、テルミサルタン、ラミプリル、トラセミドが含まれていた。

2009 年 9 月 10 日、プラセボの 16 回目の投与から 1 日後に、被験者は急性尿路感染を発症した。被験者は発熱を報告し、家族医を受診し、家族医は治験責任医師に相談し、2009 年 9 月 11 日にスルファメトキサゾール／トリメトプリムを開始した。2009 年 9 月 23 日、プラセボの 16 回目の投与から 14 日後に、被験者は急性腎盂腎炎を発症して入院した。被験者は発熱と左下腹部及び右腎臓基部の疼痛を報告した。身体検査は、右腎臓基部及び右上腹部の打診時の圧痛を示した。上腹部超音波検査で、病理所見は示されなかった。心電図

（ECG）は重大な再分極障害を示さなかった。心拍数は 91 拍/min（bpm）であった。2009 年 9 月 23 日の関連臨床検査値は、白血球（WBC）12.3/nl（正常範囲：4.0～9.0/nl）、C 反応性蛋白 126 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）で、尿検査は細菌 3+（正常範囲：陰性）、赤血球（RBC）15～20（正常範囲 0～1）、WBC 20～25（正常範囲：1～4）、蛋白 4+（正常範囲：陰性）、亜硝酸塩陽性（正常範囲：陰性）であった。2009 年 9 月 28 日の関連臨床検査値は、WBC 5.3/nl で、尿検査は、細菌(+)、RBC < 60、WBC 40～50であることを示した。2009 年 9 月 23 日から 2009 年 9 月 27 日のシプロフロキサシンの静脈内投与によって症状が改善し、発熱が治まった。2009 年 9 月 28 日、急性腎盂腎炎と尿路感染は回復と判断され、同日被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、急性腎盂腎炎（中等度）と尿路感染（軽度）はプラセボと関連があるかもしれないが、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性腎盂腎炎及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01330
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非感染性膀胱炎（慢性濾胞状膀胱炎） 尿路感染（尿路感染）

被験者 GB001-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳の白人女性。2008 年 5 月 9 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 10 月 15 日、計 6 回の投与を受けた。2008 年 11 月 26 日、被験者からの依頼と有効性の欠如のためにプラセボの投与が中止となった。6 回目の投与（最終投与）は 2008 年 10 月 15 日であった。病歴は、再発尿路感染、月経過多、子宮摘出であった。継続中の病状は、リンパ節腫脹（頸部）、甲状腺機能低下症、骨壊死、構語障害、末梢性感覚ニューロパチー、うつ病であった。併用薬に、ミルタザピン、トラマドール、レボチロキシン、アセチルサリチル酸、ランソプラゾール、プレドニゾロン、シクリジンが含まれていた。

2008 年 5 月 10 日、プラセボの初回投与から 1 日後、被験者は非重篤な重度の尿路感染を発現し、2008 年 5 月 13 日から 2008 年 5 月 31 日までセフロキシムによる治療を受け、2008 年 5 月 28 日から 2008 年 6 月 16 日まで、トリメトプリムによる治療を受けた。

2008 年 7 月 19 日、プラセボの 3 回目の投与から 44 日後に、被験者は再発尿路感染に対して腹部超音波検査を受けた。報告は、被験者の膀胱の複数の点状病変を示した。2008 年 8 月 1 日、プレドニゾロンの投与が開始された。その後被験者は入院し、2008 年 8 月 22 日に膀胱生検を受け、生検から非感染性膀胱炎（慢性濾胞状膀胱炎）と一致する特徴が明らかになった。病理組織学的報告から、これらの病変が SLE に起因する炎症が原因であることが明らかになった。2008 年 8 月 25 日、被験者は退院した。2008 年 8 月 29 日、セファレキシンによる治療を開始し、2008 年 11 月 1 日プレドニゾロンの用量が増量され、その後 2008 年 12 月まで漸減された。2008 年 11 月 26 日、非感染性膀胱炎は回復と判断された。治験責任医師は、尿路感染のためにプラセボの投与が中断されたと述べているが、本事象の発現中被験者はプラセボの投与を継続した。ただし以下を除く。プラセボによる治療は、膀胱炎の重篤事象のために中断された。Day 56（2008 年 7 月 1 日）と Day 84（2008 年 7 月 31 日）に投与が保留となり、2008 年 9 月 5 日に再開された。治験責任医師は、非感染性膀胱炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。非重篤事象の尿路感染は未回復だった。再発尿路感染の病歴があるにもかかわらず、治験責任医師は、尿路感染（重度）はプラセボと多分関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非感染性膀胱炎及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01613
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	月経過多（重い月経） 処置合併症（子宮摘出に起因する腎閉塞）

被験者 GB001-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳の白人女性。2008 年 7 月 31 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 8 回の投与を受けた。2009 年 4 月 16 日、細菌性関節炎のためにプラセボの投与を中止した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01663）。最終投与は 2009 年 1 月 15 日。病歴は、腎結石症であった。継続中の病状は、子宮平滑筋腫、右側水腎症、右水尿管症、突発性後腹膜出血であった。併用薬に、アセチルサリチル酸、ミコフェノール酸、カルシウム／コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、リセドロン酸、プレドニゾロン、フィルグラスチム、ビタミン E と脂肪酸が含まれていた。

2008 年 9 月 18 日、プラセボの 4 回目の投与日に、被験者は中等度の月経過多を経験した。2008 年 10 月 15 日にプラセボの 5 回目の投与、2008 年 11 月 20 日に 6 回目の投与を受けた。ルーチンの来院（日付不明）中に、2008 年 12 月 3 日にまた重い月経が始まったと報告した。2008 年 12 月 11 日の臨床検査結果から、Hb 9.0 g/dL であることがわかった。2008 年 12 月 18 日の追跡調査来院の臨床検査で、WBC $2.2 \times 10^9/L$ 、Hb 7.4 g/dL、血小板 $642 \times 10^9/L$ であることがわかった。月経過多に起因する Hb 低値のために入院した。骨盤の超音波検査で、 $51 \times 37 \times 38$ mm の子宮頸部筋腫の存在が明らかになった。これ以外の付属器の異常は認められなかった。血液 3 単位、ミコフェノール酸、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、ノルエチステロン、硫酸鉄が投与された。加えて、プレドニゾロンの用量が増量された。2008 年 12 月 18 日にプラセボの 7 回目の投与が実施された。2008 年 12 月 19 日、追跡調査のための臨床検査で、WBC $1.5 \times 10^9/L$ 、Hb 9.7 g/dL であることがわかった。2008 年 12 月 19 日に退院し、ノルエチステロンを継続した。2008 年 12 月 21 日、新たに膣出血が生じた。臨床検査結果は、Hb 7.3 g/dL であることを示した。被験者は再入院し、さらに血液 3 単位を投与され、トラネキサム酸による治療を開始した。出血は完全に止まり、Hb は 9.4 g/dL に増加した。2008 年 12 月 22 日に退院した。

2009 年 1 月 15 日、8 回目のプラセボが投与された。2009 年 2 月 5 日、被験者は疼痛、発熱（38.5℃）、熱を持って赤くなった腫脹した関節（右肘関節、左肘関節、左母指、右肩）を呈して来院した。2009 年 2 月 5 日、被験者は細菌性関節炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01663 を参照）のために入院した。その時点で prednisone が増量された。重度の膣出血が続く、2009 年 2 月 9 日、腹式子宮全摘出術両側付属器摘出術を受けた。組織学的検査でポリープ状の平滑筋腫が明らかになり、悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。2009 年 2 月 10 日の臨床検査値は、WBC $18.0 \times 10^9/L$ 、Hb 9.3 g/dL、好中球 $16.9 \times 10^9/L$ 、リンパ球 $0.5 \times 10^9/L$ 、C 反応性蛋白 77 mg/L であった。2009 年 2 月 9 日までに月経過多は回復と判断された。

2009年2月10日、クレアチニン値は110 $\mu\text{mol/L}$ であった（ベースライン値は54～66 $\mu\text{mol/L}$ ）。腎臓の超音波検査とIV CT尿路造影で、右腎臓の灌流が明らかになり、仙腸関節レベルの遠位右尿管セグメントの閉塞と右側の後腹膜貯留を伴う右水腎症が確認された。右水腎症の大きさは2006年のCTの大きさと同様であったが、尿管末端の造影剤の流れの障害のエビデンスはなかった。急性左後腹膜血腫の明白なエビデンスはなかった。右腎は閉塞しており、尿管が骨盤に向かって拡張していた。2009年2月11日、外科的充填が原因の腎閉塞と診断された。2009年2月11日、クレアチニン値は113 $\mu\text{mol/L}$ であった。右腎管閉塞を軽減するためにCTガイド下で腎瘻チューブが挿入された。クレアチニン値と右側水腎症はベースライン所見に戻った。2009年2月12日、被験者は膀胱鏡検査を受け、両側を逆行性に検査し、右尿管移植を伴う回復手術を受けた。2009年2月12日、腎閉塞から回復。2009年2月25日、退院。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、月経過多（中等度）は、プラセボと多分関連なし、子宮筋腫が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、処置合併症（中等度）はプラセボと関連なし、子宮摘出が原因であった最も可能性が高いとの見解も示した。

別の機会に、被験者は細菌性関節炎のSAEのためにプラセボを中止し、本事象についてはSAE報告番号HGS1006-SL-01663に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、月経過多及び処置合併症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01663
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	細菌性関節炎（敗血症性関節炎の疑い）

2009 年 2 月 5 日、被験者 GB001-010 は、月経過多及び処置合併症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01613 を参照）のために入院した。併用薬は、ミコフェノール酸、カルシウム／コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、アセトアミノフェン、リセドロン酸、フィルグラスチム、ビタミン E と脂肪酸、ノルエチステロン。

2009 年 2 月 3 日、プラセボの 8 回目の投与（最終投与）から 19 日後に、被験者は関節の腫脹に気付いた。被験者はプレドニゾロンを増量したが、腫脹は軽減されなかった。2009 年 2 月 5 日、疼痛、発熱（38.5℃）、熱を持って赤くなった腫脹した関節（右肘関節、左肘関節、左母指、右肩）を呈して地域の救急治療部を受診した。検査で、胸部はクリア、心音は正常、関節が腫脹し、触診で圧痛が認められたが、熱力学的には安定していた。細菌性関節炎と診断された。2009 年 2 月 5 日、被験者は入院し、クリンダマイシンの静脈内投与とジクロフェナクが開始された。プレドニゾロンは継続された。入院中に、重い月経も経験し、2009 年 2 月 9 日、腹式子宮全摘出術両側付属器摘出術を受けた（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01613 を参照）。2009 年 2 月 3 日の臨床検査値は、WBC $12.1 \times 10^9/L$ （正常範囲：4.0～11.0×10⁹/L）、RBC $3.41 \times 10^{12}/L$ （正常範囲：3.80～5.80×10¹²/L）、Hb 11.3 g/dL（正常範囲：12.0～15.0 g/dL）、Hct 0.332（正常範囲：0.370～0.470）、好中球 $11.2 \times 10^9/L$ （正常範囲：2.0～7.5×10⁹/L）、リンパ球 $0.3 \times 10^9/L$ （正常範囲：1.0～4.0×10⁹/L）、C 反応性蛋白 256.7 mg/L（正常範囲：< 10.0 mg/L）、アルブミン 27 g/L（正常範囲：35～50 g/L）、赤血球沈降速度 103 mm/h（正常範囲：0～20 mm/h）であった。細菌性関節炎は 2009 年 2 月 16 日までに回復と判断された。

2009 年 2 月 25 日、被験者は退院。2009 年 4 月 16 日、左母指関節に依然炎症があった。2009 年 4 月 16 日、左母指の X 線写真は、中手指節関節の亜脱臼を示し、びらん性の損傷は認められなかった。細菌性関節炎のためにプラセボは中止となった。治験責任医師は、細菌性関節炎（中等度）はプラセボと多分関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	MX001-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00718
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎の悪化） 自己免疫性肝炎（自己免疫性肝炎の悪化） 尿路感染（尿路感染） SLE 関節炎（ループス関節炎の悪化） 好中球減少症（好中球減少症） 肺炎（院内肺炎） ヘリコバクター性胃炎（H. Pylori に起因する濾胞性胃炎） 胆石症（胆嚢結石症） 口腔カンジダ症（口腔カンジダ症）

被験者 MX001-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアン女性。2007 年 6 月 5 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 7 月 4 日で、計 3 回の投与を受けた。2007 年 8 月 6 日、被験者の依頼でプラセボ投与が中止された。病歴は 2007 年 7 月 4 日以来の SLE 再燃、脂肪腫（頸部）及び摘出、白血球破壊性血管炎、うつ病、多発性単ニューロパチー、A 型肝炎であった。継続中の病状は、不眠症、無月経、自己免疫性肝炎、薬物過敏症（クリンダマイシン）、閉経後であった。ベースライン（Day 0）の好中球数は 3.04 GI/L であった。併用薬に、prednisone、アザチオプリン、ジクロフェナク、トラマドール、オメプラゾール、アミトリプチリンが含まれていた。

2007 年 7 月 14 日、プラセボの 3 回目の投与（最終投与）から 10 日後に、被験者は悪心と嘔吐、無力症、筋無力、関節痛、筋肉痛、高熱を発現した。被験者は、7 回嘔吐した後、緊急治療室を受診した。オメプラゾールの静脈内投与、メトクロプラミド、ラニチジン、metamizole による治療を受けた。prednisone とアザチオプリンの用量が増量された。白血球数（WBC）1300 / μ L、好中球 950 / μ L、リンパ球 280 / μ L、Hb 10.9 g/L、尿素 91 mg/dL、クレアチニン 1.9 mg/dL、ALT 115 U/L、AST 98 U/L、アルカリホスファターゼ（ALP）217 U/L、ナトリウム 131 mmol/L、カリウム 5.44 mmol/L であった。ループス腎炎及び自己免疫性肝炎の悪化に水電解質障害併発と診断された。2007 年 7 月 15 日、ループス活性のために経口 prednisone が増量された。尿検査で、蛋白 100 mg/dL、亜硝酸塩陽性、白血球 8~10、赤血球 18~20、顆粒円柱、中等度の細菌が明らかになった。同日に実施した心電図で洞性頻脈が明らかになり、心拍数は 106 bpm であった。胸部 X 線写真は正常であった。

2007 年 7 月 16 日、治験責任医師は、被験者の症状は改善したが、両側の中手指節関節、指節間関節、手根関節、膝関節の関節痛及び滑膜炎があると報告した。トラマドール液剤による治療を受けた。不安に対してジアゼパムが開始され、メトクロプラミドとアセトアミノフェンも投与された。血圧は 112/68 mmHg、呼吸数 24 拍/分、心拍数 80 bpm、体温 37°C であった。臨床検査で Hb 8.42 g/L、白血球 1600 / μ L、尿素 79 mg/dL、クレアチニン 1.3 mg/dL、ALT 59 U/L、ナトリウム 139 mmol/L、カリウム 4.0 mmol/L、CRP 2.4 mg/L、ESR 55 mm/h で

あることがわかった。24 時間蓄尿検査で、尿中蛋白 1.47 g、補体成分 3 (C3) 42.1 mg/dL、補体成分 4 (C4) 12.9 mg/dL であることがわかった。心エコー図から、軽度の心嚢液貯留が明らかになった。2007 年 7 月 17 日、被験者は発熱 (39° C)、悪心、継続的な嘔吐を経験した。尿培養は陰性であったが、尿検査で膿尿と硝酸縁が認められ、好中球が減少していたため、依然 UTI があると判断された。さらに、肺炎 (院内肺炎) が診断された。イミペネムの静脈内投与による治療を受けた。ループ腎炎 (悪化) (SLE 再燃) に対しては経口 prednisone からメチルプレドニゾロンの静脈内投与に切り替えられた。2007 年 7 月 18 日、被験者はヘリコバクター性胃炎を診断された。濾胞性胃炎と非出血性胃潰瘍の診断が、内視鏡検査で確定された。血圧は 118/76 mmHg、心拍 110 bpm、呼吸数 18 回/分、体温 38°C であった。身体検査で、右肺のラ音、無力症、筋無力、頻脈、持続的滑膜炎、脚の軽度の浮腫が明らかになった。ジフェニドール、metamizole、アセトアミノフェン、パロキセチンによる治療を受けた。2007 年 7 月 19 日、肝エコーで、胆管閉塞のない胆嚢結石症が明らかになった。2007 年 7 月 19 日に metamizole による治療を受け、2007 年 7 月 20 日に metamizole とメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2007 年 7 月 20 日までに、自己免疫性肝炎の悪化は悪心と嘔吐が止まったために回復したと判断された。2007 年 7 月 23 日までに、UTI、ループス腎炎の悪化、SLE 関節炎の悪化、好中球減少症、肺炎、ヘリコバクター性胃炎、胆嚢結石症は回復したと判断された。ヘリコバクター性胃炎の主要原因は胃生検で確認された *H. pylori* 感染であった。2007 年 7 月 24 日、口腔カンジダ症の発現が認められ、経口イトラコナゾールで治療された。2007 年 7 月 23 日にアザチオプリンと prednisone も投与され、2007 年 7 月 24 日に prednisone が再び投与された。治験責任医師は、悪心及び嘔吐は胃炎及び胆嚢結石症に続発する症状だと判断した。AST 及び ALT の上昇は、ループス再燃に続発した。2007 年 7 月 25 日、被験者は prednisone、メトクロプラミド、metamizole、アザチオプリンを処方されて退院した 1。2007 年 8 月 6 日、口腔カンジダ症は回復。被験者は、治験への参加の同意を撤回することに決めた。2007 年 8 月 21 日、臨床検査から、Hb 9.91 g/dL、白血球 2220/μL、尿素 41 mg/dL、クレアチニン 1 mg/dL、ALT 23 U/L、AST 29 U/L、ALP 182 U/L であることがわかった。治験責任医師は、どの併存症が胆嚢結石症の主要原因であったか、あるいは胆嚢結石症及びヘリコバクター性胃炎の最初の症状が発現したのがいつかを決定することはできないと述べた。本報告時点で、被験者は早期中止／終了来院のため、又は他の治験実施手順のために治験実施施設に行くことを拒んでいた。

被験者が同意を撤回したため、これらの事象のためにプラセボに対して取られた処置はなかった。治験責任医師は、自己免疫性肝炎 (中等度) 及びループス腎炎 (中等度) はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。また、治験責任医師は、SLE 関節炎 (重度) 及び好中球減少 (重度) はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。ヘリコバクター性胃炎 (中等度)、肺炎 (中等度)、UTI (中等度)、口腔カンジダ症 (軽度) は、プラセボと関連なし、好中球減少が原因であった可能性が最も高いと治験責任医師から報告された。胆嚢結石

症（中等度）は、プラセボと関連なし、不特定の併存症が原因であった可能性が最も高いと治験責任医師から報告された。治験責任医師は、本症例の追加情報は未入手であることも示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎、自己免疫性肝炎、尿路感染、SLE 関節炎、好中球減少症、肺炎、ヘリコバクター性胃炎、胆石症、口腔カンジダ症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX001-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01630
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛） 高血圧（コントロール不良の高血圧） 尿路感染（尿路感染）

被験者 MX001-012 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2008 年 1 月 9 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 14 回の投与を受けた。2009 年 2 月 23 日、尿路感染のためにプラセボの投与を中止した。最終投与は 2008 年 12 月 15 日であった。病歴は、貧血、子癇前症、帝王切開であった。継続中の病状は、心膜摩擦音、洞性頻脈、心雑音、中心性肥満、高血圧であった。併用薬に、クロロキン、ジクロフェナク、葉酸、メトトレキサート、アセトアミノフェン、prednisone、ニフェジピン、メトプロロール、エナラプリル、プラゾシンが含まれていた。

2008 年 12 月 31 日、プラセボの 14 回目の投与（最終投与）から 16 日後に、被験者は左腕に放散する肩甲下及び前胸部疼痛を経験した。「鋭い痛み」で疼痛尺度の 10 中 10 と評価された。安静後は疼痛が軽減され、労作に伴って増悪した。2009 年 1 月 1 日、被験者は緊急治療室を受診し、心電図で ST セグメントの非特異的变化を伴う洞性頻脈が認められた。加えて、血圧は 160/100 mmHg であった。高血圧（コントロール不良）と診断され、入院した。同日の臨床検査結果（単位不明）は、血糖値 163、尿素 29、CPK-MB 9.2、乳酸脱水素酵素 166、Hb 11.1、Hct 35.2、平均血球体積 72.7、平均赤血球ヘモグロビン量 23、血小板 397、白血球 10.3 で好中球 83%、プロトロンビン時間 11.9/12.8、部分トロンボプラスチン時間 24.4/30.7 であった。尿検査で pH 6.5、赤血球 200 cells/mcL、ヘモグロビン（3+）、亜硝酸塩（+）、白血球 15 cells/mcL、多数の細菌、分離した硝子円柱が明らかになった。蛋白は陽性で 300 mg/dL、糖、ケトン、ビリルビンは陰性であった。非心臓性胸痛に対して ketorolac の静脈内投与を開始し、疑われる尿路感染に対してはセフトキシムを開始した。

2009 年 1 月 5 日、臨床検査で、Hb 8.83 g/dL、平均血球体積 72.44、平均赤血球ヘモグロビン量 22.58、血小板 348、白血球 3.78、リンパ球 870、好中球 2610 であることがわかった。24 時間尿中蛋白は 475 mg であった。クレアチニンは正常範囲内であった。2009 年 1 月 6 日、臨床検査結果から、C4 7.21、C3 71.9、赤血球沈降速度 48、C 反応性蛋白 0.7、Hb 9.32、平均血球体積 72.88、平均血球ヘモグロビン量 23.23、血小板 326、白血球 4310 であることがわかった。尿培養は蛋白陽性 100 mg/dL、赤血球 80 cells/mcL、白血球高倍率視野（hpf）当たり 8~10、顆粒円柱 3~5 hpf であった。2009 年 1 月 6 日、ketorolac の投与が中止され、2009 年 1 月 7 日までに、非心臓性胸痛は回復と判断された。高血圧をよりうまくコントロールするためにプラゾシンの用量を増量した。2009 年 1 月 8 日、血圧がコントロールされた。

2009年1月9日、尿培養は *Enterococcus gallinarum* 及び *Enterococcus faecalis* 陽性であった。2009年1月10日、尿検査は蛋白 30 mg/dL、赤血球 80 cells/mcL、白血球 45～70 hpf、白血球円柱 hpf であった。尿検査はグルコース及びビリルビン陰性であった。2009年1月14日、イミペネムとアンピシリンによる治療を開始した。2009年1月15日、バンコマイシンが追加された。被験者はバンコマイシンに対する薬物過敏症を示し、ヒドロコルチゾンの静脈内単回投与による治療を受けた。バンコマイシン治療は中断されず、その後も投与されアレルギー反応は生じなかった。2009年1月20日の尿検査の結果は、白血球が 8～10 hpf であることを除くと正常であった。

2009年1月23日、バンコマイシンが原因の表在性静脈炎に続発する軽度の発熱を生じた。2009年1月26日の臨床検査結果は蛋白尿、血尿、中等度の細菌、白血球 25～30 hpf を示し、亜硝酸塩、酵母菌、顆粒円柱が陽性であることがわかった。同日に実施した尿培養は *Pseudomonas aureginosa* 陽性であった。2009年1月27日、発熱は回復した。全血球数は、Hb 8.47 低色素／大球性貧血、血小板 204,000、白血球減少症、リンパ球 420、好中球 2260 であることを示した。2009年1月29日、バンコマイシンの投与が中止され、被験者は21日クールのレボフロキサシンを処方されて退院した。2009年5月7日、尿培養は陰性で、尿路感染は回復と判断された。尿路感染のためにプラセボの投与は中止となった。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）及び高血圧（中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、尿路感染（中等度）はプラセボと多分関連があると思われるが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非心臓性胸痛、高血圧、及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01704
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 感染性下痢（感染性下痢） 敗血症（敗血症） 電解質失調（水電解質失調） 急性膵炎（急性膵炎）

被験者 MX002-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 28 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 8 月 30 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 13 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、クッシング症候群と複合性局所疼痛症候群であった。SLE 以外に継続中の病状はなかった。併用薬に、メトトレキサート、ferranina、prednisone、ヒドロキシクロロキン、インドメタシンが含まれていた。

2009 年 3 月 23 日、プラセボの 20 回目の投与（最終投与）から 69 日後に、発熱（39～40℃）、全身倦怠感、湿性咳嗽、胸痛、多呼吸、下痢、悪心、嘔吐が発現した。2009 年 3 月 24 日、脱水と呼吸困難のために被験者は入院した。白血球数は $24.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった。感染性下痢と肺炎が診断されたが、感染病原体は検出されなかった。クラリスロマイシン、シプロフロキサシン、フルコナゾール、オメプラゾールの投与が開始された。下痢は改善してきたが、加水分解に問題があり、集中輸液療法による治療を受けた。2009 年 3 月 26 日、感染性下痢は回復した。被験者は呼吸困難を呈し、敗血症と診断された。監視のために ICU に移された。2009 年 3 月 27 日、prednisone の用量が増量された。2009 年 3 月 29 日、臨床検査結果はアミラーゼ 1965 UI とリパーゼ 2005 UI を示した。腹部 CT で急性膵炎が認められ、Balthazar スコアに照らしてグレード B と評価された。2009 年 3 月 31 日、リパーゼ値は 2007 UI であった。2009 年 4 月 7 日、クラリスロマイシン、シプロフロキサシン、フルコナゾール、オメプラゾールの投与が中止され、レボフロキサシンの投与が開始された。肺炎、敗血症、水電解質失調は回復と判断され、被験者は 2009 年 4 月 7 日に退院した。2009 年 4 月 14 日、レボフロキサシンの投与が中止された。2009 年 9 月 8 日までに、急性膵炎は回復と判断された。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、肺炎、感染性下痢、敗血症（全て重度）はプラセボと多分関連あり、感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、水電解質失調（重度）及び急性膵炎（重度）はプラセボと多分関連なし、不特定の併存症が原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎、感染性下痢、敗血症、電解質失調、急性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	NL003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01989
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	回転性めまい（回転性めまい）

被験者 NL003-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 30 歳のアラスカ先住民、又はアメリカインディアンの女性。2008 年 8 月 7 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2010 年 1 月 6 日、計 20 回の投与を受けた。病歴は、胆嚢炎と胆嚢摘出術であった。SLE 以外に継続中の病状はなかった。併用薬に、テルミサルタン、アセトアミノフェン、フロセミド、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、炭酸カルシウムとコレカルシフェロール、パントプラゾール、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。

2009 年 12 月 4 日、プラセボの 19 回目の投与から 1 日後に、回転性めまいが発現した。被験者は回転性めまい／めまいのために入院し、めまいは左耳の軽度の疼痛と関連していた。38.7℃までの発熱もあり、発熱は非重篤だとみなされた。身体検査で異常は認められなかった。臨床検査結果は、感染の徴候を示さなかった（C 反応性蛋白<5）。鑑別診断に、ウイルス感染、血栓症、又はループス再燃が含まれていた。バルガンシクロビルの投与が開始され、翌日には被験者の体調はかなり良くなった。ウイルス血清学的検査／ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法で、重度の感染（サイトメガロウイルス感染等）の存在が除外された。一般的なライノウイルスなどの病原性の低いウイルスの関与を除外することはできず、検査は実施されなかった。回転性めまいは 2009 年 12 月 5 日に回復と判断され、同日、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、回転性めまい（軽度）はプラセボと多分関連なし、併存症（ウイルス感染の可能性）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PL002-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00964
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	呼吸困難（重度呼吸困難）

被験者 PL002-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 24 歳の白人女性。2008 年 1 月 3 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、計 3 回の投与を受けた。2008 年 3 月 27 日、ループス腎炎のためにプラセボの投与を中止した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01091 を参照）。最終投与は 2008 年 3 月 4 日であった。病歴は、心室瘤と乾癬であった。継続中の病状は、甲状腺腫であった。併用薬に、prednisone、メトトレキサート、オメプラゾール、葉酸、ケトプロフェン、カリウム、カルシウム、スピロノラクトン、コレカルシフェロールが含まれていた。

2008 年 1 月 17 日、プラセボの 1 回目の投与から 14 日後に、被験者は予定された Day 14 の治験来院のために診療所を訪れた。被験者に重度の呼吸困難があることがわかった。X 線フィルムと心エコー検査で確定しなかったため、被験者は精密検査（高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT））のために入院した。エノキサパリンの投与が開始され、prednisone の用量が増量された。全ての診断検査（心エコー検査、X 線フィルム、肺の高分解能コンピュータ断層撮影）で肺塞栓症は確定されなかった。治験責任医師は、被験者の呼吸困難は SLE 再燃が原因だと判断した。2008 年 1 月 17 日の臨床検査から、赤血球沈降速度 67 mm/h、C 反応性蛋白 7.0 mg/L（正常範囲：< 10 mg/L）、D-ダイマー 598 ng/mL（正常範囲 < 255 ng/mL）、フィブリノーゲン 620 mg/dL（正常範囲：170～400 mg/dL）、Hb 10.9 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）、WBC $7.3 \times 10^9/L$ （正常範囲：4～10 $\times 10^9/L$ ）であることがわかった。2008 年 1 月 18 日の臨床検査から、D-ダイマー 285 ng/mL、フィブリノーゲン 596 mg/dL、尿蛋白 235 mg/dL（正常範囲：陰性）、Hb 10.7 g/dL、WBC $4.6 \times 10^9/L$ であることがわかった。2008 年 1 月 23 日の臨床検査から、赤血球沈降速度 58 mm/h、C 反応性蛋白 10.0 mg/L、D-ダイマー 363 ng/mL、フィブリノーゲン 640 mg/dL、抗核抗体 1/1280、Hb 10.8 g/dL、WBC $5.4 \times 10^9/L$ であることがわかった。2008 年 1 月 24 日までに、労作時の呼吸困難はわずかになった。呼吸困難は回復と判断され、被験者は同日退院した。呼吸困難のためにプラセボの投与は中断された。次回の投与は 2008 年 3 月 4 日であった。治験責任医師は、呼吸困難（重度）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、ループス腎炎の SAE のためにプラセボの投与が中止となり、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01091 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PL002-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01091
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（SLE の悪化—ループス腎炎）

被験者 PL002-005 は呼吸困難のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-009643 を参照）。併用薬に、prednisone、メトトレキサート、オメプラゾール、葉酸、ケトプロフェン、カリウム、カルシウム、スピロノラクトン、アセチルサリチル酸、コレカルシフェロールが含まれていた。

2008 年 3 月 27 日、プラセボの 3 回目の投与から 23 日後、被験者の尿中蛋白レベルは 3500 mg/24hr であった。ループス腎炎と診断され、入院した。メチルプレドニゾロンが静脈内投与され、prednisone の用量が増量された。その時点でプラセボの投与は中止された。2008 年 3 月 28 日に被験者は退院し、本事象は回復（後遺症あり）と判断された。2008 年 5 月 6 日、8 週追跡調査来院中の臨床検査で、蛋白尿はほとんど改善していないことが明らかになった。腎生検後のシクロホスファミド静脈内投与の開始が推奨され、被験者は担当のリウマチ専門医に送られた。2008 年 6 月、腎生検が実施され、2008 年 7 月にシクロホスファミドの静脈内投与が開始された。シクロホスファミドの最終投与は 2009 年 8 月であった（累積投与量 9600 mg）。被験者の状態は安定しており、蛋白尿は 0.2～0.5 g/24hr であった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PL005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01045
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	閉経後出血（閉経後出血）

被験者 PL005-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 55 歳の白人女性。2007 年 10 月 18 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 5 日で、計 20 回の投与を受けた。病歴は、四肢損傷（左ふくらはぎ）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、高血圧（動脈性）であった。継続中の病状は、胆石症、骨粗鬆症、脳血管不全、メラノーシス、閉経後 8 年であった。併用薬に、シクロホスファミド、ファモチジン、葉酸、オメプラゾール、prednisone、ビタミン B12、アレンドロン酸、アルファカルシドール、カリウムが含まれていた。

2007 年 11 月 17 日、プラセボの 3 回目の投与から 2 日後、被験者は閉経後出血を経験した。当初出血は軽度であったが、強度が増し、2007 年 11 月 22 日、出血がひどくなったため被験者は緊急治療室を受診した。検査が行われ、最終的に子宮掻爬術が実施され、その後出血が止まった。被験者は数時間観察下に置かれ、その後退院した。2007 年 11 月 22 日、閉経後出血は回復と判断された。被験者は、それ以外の治療を受けなかった。病理組織学的検査の結果は、子宮内膜の欠如、上皮異形成又は悪性新生物の欠如、パパニコロー分類グループ II を示した。膀胱出血は確認されず、閉経後出血が出血の唯一の原因であった。患者はこれ以外にも 2 度子宮出血（斑状出血）のエピソードがあった（2008 年 1 月 4 日と 2008 年 1 月 7 日）。プラセボに対して措置は取られなかった。治験責任医師は、閉経後出血（中等度）はプラセボと多分関連なし、最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

別の機会に、被験者は膀胱乳頭腫と非感染性膀胱炎の SAE を経験し、これらの SAE は SAE 報告番号 HGS1006-SL-01114 と HGS1006-SL-01711 にそれぞれ詳述されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PL005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01114
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	膀胱乳頭腫（膀胱の尿路上皮乳頭腫）

2007 年 11 月、被験者 PL005-003 は閉経後出血（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01045 を参照）の治療を受け、治験責任医師は、本事象は医学的に重大だと判断した。それ以降に追加報告された病状は、腹部膨満と背部痛（腰痛）であった。併用薬に、シクロホスファミド、ファモチジン、葉酸、オメプラゾール、prednisone、ビタミン B12、アレンドロン酸、アルファカルシドール、カリウム、drotaverine が含まれていた。

2008 年 4 月 3 日、プラセボの 8 回目の投与から 2 日後に、被験者は膀胱乳頭腫と診断され、2008 年 4 月 3 日から 2008 年 4 月 5 日まで入院した。膀胱感染と臨床診断されたため予定された膀胱鏡下処置を受けるために泌尿器科に入院した。本処置の経過で合併症は生じなかった。入院中に血尿が認められ、膀胱の生検が実施された。膀胱の尿路上皮乳頭腫が検出され、高度に発達した血管領域を伴うかなりの充血が見られた。病理組織検査の結果は、尿路上皮乳頭腫と粘膜充血を示した。2009 年 4 月 3 日の臨床検査結果は、グルコース 126.0 mg/dL（正常範囲：70.0～115.0 mg/dL 空腹時）、ナトリウム 146 mmol/L（正常範囲：135.0～145.0 mmol/L）、リンパ球 9.4%（正常範囲：18.0～50.0%）、好中球 83.5%（正常範囲：45.0～75.0%）であることを示した。2008 年 4 月 5 日から 2008 年 4 月 10 日までオフロキサシンを投与され、膀胱感染の予防のために 2008 年 4 月 11 日にトリメトプリムの投与が開始された。膀胱乳頭腫に対する特別な治療についての報告はなかったが、2008 年 4 月 5 日に膀胱乳頭腫は回復と判断された。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、膀胱乳頭腫（中等度）はプラセボと多分関連なし、併用薬（ステロイドとシクロホスファミド）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は非感染性膀胱炎の SAE を経験し、それについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01711 に詳述している。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PL005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01711
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非感染性膀胱炎（慢性膀胱炎）

2007 年病歴は、背部痛（腰痛）と白血球減少症であった。2009 年 3 月 5 日、WBC は 11 月に、被験者 PL005-003 は閉経後出血（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01045 を参照）の治療を受け、治験責任医師は、本事象は医学的に重要だと判断した。2008 年 4 月 3 日、被験者は膀胱乳頭腫（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01114）のために入院した。それ以降報告された追加 2.8 GI/L であった。併用薬に、シクロホスファミド、ファモチジン、葉酸、オメプラゾール、ビタミン B12、アレンドロン酸、カリウム、drotaverine、カルシウム、コレカルシフェロール、スピロラクトンが含まれていた。

2009 年 3 月 9 日、プラセボの 20 回目の投与から 4 日後に、被験者に非感染性膀胱炎があることが報告された。2009 年 3 月 9 日に新たな予定膀胱鏡検査のために入院し、検査で重大な変化は認められなかった。膀胱鏡検査は膀胱の慢性感染のために実施された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01114 を参照）。膀胱鏡検査中に、病理組織学的検査は実施されなかった。被験者は予防のために入院中にノルフロキサシンの静脈内投与（2009 年 3 月 10 日～2009 年 3 月 11 日）、退院後はノルフロキサシンの経口薬を投与された（2009 年 3 月 12 日～2009 年 3 月 21 日）。2009 年 3 月 11 日、被験者は退院した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、非感染性膀胱炎（軽度）はプラセボと多分関連なし、同時に行われた免疫抑制治療が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

非感染性膀胱炎は 2009 年 3 月 11 日までに回復と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、非感染性膀胱炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01539
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	食道静脈瘤（食道静脈瘤） 喉頭炎（喉頭炎）

被験者 PL005-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳の白人女性。2007 年 10 月 25 日にプラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 17 日で、計 20 回の投与を受けた。病歴は、脾腫、脾摘（2006 年にリンパ腫が疑われたため実施）、溶血性貧血、出血性胃炎、兎径ヘルニアと修復、線維筋痛、免疫グロブリン血症、認知症、扁桃肥大、扁桃摘出、不正子宮出血、子宮頸管拡張及び子宮内搔爬であった。継続中の病状は、僧帽弁逸脱、黄色板腫、うつ病、毛細血管拡張症、閉経、静脈瘤であった。併用薬に、オメプラゾール、アルファカルシドール、カルシウム、カリウム、ジクロフェナク、メトプロロール、ジオスミン／ヘスペリジン（ハーブ製品）、ミアンセリン、フルオキセチン、ルトシド、アスコルビン酸、硫酸鉄、葉酸、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 7 月、被験者が嘔吐に苦しみ、併存症及び併用薬に起因する胃腸障害のリスクが高いため、家族医は内視鏡検査を実施することにした。2008 年 8 月 1 日、プラセボの 11 回目の投与から 17 日後に、被験者は内視鏡検査と生検を受け、食道静脈瘤と診断された。その時点で、被験者は真菌性食道炎、胃炎、真菌性消化管感染、胃食道逆流性疾患にも罹患していた。フルコナゾール、ナイスタチン、スクラルファートによる治療を受けた。2008 年 9 月 26 日の B 型肝炎表面抗原（HBS）検査及び抗 C 型肝炎ウイルス（aHCV）検査は陰性であった。2008 年 9 月 30 日、予定された処置のために入院した。2008 年 10 月 1 日、3 つの結紮ゴムバンドを用いた内視鏡下静脈瘤除去を実施した。2008 年 10 月 3 日、被験者は退院し、合併症はなかった。2008 年 11 月 5 日、食道静脈瘤のために 2 回目の入院となった。造影剤を用いた標準的な内視鏡検査を実施し、検査中に医師は、3 つの結紮ゴムバンドを用いた内視鏡下静脈瘤除去を実施することに決めた。翌日、被験者は退院し、合併症はなかった。

2008 年 11 月 30 日、被験者は非重篤事象の喉頭炎を発現し、咽頭炎は 2008 年 12 月 6 日までに回復と判断された。喉頭炎に関してプラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、喉頭炎（重度）はプラセボと多分関連ありとの見解を示した。

2009 年 2 月 12 日、新たに造影剤を用いた内視鏡検査を実施し、食道静脈瘤は 2009 年 2 月 11 日までに回復と判断された。食道静脈瘤に関してプラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、食道静脈瘤（重度）は、プラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、食道静脈瘤及び喉頭炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01199
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	骨粗鬆症（ステロイド誘発性骨粗鬆症）、病的骨折〔（骨粗鬆症性骨折）脊椎圧迫骨折〕

33 歳の白人女性被験者（PL005-008）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 12 月 20 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 7 月 3 日で、合計 9 回の投与を受けた。プラセボの投与は、プロトコル違反（プロトコルによる禁止薬剤：アザチオプリンの投与を受けた）により、2008 年 7 月 24 日に終了した。病歴には、長期コルチコステロイド療法（1999 から）、真菌性食道炎、尿路感染症、外陰腔真菌感染、及び声帯不全麻痺が含まれていた。合併症には、関節痛、筋肉痛、肢端硬化症、脱毛症、網状皮斑、毛細血管拡張症、及びレイノー現象が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、アルファカルシドール、カルシウム、nimesulide、オメプラゾール、カリウム、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

プラセボ投与開始から 2～3 ヶ月後の 2008 年 3 月に、背部痛が発現した。鎮痛剤の服用が奏功した。2008 年 3 月 3 日～2008 年 3 月 9 日、口腔真菌症に対して、フルコナゾールの投与も受けていた。さらに、メチルプレドニゾロンの投与も継続されていた。2008 年 4 月 30 日、腰椎 X 線検査にて、第 4 腰椎椎体の椎弓板上部が折れている（骨折疑い）ことが分かった。2008 年 5 月 12 日、ターゲット X 線検査にて、第 4 腰椎椎体の椎弓板上部が滑らかではなく、軟骨下の不透明化を伴っていることが分かった。骨折の明確な徴候は認められなかった。同日、被験者は入院した（2008 年 5 月 14 日まで）。治療薬には、非ステロイド性抗炎症薬及びビスフォスフォネート系薬剤、ビタミン D 及びカルシウムの継続投与が含まれていた。2008 年 5 月 15 日、アレンドロン酸の投与も開始された。2008 年 6 月 18 日、骨密度測定法が実施された。2008 年 6 月 19 日、核磁気共鳴（NMR）スペクトル測定法で、第 5 腰椎骨の扁平椎、第 2 腰椎椎体の椎弓板上部の高さ減少及び圧迫骨折、第 4 腰椎椎体前方側の椎弓板上部の骨折、及び L3/L4、L4/L5 間の椎間板の高さ減少が認められた。最終診断は、骨粗鬆症（進行型、ステロイド治療後）であり、これが第 2 腰椎椎骨の病的骨折を誘発したと考えられた。臨床検査では、重大な病変は認められなかった。2008 年 6 月 19 日、骨粗鬆症は安定した状態であり、病的骨折は第 2 腰椎椎骨の変性を伴っており、両事象は、後遺症を残して回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、骨粗鬆症（中等度）及び病的骨折（中等度）とプラセボとは関連なく、併用薬のコルチコステロイドと関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、骨粗鬆症及び病的骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01210
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎）

40 歳の白人女性被験者（PL005-009）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 12 月 27 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。2008 年 6 月 16 日、プラセボは本事象のため中止となった。最終投与日は 2008 年 4 月 22 日で、合計 6 回の投与を受けた。病歴には、回転性めまい、肺炎、及び血管浮腫が含まれていた。合併症には、関節痛、うつ病、及びループス腎炎が含まれていた。併用薬には、オメプラゾール、カルシウム、nimesulide、カリウム、amiloride/ヒドロクロチアジド、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

プラセボの 6 回目投与から 27 日後の 2008 年 5 月 19 日に、被験者は疲労を感じ始め、両腕に浮腫が発現した。さらに臨床検査にて蛋白尿が認められた。2008 年 5 月 20 日、被験者は入院し、メチルプレドニゾロン静注投与、経口エナラプリル、ロサルタン、及びアルファカルシドールにて治療を受けた。同日の臨床検査では、血清総蛋白 56.7 g/L 及びアルブミン 30 g/L が認められた。2008 年 5 月 21 日、24 時間蓄尿蛋白は、3.01 g/24h であった。2008 年 5 月 23 日、24 時間蓄尿蛋白は、1.39 g/24h であった。2008 年 5 月 26 日、24 時間蓄尿蛋白は、2.91 g/24h であった。2008 年 5 月 28 日、被験者は退院した。2008 年 6 月 6 日、シクロホスファミド静注投与による治療が開始された。2008 年 7 月 3 日、ヘモグロビン（Hb）10.5 g/dL、平均赤血球ヘモグロビン 25.1 pg、平均赤血球容積 78.2 fL、血清鉄 3.8 µmol/L、総蛋白 57.1 g/L、アルブミン 34 g/L、尿素 6.4 mmol/L、及びクレアチニン 90 mol/L であった。2008 年 7 月 4 日、2 回目のシクロホスファミド静注投与が実施された。被験者の腎機能は改善傾向にあった。2008 年 7 月 10 日、血清総蛋白 59g/L、アルブミン 39 g/L、及び蛋白質定量（尿検査）0.44 g/L であった。この日までに、ループス腎炎は回復したとみなされた。しかしながら、シクロホスファミドによる治療は継続された。プラセボの投与は、ループス腎炎により中止された。治験責任医師は、ループス腎炎（中等度）とプラセボとは多分関連なく、ループス再燃によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	SK001-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01678
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	背部痛（背部痛増悪）

48 歳の白人女性被験者（SK001-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 6 月 9 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 10 月 27 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、胃炎、軟骨炎（膝半月板疾患）、及び半月板手術が含まれていた。合併症には、甲状腺炎、背部痛、及び閉経後が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、メトトレキサート、葉酸、及び nimesulide が含まれていた。

プラセボの 11 回目投与から 3 日後の 2009 年 3 月 1 日に、被験者は、背部痛が増悪していることに気づいた。背部痛は継続し、2009 年 3 月 4 日に被験者は入院した。リハビリテーション療法、磁気療法、経皮的末梢神経電気刺激法（TENS）、及び mesocaine 及びグアイフェネシン¹ 静注投与（5 回）の治療が実施された。2009 年 3 月 16 日、被験者は退院した。同日、背部痛は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、背部痛（中等度）とプラセボは関連なしとし、合併症によるものである可能性が高いと述べた。2009 年 9 月 21 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに背部痛は回復したと記録された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US001-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00894
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎球菌性敗血症（肺炎球菌性敗血症）、急性腎不全（急性腎不全）、胃腸出血（胃腸出血）、溶血性貧血（溶血性貧血）、血小板減少症（血小板減少症）、可逆性後頭葉白質脳症（可逆性後頭葉白質脳症）、膣出血（膣出血）、皮膚壊（足趾皮膚壊死）、骨壊死（足趾骨壊死）

33歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US001-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの静脈内投与を2007年10月8日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。2008年3月5日、プラセボは肺炎球菌性敗血症のため中止となった。最終投与日は2007年11月5日で、合計3回の投与を受けた。病歴には、口腔カンジダ症、脳炎、及び小脳虚血が含まれていた。

合併症には、貧血、心雑音、骨壊死（右股関節）、高血圧、及び2型糖尿病が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、fosinopril、ニフェジピン、グリベンクラミド、ミコフェノール酸、及び硫酸鉄が含まれていた。

2007年10月8日、ベースラインの臨床検査にて、カルジオリピン抗体（aCL IgG）が13 µ/mL（正常値<10 µ/mL）であることが分かった。2007年11月29日、悪心、嘔吐、及び腹部痙痛を伴う下痢が発現し始めた。被験者は、経口薬剤を服用することが出来なくなった。プラセボ投与開始から25日後の2007年11月30日に、失神症状を発現後、救急医療室へ搬送された。失神することによって、顔面擦過傷を引き起こした。救急医療室では、患者は嗜眠状態で、体温 38.5 度、血圧 80/触知可能値、腹部は軟で圧痛はないことがわかった。当初、酸素飽和度は、95%（室内気）であったが、突然、70%まで下がった。血圧は、4Lの輸液を実施したにもかかわらず、70/触知可能値まで下がった。挿管し、血圧が130まで上昇したが、その後、再度70/触知可能値まで減少した。フェニレフリンの投与を開始した。胸部X線検査では、右胸水が認められた。同日、被験者は、集中治療室（ICU）に入院した。胸部チューブが留置され、血の混じった体液が排出された。臨床検査では、WBC 15.9、杆状核球 12%、ヘモグロビン 9.7、血小板数 216、ナトリウム 136、カリウム 2.9、クロール 99、重炭酸 21、血中尿素窒素 15、クレアチニン 2.2、乳酸 5.4であった（いずれも単位の特定制なし）。尿検査では、蛋白（2+）が認められた。広域抗生物質（詳細不明）による治療が開始された。

2007年12月3日、尿量が100 cc/hrに増量し軽快傾向にあった。肺機能も改善していた。同日の臨床検査結果では、重炭酸値 8 でアニオンギャップアシドーシス及び腎機能の増悪が認められた。腎機能の増悪は、クレアチニン値 3.2 と急性腎不全をもたらした。昇圧剤による腸間膜虚血が疑われたが、歯科新柄、腹部CTスキャンでは、腸虚血のエビデンスは得られなかった。血液培養検査が2回実施され、いずれも、肺炎レンサ球菌が陽性であった。胸水培養検査では、陰性であった。持続的静脈-静脈血液濾過（CVVH）が開始され、24時間内にアシドーシスは良好に管理された。依然として無尿状態は継続していた。急性腎不全

は、敗血症性ショック及び低血圧に関連しているのではないかと考えられた。抗生物質（詳細不明）及びステロイド点滴が継続された。肺の状態は改善傾向にあった。2007年12月5日及び2007年12月6日の臨床検査では、IgG 1260、IgA 507、C3<26.3、C4<7.9であった。2007年12月7日、被験者の足趾が斑状で紫色になっていたが、壊疽のエビデンスは認められなかった。2007年12月10日、CVVHから血液透析に変更された。抜管され、被験者の状態は良好であった。肺炎球菌性敗血症はこの日までに回復したとみなされた。

両足とも数本の足趾が斑状で紫色のままであった（皮膚壊死、骨壊死）が、血管外科医は、これは回復するであろうと考えた。同日、クームステストが陽性となり、溶血性貧血及び血小板減少症の増悪が認められた。血小板数低値は、当初、ヘパリン誘発性血小板減少症が原因であると考えられたため、ヘパリン治療は bivalirudin¹に変更されたが、血小板減少症は改善しなかった。末梢スミア検査では、多数の球状赤血球が認められたが、微小血管症のエビデンスは得られなかった。さらに輸血が実施された。2007年12月13日、溶血性貧血及び血小板減少症は、SLEの活性化によるものであると考えられ、ヒドロコルチゾン¹の投与量が増量された。

2007年12月13日、直腸からの鮮血が認められ、これは原因不明の下部消化管出血と一致しており、輸血を要した。Bivalirudinは中止された。2007年12月14日、胃腸出血は回復したとみなされた。2007年12月15日、血液透析中、左顔面下垂、傾眠状態、及び失語症が認められ、その後、痙攣発作が2回発現した。被験者は、挿管された。頭部CTスキャンでは、両側性の部分梗塞が認められた。2007年12月17日時点で、挿管は継続されていたが、血液動態は良好で、意識清明であった。メチルプレドニゾロン¹の静注投与が実施された。同日の磁気共鳴画像（MRI）/磁気共鳴血管造影（MRA）では、可逆性後頭葉白質脳症（PRES）が判明し、これが高血圧及び急性腎不全の原因であった。この時には、これまで卒中は発現しておらず、左顔面下垂及び痙攣発作はPRESによるものであると判断された。2007年12月18日、結腸内視鏡検査にて、S字結腸から近位下行結腸にかけて多数の紅斑性膨隆病変が認められた。生検で虚血性疾患が認められたが、血管炎のエビデンスはなかった。

2007年12月19日、抜管された。同日、重度の膣出血が認められ、追加で濃厚赤血球輸血を何度も要した。出血原因は不明であった。2007年12月24日、膣出血は止まった。精神状態は浮き沈みがあり、目を覚ますことはできたが、2007年12月26日からずっと言葉を発することはなかった。メチルプレドニゾロンの投与が実施された。血小板減少症は継続しており、毎日血小板輸血が実施された。

2007年12月28日時点で、網状赤血球数は4%と安定していた。血圧は、140/80 mmHgと管理良好であった。皮膚壊死は継続していた。2007年12月末以降は血液透析は不要となった。

2008年1月5日、痙攣発作が発現した。この痙攣発作発現時、血圧はとても高かったと報告された。2008年1月6日、MRIが実施され、PRESが続いていることが分かった。新た

に亜急性側頭葉梗塞も認められた。しかしながら、これに関連する明らかな臨床症状はなかった。急性腎不全は、2008 年 1 月 10 日までに回復したとみなされた。PRES は 2008 年 1 月 15 日までに回復したとみなされた。2008 年 1 月 18 日時点で、被験者の精神状態は正常であり、溶血性貧血及び血小板減少症は回復した。同日、被験者は退院してリハビリテーション施設へ移り、2008 年 2 月 1 日に退院して自宅に戻った。足趾は壊死状態のままであり、外科医は、腐れ落ちるがままにしておいてよいと述べていたが、切断術のため 2008 年 2 月 8 日に再入院した。2008 年 2 月 11 日、壊疽を起こした右足の 3 本の足趾及び左足の 2 本の足趾が切断された。2008 年 2 月 13 日、被験者は退院してリハビリテーション施設へ移った。皮膚壊死及び骨壊死は、2008 年 11 月 12 日までに回復したとみなされた。プラセボの投与は、肺炎球菌性敗血症のため、中止された。

治験責任医師は、肺炎球菌性敗血症（生命を脅かすもの）とプラセボとは関連あるかもしれないと述べた。腔出血（重度）は、プラセボと多分関連ないが、主原因は不明であるとした。急性腎不全（重度）は、プラセボと多分関連なく、肺炎球菌性敗血症によるものである可能性が高いとした。血小板減少症（重度）及び溶血性貧血（重度）は、プラセボと多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いとした。胃腸出血（重度）は、プラセボと多分関連なく、既存の SLE 及び併用して使用した bivalirudin によるものである可能性が高いとした。可逆性後頭葉白質脳症（重度）は、プラセボと多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いとした。皮膚壊死（重度）及び骨壊死（重度）は、プラセボと多分関連なく、肺炎球菌性敗血症によるものである可能性が高いとした。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎球菌性敗血症、急性腎不全、胃腸出血、溶血性貧血、血小板減少症、可逆性後頭葉白質脳症、腔出血、皮膚壊、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US001-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01385
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発熱 [発熱増悪 (SLE 再燃)]、嘔吐 (嘔吐)、 脳血管炎 (SLE 増悪、中枢神経系血管炎)

33 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者 (US001-010) は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 8 月 11 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。2009 年 1 月 16 日、プラセボは、発熱のため中止された。病歴には、尿路感染症、関節リウマチ、及びシェーグレン症候群が含まれていた。合併症には、心膜炎、発熱、及び脳血管炎が含まれていた。病院記録では、被験者にはアルコール及びマリファナ乱用があると記載されていたが、スクリーニング時¹には、被験者は薬物やアルコール乱用はないとされていた。併用薬には、prednisone 及びイブプロフェンが含まれていた。

2008 年 7 月 4 日、被験者は、発熱、口唇潰瘍、関節痛、及び頭痛にて救急医療室を受診した。このことは、治験登録まで治験実施施設に報告されなかった。ほぼ同時期に、被験者の息子が感冒に罹患し、被験者は、彼に接触後、気分が悪くなったと報告した。被験者は、高熱や悪寒が断続的に続いていたが、体温は測らなかったと述べた。また、極度の疲労のため、ベッドから起き上がるのが困難であった。時々、胸部圧迫感及び湿性咳嗽が認められていた。

2008 年 8 月 10 日、被験者は、うっ血がいくらかあり、月経期間が始まったと報告した。2008 年 8 月 11 日、被験者は、割付のためにクリニックを受診した。体温は、約 37.1 度であった。被験者は、プラセボの初回投与を受けた。その日の後に、腹痛、悪心、及び嘔吐が発現し、食べ物を吐いてしまうようになった。下痢はなかった。被験者は、前頭部痛も訴えた。前頭部痛は、刺すような痛みで、断続的に発現するもので、朝に増悪し、イブプロフェンで緩和された。被験者は、頭痛は、痛みスケールで 4/10 と評価した。プラセボの初回投与から 5 日後の 2008 年 8 月 16 日に、被験者は、発熱、頭痛、悪心、嘔吐、及び腹痛のため救急医療室を受診した。さらに、被験者は時折起こる胸部圧迫感も訴えた。胸部圧迫感は、労作とは関係なかった。また、被験者は、この 3 週間で体重が 10 ポンドも減少したと報告した。救急医療室でのバイタルサインは、体温 39.4 度、心拍数 110bpm、血圧 110/60 mmHg、呼吸数 20 回/分、酸素飽和度 99% (室内気) であった。身体検査では、皮膚は触れると温かく、びまん性の腹部圧痛が認められた。腹部超音波検査では、胆石、マーフィー潮紅や遊離腹水は認められなかった。心嚢膜貯留も認められなかった。臨床検査では、WBC 2.6、好中球数 80%、ヘモグロビン 8.4、及びヘマトクリット 26.6%であった (単位の報告がない項目あり)。肝機能テストは正常範囲内であった。アミラーゼは 53 であった。尿検査では、蛋白(+)、白血球 3、赤血球 5 が認められた。便検査では、グアイアク法で異常は認められなかった。生食 2L にて水分補給¹を受け、アセトアミノフェンが投与された。

2008年8月16日、経過観察及び精査のために入院した。胸部X線検査及びX線検査では、腎、両尿管、及び膀胱に異常は認められなかった。被験者は、対症療法及び水分補給により、一晩で軽快した。嘔吐することなく、食事を摂ることが出来た。2008年8月17日、腹部X線検査で、閉塞の徴候や遊離ガスは認められず、腹部超音波検査は正常であった。頭部CTスキャンでは、頭蓋内出血、腫瘍効果や大脳皮質梗塞のエビデンスは認められなかった。入院してから熱はなく、バイタルサインは安定していた。咳嗽や鼻漏もなかった。検査にて、肺は清明であった。わずかに心窩部圧痛が認められたが、腹部は軟であった。同日、さらなる臨床検査では、WBC 5.2、ヘモグロビン 8.2、血小板数 308、血中尿素窒素 16、クレアチニン 0.9、乳酸脱水素酵素 287、CRP 10、アルブミン 3.4、血沈 62、フェリチン 210.0、C3 81、C4 23、アミラーゼ 69、リパーゼ 108 であった。血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。2008年8月18日、被験者は気分がずいぶん良くなったと報告した。心窩部痛は消失し、清澄流動食を摂れるようになってきていた。同日の胸部X線検査では、右肺の板状無気肺がわずかに認められたが、肺は清明であった。

2008年8月19日、38.3度の発熱が再発した。身体検査結果に変化はなかった。同日、血液培養が実施されたが、何も検出されなかったが、尿検査では、大腸菌の増殖が認められた。被験者は、頻尿や排尿困難はなかったと報告した。複数回の腹部及び骨盤部CTスキャンでも異常はなかった。尿培養が陽性であったのは、恐らく、汚染されたからであろうと考えられた。2008年8月21日、腹部及び骨盤部CTスキャンで、脾臓に5mm大の低濃度域が認められた。小さすぎて、特徴づけることが出来なかったが、嚢胞の可能性があった。骨盤部スキャンでは特筆すべき所見はなかった。2008年8月22日、被験者は、約38.8度の発熱と同時に筋肉痛が増悪したと報告した。発熱は、既存のSLEによるものではないかと疑われた。Prednisoneが増量された。経口セファレキシン¹による治療が開始された。2008年8月23日、解熱24時間後、安定した状態で、被験者は退院した。被験者へのフォローアップの電話で、被験者は、まだ熱っぽい、体温は測っていないと報告した。嘔吐は、2008年8月17日に回復したとみなされた。

2008年8月27日、被験者は、Day14にて受診し、セファレキシンによる治療やprednisoneの増量をもってしても、発熱が毎日続いており、頭痛もすると訴えた。受診時の体温は、約38.4度であり、具合が悪そうに見えた。身体検査には変化は認められなかった。2回目のプラセボ投与は中止され、潜在感染や脳疾患について精密検査を受けるために、病院を紹介された。しかしながら、被験者は、次の日まで病院の救急医療室には報告しなかった。そこで、被験者は、継続する発熱、後眼窩痛を伴う右側の頭痛を訴えた。2008年8月29日、被験者は、発熱のため、再入院した。骨盤部及び歯の検査は正常であった。同日の経胸壁心エコー検査では、少量の心嚢膜貯留が認められたが、弁は「比較的良好」な状態であることが分かった。胸部CTスキャンでは、少量の心嚢膜貯留以外は正常であった。血液検査では、慢性疾患の貧血がわかった。フェリチン高値(1450)、鉄低値(24)、総鉄結合能低値(181)、ハプトグロブリン高値(477)も認められた。血清/尿中蛋白電気泳動テスト(SPEP/UPEP)では、多発性骨髄腫は否定されたが、2型クリオグロブリン血症が陽性で

あった。末梢フローサイトメトリーでは、悪性の血液疾患は否定された。被験者の核型は、正常であり、血液スメアテストは陰性であった。血液培養で、細菌/真菌/寄生生物は検出されなかった。尿検査や尿培養が再度実施されたが、異常はなかった。精製ツベルクリンタンパク体（PPD）皮膚テストは陰性、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、抗好中球細胞質抗体（ANCA）、及び肝炎関連項目の検査も全て陰性であった。

同日のリウマチ検査では、抗 dsDNA 抗体陽性（5）、C3 正常（105）、C4 正常、リウマチ因子（RF）陰性、CRP（43.3）、血沈（ESR）（111）、及び ANA 1:1280 であった。血清学的検査では、クリプトコッカス抗原、エプスタインバー（EBV）IgM、コクサッキー（Cox）A 群、アスペルギルス、アデノウイルスポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、サイトメガロウイルス（CMV）、リケッチア、ヒストプラズマ症、及びパルボウイルスは全て陰性であった。血清ライム力価は二度とも曖昧な値であった（0.92、0.98）。

2008 年 9 月 3 日、経食道心エコー検査（TEE）にて、心嚢膜貯留が認められたが、弁に異常は認められなかった。2008 年 9 月 6 日、24 時間蓄尿にて、蛋白尿 372 mg/24hr が認められた。2008 年 9 月 8 日、腰椎穿刺が実施され、蛋白 103、グルコース 48、RBC 1、多形核細胞 84%を伴う WBC 13 がわかった。脳液髄液（CSF）では、VRDL/ライム、PCR/EBV、PCR/CMV/クリプトコッカスは全て陰性であった。グラム染色及び培養検査も真菌も含めて陰性であった。ライム抗体（Ab）は 0.147（ボーダーラインカットオフ値は 0.128、活性時は 0.160）、CSF ライムウエスタンブロット法検査では、IgM が 2 バンド（23、41）、IgG が 3 バンド（18、66、93）であった。2008 年 9 月 11 日、脳磁気共鳴画像（MRI）では、橋病変の強調が認められ、これは、とても小さな出血巣か石灰化巣を表している可能性があった。フレア画像での散在する白質の高信号は特筆すべきものではないと考えられ、既存の SLE の血管炎と関連している可能性があった。神経放射線科医を受診し、神経放射線科医は、得られた所見は比較的何でもないもので、活動性疾患を表しているものではないと考えた。入院中ずっと被験者は、38.3 度以上の発熱が再発しており、疲労、悪寒、及び関節痛を伴っていた。発熱の原因は不明のままであった。治験責任医師は、原因は脳血管炎であると考えた。2008 年 9 月 12 日、被験者は退院し、帰宅した。発熱は続いていたが、prednisone は減量された。

2008 年 9 月 12 日に退院してから、少しずつ気分が良くなっていき、食欲も戻ってきた。被験者は、発熱記録を付けており、2008 年 9 月 15 日には 40 度、2008 年 9 月 25 日に 38.9 度の発熱が 1 回ずつあった。その後は、発熱は発現しなかった。被験者は、いくらか改善していたが、胸部痛や時々頭痛はまだあったが、悪寒の再発は否定した。治験責任医師は、感染潜伏の懸念があるため、精査を受けるように、また、骨髓生検や再度の腰椎穿刺を受けるために病院に戻るよう勧めた。2008 年 10 月 2 日、被験者は救急医療室を受診し、発熱の原因を調べるために再入院した。入院時の身体検査では、体温約 37.7 度、血圧 110/82 mmHg、心拍数 109 bpm、呼吸数 16 回/分、及び酸素飽和度 100%であった。検査では、重大な所見は認められなかった。臨床検査では、WBC 7.7、ヘモグロビン 10.2、ヘマトクリット 33%、及び血小板数 338 であった。生化学検査や肝機能検査では特筆すべき所見はなかった。

心エコーでも、前回の報告と比較して、特に重大な変化は認められなかった。2008年10月7日、蛍光透視下で腰椎穿刺が実施された。開口圧力は、29～30であった。脳脊髄液検査では、蛋白質 81、グルコース 48、RBC 1、WBC 30、リンパ球数 77%、及び単球 23%であった。CMV、EBV、ヒストプラスマ抗原、クリプトコッカス抗原、及び細菌培養は全て陰性であった。ライム抗体は非活性状態であり、抗酸菌は陰性であった。結論の出ない臨床検査結果及び神経学的ライム疾患に対する懸念がぬぐえないことから、同日、セフトリアキソンの静注投与による治療が開始された。中枢神経の血管造影では、後大脳動脈（PCA）の遠位皮質枝に中等度～重度の血管炎が認められ、脳槽部分では比較的少ないが、中大脳動脈

（MCA）遠位及び前大脳動脈（ACA）にも軽度血管炎を併発していた。頭痛が継続しており、MRIでの所見が脳血管炎の可能性と一致していることから、脳生検が考えられたが、被験者がこれ以上の検査を拒否した。2008年10月13日、ライム関連血管炎が懸念されたため、ステロイドパルス療法が実施された。メチルプレドニゾロン静注投与が実施され、その後は経口投与で漸減されていった。2008年10月19日、安定した状態で、被験者は退院し、帰宅した。2008年11月1日、メチルプレドニゾロンが減量された。2008年11月3日、セフトリアキソンの28日間投与が完了した。2008年11月4日、被験者は、クリニックを受診した。まだ毎日頭痛はあったが、発熱、発疹や関節痛はなくなっていた。治験責任医師は、これらすべての症状は、脳血管炎（2008年7月4日の関連症状を含む）に関連していると考え、シクロホスファミドが勧められた。2008年11月6日、シクロホスファミド 800 mg の投与が実施された。メチルプレドニゾロンは減量された。被験者は、2009年1月16日の治験終了時受診まで再診予約に来院しなかった。被験者は、自己判断でステロイドの投与量を決定し、実際の1日投与量を報告することは出来なくなっていた。頭痛や発熱は発現しなくなった。治験終了時受診後、医師を変えたため、これ以上の情報は入手不可となった。脳血管炎は、2009年1月16日までに回復したとみなされた。プラセボの投与は、発熱のため中止された。治験責任医師は、発熱（中等度）及び嘔吐（中等度）とプラセボとは多分関連なく、既存のSLEによるものである可能性が高いと述べた。また、脳血管炎（重度）とプラセボとは関連なく、既存のSLEによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US004-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00893
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	プリンツメタル狭心症 [心臓性胸痛 (プリンツメタル狭心症)]

45 歳の白人女性被験者 (US004-006) は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 19 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 4 月 6 日で、合計 18 回の投与を受けた。病歴には、唾液腺嚢胞及び切除、胆石症及び胆嚢切除、足部骨折 (内固定にて処置)、及び子宮摘出が含まれていた。合併症には、狭心症 (2006 年 12 月から、冠攣縮による)、全身性浮腫、背部痛、筋痙縮、片頭痛、うつ病、内膜症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、ベラパミル、デキサメタゾン、ヒドロキシクロロキン、indapamide、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、ゾルミトリプタン、エスシタロプラム、ブラック・コホッシュ、ジフェンヒドラミン、及び griseofulvin が含まれていた。

プラセボの初回投与から 9 日後の 2007 年 11 月 28 日に、プリンツメタル狭心症が発現した。被験者は、狭心症は 2 回発現し、数分続いたが、その他に症状はなかったと報告した。プリンツメタル狭心症は、良くはなっていたが、ニトログリセリン舌下投与でも回復はしなかった。2007 年 11 月 29 日、プリンツメンタル狭心症は、3 回発現した。被験者は、救急医療室を受診し、入院した。重度の頭痛及び中等度の悪心及び嘔吐も発現していた。入院時の心電図 (ECG) は正常で、胸部 X 線画像では、心臓の大きさは正常であり、急性期の異常所見はなかった。当初、トロポニン I は正常 (0.1 ng/mL) であった。心カテーテルにて、90% の左前下行枝 (LAD) が閉塞するような顕著な冠攣縮が認められた。冠動脈内ニトログリセリン投与にて緩和した。心カテーテルの結果、左主冠動脈、左回旋枝、及び右冠動脈は正常であることが分かった。左心室造影にて、壁運動は正常であることが分かった。駆出率は、65% であった。持続性の経口ニトログリセリンによる治療が開始された。イソソルビド及びシンバスタチンの投与も開始された。悪心及び嘔吐に対しては、プロメタジンが投与された。2007 年 11 月 30 日までにプリンツメンタル狭心症は回復し、同日、被験者は、安定した状態で退院した。最終診断は、LAD 中間でのプリツメンタル狭心症であった。退院後、イソソルビドに関連する重度の頭痛が発現した。イソソルビドは、2~3 回服用した後に中止した。2 回ほど胸痛が発現したが、ニトログリセリン舌下投与にて緩和された。プラセボの投与は、本事象により休止された。次回投与は、2007 年 12 月 17 日の予定であった。

治験責任医師は、プリンツメンタル狭心症 (重度) とプラセボとは、関連あるかもしれないが、合併症の冠攣縮によるものである可能性が高いと述べた。被験者は、プリンツメンタル狭心症の本エピソードとプラセボとの関連性を否定することはできないと感じた。別症例で、被験者は、重篤な有害事象である、また別のプリンツメンタル狭心症を発現した。それについては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01097 に詳細を記載している。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、プリンツメンタル狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01097
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	プリンツメタル狭心症（プリンツメタル狭心症）

2007 年 11 月 29 日、被験者（US004-006）は、プリンツメタル狭心症（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00893 参照）のため、入院した。発現時に報告された状態に、頭痛、全身性そう痒症、便秘、腹痛、背部痛、卵巣腫瘍、尿路感染症、嘔吐、痔核、耳痛、ほてり、耳鳴り、及びプリンツメタル狭心症（2008 年 1 月 11 日）が追加された。併用薬には、ベラパミル、ヒドロキシクロロキン、indapamide、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、ゾルミトリプタン、エスシタロプラム、ブラック・コホッシュ、ジフェンヒドラミン、ニトログリセリン、マクロゴール、エストラジオール、及び ranolazine が含まれていた。

プラセボの 5 回目の投与から 17 日後の 2008 年 3 月 27 日に、再度プリンツメタル狭心症が発現した。ニトログリセリン舌下投与後、寛解した。

2008 年 4 月 1 日、被験者は、治験実施施設に電話し、もっと頻回にニトログリセリンを服用する必要があると述べた。同日、医療救急室を受診し、プリンツメタル狭心症のため入院した。胸部 X 線検査にて心臓の大きさや肺血管系が正常であり、肺が清明であることが分かった。急性期の胸郭内疾患やその他の変化は 2007 年 11 月 29 日以来認められなかった。

2008 年 4 月 2 日、心エコーが実施された（経過未入手）。併用薬の ranolazine 及びベラパミルの投与量が増加された。同日、被験者の状態は良好で、退院となった。プリンツメタル狭心症は、回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、プリンツメタル狭心症（中等度）とプラセボとは多分関連なしとし、合併症/病歴のプリンツメタル狭心症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、プリンツメタル狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US008-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01081
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

50歳の白人女性被験者（US008-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を2007年6月27日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は2008年3月5日で、合計9回の投与を受けた。プラセボは2008年6月23日に有害事象である湿疹により中止された（セクション14.3参照）。病歴には、白内障及び白内障手術、胃腸出血、痔核及び手術、胆嚢炎及び胆嚢切除、虫垂炎及び虫垂切除、気管支炎、糖尿病、子宮出血、及び子宮摘除が含まれていた。合併症には、クッシング様症状、乾燥症候群、胃食道逆流性疾患、疲労、末梢性浮腫、足部骨折、肋骨骨折、背部痛、線維筋痛、骨粗鬆症、認知障害、注意力障害、記憶障害、末梢性感覚ニューロパチー、下肢静止不能症候群、不安、気分変化、卵巣機能不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、アレルギー性鼻炎、皮膚脆弱性、全歯欠損者、長期ステロイド療法（2004）、及びほてりが含まれていた。併用薬には、サルブタモール、イプラトロピウム、ヒドロキシクロロキン、prednisone、アルプラゾラム、クロルフェニラミン、ペチジン、クロベタゾール、イブプロフェン、プロメタジン、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、セチリジン、エスシタロプラム、アゼラスチン、シクロベンザプリン、クロナゼパム、ammonium lactate、ジフェンヒドラミン、ナブメトン、ガバペンチン、クロベタゾール、ヒドロキシジン、トリウムシノロン、Eucerin 1%、カリウム、エソメプラゾール、及びアセトアミノフェン/トラマドールが含まれていた。医薬品安全性データベースに追加された併用薬には、fluoxetine、セファレキシン、cortisporin、doxepin、及び在宅酸素療法が含まれていた。

プラセボの9回目投与から4日後で最終投与の2008年3月9日に、起き上がれなくなっているのを被験者の娘が発見した。被験者の娘は、被験者を救急医療室へ連れて行った。被験者は、数日前から拡散痛及びそう痒性発疹があると感じていたと述べた。2007年3月9日、1日の大半をやや嗜眠状態で過ごしていた。咳嗽や上気道症状はなかった。救急医療室では、白血球数（WBC）上昇及び発熱¹があることが分かった。胸部X線画像では、右下葉に点状浸潤があり、左肺基底部に亜区域性無気肺がわずかにあることが分かった。2008年3月10日の早朝に、被験者は、肺炎の診断を受けて入院した。入院時の身体検査では、口腔内計測体温が38.6度であることが分かった。両肺の中肺野から下肺野にかけて捻髪音が認められた。上肺野は清明であったが、I/VI収縮期雑音が認められた。心電図（ECG）では、洞性頻脈（120 bpm）、拍動誘発性と思われるST-T波変化、及びV2でのQ波疑いが認められた。同日の臨床検査では、WBC 35.3 x10³/μL（左方移動あり）¹であった。血液培養は陰性であった。抗生剤（セフトリアキソン、モキシフロキサシン、及びアジスロマイシン）の静注投与による治療が実施され、早急に奏功が認められた。メチルプレドニゾロンの負荷用量も投与された。2008年3月11日、経口抗生剤（アジスロマイシン及びセフロキシム）に変更され、メチルプレドニゾロンは中止された。さらに、prednisone 漸減投与が開始

された。2008 年 3 月 12 日、被験者は退院して、帰宅した。抗生剤投与は継続された。2008 年 3 月 15 日、prednisone の投与量が減量された。2008 年 3 月 19 日、症状が消失し、肺炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、肺炎（中等度）とプラセボとは関連あるかもしれないが、慢性閉塞性肺疾患及び喘息によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01353
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（左胸部の肺炎）

36歳の白人女性被験者（US013-005）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を2008年4月23日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は2009年9月8日で、合計19回の投与を受けた。病歴の報告なし。合併症には、関節痛、片頭痛、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ミコフェノール酸、prednisone、リシノプリル、プレガバリン、ヒドロキシクロロキン、ビタミンB複合体、葉酸、マルチビタミン、及びカルシウムが含まれていた。

プラセボの5回目投与から18日後の2008年8月2日に、被験者は、息切れ及び中等度の左胸痛を訴えて、救急医療室を受診した。さらに、発熱、悪寒、疲労、背部痛、頭痛、浮動性めまい、発汗、及び全身性脱力も発現していた。体温は、約39.4度であった。被験者は入院した。心電図（ECG）では、洞性頻脈（心室拍動数104 bpm）、R波増高不良、極度の非特異的T波変化、及び前胸部誘導でのQRS低電位と評価された。胸部X線画像にて、浸潤が認められたため、肺炎と診断された。臨床検査では、WBC 11.4、ヘモグロビン10.5、ヘマトクリット31、血小板数194、血中尿素窒素（BUN）21、及びクレアチニン1.3であった（いずれも単位の報告なし）。胸部CTスキャンにて、左肺上葉の胸膜を中心とした限局的な気腔陰影を含む、多数の限局的な気腔疾患が両肺に認められたほか、両肺基底部分及び左肺小舌にも同様の所見が認められた。その中には円状で腫瘤のように見えるものもあった。少量の左側胸水や胸膜肥厚に関連した部分も認められた。気胸のエビデンスはなかった。肺胞換気量/肺血流量検査では、左肺下葉上区の内側面に少量から中程度の量の血流欠損の不均一域が認められた。所見からは肺塞栓症とは確定できなかった。当初の治療には、静注輸液、セフェピム、バンコマイシン、ペチジン、プロメタジン、及びketorolacが含まれていた。その他に、アジスロマイシンやメチルプレドニゾロンによる治療も実施された。入院中、急性腎尿細管壊死（ATN）も発現した。尿検査で、WBC 2～5/hpf、中程度の量の潜血、及び大量の蛋白が検出された。腎臓専門医を受診し、被験者は退院できるようになった。

2008年8月9日、肺炎は回復したと見なされ、被験者は退院した。退院時処方薬には、モキシフロキサシン、及びトリメトロプリム/サルファメトキサゾールが含まれていた。しかしながら、治験責任医師によると、被験者はこれらの処方薬を服用しなかったとのことである。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、肺炎（中等度）とプラセボとは関連なく、既存のSLEによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US016-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01163
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃のカルチノイド腫瘍（胃のカルチノイド腫瘍）

53 歳の Mixed race の女性被験者（US016-004）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 10 月 4 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 4 月 15 日で、合計 9 回の投与を受けた。2008 年 5 月 27 日、本重篤な有害事象のため、プラセボは中止された。病歴には、子宮摘除及び大腸腺腫性ポリープ切除¹が含まれていた。合併症には、甲状腺機能低下症、胃炎、高コレステロール血症、2 型糖尿病、ビタミン D 欠乏症、線維筋痛、片頭痛、うつ病、睡眠時無呼吸症候群、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、amiloride、アムロジピン、アトルバスタチン、bupropion、カンデサルタン、葉酸、プラミペキソール、ロシグリタゾン、メトトレキセート、prednisone、アセトアミノフェン/オキシコドン、カルシウム、ビタミン D、レボチロキシシン、メトプロロール、カルベジローラ、フェキソフェナジン、ガバペンチン、オキシコドン、及びラニチジンが含まれていた。

頻回な下痢（3～4 回/日）を伴う鮮血の直腸出血がずっと発現しており、関連して直腸痛も認められていた。2008 年 3 月 13 日、被験者は、胃腸専門医を受診した。腹部膨満及び心窩部の焼けつくような不快感を伴う上腹部痛を訴えた。プラセボの 9 回目投与から 8 日後の 2008 年 4 月 23 日に、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）が実施され、胃体部近位後壁に 5 mm 大のポリープが認められた。ポリープは切除され、生検に出された。小さな滑脱型裂肛ヘルニア及び異常に拡張している幽門も認められた。胃ポリープに対する病理報告書には、低分化腺癌と書かれていた。ヘリコバクターピロリ菌の染色検査は陰性であり、アルシアンブルー染色で腸上皮化生は認められなかった。更なるレビューにて、組織学的には、胃のカルチノイド腫瘍であるとされた。無作為な結腸生検に対する病理報告書では、結腸粘膜は正常であり、重大な炎症や悪性のエビデンス、異型性はなかったとされていた。2008 年 5 月 1 日、心窩部痛は続いており、食べ物を飲み込んでも変わらなかった。胃腸科クリニックでの身体検査では、心窩部痛を深く押してみると、軽度腹部圧痛が認められた。同日の臨床検査結果は、グルコース 144 mg/dL（正常範囲：70～105 mg/dL）、ヘモグロビン 11.8 g/dL（正常範囲：12.0～15.0 g/dL）、ヘマトクリット 35.7%（正常範囲：36～45%）、血小板数 441 x10⁹/L（正常範囲：130～400 x10⁹/L）、CEA 1.2 ng/mL。その他の結果も全て正常範囲内であった。2008 年 5 月 6 日、造影剤使用の腹部/骨盤部の CT スキャンで、転移性疾患の確固たるエビデンスが認められなかった。食道遠位の肥厚を伴う小さな裂肛ヘルニアが認められたが、これは食道炎か腫瘍から変化したものである可能性があった。腎内の 1 cm に満たない減衰傾向にある病変も認められたが、小さすぎて、特徴づけることはできなかった。胃肝隔膜靱帯、腹腔内リンパ節症や後腹膜リンパ節症のエビデンスは認められなかった。

2008 年 5 月 23 日、被験者は、心窩部痛が 2 日間続き、悪心、腹部膨満、及び食事困難も伴っていたと報告した。2008 年 6 月 11 日、EGD 及び生検が、残存新生物を評価するために、

再度実施された。胃腔/胃底の軽度紅斑、小さな滑脱型裂肛ヘルニア、及び幽門拡張が認められた。食道や十二指腸の粘膜は正常であった。胃腔/胃体部、及び胃体部近位の後壁の生検では、悪性や異形成のエビデンスは認められなかった。全てのアルシアンブルー染色検査で、腸上皮化生は否定された。胃体部の生検では、萎縮性胃炎と一致する慢性胃炎が認められた。胃体部後壁の生検では、萎縮性胃炎と一致する慢性炎症が認められ、残存神経内分泌癌は否定された。空腹時血清ガストリン値が計測された（結果未入手）。この日までに、胃のカルチノイド腫瘍は回復したとみなされた。2009年6月15日、フォローアップでEGDが実施された。胃体部遠位の後壁に3～4 mm大のポリープを3つ認めた。胃ポリープは切除され、生検の結果、軽度で慢性的な活動性胃炎を伴う胃体部のポリープの断片であることが分かった。悪性や異形成のエビデンスはなかった。ヘリコバクターピロリ菌染色検査は陰性であった。しかしながら、アルシアンブルー染色検査では、腸上皮化生陽性となったところがわずかにあった。プラセボは、本事象により中止となった。治験責任医師は、胃のカルチノイド腫瘍（中等度）とプラセボとは多分関連ないが、より関連性が高いその他の原因は不明であると述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胃のカルチノイド腫瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00862
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃炎（胃炎）

35歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US019-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボ投与を2007年6月21日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は2008年2月7日で、合計9回の投与を受けた。プラセボは、破裂性脳動脈瘤のため、2008年4月23日に中止された（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01042 参照）。病歴には、複視、眼痛、霧視、異常な体重減少及び食欲減退、多発性関節炎、良性な肺の新生物、卵巣嚢胞、及び鼻潰瘍が含まれていた。合併症には、貧血、先天梅毒、良性乳房新生物、子宮平滑筋腫、うつ病、ヘモグロビン尿、全身性掻痒症、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ヒドロクロロチアジド、ヒドロキシクロロキン、硫酸鉄、リシノプリル、ジクロフェナク、ジフェンヒドラミン、イブプロフェン、メドロキシプロゲステロン、レボフロキサシン、prednisone、カリウム、及びプロメタジンが含まれていた。

プラセボの6回目投与から17日後の2007年10月28日に、悪心、嘔吐、及び下痢が発現し始めた。それからの2週間、悪心が定期的に発現し続け、食後の嘔吐が続いた。被験者は、少ししか食べなくても、食後の腹部膨満感や早期満腹感があると述べた。被験者は、食後、5～10分内に食べ物を吐いていた。さらに、便通がベースライン時には1回/日であったのが、4～5回/日の軟便に変化していた。被験者は、これに関連するような明らかな食べ物や増悪因子を思いつかなかった。被験者は、曖昧な下腹部不快感も訴えていた。この定期的な腹部不快感は便通があっても変化しなかった。この期間に約13ポンドの体重が減ったとのことであった。2007年11月9日、問題のある吐血を1回発現した。被験者は、約1/4カップの量の鮮血のように見えるものを吐いたと報告した。その時から、数回嘔吐があったが、吐血やコーヒー残渣様吐物はなかった。下血や血便排泄も一度もなかった。悪心及び嘔吐により、薬を飲むことが出来なかった。

2007年11月10日、発熱、悪心、嘔吐、下痢、及びびまん性の腹痛、特に下腹部を訴えて、救急医療室を受診した。腹痛は、痛くて、痙攣するような断続するものであった。被験者は、さらに、ここ数日間増悪している関節腫脹や関節痛についても報告した。同日、被験者は入院した。臨床検査では、WBC 3.4×10^3 、好中球 41%、ヘモグロビン 8.0 g/dL、ヘマトクリット 24.0%、カリウム 3.1 mmol/L、アミラーゼ 79 IU/L、及びリパーゼ 19 IU/L であった。貧血に対して輸血が実施された。2007年11月11日、胃腸専門医を受診した。身体検査で、深く触診すると左下腹部に曖昧な圧痛が認められた。反跳や硬直、あるいは防御はなかった。閉塞にかんする一連の検査からは、軽度心隆起、非特異的な腸内ガスパターンを認め、遊離ガスや閉塞の明らかな徴候は認められなかった。胸部X線画像では、心肥大及び右肺基底部の点状浸潤影が認められた。胃腸専門医は、被験者がステロイド剤と共に非ステロイド性抗炎症薬をずっと服用していることから、恐らく消化性潰瘍があるのではないかと

考えた。パントプラゾールが継続された。2007 年 11 月 12 日便潜血が陰性となった。同日、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）及び無作為的胃生検が実施され、わずかな限局性の非特定性胃炎が認められた。腹部/骨盤部 CT スキャンにて、腸閉そくや虫垂炎の徴候は認められなかった。卵巣嚢腫と思われるものが認められ、脾臓に非特定な低吸収域を認めた。脾臓の所見は、嚢胞か、或は小さな血管腫で良性であり、脾臓膿瘍の特色は表していなかった。被験者は、非ステロイド性抗炎症薬を避けるように忠告された。リウマチ専門医が関節腫脹及び関節痛を診察し、ヒドロコルチゾンの静注投与を勧めた。併用薬の prednisone は減量された。入院中、血圧高値も発現した。2007 年 11 月 13 日、臨床検査で、ヘモグロビン 10.9 g/dL、及びヘマトクリット 32.6 であった。被験者の状態は安定しており、被験者は退院した。胃炎は回復したとみなされた。プラセボ投与は継続した。治験責任医師は、胃炎（中等度）とプラセボとは多分関連なく、既存の SLE 及び併用薬のイブプロフェンによるものである可能性が高いと述べた。

他の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、及び鎖骨下静脈血栓症を発現した。またその他にも重篤な有害事象である発熱を発現した。詳細については、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、及び鎖骨下静脈血栓症に関しては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01042、発熱に関しては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01772 に記載されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01042
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	破裂性脳動脈瘤（破裂性脳動脈瘤）、くも膜下出血（くも膜下出血）、鎖骨下静脈血栓症 [末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）周辺の非閉塞性右鎖骨下静脈血栓症]、菌血症（菌血症）

2007 年 11 月 10 日、被験者（US019-002）は胃炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00862 参照）。それ以降の合併症には、低カリウム血症、上腹部痛、関節痛、食欲減退、腱鞘炎。及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ヒドロクロロチアジド、ヒドロキシクロロキン、硫酸鉄、ジフェンヒドラミン、リシノプリル、prochlorperazine、アセトアミノフェン、ニフェジピン、hydrocodone/アセトアミノフェン、及び prednisone が含まれていた。

プラセボの 9 回目投与から 17 日後の 2008 年 2 月 24 日に、被験者は、急にひどい頭痛に襲われた。頭を動かしたり、眼を開けたりすることが出来なくなった。2008 年 2 月 25 日、救急医療室を受診した。頭部 CT スキャンで、右シルビウス裂に大量の血液が溜まっているくも膜下出血が認められた。2008 年 2 月 26 日の夜に、被験者は他院へ移送され、神経科の集中治療室に入院した。入院時の血圧は、158/105 mmHg であった。2008 年 2 月 27 日、造影剤未使用で頭部 CT スキャンが再度実施され、右前頭葉及び脚間窩に沿ってくも膜下出血があり、それは、右シルビウス裂に最も顕著に認められた。この結果は、右中大脳動脈（MCA）瘤があることを示していた。同日の診断的脳血管造影では、右 MCA 分岐に 3.3 mm のネックを持った 6.1 mm × 2.5 mm × 2.5 mm の細長い動脈瘤があり、動脈瘤の根元から MCA 分岐がある状態であった。そして、左 MCA 分岐には、2.5 mm × 1.7 mm × 3.2 mm 大の動脈瘤があった。同日、血腫除去のため、右前側頭葉開頭術が実施された。術中及び術後に、アセチルシステイン、アルブミン、bacitracin、docusate、エスモロール、フェンタニル、ヘパリン、ヒドロコルチゾン、hydromorphone、イオジキサノール、リドカイン/エピネフリン、マンニトール、ミダゾラム、nafcillin、nimodipine、パパペリン、プロポフォール、ロクロニウム、トロンビン、エノキサパリン、ジフェンヒドラミン、ビスコジル、prednisone、フルドロコルチゾン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、インスリン、ラベタロール、及びマグネシウム/アルミニウム/simethicone の投与を受けた。術後、被験者の状態や良好で、意識清明、見当識あり、全ての四肢を良好に動かせることが出来た。神経学的機能に損傷はなかった。

2008 年 3 月 3 日、頭部 CT スキャンにて、術後 collection の軽度右側頭葉ヘルニアが認められた。残存する小さな動脈瘤が存在したが、重大な痙攣はなかった。2008 年 3 月 4 日頃から弛緩熱が認められるようになった。同日の血液培養で、黄色ブドウ球菌が検出され、尿カテーテルから採取した尿の培養にてコリネバクテリウム属の増殖が認められた。同日の左上肢超音波検査では、深部静脈血栓症（DVT）のエビデンスはなかった。血栓は、左尺側皮静脈に認められた。2008 年 3 月 6 日に実施された血液培養でグラム陽性株の増殖があった事

が速報に記録されていた。2008 年 3 月 7 日に右鎖骨下カテーテルチップの培養検査では、細菌や酵母の増殖は認められなかった。菌血症（非重篤事象）に対して、バンコマイシン及び nafcillin による治療が実施された。2008 年 3 月 9 日、発熱が続いていた。両下肢のカラードップラー超音波検査では、調べた所にはどこにも DVT のエビデンスは認められなかった。

2008 年 3 月 10 日、中心静脈ラインは除去された。カテーテルチップの培養では増殖は認められなかった。同日、長期経静脈療法のため、末梢静脈挿入式中心静脈用カテーテル（PICC）が右鎖骨下静脈に留置された。2008 年 3 月 13 日、右上肢腫脹の増加が認められた。右上肢超音波検査にて、PICC ライン周辺に非閉塞性の血塊があることが分かった。右鎖骨下静脈に留置された PICC ラインは除去され、新たな PICC ラインが右内頸静脈に留置された。2008 年 3 月 18 日、被験者は退院した。退院時処方薬には、エノキサパリン皮下、経口ワーファリン、及び nafcillin 静注が含まれていた。破裂性脳動脈瘤及びくも膜下出血は、2008 年 2 月 27 日までに回復したとみなされた。菌血症は、2008 年 3 月 11 日までに回復したとみなされた。そして、鎖骨下静脈血栓症は、2008 年 3 月 22 日までに回復したとみなされた。プラセボの投与は、破裂性脳動脈瘤のため、中止された。治験責任医師は、破裂性脳動脈瘤及びくも膜下出血（いずれも生命を脅かすもの）とプラセボとは多分関連なく、偶発的なものであるか、高血圧によるものである可能性が高いと述べた。また、鎖骨下静脈血栓症（中等度）とプラセボとの関連はなく、既存の SLE かあるいは入院延長によるものである可能性が高いと述べた。菌血症（重度）とプラセボとは多分関連なく、入院中の侵襲的施術によるものである可能性が高いと述べた。

他の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、発熱を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01722 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、菌血症、及び鎖骨下静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01722
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発熱（発熱-ループス再燃）

2007 年 11 月 10 日、被験者（US019-002）は、胃炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01042 参照）。また、2008 年 2 月 26 日、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、及び鎖骨下静脈血栓症にて入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00862 参照）。2008 年 2 月 27 日以降に追加された合併症には、菌血症、低マグネシウム血症、高血糖、及び表在性血栓性静脈炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、オキシコドン/アセトアミノフェン、ファモチジン、マグネシウム、モルヒネ、オンデサルタン、カリウム、シンバスタチン、docusate、インスリン、マグネシウム/アルミニウム/simethicone、nimodipine、ビサコジル、エノキサパリン、prednisone、メトクロプロミド、フェンタニル、ミダゾラム、バンコマイシン、硫酸鉄、nafcillin、ヒドララジン、ラベタロール、アテノロール、リシノプリル、ワーファリン、ゾルピデム、セファゾリン、及び dicloxacillin が含まれていた。

プラセボの 9 回目投与から 43 日後で、前回入院の退院 3 日後の 2008 年 3 月 21 日に、約 38.9 度の熱が発現した。さらに、いくらかの悪心を伴う湿性咳嗽も発現していた。咳込み後の嘔吐はなかった。2008 年 3 月 22 日、救急医療室を受診した。被験者は、38.3 度の発熱、心拍数 111 bpm、呼吸数 16 回/分、血圧 127/78 mmHg、及び酸素飽和度 98%（室内気）を呈していた。身体検査では、頭部右側の開頭手術痕に軽度浮腫（紅斑や分泌物なし）が認められた。末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）部の圧痛はなかった（留置部周囲紅斑なく、清潔で乾燥しており、包帯も完全な状態）。胸骨左縁下部に 3/6 の収縮期駆出性雑音を伴う頻脈が認められたが、胸部は清であった。関節滲出液や関節圧痛はなかった。そして、特に顔面にびまん性円板状皮疹が認められた。初回の臨床検査では、貧血（ヘモグロビン 8.6 g/dL、ヘマトクリット 24.7%）、WBC 7.8、顆粒球 74%、低カリウム血症（カリウム 2.7）、アルブミン 2.6、及びクレアチニン増加（1.5 mg/dL）が認められた。カリウム補給が実施された。胸部 X 線画像では、当初、左肺下葉の浸潤が認められた。バンコマイシン、レボフロキサシン、及びタゾバクタム/ピペラシリンが開始された。しかしながら、その X 線画像の更なるレビューで浸潤のエビデンスはないと判断された。複雑な病院での経過があったため、感染源は、菌血症に続発するものであると考えられた。同日、被験者は精査のため入院した。尿検査では、蛋白尿（ ≥ 300 mg）、及び大量の潜血（RBC 40 /hpf）、及び WBC 10～15/hpf が検出された。全ての血液培養及び尿培養検査では陰性であった。クロストリジウム・デフィシレ毒素テストも陰性であった。頭部 CT スキャンでは、右脳実質外貯留液内に高吸収域が依然として認められ、開頭術痕を覆う組織の腫脹増悪が認められた。しかしながら、急性期疾患や髄膜炎徴候は認められなかった。2008 年 3 月 24 日、腎超音波検査で、左腎に軽度腎盂腎杯拡張症が認められた。水腎症はなかった。両腎とも軽度エコー輝度増強が認められ、これは臨床的な腎疾患と一致するものであった。両上肢の超音波検査では、深部静脈血栓症（DVT）のエビデンスは認められなかった。2008 年 3 月 25 日、臨床検査結果

は、血沈（ESR）増加（92 mm/hr）、抗 dsDNA 175 IU/mL、C3 低値（45 mg/dL）、C4 低値（11 mg/dL）、及び CRP 高値（17.58 mg/dL）であった。2008 年 3 月 26 日、心エコーで、少量の心嚢膜貯留及び左胸水が認められたが、心内膜炎は否定された。リウマチ専門医は、補体値低下、発疹の増悪、貧血、急性腎不全、胸水、及び心内膜貯留から、発熱はループス再燃に続発するものであると考えた。治療として、prednisone が増量された。併用薬のヒドロキシクロロキンは継続された。2008 年 3 月 28 日、被験者は、安定した状態で退院した。同日、発熱は回復したとみなされた。腎機能については、外来にてフォローを受けることとなった。既にプラセボの投与は中止されていたため、プラセボに対する処置はなかった。治験責任医師は、発熱（中等度）とプラセボとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US026-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01378
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	筋骨格不快感（右頸部不快感）、筋骨格系胸痛（非定型胸壁痛）

43 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンの女性被験者（US026-013）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 1 月 22 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 6 月 9 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、血便排泄、全身性浮腫、胆嚢炎、胆石症及び胆嚢切除、肝脾腫大、ツベルクリン反応陽性、及び結核に対する予防治療が含まれていた。合併症には、2 型糖尿病¹、びらん性胃炎、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、脂肪肝、薬物過敏症（trilisate）、季節性アレルギー、肥満、関節炎、背部痛、筋痛、変形性関節症、下肢静止不能症候群、及び閉経が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ノルトリプチリン、オキシブチニン、カルビドパ、オメプラゾール、ガバペンチン、メトホルミン、phenazopyridine、及びサルファメトキサゾール/トリメトロプリムが含まれていた。

プラセボの 8 回目投与から 29 日後の 2008 年 8 月 5 日に、筋骨格系胸痛、筋骨格（頸部）不快感、及び呼吸困難にて救急医療室を受診した。被験者は、運転中に急に刺すような前胸部痛が発現したと報告した。痛みは、右頸部から始まり、顎や胸骨中線区域まで放射状に広がり、圧迫感があった。また、左手にピリピリ感も発現していた。筋骨格系胸痛は、約 55 分続いた。救急医療室到着時、被験者は不安げで涙目になっていた。そして、息切れを訴えていた。救急医療室で、ニトログリセリン錠の舌下投与が実施されたが、完全に緩和を得ることはできなかった。入院時の体温は、約 37.2 度であった。血圧は、150/101 mmHg、心拍数 79bpm、呼吸数 16 回/分、酸素飽和度（SaO2）100%（室内気）であった。心電図

（ECG）は正常であった。腹部は軟であったが、心窩部を横切って右上腹部にかけてわずかであるが圧痛が認められた。さらに、左側よりも右側にびまん性の前胸部圧痛も認められた。被験者は、精査のために入院した。入院時の臨床検査は、トロポニン I 0.02 ng/mL、クレアチンキナーゼ（CK）MB 1.0 ng/mL であった。胸部 X 線画像では、異常所見はなかった。入院後、筋骨格系胸痛は 1 回再発したが、ニトログリセリンの舌下投与後 5 分以内に落ち着いた。メトプロロール 1 及びエノキサパリンの投与が開始された。2008 年 8 月 6 日、心臓専門医を受診した。インプレッションは、急性心筋梗塞のエビデンスはなく、筋骨格系胸痛であった。2008 年 8 月 7 日、胸部コンピュータ断層血管撮影（CTA）では、肺塞栓や急性期の心肺変化のエビデンスは認められなかった。2-D 心エコーでは、少量の後心嚢膜貯留及び軽度の僧帽弁及び三尖弁逆流が認められたが、その他は正常範囲内の所見であった。ジピリダモール負荷心検査では、可逆性虚血のエビデンスは認められなかった。

トリグリセリド、コレステロール、及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールはいずれも正常範囲内であった。2008 年 8 月 7 日、頸椎 MRI では、変性変化による C3～4 の左側神

経椎間孔狭窄が認められた。2008年8月8日、被験者は、安定した状態で退院した。最終診断は、筋骨格系胸痛（肋軟骨炎）及び筋骨格不快感であった。この日までに、筋骨格系胸痛及び筋骨格不快感は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、筋骨格系胸痛（中等度）及び筋骨格不快感（中等度）とプラセボとは関連なく、既存のSLEによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、筋骨格不快感及び筋骨格系胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US026-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01718
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎）

71 歳の白人女性被験者（US026-015）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 3 月 18 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 8 月 4 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、鉄欠乏性貧血、肺結核、ロッキーマウンテン山紅斑熱、及び乳房嚢胞（良性）が含まれていた。合併症には、高血圧、高トリグリセリド血症、胃食道逆流性疾患、食道炎、薬物過敏症（コデイン、ペチジン、ノルトリプチリン、ペンタゾシン、プロポキシフェン、及びサルファ剤）、季節性アレルギー、高コレステロール血症、変形性関節症、側弯症、滑膜炎、うつ病、睡眠時無呼吸、苔癬様角化症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、シンバスタチン、メトトレキセート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、アルミニウム/マグネシウム、イルベサルタン、タクロリムス、glucosamine、総合マルチビタミン、salmon、ロラタジン、コエンザイム Q10、エソメプラゾール、カルシウム/ビタミン D、エトドラク、レボセチリジン、サリン、サルブタモール、及びフルチカゾンが含まれていた。

プラセボ投与開始から 23 日後の 2009 年 2 月 12 日に、被験者は、右腰部に鈍痛を覚えて目が覚めた。発熱、悪寒、及び排尿時灼熱痛も発現していた。夜の間に、痛みは耐え難いほどになった。悪心、嘔吐及び下痢も発現した。2009 年 2 月 13 日、救急医療室を受診し、同日のその後に入院した。造影剤使用での腹部及び骨盤部の CT スキャンにて、右腎全体に不均一強調部分が多数認められた。左腎と比べて、右腎は肥大していた。右腎内に 11 mm の丸い貯留液体が高密度で存在し、単純な嚢胞を呈していた。また、3 mm の非閉塞性の腎結石も認められた。最終的なインプレッションは、限局性の膿瘍を伴わない右腎盂腎炎である可能性が高かった。臨床検査では、クレアチニン 1.23 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）21 mg/dL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）62 IU/L、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）42 U/L であった¹。クレアチンホスホキナーゼ、トロポニン、及びリパーゼは正常範囲内であった。入院中、メトトレキセートによる治療は休止され、セフトリアキソン静注投与及び輸液による治療が実施された¹。同日の早い時間には、セフロキシム、bnzonatate、及びオメプラゾールの投与も受けた。被験者の状態は改善し、解熱した。2009 年 2 月 16 日、臨床検査では、WBC $8.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、顆粒球 68.9%、RBC $3.88 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 11.9 g/dL、ALT 43 IU/L、及び AST 18 U/L であった。被験者は、腰痛は著しく回復し、自分で飲食できるようになったと報告した。同日、被験者は退院した。退院時処方薬には、メトトレキセート¹、及び経口セフロキシムが含まれていた。2009 年 2 月 22 日、腎盂腎炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、腎盂腎炎（中等度）とプラセボとは関連なく、細菌感染によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US028-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01501
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	喘息（喘息増悪）

38 歳の白人女性被験者（US028-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボ投与を 2008 年 2 月 19 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 6 月 29 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、尿路感染症、悪性黒色腫、尿意切迫、腎結石症、及び女性の不妊手術が含まれていた。合併症には、喘息、耳鳴り、回転性めまい、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、末梢性浮腫、季節性アレルギー、線維筋痛、筋骨格硬直、筋肉痛、骨減少症、シェーグレン症候群、手根管症候群、感覚鈍麻、錯感覚、不安、うつ病、及び頻尿が含まれていた。被験者は、1985 年¹から喫煙（1½箱/日）している。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、メトトレキセート、アセチルサリチル酸、サルブタモール、イプラトロピウム、アセトアミノフェン/hydrocodone、フロセミド、アルプラゾラム、オメプラゾール、シタロプラム、プレーンなマルチビタミン、ジフェンヒドラミン、葉酸、及びセチリジンが含まれていた。

プラセボの 10 回目投与から 26 日後の 2008 年 10 月 28 日に、気管支炎の症状が発現し始めた。咳嗽に対して、hydrocodone/homatropine、及びグアイフェネシンによる治療が開始され、気管支炎疑いに対して、経口アジスロマイシンが開始された。

症状は徐々に悪化し、2008 年 10 月 31 日、呼吸困難のため、救急医療室に搬送された。両側性喘鳴、咳嗽、労作時呼吸困難、脱力、及び浮動性めまい等の症状を呈していた。同日、精査及び喘息治療のため、入院した。入院時のバイタルサインは、発熱なし、血圧 110/66 mmHg、脈拍 72bpm、呼吸数 18 回/分、酸素飽和度 100%（酸素 2L 補給下）であった。被験者は、中等度の呼吸窮迫状態にあった。胸部身体検査では、良好な呼気交換、肺胞呼吸音、呼気延長、及び両側性呼気喘鳴が全ての肺野で認められた。いびき音及びラ音は認められなかった。臨床検査では、カリウム 3.3 であった。全血算（CBC）では特筆すべき所見はなかった。血液ガスでは、pH 7.45、pCO₂ 66、pO₂ 66、酸素飽和度 94%であった。胸部 X 線画像では、急性の病態や異常は認められなかった。抗生剤（被験者によればレボフロキサシンとのことである）¹の静注投与による治療が実施された。メチルプレドニゾン静注投与が実施され、その後、経口 prednisone が漸減投与された。

2008 年 11 月 2 日、状態が安定し、被験者は退院した。退院時処方薬には、レボフロキサシン、prednisone、ブデソニド、及び hydrocodone/chlorpheniramine¹が含まれていた。日常的に服用している薬剤が再開された。2008 年 11 月 9 日までに喘息は回復した。プラセボの投与は、喘息のため休止され、2008 年 12 月 1 日に再開された。治験責任医師は、喘息（重度）とプラセボとは関連あるかもしれないが、合併症の喘息によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US037-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01879
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	HIV 感染（HIV 感染）

37 歳の白人男性被験者（US037-010）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 6 月 13 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 08 月 14 日で、合計 17 回の投与を受けた。2009 年 9 月 28 日、プラセボは、本重篤な有害事象により中止された。病歴には、膝蓋骨折及び左肘骨折が含まれていた。SLE 以外の合併症はなかった。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、カルシウム/ビタミン D、アレンドロン酸、アセチルサリチル酸、及びイブプロフェンが含まれていた。

2008 年 5 月 19 日（スクリーニング期中）、被験者の HIV-1/HIV/2 抗体はスクリーニングでは非活性であった。プラセボの 17 回目投与から 18 日後の 2009 年 9 月 1 日に、被験者の HIV-1 のウェスタンブロット法による検査では、P17/18、P24、GP41、P55、GP120 及び GP160 のバンドに活性化が認められた。被験者は、ライフスタイルに基づき、定期的に 6 ヶ月毎に HIV 検査を受けていたが、2 ヶ月前にコンドームを使わない性交渉を持った時に感染した可能性があると報告した。それ以上の臨床検査は実施されず、被験者は、感染症専門医のフォローを受けることとなった。2009 年 12 月 22 日、被験者は、当時、感染症専門医に高活性抗レトロウイルス療法（HAART）は受ける必要はないと言われたと報告した。2009 年 12 月 22 日、HIV 感染は、後遺症（HIV 疾患進行が発現する可能性がある）を残して回復したと報告された。被験者は、疾患進行について注意深く観察されることとなった（頻度についての情報なし）。2009 年 9 月 28 日、プラセボは、本事象のため、中止された。最終投与日は、2009 年 8 月 14 日であった。治験責任医師は、HIV 感染（軽度）とプラセボとは関連なく、コンドームを使わない性交渉によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US038-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01203
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蜂巣炎（左前腕の蜂巣炎）、蜂巣炎（右足の蜂巣炎）

22 歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US038-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの静脈内投与を 2007 年 9 月 4 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 1 月 22 日で、合計 18 回の投与を受けた。SLE 症状以外に報告された病歴はなかった。併用薬には、フルコナゾール、葉酸、ガバペンチン、オメプラゾール、エルゴカルシフェロール、cyclobenzaprine、モルヒネ、ナプロキセン、ミコフェノール酸、prednisone、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

9 回目のプラセボ投与から 28 日後の 2008 年 5 月 6 日に、右足背に疼痛及び腫脹を認めた。翌日、左手及び前腕にも疼痛及び腫脹を認めた。自宅で熱を測ると、約 40 度であった。

2008 年 5 月 9 日、被験者は、これらの部位の顕著な痛みと腫脹にて治験責任者のクリニックを受診し、その後、蜂巣炎か或は筋膜炎の疑いにて入院した。救急医療室で、バイタルサインは、体温 約 38.7 度、脈拍 105 bpm、及び血圧 140/68 mmHg であった。臨床検査では、WBC $10.52 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、絶対好中球数 $6.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、及びヘモグロビン 11.3 g/dL であった。同日の及び右足の X 線画像では、骨折や脱臼は認められなかったが、びまん性の軟組織腫脹が認められた。Prednisone の投与は継続されたが、ミコフェノール酸は中止された。そして、バンコマイシン、ピペラシリン/タゾバクタム、及びヘパリンの静注投与が開始された。ペチジンの自己調節鎮痛（PCA）ポンプも使用された。2008 年 5 月 11 日、整形外科医を受診した。検査で、39 度の熱があった。紅斑及び腫脹/浮腫が左前腕の遠位 2/3 及び左手に認められた。中手指節に痛みはなく、手関節部可動時の痛みもなかった。触診にて、筋肉は軟であった。右足背に腫脹及び紅斑が認められた。コンパートメント症候群のエビデンスはないように感じられた。温湿布及び肢挙上が勧められた。感染性疾患専門医の診察では、左手の圧痛、腫脹、温感、及び第 1 指～第 3 指の可動域減少が認められた。感染性疾患専門医は、バンコマイシン両方を継続しつつ、クリンダマイシン¹を追加するように勧めた。同日の左手及び左前腕の MRI スキャンでは、蜂巣炎、筋膜炎、筋炎、及び腱鞘炎が認められた。壊死性筋膜炎、骨髓炎、膿瘍、あるいは化膿性筋炎の明らかなエビデンスはなかった。手関節部の屈筋腱や伸筋腱に沿って続く深指屈筋に沿って液体貯留があった。抗生物質が奏功し、解熱、腫脹及び疼痛の顕著な減少が認められた。

2008 年 5 月 14 日までに、WBC が $6.24 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、絶対好中球数 $5.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 9.7 g/dL まで減少した。整形外科医の診察で、抗生剤が奏功していることから、外科的診査は必要ないとされた。推定されている深部組織のメチチリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染に対してバンコマイシン¹の静注投与が続けられた。2008 年 5 月 15 日、血液培養で、5 日間何の増殖も認められなかった。2008 年 5 月 19 日、被験者は退院した。退院時処方には、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、経口モルヒネ、hydromorphone、ナプロキセン¹が

含まれた。同日、蜂巣炎（左前腕及び右足）は回復したとみなされた。プラセボの投与は、本事象により休止された。2008年6月18日、Day280の受診にて、プラセボの投与が再開された。治験責任医師は、左前腕及び右足の蜂巣炎（共に中等度）とプラセボとは関連あるかもしれないと述べた。しかしながら、本事象は、併用薬のミコフェノール酸及び prednisone による可能性が高かった。

別症例で、被験者は、重篤な有害事象である胃炎にて入院した。それについては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01586 に詳細を記載している。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US038-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01586
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃炎（胃炎）

被験者 US038-001 は、2008 年 5 月 9 日から 2008 年 5 月 19 日まで、蜂巣炎のために入院し（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01203 を参照）、蜂巣炎は回復した。本事象以降に追加された病歴は、気管支炎と胃食道逆流性疾患であった。併用薬に、フルコナゾール、ガバペンチン、葉酸、オメプラゾール、ヒドロキシクロロキン、エルゴカルシフェロール、シクロベンザプリン、ミコフェノール酸、モルヒネ、prednisone、カルシウム／ビタミン D、ナプロキセンが含まれていた。

2008 年 11 月 28 日、プラセボの 16 回目の投与から 8 日後に、被験者は持続性の悪心と嘔吐を発現した。2008 年 12 月 1 日、被験者は ER に行き、ER で脱水と左側腹痛を呈し入院した。入院時に、体温 37.2℃、血圧 130/73 mmHg、脈拍 78 bpm であった。被験者は自分の疼痛を 10 ポイント疼痛尺度の 7 だと評価した。入院時の臨床検査に特に目立った所見はなかった。造影剤なしの腹部及び骨盤の CT スキャンは、両側の複数の非閉塞性の腎結石を示し、最大の結石は左上腎極にあり、5～6 mm で、右中骨盤に 2 mm 未満の石灰化が認められた。泌尿器科を受診し、その時点では泌尿器学的介入は必要ないと判断された。被験者は鎮痛薬と制吐薬による治療を受けた。2008 年 12 月 2 日に実施した上部消化管内視鏡検査は、軽度の遠位食道炎と胃噴門の軽度の紅斑性粘膜を示した。生検が実施されたが、本報告時点では病理報告は未入手であった。プロトンポンプ阻害薬療法が開始された。2008 年 12 月 4 日、被験者は退院した。プラセボに対して取られた処置はなかった。治験責任医師は、胃炎（重度）はプラセボと多分関連なし、胃炎の最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

2008 年 12 月 4 日までに、胃炎事象は回復（悪心と嘔吐の後遺症あり）と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US039-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01293
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	B 型肝炎（急性 B 型肝炎感染）

被験者 US039-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 50 歳黒人女性。2008 年 2 月 20 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 5 回投与された。2008 年 9 月 3 日、本 SAE のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 6 月 11 日。病歴は、リンパ球減少症、胆石症、肝腫大、 $\beta 2$ 免疫グロブリン増加、直接クームス試験陽性、白血球抗原 B-27 陽性、体重減少、多発性関節炎、子宮平滑筋腫、膀胱脱、胆嚢摘出術、膀胱固定、子宮摘出、心膜切除であった。継続中の病状は、頻脈、クッシング様症状、網膜滲出物、胃食道逆流性疾患、脂肪肝、中心性肥満、体液貯留、高脂血症、2 型糖尿病、不眠症、間質性肺疾患、高血圧であった。被験者は薬物の注射又は静脈内投与を否定した。4 年前、血小板減少症のために血小板輸血を受けた。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、フェノフィブラート、メトホルミン、アセチルサリチル酸、ニコチン酸、インスリン、インスリンイソフェン、エソメプラゾール、アレンドロン酸、レギュラーインスリン、メトプロロール、フロセミド、ゾルピデム、prednisone が含まれていた。

スクリーニング期間中の B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）はすべて陰性であった。2008 年 7 月 1 日、プラセボの 5 回目の投与から 20 日後に、倦怠感が生じ始めた。2008 年 7 月 3 日、被験者は発熱し、その後数日間エネルギー喪失を訴えた。腹部不快感があったが、嘔吐せずに食べることができた。2008 年 7 月 7 日、被験者は気分がすぐれず、強膜黄変が認められた。被験者は、疲労、中腹部の疼痛、右側腹部痛を訴えて受診した。胃腸科医が診察を行った。診察時に、黄疸と腹部圧痛が認められた。臨床検査の結果、総ビリルビン 15.7 mg/dL、アルカリホスファターゼ（ALP）377 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ 2580 IU/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）2418 IU/L、リパーゼ 77 U/L、アミラーゼ 57 U/L であった。B 型肝炎パネルは、B 型肝炎コア抗体 IgM 及び HBsAg 陽性であった。A 型肝炎と C 型肝炎検査及び HIV 検査は陰性であった。経口造影剤を用いた腹部 CT スキャンで、肉眼的胆管拡張及び閉塞は認められなかった。だが、静脈内造影剤を使用していないため、肝内胆管拡張を除外することはできなかった。肝臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓に肉眼的異常は認められなかった。治療は行われなかった。2008 年 7 月 9 日、被験者は良くなっていると報告した。その時点で被験者はプラセボを中止したが、追跡調査は継続した。当初、被験者の肝機能検査は低下傾向を示した。だが、2008 年 8 月 22 日までに、臨床検査結果で、ALT、AST、ALP、総ビリルビンは正常範囲内になった。B 型肝炎感染は 2008 年 8 月 22 日までに回復と判断された。本事象のためにプラセボの投与は中止された。治験責任医師は、B 型肝炎（重度）はプラセボと多分関連なしとの見解を示した。伝播は被験者の夫との性交が原因であった可能性が高く、夫は B 型肝炎コア抗体 IgM に対して血清学的陽性であった。被験者の夫は、被験者の症状が発現する 3 週間前から倦怠感があったことが報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US039-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01361
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	貧血（貧血の悪化）

被験者 US039-008 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳白人女性。2008 年 4 月 16 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 7 回投与された。2009 年 1 月 21 日、胸水（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01588 を参照）のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 10 月 29 日。病歴は、虫垂炎と虫垂切除術であった。継続中の病状は、貧血、僧帽弁閉鎖不全、クッシング様症状、網膜滲出物、自己免疫性肝炎、多発性関節炎、肺高血圧症、高血圧症、肺塞栓症であった。併用薬に、総合ビタミン剤、ヒドロキシクロロキン、バルサルタン、アムロジピン、ワルファリン、prednisone、シルデナフィル、アンブリセentan、ロサルタン、ニソルジピン、センノシド、フロセミドが含まれていた。

本事象前、被験者は 28 日毎に月経があり、6～7 日間続くと報告した、月経を「正常」と記述した。2008 年 6 月 1 日、プラセボの 3 回目の投与から 17 日後に、重度の月経過多が始まり、これはプラセボと多分関連なしと判断された。2008 年 7 月 23 日、臨床検査で、Hb 8.4 g/dL、Hct 27.1%であることがわかった。2 日後、2008 年 7 月 25 日に、月経期が始まり、2008 年 7 月 28 日までに、重度の膣出血が生じた、診療所で検査を受け、Hb 7.1 g/dL であることがわかった。2008 年 7 月 30 日の骨盤の超音波検査で、2.3 cm 大の左卵巢嚢胞と骨盤の遊離液体が確認された。2008 年 7 月 31 日、プラセボの 5 回目の投与から 8 日後に、被験者は追跡調査のために緊急治療室に移された。到着時に、Hb 5.8 g/dL、Hct 25%、部分 tromboplastin 時間 37 s であった。それ以外に重大な婦人科症状はなく、被験者は子宮痙攣を否定した。被験者は月経過多に続発する貧血のために入院した。ワルファリンの投与は中止され、輸血を受けた。同日、婦人科の診察が行われた。身体検査時に、気分がすぐれないように見え、血圧 136/90 mmHg、心拍数は 84 bpm であった。骨盤検査は、正常な外陰部を示し、双合診も正常であった。膣に中等度の水様血液が見られ、3 cm 大の血餅の通過が認められた。出血の増加は多分抗凝結薬が原因だと思われた。2008 年 8 月 2 日の骨盤超音波検査で骨盤内腹水と大きな単純な外観の左卵巢嚢腫が認められ、他に異常はなかった。被験者は安定しており、プロトロンビン時間は正常になった。アジスロマイシンの投与が開始され、2008 年 8 月 5 日に退院し、さらなる出血は認められなかった。その時点で貧血の悪化は回復と判断されたが、Hb と Hct は基準範囲を下回ったままであった。2008 年 8 月 6 日、非重篤事象の貧血（重度）が報告された。貧血の悪化のためにプラセボの投与が中断された。次回投与は 2008 年 9 月 3 日であった。2008 年 9 月 3 日、臨床検査値は、Hb 8.5 g/dL、Hct 25.8%であった。プラセボの投与が再開された。2008 年 10 月 1 日、Hb 7.6 g/dL、Hct 24.2%で、プラセボが再び中断された。2008 年 10 月 29 日、Hb と Hct はそれぞれ 6.7 g/dL と 21.2%に低下した。同日、被験者は最後のプラセボを投与された。2009 年 1 月 23 日（最終来院）、Hb 9.7 g/L、Hct 29.5%であった。最終来院時点で、貧血（重度、非重篤）は未回復であった。治験責任医師は、貧血（重度、非重篤）はプラセボと多分関連なし、肺塞栓症に対

する長期抗凝固療法の合併症だと考えられる月経過多が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は肺炎、心嚢液貯留、胸水の SAE を経験し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01588 に詳述している。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US039-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01588
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 心嚢液貯留（心嚢液貯留） 胸水（両側性胸水）

2008 年 7 月 31 日、被験者 US039-008 は貧血（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01361 を参照）のために入院した。それ以降追加された病状は、卵巣嚢腫、貧血、骨盤内液貯留、関節腫脹、便秘であった。被験者は重度の AE の末梢性浮腫（2008 年 6 月 14 日～2008 年 10 月 1 日）、胸水（2008 年 10 月 29 日～2008 年 11 月 18 日）、上気道感染（2008 年 9 月 29 日～2008 年 10 月 28 日）も発現した。併用薬に、総合ビタミン剤、ヒドロキシクロロキン、バルサルタン、アムロジピン、prednisone、シルデナフィル、アンブリセンタン、グアイフェネシンが含まれていた。

事象発現の約 2 週間前に、被験者はインフルエンザにかかったと報告した。その時点で、約 1 週間にわたって乾性咳嗽を伴わない胸部圧迫感を経験しており、発熱も 1 度生じた（体温不明）。2008 年 11 月 19 日、7 回目のプラセボ投与から 21 日後に、重度の息切れと急性胸痛が生じ、救急医療科に電話した。被験者は病院に移された。緊急治療室で、胸部 X 線フィルムから、境界域の心拡大、両側性浸潤、及び高可能性左胸水が明らかになった。造影剤を用いた胸部 CT スキャンから、小から中の両側性胸水、浸潤影領域、両肺底の圧迫性無気肺が明らかになった。中等度の心嚢液貯留は、以前の CT（年月日不明）で見られたよりも大きかった。脾腫、肺高血圧症の徴候、心房拡大の可能性が認められた。安定した拡大腋窩リンパ節及び少数の縦隔リンパ節も認められた。肺塞栓症のエビデンスはなかった。胸痛のさらなる検査及び管理のために被験者は入院した。

入院の身体検査で、体温 37.4 度、血圧 116/74 mmHg、心拍数 95 bpm、呼吸数 22～23 拍／分、ルームエアで酸素飽和度 96～98%であることがわかった。両側肺底で呼吸音の低下が認められ、時折いびき音が聞かれ、喘鳴はなかった。頻脈があり、2/6 収縮期雑音を伴った。腹部は柔らかかったが、やや膨張しており、脾腫及び肝臓の拡大がみられた。臨床検査で、WBC 5.4、Hb 8.1 であることがわかった。被験者は気管支炎／肺炎の可能性があり、メチルプレドニゾロンの静脈内投与及び抗生物質（詳細不明）の静脈内投与による治療を受けた。2008 年 11 月 22 日、胸部 X 線フィルムで、持続的な心拡大、肺門周囲／間質性浮腫、胸水が明らかになった。2008 年 11 月 24 日、超音波ガイド下胸腔穿刺で胸水吸引を行い、淡い黄色の液体 500 cc が吸引された。その後同日に行った胸部 X 線フィルムで、両側肺門周囲及び下葉の斑状の陰影が明らかになった。浮腫又は肺臓炎が疑われた。多層の胸水が認められた。同日の前回検査と比較して、肺容積が減少し、右下葉がやや改善していた。2008 年 11 月 26 日の胸部 X 線フィルムで重大な変化は認められなかった。入院中に被験者の全体的な病状は改善し、胸水が減少し、胸痛が緩和され、呼吸困難が改善したが、若干咳嗽が残っていた。2008 年 11 月 27 日、被験者は安定した状態で退院した。退院時、体温 36.8℃、心

拍数 79 bpm、呼吸数 18 拍／分、ルームエアで酸素飽和度 96%であった。肺底の呼吸音が減弱し、喘鳴やラ音はなかった。prednisone、フロセミド、モキシフロキサシンが処方され、自宅に退院した。

退院後、咳が悪化し、湿性咳嗽となった。下肢の浮腫、軽度の低悪性度の発熱（体温は未測定）、耳痛の愁訴もあった。2008 年 11 月 30 日、息切れの増加及び左胸膜炎性胸痛のため再入院した。身体検査で、軽度の呼吸窮迫があり、血圧は 134/95 mmHg、脈拍 108 bpm、呼吸数 25 拍／分、体温 37.2°Cであることがわかった。鷲口瘡が特に舌に認められた。両側の呼吸音が低下し、右肺底に断続性ラ音があり、右肺底よりも左肺底で打診濁音が認められた。心音は正常であった。1+の浮腫が両側に見られた。臨床検査で、ナトリウム 128、カリウム 4.7、塩素 102、二酸化炭素 20、血中尿素窒素 12、クレアチニン 0.5、グルコース 89、アルブミン 2.0、アラニントランスアミナーゼとアスパラギン酸トランスアミナーゼは 59 と 62、アルカリホスファターゼ 165 であった。クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）-MB は正常（CK 253、CK-MB 11.5、CK-MB 指数 4.6）、トロポニンは 0.046 であった。WBC は 13,600、HB 9.7、Hct 29.7、血小板数 286,000、INR 1.3 であった、胸部 X 線フィルムは胸部が比較的安定していることを示し、心拡大と心嚢液貯留、両側胸水（左が右より大）と両側肺底部の圧迫性無気肺が見られた。肺血管系は正常範囲上限のようであった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与、ネブライザー治療、抗生物質（詳細不明）及び必要に応じた酸素による治療が開始された。2008 年 12 月 1 日、被験者は超音波ガイド下左側胸腔穿刺で透明な薄黄色の液体 300 cc が吸引された。2008 年 12 月 1 日、胸水の細胞病理は、グルコース 157、蛋白質 2.6、乳酸脱水素酵素 159、WBC 3160 と多染性 81%、RBC 1720であることを示し、これは滲出物と一致していた。胸水の培養は、抗酸菌、真菌、悪性腫瘍陰性であった。2008 年 12 月 1 日の経胸壁心エコー図は、心タンポナーデのエビデンスがないことを示した。軽度の求心性左室肥大が観察され、左室駆出率は 60～65%だと推定された。中等度の心嚢液貯留と胸水が認められた。心嚢液貯留増加のために、心膜開窓術が推奨された。2008 年 12 月 2 日の胸部 X 線フィルムで、肺炎を示唆する間質基部陰影とエアーブロンコグラムが明らかになった。

2008 年 12 月 3 日、中心右頸静脈ラインが留置された。処置後 X 線フィルムは、斑状のもやがかかったような肺底の陰影、及び非特異的な小左胸水を示した。同日、被験者は心膜開窓術を受けた。被験者は本処置に十分耐えることができた。1.8×1.1×0.4 cm の心膜組織を病理に送った。組織は慢性線維性心膜炎と一致する特徴を示した。微生物は同定されなかった。心嚢液約 15 mL の細胞病理検査を行った。標本は基本的に血液又は血液成分で構成されていた。反応に適した軽度異型のまれな細胞があった。悪性腫瘍のエビデンスはなかった。2008 年 12 月 7 日、被験者は腹部膨満と軽度の腹部不快感を発現し、時折悪心と嘔吐を伴った。被験者は非常にお腹が張っている感じがすると報告したが、毎日便通があり、下痢やガス、おくびはなかった。2008 年 12 月 9 日の身体検査で、腹部は軽度に膨張し、柔らかく圧痛はなく、液体波の可能性があったことがわかった。2008 年 12 月 9 日の胸部 X 線フィルムで、左下葉の浸潤と小さな左右の胸水が明らかになり、前回の検査からやや改善していた。2008

年 12 月 10 日の腹部超音波検査で、中等度の量の腹水、門脈圧亢進症を伴う肝疾患、その後の臍帯静脈の再開通が明らかになった。両側胸水、軽度の脾腫、胆嚢の萎縮も認められた。腹部の X 線フィルムで、中腹部内の空気液体レベルと最小限に拡張した単一小腸ループが明らかになり、これは小腸の部分的閉塞ではなく麻痺性イレウスが原因だと思われた。左胸水、円形無気肺、わずかな右胸水に変化はなかった。入院中徐々に、被験者の胸痛は治まった。胸部 X 線フィルムから胸水の改善がわかり、利尿薬は継続した。2008 年 12 月 12 日、被験者は無熱で、血圧 106/64 mmHg、心拍数 82 bpm、呼吸数 18~20 拍/分、ルームエアでの酸素飽和度は 97%であった。胸部は、聴診で肺中部に雑音はなく、肺底の呼吸音がわずかに低下していた。喘鳴やラ音はなく、心音は規則正しかった。四肢の浮腫は 1+で、改善中であった。2008 年 12 月 12 日に安定状態で自宅に退院し、常用薬に加えてフロセミド、カリウム、モキシフロキサシンを継続した。心嚢液貯留、胸水、肺炎は 2008 年 12 月 12 日までに回復と判断された。胸水のためにプラセボの投与は中止となった。最終投与は 2008 年 10 月 29 日であった。治験責任医師は心嚢液貯留（重度）、胸水（重度）、肺炎（重度）はプラセボと関連なし、3 つの事象はすべて被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎、心嚢液貯留、胸水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01182
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肋軟骨炎（肋軟骨炎の増悪）

被験者 US042-008 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 50 歳白人女性。2008 年 4 月 23 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 9 日、計 18 回投与された。病歴は、ステージ II 慢性腎疾患、失神エピソード、一過性の視力喪失と関連のある一過性脳虚血発作（TIA）、高コレステロール血症（治療の必要なし）のかなり以前の病歴、僧帽弁閉鎖不全症、間質性膀胱炎、睡眠時無呼吸症候群、乳房の良性新生物、良性乳房腫瘍除去、人工乳房使用と人工乳房除去、胆石症、胆嚢切除、子宮平滑筋腫、子宮摘出、腸閉塞、小腸切除、扁桃摘出であった。注目すべきは、被験者は 2000 年に核ストレステストや陽性ティルトテーブルテストなどの広範な心臓精密検査を受けていた。継続中の病状は、大動脈弁硬化症、僧帽弁閉鎖不全、耳鳴、甲状腺機能低下症、便秘、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、口腔ヘルペス、尿路感染、肋軟骨炎、筋痙攣、変形性関節症、骨粗鬆症、大発作痙攣、片頭痛、異常感覚、うつ病、不眠症、頻尿、アレルギー性副鼻腔炎、喘息、皮膚炎、閉経後、高血圧であった。併用薬に、レボチロキシン、クロピドグレル、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、prednisone、ビタミン D、フェキソフェナジン／プソイドエフェドリン、モンテルカスト、フルチカゾン、フルチカゾン／サルメテロール、アルブテロール、デュロキセチン、ゾニサミド、ファムシクロビル、フェナゾピリジン、エストラジオール膈リング、シクロピロクス、エスゾピクロン、総合ビタミン剤、ビタミン B12、カルシウム、エソメプラゾール、レベチラセタム、ステロイドクリーム、イバンドロン酸、センナ、アシクロビル、フルオシノニド、葉酸が含まれていた。

2008 年 5 月 1 日、被験者は頸動脈超音波検査を受け、重大な異常は認められなかった。2008 年 5 月 5 日、プラセボの 1 回目の投与から 12 日後に、被験者は胸部不快感を経験し、右脚腫脹に気付き、右脚に血餅があるのではと心配した。2008 年 5 月 5 日の夕方、呼吸困難、発汗、右脚不快感と関連のある胸部不快感（不規則及び／又は安静時）を主訴として ER に移され、胸部 X 線フィルムは急性疾患を示さず、右下肢の超音波検査は深部静脈血栓症のエビデンスを示さなかった。ECG は正常な洞調律を示した。臨床検査結果は、BUN レベル 16、クレアチニン 1.0、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値 106 と 74、トロポニン値 0.01 未満（全て正常範囲内）であった。電解質、WBC 数、Hct、Hb、Plt 数、PT、PTT はすべて正常であった。被験者は心臓の診察を受け、左胸部に軽度から中等度の鈍痛性不快感と圧痛があり、時に胸骨後領域と右胸骨縁領域に放散した。この不快感は前 2 週間に平均 1 日 1 回又は 2 回生じ、各エピソードは 20～30 分持続し、その後自然に回復した。これらのエピソードは摂食と関連がなく、エピソードによって夜間に目を覚ますことはなかった。右足に間欠的な不快感も生じた。ヘパリンの静脈内投与が開始され、2008 年 5 月 6 日、症候性冠動脈疾患を除外するための心カテーテル留置のために別の病院に移された。心カテーテル検査で、冠動脈の解剖学的構造は正常で、左心室機能も正常、駆出率は 70%であることがわかった。2008 年 5 月 6 日のさらなる検査で、コレステロール値は 157、高比重リポ蛋白

(HDL) 51.5、低比重リポ蛋白 (LDL) 91、トリグルセリド 36、CK MB 1、CPK 71、CK-MB%指数 1.4、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 159.2 であることがわかった。2009 年 5 月 7 日、被験者は自宅に戻り、再入院することはなかった。さらなる評価で、治験責任医師は、肋軟骨炎が被験者の胸痛の原因であると判断した。試験期間を通して両側肋軟骨炎が常に存在していた。ストレスを受けると不安によって症状が増大した。慢性肋軟骨炎の増悪は 2008 年 5 月 7 日に回復と判断された。プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、肋軟骨炎（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、脂肪腫の SAE が発現し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01387 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US042-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01387
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	脂肪腫（右殿部の脂肪腫）

被験者 US042-008 は、2008 年 5 月 5 日から 2008 年 5 月 7 日まで、肋軟骨炎の SAE を経験し、治験責任医師は、本事象は医学的に重大だと評価した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01182 を参照）。本事象以降、付加的な病歴や併用薬の変更は報告されなかったが、医療記録は長期高用量ステロイドの使用歴を示していた。

2008 年 6 月 5 日、プラセボの 3 回目の投与から 15 日後に、被験者は右殿部の重度の座骨神経痛を経験し、虚血性骨壊死（AVN）の評価のために MRI スキャンを受けた。右股関節の MRI で、深在性の、比較的均一な大きな脂肪腫瘍が右股関節領域の後方に認められた。腫瘍は中殿筋と大殿筋の真ん中に位置し、座骨神経側面と近位ハムストリング腱に隣接していた。右股関節は中等度の関節症が顕著であった。滲出液、AVN、骨折は検出されなかった。手術が予定された。2008 年 7 月 11 日、プラセボの 4 回目の投与から 18 日後に、被験者は切除生検のために入院した。被験者は全身麻酔下で、右殿部腫瘍切除術と座骨神経切除術の処置を受けた。感染予防のためにセファゾリンが静脈内投与された。8.0×13.0×2.5 cm の骨を包む脂肪腫が切除され生検に送られた。術後の状態は安定していた。24 時間の予防的セファゾリン、神経痛に対するプレガバリン、静脈内及び経口鎮痛薬による治療も行われた。被験者の病状は改善した。右殿部の脂肪腫は 2008 年 7 月 13 日までに回復と判断され、同日退院した。病理報告で、褐色がかったピンク色の半透明の薄い膜でほぼ完全に覆われた柔らかく黄色の脂肪組織腫瘍が確認された。生検による最終診断は脂肪腫であった。プラセボの投与は中断された。プラセボの注入は 2008 年 8 月 18 日の Day 112 の来院日に再開された。治験責任医師は、脂肪腫（重度）はプラセボと関連なし、良性増殖が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US046-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01495
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	気管支炎（急性気管支炎）

被験者 US046-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 62 歳黒人女性。2007 年 10 月 1 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 2 月 17 日、計 19 回投与された。病歴は肺炎と大発作痙攣であった。継続中の病状は、カンジタ性間擦疹、高血圧、痛風、閉経後であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、バルプロ酸、prednisone、アザチオプリン、総合ビタミン剤、カルシウム／ビタミン D、アレンドロン酸、エソメプラゾール、フロセミド、ロサルタン、コルヒチン、メトプロロール、エナラプリル、ニフェジピンであった。

2008 年 10 月 26 日、プラセボの 15 回目の投与から 31 日後に、呼吸困難と咳嗽が発現し始めた。2008 年 10 月 30 日、被験者はこれらの愁訴を呈して施設を訪れ、ER に送られ、その後入院した。臨床検査結果は、WBC 数 $4.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球 70%、リンパ球 20%、Hb 10.6 g/dL、クレアチニン 1.5 mg/dL であった。胸部 X 線フィルムで、局所浸潤や胸水のエビデンスは認められなかった。最小限の肺底の無気肺が認められた。左中肺野の 1 cm の円形小結節は、2007 年 4 月 2 日に実施された以前の検査と比較して安定しているように見えた。胸部 CT を実施し、軽度の胸膜下網目、すりガラス様弱陰影、牽引性細気管支拡張症、後下葉、特に肺底の蜂巣状像が明らかになり、軽度の肺線維症と一致していた。冠動脈の石灰化とともに、非特異的な結節状陰影が認められた。急性浸潤、急性肺うっ血、滲出液のエビデンスはなかった。2008 年 10 月 30 日～2008 年 10 月 31 日のトロポニン試験は、 $< 0.02 \text{ ng/mL}$ の値を示し、心筋梗塞は除外された。尿検査の結果は正常範囲内であった。急性気管支炎が診断された。レボフロキサシンと気管支拡張薬による治療が行われた¹。気管支炎は 2008 年 10 月 31 日に回復と報告され、被験者は同日退院した。本事象のためにプラセボの投与は中断された。2008 年 11 月 25 日、投与が再開された。治験責任医師は、気管支炎（中等度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US052-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01254
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）

被験者 US052-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 51 歳黒人女性。2007 年 7 月 27 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 5 月 30 日、計 13 回投与された。2008 年 8 月 22 日、心臓バイパス手術からの回復中に被験者からの依頼でプラセボの投与が中止された。病歴は、冠動脈疾患、三尖弁閉鎖不全症、2004 年 10 月 13 日の非 ST 上昇型心筋梗塞の既往とその後の冠動脈形成、白血球減少症、霧視、胆石症、胆嚢摘出術、子宮平滑筋腫、注意力障害、記憶障害、不眠症、腎不全、子宮摘出であった。継続中の病状は、僧帽弁閉鎖不全、薬物過敏症（モルヒネに対するアレルギー）、季節性アレルギー、高コレステロール血症、低カリウム血症、高血圧であった。併用薬に、fosinopril、エゼチミブ／シンバスタチン、ミコフェノール酸、prednisone、ヒドロキシクロロキン、カリウム、アセチルサリチル酸、魚油、鉄、アムロジピン、イブプロフェン、リドカイン、メチルプレドニゾロン、ヒドロクロロチアジド／バルサルタンが含まれていた。

2008 年 6 月 11 日、プラセボの 13 回目の投与から 12 日後の夕食時に、胸骨下胸痛が発現した。夕食後、教会に行くために通りを渡っているときに、胸骨下胸痛が発現した。胸痛は放散せず、悪心や発汗は生じなかった。胸膜炎性の疼痛ではなく、場所によって変化することはなかった。それ以外の症状はなかった。急性冠動脈症候群のために ER に入院した。ER で、胸痛は治まった。最初のトロポニンと CPK は比較的低かった（結果は不明）。2008 年 6 月 12 日の心電図検査で、外側リードの T 波逆転（外側虚血と判断）及び QT 間隔の延長が明らかになった。2008 年 6 月 12 日の早朝、ER での観察中に、トロポニン、CPK、CK-MB がそれぞれ 28.92 ng/mL、902 U/L、90.1 ng/dL に上昇した。被験者は早急にカテーテルを留置するために別の病院に移された。実施された処置は、左心カテーテル留置と心室造影、右冠動脈造影、左冠動脈造影、シース縫合で、全て合併症はなかった。冠動脈造影で、近位第 3 の第 1 対角枝の急性閉塞、第 2 対角枝の高度狭窄（70%近位狭窄）、中左前下行枝の中等度の狭窄、遠位左主枝の恐らく重大な狭窄（50～70%遠位狭窄）と関連症状を伴う硬化性冠動脈疾患が明らかになった。左心室収縮期機能は、局所壁運動異常に伴って中等度に低下し、左心室充満圧は正常範囲上限であった。推定駆出率は 40%であった。同日実施した経胸壁心エコー図から、中前壁中隔及び中下壁の運動低下が明らかになった。心基底部中前、中下中隔、及び尖端下壁の無動症、及び軽度の同心円状の肥大が見られた。ドブラ・パラメータは、左心室弛緩異常と一致した（グレード 1 拡張機能障害）。左心房の軽度の拡張が見られた。心房中隔はリダンダンシーを示し、動脈瘤の基準の境界線上であった。僧帽弁構造は正常であった。肺動脈収縮期圧は軽度増加し、推定ピーク圧は 38 mmHg であった。心嚢液貯留はなかった。2008 年 6 月 12 日、心臓科の診察で、心拍は規則的で正常なリズムを示し、両肺に雑音がないことがわかった。カテーテル検査の審査後に、急性心筋梗塞と左冠動脈主幹部の疾患が診断された。2008 年 6 月 13 日、被験者は緊急 4 枝冠動脈バイパス術（左内乳動脈から左前下行枝、伏在静脈グラフトから対角枝 2、対角枝 1、鈍縁枝 1）を受けた。

被験者は処置に十分耐えることができた。Hb 7.3 g/dL、Hct 21.3%であった。赤血球が輸血された。2008 年 6 月 15 日、被験者は高血圧の評価のために心臓病専門医の診察を受けた。身体検査での血圧は 142/86 mmHg で、心拍は 86 bpm であった。浮腫は認められなかった。降圧薬による血圧のコントロールとアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）療法の継続が提案された。被験者は臨床的に安定していた。急性心筋梗塞は 2008 年 6 月 17 日までに回復と判断された。本事象に対して、プラセボに対する処置は取られなかった。だが、被験者は手術後、治験からの離脱を決めた。2008 年 5 月 30 日プラセボの最終投与を受けた。治験責任医師は、急性心筋梗塞（生命を脅かすもの）はプラセボと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US054-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01590
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	イレウス（イレウス）、腰椎骨折（L3 及び L4 の圧迫骨折）

被験者 US054-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 66 歳黒人女性。2007 年 8 月 14 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 22 日、計 19 回投与された。病歴は、耳鳴、吸収不良、食道運動低下、上顎炎、滑液包炎、回旋筋腱板症候群、弾発指、手根管症候群、女性不妊手術、胆嚢摘出術、腹部手術を必要とする 1982 年の自動車事故¹、単径ヘルニアと修復であった。継続中の病状、便秘、過敏性腸症候群、線維筋痛、変形性関節症、骨減少症、不安、うつ病、不眠症、慢性腎不全、間質性肺疾患、胃食道逆流性疾患（GERD）、高血圧、甲状腺機能低下症、慢性背部痛（2001 年 6 月から）、椎間板変性（腰椎）であった。2007 年 1 月 6 日、被験者は腹痛及び潜血陽性便のために上部及び下部内視鏡検査を受けた。結腸内視鏡検査で、小痔核と右結腸の小ポリープが見つかり、ポリープは切除された。食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）での所見はなかった。併用薬に、ヒドロクロロチアジド／トリウムテレン、ブスピロン、レボチロキシン、ノルトリプチリン、アザチオプリン、ドキュセート、葉酸、アルミニウム／マグネシウム／シメチコン、鉄、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、フェノバルビタール／ベラドンナ、ジクロフェナク、アセトアミノフェン／トラマドール、carisoprodol、プロメタジン、アセトアミノフェン／hydrocodone、methadone、アレンドロン酸、カリウム、カルシウム、総合ビタミン剤、エソメプラゾール、オキシコドン、ホマトロピン、プレドニゾロン、プリモニジン、ドルゾラミド、チモロール、ラタノプロスト、ピロカルピン、ナイスタチンが含まれていた。

本事象の約 2～3 ヶ月前に、被験者は食後下痢が生じ始めた。被験者は、便通はそれまで正常であったと報告した。2008 年 9 月、背部痛が悪化し始めた。右脚にも疼痛、脱力、しびれ感が認められた。2008 年 9 月 29 日、16 回目のプラセボの投与から 11 日後に、造影剤なしの腰椎及び胸椎 MRI で、腰椎全体に広範な変性椎間板症が認められた。L4-L5、L3-L4、L5-S1 で異常が最も顕著であった。広範囲にわたる散在性椎間板突出が L4-L5 に存在し、やや右に非対称であった。硬膜嚢に対する関連腫瘍効果のエビデンスがあった。左右外側陥凹狭窄が L4-L5 に認められた。脊髄外右外側上椎間板裂孔ヘルニアと右 L4 神経に対する腫瘍効果のエビデンスがあった。L3-L4 レベルは、中等度の両側椎間関節症と、両側椎間関節液のエビデンス、及び根底にある発生的に狭い脊柱管と層になった広範な椎間板隆起のエビデンスがあった。右外側脊髄外椎間板小突出が、椎間孔狭窄及び右 L3 神経の明らかな嵌入と関連して認められた。若干のすべり症が認められ、さらに椎間孔狭窄に寄与していた。胸椎の MRI で中等度の多レベル変性椎間板疾患が胸椎の中部及び下部で明らかになり、脊髄圧迫はなかった。顕著な椎間板ヘルニア又は重大な腫瘍効果のエビデンスはなかった。T5 の急性又は亜急性圧迫骨折、及び T12 の慢性圧迫骨折が認められた。2008 年 10 月に椎骨形成術が予定された。

2008 年 10 月 29 日、プラセボの 17 回目の投与から 8 日後に、悪心と嘔吐が生じ始めた。本事象の原因は提供されなかった。2008 年 11 月 18 日、被験者は診療所を受診し、治験薬の注入を受けた。同日、悪心に対してプロメタジンの投与が開始され、アセトアミノフェン／hydrocodone が中止された。

2008 年 11 月 21 日、被験者は腰痛のために外科を受診した。身体検査で腰椎上の圧痛、彎曲の逆転、脊椎の屈曲及び伸展に伴う疼痛の悪化、両側の大腿屈筋の筋力低下と両側四頭筋の筋力低下（右が左より大きかった）の可能性、右脚全体のピン痛覚低下、わずかな足首反射を除く全ての反射の喪失が明らかになった。診察中に、腰椎 X 線写真の前後像及び側面像を評価し、びまん性骨減少症が認められた。胸椎下部及び腰椎領域のアライメントはまづまずであった。T12 骨折は最小限であった。腰椎 MRI スキャンの評価後に、外科医は新たな所見として L3 圧迫を評価し、これが被験者の疼痛の原因であった可能性があった。だが、外科医はこれが被験者の神経障害の全てを説明しているとは考えなかった。骨スキャン及び他の外科医への紹介が予定された。

2008 年 11 月 26 日、プラセボの 18 回目の投与から 8 日後に、被験者はびまん性腹痛及び背部痛を呈して ER を受診した。脱水症と悪心、嘔吐、下痢も認められた。2008 年 11 月 26 日の腹部 CT で、軽度の小腸イレウスと思われるものが認められ、膵炎又は腫瘍形成のエビデンスはなかった。小腸の 2、3 のループが認められ、3.5 cm に最小限に拡大していた。局所的な閉塞又は転移点は認められなかった。左腎嚢胞及び動脈硬化症も認められた。イレウスと診断された。疼痛レベル及び椎骨形成術の準備のために入院した。2008 年 11 月 28 日、さらなる評価と治療のために転院した。椎骨形成術の前に GI 症状を回復させるために、消化器科（GI）の診察を受けた。検査時の体温は 35.7°C、脈拍 101 bpm、血圧 153/81 mmHg であった。腹部が膨張し、腸音が低下していた。右上腹部に圧痛があった。腹膜の徴候は認められなかった。GI 専門医は、悪心及び嘔吐を多分小腸イレウスに続発するものだと評価し、小腸フォロースルー、EGD、結腸内視鏡による精密検査を検討した。ヒドロクロロチアジド／トリウムテレン¹が腹痛又は膵炎の原因である可能性があるため、中止することが推奨された。水分の静脈内投与とカリウムの補充が開始され、被験者の脱水症と腹痛は 2009 年 11 月 30 日までに治まった。

2008 年 12 月 2 日、被験者は L3 及び L4 圧迫骨折に対する椎骨形成術を受けた。被験者は処置に十分に耐えることができた。L3 及び L4 椎体材料の生検で、海綿骨と正形成骨髄が認められ、悪性腫瘍はないことがわかった。2008 年 12 月 2 日の夕方、腹痛が再発し、被験者は、腹痛は「疼痛発作」を伴い以前よりも悪化したと記述した。GI 専門医の診察を受けた。2008 年 12 月 4 日、小腸フォロースルー、EGD、結腸内視鏡検査が実施された。EGD は最小限の胃炎以外は正常であった。結腸内視鏡検査で、虚血性大腸炎と一致する盲腸及び近位上行結腸の局所びらんと紅斑のエビデンスが認められた。上行結腸中部で、2 つの結腸ポリープが切除された。最終病理結果は、結腸ポリープが尿細管腺腫であることを示した。上行結

腸の結腸粘膜は虚血性変化を示さず、広範な活動性結腸炎は認められなかった。活動性限局性潰瘍が、急性及び慢性炎症、顕著な肉芽組織、線維素性化膿性滲出物と共に認められた。潰瘍形成の原因として非ステロイド性抗炎症薬の使用の除外が推奨された。小腸フォローアップは、緩慢な移行以外は陰性であった。その時点では、さらなる GI 介入又は精密検査は推奨されなかった。被験者は低用量アセチルサリチル酸を開始し、さらなる推奨について GI と一緒に経過観察するよう求められた。退院時の鎮痛薬は、経口 hydromorphone¹であった。2008 年 12 月 5 日に、被験者は安定状態で退院した。腰椎骨折の事象は、2008 年 12 月 2 日に回復と判断され、イレウスの事象は 2008 年 12 月 5 日に回復と判断された。どちらの事象についてもプラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、腰椎骨折（重度）はプラセボと関連なし、骨粗鬆症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、イレウス（軽度）はプラセボと関連なし、最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、イレウス及び腰椎骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01048
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	ループス脳炎（ループス脳炎 [ループス再燃]）

被験者 US055-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳白人女性。2007 年 4 月 25 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 3 月 3 日、計 13 回投与された。2008 年 3 月 26 日、有効性の欠如のためにプラセボ治療が中止された。病歴は、虫垂切除術、女性不妊手術、体外受精、帝王切開であった。継続中の病状は、疼痛（全身性、慢性）、多発性関節炎、貧血、頭痛、うつ病、喘息であった。本治験に参加中ずっと、断続的にループス頭痛があった。併用薬に、アルブテロール、アセトアミノフェン／hydrocodone、エシタロプラム、アセトアミノフェン／オキシコドン、bupropion、フェンタニル、トラゾドン、アルプラゾラム、ピロキシカム、アザチオプリン、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 2 月 25 日、プラセボの 12 回目の投与から 26 日後に、被験者は胸痛、重度の頭痛、顕著な平衡障害、歩行不安定のために ER を受診した。被験者は、認知機能及び身体機能がここ数週間進行性に悪化していると報告した。腰椎穿刺による脳脊髄液から、診断は下せなかった。頭部 CT スキャンで、およそ 1 年前から重大な変化は認められなかった。2008 年 2 月 26 日、被験者はループス脳炎（ループス再燃）を伴う SLE 増悪の診断で入院した。メチルプレドニゾロンの静脈内投与とスマトリプタンによる治療が行われた。口腔カンジダ症に対してナスタチンも投与された。1 日以内に認知機能は改善し始め、2008 年 2 月 28 日に安定状態で退院した。2008 年 3 月 4 日、アザチオプリンの用量が増量され、prednisone¹と経口メチルプレドニゾロンが開始された。ループス脳炎は 2008 年 2 月 28 日までに改善した。プラセボに対する処置は取られなかった。治験責任医師は、ループス脳炎（重度）はプラセボと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US055-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01721
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胆嚢炎（胆嚢炎）、胆石症（胆石症）、術後貧血（術後貧血）

62 歳の白人女性被験者（US055-011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 5 月 28 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 10 月 15 日で、合計 18 回の投与を受けた。病歴には、甲状腺機能低下症、交通事故、肥満、滑液包炎、基底細胞癌/皮膚切除、深部静脈血栓症、帝王切開（2 回）、子宮摘出、腸管吻合、卵巣摘除、形成手術（顔面）、腹痛（2005 年より）、双極性障害、及び虫垂切除が含まれていた。合併症には、回転性めまい、自己免疫性甲状腺炎、羞明、胃食道逆流性疾患、ここ数ヵ月/数年続いている悪心及び嘔吐¹、気管支炎、変形性関節症、骨粗鬆症、腰髄神経根障害、パーキンソン病、不安、うつ病、幻聴、腎不全、及びアレルギー性鼻炎が含まれていた。併用薬には、レボチロキシン、結合型エストロゲン、メトクロプロミド、モルヒネ、ziprasidone、docusate、ラクツロース、プロプラノロール、トリヘキシフェニジル、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド、meclizine、プロメタジン、セチリジン、ジアゼパム、pentoxifylline、アザチオプリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/コデイン、及びイバンロン酸が含まれていた。

2008 年 5 月 30 日、胆石症と診断された（超音波検査結果については報告されていない）。被験者は、本治験参加前から腹痛、悪心、嘔吐のため何回も救急医療室を受診していた。2008 年 12 月 22 日、ketorolac、カリウム、及びプロクロルペラジンによる治療を受けた。2009 年初頭（日付不明）、被験者は待機胆嚢切除を受けるかどうかについて一般外科医を受診した。プラセボの 11 回目投与から 15 日後の 2009 年 3 月 19 日に、悪心及び嘔吐を伴う腹痛が再発した。腹痛は、経口鎮痛薬では治まらなかった。2009 年 3 月 22 日、救急医療室を受診し、「腹痛、胆石症の疑い」との診断にて入院した。同日の臨床検査では、WBC 7.8、ヘモグロビン（Hb）11、ヘマトクリット（Hct）35、アルカリホスファターゼ（ALP）97、AST 28、ALT 28 であった。同日、肝胆イミノ二酢酸（HIDA）スキャンが実施されたが、胆嚢を明確にとらえることが出来なかった。腹部超音波検査では、総胆管が 8 mm と異常が認められた。2009 年 3 月 23 日、肝胆スキャンで胆嚢炎が認められた。日付不明、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）では十二指腸炎及びびらん性食道炎が認められた。2009 年 3 月 26 日、画像検査（詳細不明）にてクローン病及び十二指腸炎と診断された。入院中の治療薬には、メトクロプロミド静注、パントプラゾール、及びアズトレオナムが含まれていた。2009 年 3 月 26 日、症状に対する治療は継続されていたが、被験者は退院した。外来での上部消化管検査が予定され、胆嚢切除が計画された（上部消化管検査の結果については未入手）。治験責任医師による最終診断及び腹痛の原因は、胆嚢炎であった。2009 年 4 月 28 日、被験者は、治験スケジュールに沿って Day 336 の受診を終え、プラセボの投与を受けた。

プラセボの15回目投与から14日後の2009年5月12日、継続する悪心及び嘔吐を伴う主に心窩部中心あたりの腹部全体の痙攣性腹痛が発現した。同日、被験者は、全身性疼痛、脱力、及び疲労の急な発現を訴えて、救急医療室を受診した。脱水も呈していた。悪寒戦慄、発熱、下痢、吐血、或いはメレナはなかった。到着時のバイタルサインは、体温 35.5 度、脈拍 104 bpm、呼吸数 20 回/分、血圧 130/90 mmHg、及び酸素飽和度 94%（室内気）であった。身体検査では、反跳及び防御を伴わない軽度の心窩部中心部の圧痛を認めた。肝腫大や右上腹部圧痛は認められなかった。その他、腹部は軟であり、活動性の腸音が認められた。水分補給状態不要も認められた。臨床検査では、WBC $12.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb 10 g/dL、Hct 30%、ナトリウム 140 mmol/L、カリウム 2.8 mmol/L、クロール 104 mmol/L、二酸化炭素 15 mEq/L、グルコース 128 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）53 mg/dL、クレアチニン 2.8、総蛋白質 8.9 g/dL、グロブリン 4.9 g/dL であった。リパーゼ 391 U/L を除いて肝酵素値は正常範囲内であった。尿検査では、蛋白 2+、少量の白血球エステラーゼ、WBC 5~9 個、細菌 2+ であった（尿培養検査では異常なし）。軽度の白血球増加症、及び腎機能不全及び代謝性アシドーシスを伴う腎前性高窒素血症と診断された。救急医療室での治療には、生理食塩水静注、オンダンセトロン、ketorolac、hydromorphone、及びプロクロルペラジンが含まれていた。低カリウム血症¹及び低マグネシウム血症に対しては電解質補給が実施された。同日、被験者は入院した。超音波検査及びHIDA スキャンでは、胆嚢炎を伴う胆石症であることが分かった。アザチオプリン¹は、上部消化管検査が延期されたため、中止されていた。内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）では、既存の胆道拡張が認められたが、結石は認められなかった。便検査が何度も実施されたが、潜血は検出されなかった。その後、被験者は外科医を受診し、腹腔鏡下胆嚢摘出術（実施日不明）が実施された。合併症は発現しなかった。2009年5月13日の臨床検査にて、WBC $5.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb 7.8 g/dL、Hct 23.9%と術後貧血が発現した。Hb 及び Hct の再検査値は、それぞれ、7.1 g/dL、21.6%であった。2009年5月14日、濃厚赤血球の輸血が実施された。便潜血は認められなかった。同日の輸血後のHbは10.6 g/dL、Hctは31.2%であった。この日までに、胆石症は回復したとみなされた。2009年5月17日、臨床検査で肝機能検査値がAST 531 IU/L、ALT 168 IU/L、ALP 504 IU/L¹と上昇が認められた。この日までに、術後貧血は回復したとみなされた。2009年5月20日までに、AST 43 IU/L、ALT 83 IU/L、ALP 268 IU/Lと低下した。治験責任医師は、肝機能値上昇の原因は不明であると報告した。同日、被験者は安定した状態で退院した。2009年6月1日までに、胆嚢炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、胆石症（重度）とプラセボとは関連ないが、原因は不明であると述べた。また、胆嚢炎（重度）とプラセボとは関連ないが、胆石症によるものである可能性が高いと述べた。術後貧血（中等度）はプラセボと関連なく、外科手術によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である急性膵炎、急性腎不全、及び貧血を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01844 に記載されている。また、急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血を発現し、これについての詳細は、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01899 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、胆嚢炎、胆石症、及び術後貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01844
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性膵炎（急性膵炎）、急性腎不全（急性腎不全）、貧血（特定不能の貧血）

被験者（US055-011）は、2009年3月22日～2009年3月26日まで胆嚢炎にて入院し、2009年5月12日～2009年5月20日まで胆嚢炎及び胆石症にて再入院した。入院中、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、術後貧血に対して輸血を受けた（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01721 参照）。2005年から再発性腹痛が発現していた。これらの事象発現以降に追加された合併症には、尿路感染、関節痛、滑液包炎、筋骨格痛、頸部痛、四肢痛が含まれていた、併用薬には、ziprasidone、docusate、ラクツロース、アザチオプリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/コデイン、イバンドロン酸、レボチロキシシン、結合型エストロゲン、メトクロプロミド、モルヒネ、プロプラノロール、トリヘキシフェニジル、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド、メクリジン、プロメタジン、セチリジン、ジアゼパム、レボフロキサシン、及び pentoxifylline が含まれていた。

2009年7月23日、Day 420にて治験責任医師を受診した。被験者は腹痛については報告しなかった。プラセボの16回目投与から3日後の2009年7月26日、被験者は、約1週間続いた腹痛を訴えて、救急車で救急医療室（ER）に搬送された。腹痛は、焼けるような絞られるような痛みで、主に心窩部にあり、背部へ放散していた。痛みスケールで7～8/10と評価された。被験者によると、この症状は、ホットドッグを食べた後から発現したとのことであった。良くも悪くもなるような因子はなかった。発熱、嘔吐、下痢、吐血、直腸からの鮮血出血やメレナはなかった。被験者は、食事摂取量が減っており、食欲不振、脱力感、ここ数週間で約5ポンドの体重減少があった事も報告した。ER到着時のバイタルサインは、体温約36.4度、脈拍72 bpm、呼吸数14回/分、血圧135/81 mmHg、酸素飽和度97%（室内気）であった。腹部の身体検査では、手術創の良好な治癒、心窩部の軽度から中等度の圧痛（拍動性腫瘍なし）が認められたが、反跳や防御はなく、マーフィー徴候やマックバーニー徴候も認められなかった。同日の臨床検査結果は、ナトリウム142 mmol/L、カリウム2.7 mmol/L、クロール110 mmol/L、二酸化炭素9 mEq/L、血中尿素窒素（BUN）79 mg/dL、クレアチニン4.16 mg/dL、カルシウム7.6 mg/dL、総蛋白質8.3 g/dL、アルブミン3.9 g/dL、グロブリン4.4 g/dL、アルブミン/グロブリン比0.9、トロポニンI 0.400 ng/dL、及びリパーゼ844 U/Lであった。肝酵素及びクレアチンキナーゼは正常範囲内であった。完血算は、白血球（WBC） $10.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球（RBC） $2.02 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン（Hb）6.8 g/dL、ヘマトクリット（Hct）20.2%であった。心電図（ECG）では、正常律動が認められ、ST変化はなかった。胸部X線画像では、急性期の心肺疾患は認められなかった。造影剤未使用の腹部CTスキャンでは、腹部動脈瘤のエビデンスはなく、遊離ガスもなかったが、両腎に小さな石灰化が認められた。左腎に小さな腎嚢胞と思われるものも認められ、糞便滞留も認められた。ERでの治療には、パントプラゾール、オンダンセトロン、モルヒネ、及びカリウム投与が含まれていた。さらに、エノキサパリン及びレボフロキサシンの投与も開始された。

被験者は、急性膵炎、貧血（原因不明）、及び急性腎不全との診断で、集中治療室（ICU）に入院した。膵炎の原因となった薬剤である可能性があったため、ヒドロクロロチアジド、及びアザチオプリンの投与は中止された。支持療法には、静注輸液、腸管安静、及び悪心に対する制吐剤の開始が含まれていた。さらにビタミン D の投与を受け、貧血に対して 2 単位の濃厚赤血球の輸血が実施された。2009 年 7 月 27 日、大腿部にライン確保が実施された。同日の臨床検査では、リパーゼ 1593 U/L、アニオンギャップ 25、コレステロール 225 mg/dL、トリグリセリド 359 mg/dL、高比重リポ蛋白質（HDL）コレステロール 38 mg/dL、乳酸 0.5 mEq/L であった。血液ガスでは、pH 7.11、pCO₂ 22 mmHg、pO₂ 123 mmHg、HCO₃⁻ 7 mmol/L、塩基欠乏 20.8 mmol/L、総二酸化炭素（CO₂）8 mmol/L であった。浸透圧ギャップはなかった。アセトアミノフェン及びサリチル酸塩濃度は正常範囲内であった。フェリチンは 217.1 ng/mL、鉄 162 µg/dL（飽和度 63%）、ビタミン B12 及び葉酸も正常範囲内であった。甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 12.52 mIU/mL に上昇していたが、T4 は正常であった。血沈は 80 mm/h であり、赤血球数は 3.5%、補体 C3 及び C4 は正常範囲内であった。尿検査では、蛋白 1+、潜血あり、中等度の白血球エステラーゼ、WBC 50+、RBC 2~4、細菌 3+であった。尿検体で培養も実施された。同日の腹部超音波検査では、異常所見はなかった。被験者は、腎臓専門医の診察を受け、急性腎不全は腎前性高窒素血症によるものである可能性が高いと考えられた。

慢性非ギャップ性代謝性アシドーシスを呈しており、下痢によるものである可能性が高かった。アシドーシスは、腎不全に続発して増悪した。静注輸液を重炭酸入りのものに変更するように勧められた。2009 年 7 月 28 日、リパーゼは 288 U/L であった。被験者の状態は良好であり、ICU 入院から数日後、一般床へ移送となった。クレアチニンは支持療法により軽快した。膵炎に対する調査では、決定的な原因はわからずじまいであった。2009 年 7 月 29 日、リパーゼはさらに減少し、198 U/L となった。同日の尿培養検査では、大量の大腸菌（100,000 Col/mL）が検出された。入院期間を通して、被験者の状態は改善され、食事摂取もできるようになってきた。腹痛はもう発現していなかった。2009 年 7 月 30 日、臨床検査で Hb 9.2g/dL、Hct 27.5%、WBC 5.9 x10³/µL、クレアチニン 1.97 mg/dL、アルブミン 3.1 g/dL、カリウム 4.0 mmol/L、CO₂ 24 mEq/L であった。同日、被験者は退院した。退院時、急性腎不全、急性膵炎、及び貧血は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、急性膵炎（重度）、貧血（中等度）、及び急性腎不全（中等度）とプラセボとは関連なしと述べた。また、急性腎不全及び貧血の原因は不明であるが、急性膵炎は併用薬ではなく、SLE によって発現した可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01899 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性膵炎、急性腎不全、及び貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01899
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性腎不全（急性腎不全）、代謝性アシドーシス（代謝性アシドーシス）、貧血（貧血増悪）

被験者（US055-011）は、2009年3月22日～2009年3月26日まで胆嚢炎にて入院し、2009年5月12日～2009年5月20日まで胆嚢炎及び胆石症にて再入院した。入院中、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、術後貧血に対して輸血を受けた（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01721 参照）。2009年5月のクレアチニンは1.5であった。その後、2009年7月26日～2009年7月30日まで急性膵炎、急性腎不全、及び貧血のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01844 参照）。直近の重篤な有害事象の発現以降に追加された病歴には、転倒2回（2009年8月24日及び2009年11月8日）が含まれていた。合併症に、下痢、関節脱臼、ビタミンD欠乏、及び平衡障害が追加された。病院記録には、甲状腺機能低下症を伴う橋本病（甲状腺炎）、統合失調感情障害、双極性障害、低カリウム血症、及び下痢に続発する低マグネシウム血症が含まれていた。明らかな蛋白尿¹が数年来続いており、これは腎機能不全の一症状であるとみなされていたが、腎生検は実施されていなかった。併用薬には、ziprasidone、docusate、ラクツロース、イブプロフェン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/コデイン、イバンドロン酸、レボチロキシシン、結合型エストロゲン、メトクロプロミド、モルヒネ、プロプラノロール、トリヘキシフェニジル、エソメプラゾール、ヒドロクロチアジド、メクリジン、プロメタジン、セチリジン、ジアゼパム、ビタミンD、カリウム、及びpentoxifyllineが含まれていた。

2009年7月26日～2009年7月30日まで急性腎不全、急性膵炎、及び貧血にて入院中（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01844）、血中尿素窒素（BUN）は最高値82、クレアチニンは最高値4.16 mg/dLであった。また、血清重炭酸7 mmol/L 及びアニオンギャップ25を伴う重大なアシドーシスを呈していた。当時、被験者はアザチオプリンを服用していたが、2009年7月27日に中止となった。急速輸液にて腎機能は改善され、退院時の血清クレアチニン値は1.97 mg/dLになっていた。

2009年8月半ばまで、被験者の状態は良好であったが、その時からとても疲れているように感じ始め、特に労作時に疲労が増大すると訴えた。被験者によれば、息切れがするため頻回に立ち止まって休まなければならなかったとのことであった。いつもの症状を超えるような関節痛及び関節腫脹の増悪はなかった。慢性下痢が増悪した。2009年8月24日、臨床検査で、クレアチニン値が3.49、血清重炭酸が11であることが分かった。被験者は、飲水量を増やし、1日に3本の水を飲むようになっていた。悪心や背部に放散する左側腹部痛を訴えた。食欲や味覚の低下もあり、これにより経口摂取が減少した。被験者は、尿排出量は正常で、排尿困難や血尿はなかったと報告した。被験者の腎機能は、当時、比較的安定しているとみなされていた。

プラセボの17回目投与から14日後の2009年9月9日、BUN 66 mg/dL、クレアチニン 5.45 mg/Lと腎機能増悪が認められた。2009年9月10日、被験者はクリニックを受診し、迅速に増悪していく腎機能のため、入院したほうがいいと言われた。2009年9月14日、急性腎不全のため、被験者はクリニックから病院へ紹介されて入院した。入院時、身体検査では、血圧 144/76 mmHg、脈拍 74 bpm、呼吸数 18 回/分、及び酸素飽和度 100%（室内気）であった。急性窮迫や浮腫、ばち状指やチアノーゼは認められなかった。入院時の尿検査では、pH 5.5、比重 1.010、蛋白 1+、細菌 1+、潜血が認められたが、尿顕微鏡検査では細胞は1つも認められなかった。非常に稀だが、尿中に好酸球が認められた。無作為尿中ナトリウムは 54 mmol/L、クレアチニンは 39mg/dL であった。同日、造影剤未使用の腹部及び骨盤部 CT スキャンにて、肝、脾、膵、及び副腎には特筆すべき所見は認められなかったが、胆嚢が見えず、右腎下極内に約 2 mm 大の2つの小さな石灰化物が認められたが、水腎症は認められなかった。また、左腎下極から上方へ 1 cm 大の液体減衰病変（fluid attenuation lesion）があり、小さな嚢胞を示していた。左腎に石灰化物があったが、前回の検査から有意な変化はなかった。2009年9月15日の臨床検査では、BUN 71 mg/dL、クレアチニン 5.25 mg/dL、重炭酸 9 mEq/L、カリウム 2.7 mmol/L、クロール 116 mmol/L、総蛋白質 6.9 g/dL、アルブミン 3.3 g/dL、及びアルブミン/グロブリン比 0.9 であった。肝機能検査値は正常範囲内であったが、リパーゼがやや上昇していた（341 U/L）。全血算では、ヘモグロビン（Hb） 5.8 g/dL、ヘマトクリット（Hct） 16.9%、赤血球分布幅（RDW） 19.1%、赤血球（RBC） $1.80 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 、白血球（WBC） $8.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、及び血小板 $227 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった。24時間蓄尿では、蛋白質が 1.066 g 認められた。同日、腎臓専門医の診察が実施された。検査にて、左上腹部及び側腹部にいくらかの自発的防御を伴う圧痛がいくらかあった。腹部は軟で、正常な活動性腸音が聴取された。蛋白尿を伴った直近の腎機能増悪は、事実上前腎性である可能性があったため、積極的な水分補給が計画された。ループス関連糸球体腎炎のようなその他の原因も考えられた。代謝性アシドーシスは、アニオンギャップ及び非アニオンギャップの混合型で、腎不全による慢性アシドーシスの増悪である可能性が高いと考えられた。貧血増悪は、重度で症候性であったため、濃厚赤血球3単位の輸血を受けた。また、輸液も開始された。ループス腎炎の可能性があったため、prednisone も投与された。同日の精査にて、補体 C3 が 91.0 mg/dL、補体 C4 が 16.6 mg/dL、抗 ds-DNA は 2 IU/L であった。便潜血テストは陰性であった。リバーサ T3 は 222 pg/mL であった。ハプトグロブリンは 198.0 mg/dL であった。2009年9月16日、血液ガスにて、pH 7.31、PCO₂ 20 mmHg、PO₂ 108 mmHg、HCO₃ 10 mmol/L、塩基欠乏 13.8 mmol/L、酸素飽和度 98%、及び総 CO₂ 11 mmol/L であった。電解質補充により、カリウム値が 4.3 mmol/L に上昇した。臨床検査では、クレアチニン 4.45 mg/dL、BUN 72 mg/dL、クロール 115 mmol/L、CO₂<10 mEq/L、カルシウム 7.5mg/dL、マグネシウム<1.0 mg/dL、及びリン 5.3 mg/dL であった。Hb は 10.9 g/dL に、Hct は 30.6% になっていた。インタクト副甲状腺ホルモン（PTH）は 7.66 pg/mL、PTH に対するカルシウムは 7.0 mg/dL であった。同日の腎超音波検査では、両腎ともにあまりよく映らなかった。右腎は 80 mm × 40 mm × 48 mm、左腎は 85 mm × 40 mm × 47 mm であった。2009年9月17日、糸球体ろ過量（GFR）は 16（黒人—アフリカ系アメリカ人ではない）であった。尿培養検査では、わずかに乳酸菌が検出された（15,000 col/mL）。同日、超音波ガイド下で腎生

検が実施され、シュウ酸を含む中等度の慢性尿細管間質性瘢痕が認められ、これは、胃腸バイパスによる損傷（後にシュウ酸沈着となった）と一致していた。急性腎尿細管壊死及び動脈性/細動脈性腎硬化症も認められた。ループス腎炎のエビデンスはなかった。腎臓専門医の受診にて、直近の C3、C4、及び抗 ds-DNA が陰性であることからこのことが確認された。Prednisone は直ちに中止された。施術後、左腎下極周辺に少量の末梢性液体貯留が認められたが、安定していた。被験者には自覚症状はなかった。クレアチニン入院から下降した。2009 年 9 月 19 日の臨床検査では、ナトリウム 137 mmol/L、カリウム 4.2 mmol/L、クロール 105 mmol/L、CO₂ 21 mEq/L、グルコース 122 mg/dL、BUN 51 mg/dL、クレアチニン 2.52 mmol/L、カルシウム 7.2 mg/dL、イオン化カルシウム 1.0 mmol/L、リン 3.2 mg/dL、及びマグネシウム 2.5 mg/dL であった。同日の血液検査では、WBC $9.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC $2.58 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 8.0 g/dL、Hct 24.4%、及び血小板数 $194 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。同日、濃厚赤血球 1 単位の輸血が実施された。自覚症状はなく、不快感や息切れなく歩行可能となった。2009 年 9 月 20 日、被験者は退院した。退院時診断は、急性腎尿細管壊死及びシュウ酸結石による急性腎不全であった。同日、急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血は回復した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、急性腎不全（重度）及び代謝性アシドーシス（重度）とプラセボとは関連なく、急性腎不全は急性腎細尿管壊死及びシュウ酸結石、代謝性アシドーシスは、慢性下痢と関連している可能性が高いと述べた。また、貧血（重度）は、プラセボとは関連なく、慢性疾患の貧血と関連している可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US058-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01235
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	器質化肺炎 [器質化肺炎 (BOOP)]

61 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者（US058-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 5 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 3 月 23 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、心房細動、高血圧、食道狭窄/食道拡張術、上腕骨骨折、頸腕症候群、皮膚潰瘍、及び脊椎椎弓切除が含まれていた。合併症には、鉄欠乏性貧血、白内障、胃食道逆流性疾患、異常な体重減少、高脂血症、骨粗鬆症、強皮症、副腎腺腫、緊張性膀胱、不眠症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、アセチルサリチル酸、ミコフェノール酸、硫酸鉄、エスゾピクロン、エソメプラゾール、ヒドロキシクロロキン、ジルチアゼム、フロセミド、ベナゼプリル、オキシブチニン、プラバスタン、prednisone、ラニチジン、スピロノラクトン、メトクロプロミド、アセトアミノフェン、イバンドロン酸、及びイルベサルタンが含まれていた。

プラセボの 8 回目投与から 26 日後の 2008 年 5 月 20 日、Week 28 のプラセボ投与を受けた。この日、被験者は、労作時呼吸困難があった事を報告した。2008 年 5 月 12 日から重度の呼吸困難が続いていた。パルスオキシメトリーは 100%（室内気）であった。心電図（ECG）では、異常な P 軸、異所性心房律動疑い、左軸偏位、及び中隔心筋梗塞（時期不明）が認められた。胸部 X 線検査では、原因不明だが、境界不明瞭な結節性の不透明部が肺右上葉に認められた。心陰影の拡大も認められた。臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）8.4 g/dL、ヘマトクリット（Hct）25.9%、WBC 5.0 GI/L、好中球 83.6%であった。プラセボは問題なく投与された。心エコーでは、左室の大きさや機能は正常であったが、軽度の大動脈弁閉鎖不全症、僧房弁逆流、及び三尖弁逆流が認められた。前回の心エコーと比べて本質的な変化はなく、呼吸困難の原因となるような変化もなかった。プラセボの投与は継続した。2008 年 5 月 22 日、被験者は、心臓専門医のフォローを受けた。被験者は、ここ 2 週間労作時呼吸困難があり、安静にして深呼吸をしなければならないような気分に時々なると報告した。軽度の嚥下障害もあったが、これはいつもよりは悪くなかった。熱はなく、損傷もなかった。血圧は、142/90mmHg、脈拍 80 bpm で整、呼吸数は 16 回/分であった。身体検査では、両肺基底部に捻髪音を認めた。心臓検査では、脈拍は整であるが、しばしば異所性であることが分かった。ECG では、正常洞調律が認められたが、心房で 7 ビートのショートラン、及び R 波上昇不良が認められた。同日の臨床検査では、B 型ナトリウム利尿ペプチド 37.5 pg/mL、ハプトグロブリン 303.0 mg/L であった。2008 年 5 月 27 日、胸部 CT で末梢肺胞の不透明部、及び末梢部の蜂窩様変化が認められた。所見は、通常の間質性肺炎と特発性器質化肺炎の混合型のように思われた。また、肺上部の所々にスリガラス状陰影も認められた。肺水腫も認められた。

2008 年 6 月 6 日、心臓専門医の診察があり、被験者は、呼吸困難はややましになったが、運動時には発現すると報告した。また、食欲不振があるとも報告した。身体検査では、心拍は整であるが、しばしば異所性であった。肺基底部捻髪音も認められた。四肢に浮腫はなかった。前週に実施されたホルターモニターでは、時折の異所性拍動を伴う心房のショートランが認められたが、この時には治療を要するものではなかった。2008 年 6 月 12 日、被験者は、呼吸器科医の受診を受けた。被験者は、胸痛や喘鳴はないが、呼吸困難やごく軽微な咳嗽があると報告し、これまでに呼吸困難の病歴はないと述べた。身体検査で、呼吸の途中から最後にかけて、両肺基底部後部にベルクロラ音が認められた。肺機能検査が実施されたが、前回の肺機能検査と比べて、肺活量測定に重大な変化はなかったが、拡散容量が 10~12 から 6.6 に減少していた。6 分間歩行テストでは、運動制限なく、100%の酸素飽和度を維持し、運動に対する血液動態反応も良好であった。自覚的運動強度指数は 4/10 であった。呼吸器科医は、胸部 CT スキャン画像を再評価したが、2005 年のものと比べて改善していた。便検査が 3 回実施されたが、いずれも潜血陽性であったことが分かった。被験者は鉄剤を服用中であった。著しい拡散容量の減少と Hb の著しい減少が一致して発現していたため、貧血が、呼吸困難の原因である可能性が最も高いと考えられた。

呼吸困難に対する心的原因は本質的に除外され、明らかな肺的原因もなかった。特発性器質化肺炎（BOOP）の進行は経過観察となったが、治療は実施されなかった。2008 年 6 月 20 日、経過観察中、臨床検査で、カリウムが 7.2 mmol/L と極度に上昇したことが分かった。再検査でカリウム値は 6.1 mmol/L であり、被験者は救急医療室へ行くように指示された。救急医療室での臨床経過は報告されていない。被験者は、救急医療室を退室し、ポリスチレンナトリウム 4 本を服用し、ベナゼプリル及びイルベサルタンを中止するように指示された。2008 年 6 月 23 日、カリウムは 4.9 mmol/L と正常範囲内に戻った。血圧の緊密なモニタリング下で、ベナゼプリル¹は再開された。2008 年 7 月 10 日までに、器質化肺炎は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続された。治験責任医師は、器質化肺炎（中等度）とプラセボとは関係あるかもしれないが、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US061-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01352
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心筋梗塞（心筋梗塞）

39歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（US061-004）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を2007年7月9日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は2008年11月24日で、合計19回の投与を受けた。病歴には、大腸炎、出血性胃潰瘍、複雑部分発作、坐骨神経痛、骨痛（頸椎）、不安、胸水、及び心拡大が含まれていた。合併症には、心房細動、先天性鼻奇形、サラセミア、聴力障害、甲状腺機能低下症、甲状腺嚢腫、深径覚の変化、注視麻痺、胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（ナプロキセン、クロルゾキサゾン、ペニシリン、サルファ剤、及びオキシコドンに対するアレルギー）、季節性アレルギー、高コレステロール血症、2型糖尿病、線維筋痛、椎間板変性症。変形性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、認知障害、記憶障害、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、振戦、うつ病、尿失禁、喘息、高血圧、及び表在性血栓性静脈炎が含まれていた。併用薬には、ジゴキシン、ヒドロクロチアジド/トリウムテレン、及びprednisoneが含まれていた。

プラセボの15回目投与から27日後の2008年7月28日に、重度の胸痛が発現した。2008年7月29日、症状が発現し始めてから16時間後、集中治療室（ICU）に入院した。心電図にて下壁心筋梗塞が疑われた。房室ブロックも認められた。同日、選択的冠動脈血管造影及び左室造影が緊急に実施され、自発的解離の結果、右冠動脈の100%閉塞を起こし、下壁運動低下を伴い、駆出率が40～45%であることが分かった。肉眼的には大動脈解離は認められなかったが、大動脈病変の可能性を示唆する陰影が認められた。被験者の状態は臨床的に安定しているように見えたが、大動脈解離の可能性を否定するために、迅速CTスキャンの実施が示唆された。病院での経過及び処置薬については報告されていない。入院中、ペースメーカーが装着された。2008年8月4日、被験者は退院し、この時点で心筋梗塞は回復したが後遺症ありとみなされた。2008年9月5日、単一光子放射断層撮影（SPECT）による心筋血流スキャンでは、正常な運動量が認められたが、灌流画像検査では、異常所見が認められた。下壁及び下中隔基底部に及ぶ中等度の大きさの可逆的欠損が部分的に認められ、それは、わずかに梗塞/虚血所見を伴う陳旧性心筋梗塞を示唆していた。概ね、収縮機能は正常であり、駆出率は66%であった。下壁に重度の運動低下が認められた。プラセボの投与は、本事象のため休止され、2008年9月15日（Day 420）に再開された。治験責任医師は、心筋梗塞（生命を脅かすもの）とプラセボとは多分関連なく、既存のSLEによるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US062-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01546
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

65 歳の白人女性被験者（US062-008）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 17 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 4 月 16 日で、合計 14 回の投与を受けた。プラセボの投与は、患者の希望（州外へ引っ越し）により 2009 年 5 月 28 日に中止された。病歴には、下痢、胆石症、皮膚スποロトリコーシス（手指）、ブドウ球菌感染（腰部）、ブドウ球菌皮膚感染（左臀部）、下肢骨折、バニオン/バニオン手術、乳房の良性新生物、手根管症候群/除圧、及び閉経が含まれていた。合併症には、耳鳴、甲状腺機能低下症、消化不夜、慢性副鼻腔炎、尿路感染症、変形性関節症、骨減少症、錯感覚、不眠症、毛細血管拡張症、高血圧、高コレステロール血症、静脈瘤、及び胃食道逆流性疾患が含まれていた。併用薬には、カルシウム、ビタミン E、マルチビタミン、アミトリプチリン、グルコサミン、ジクロフェナク、ニフェジピン、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、レボチロキシン、アセチルサリチル酸、メトプロロール、及びヒドロクロチアジド（HCTZ）が含まれていた。

プラセボの 8 回目投与から 31 日後の 2008 年 11 月 1 日に、被験者は、重度の胸痛、頭痛、及び腹痛を訴えて、救急医療室を受診し、入院した。2008 年 11 月 2 日、被験者は、正式な退院ではなく、医師の言うことを聞かず、署名をして出て行った。治療、検査結果、及び臨床経過等の情報は未入手である。治験責任医師によれば、胸痛は非心臓性であった。この日までに、非心臓性胸痛は回復したとみなされた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）とプラセボとは多分関連なく、胃食道関連によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US062-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01998
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

54 歳の白人女性被験者（US062-011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 8 月 14 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2010 年 1 月 06 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、慢性副鼻腔炎、ウイルス性上気道感染、手骨折、リウマチ熱、乳房の良性新生物/乳房腫瘍摘除、月経過多、鼻茸/鼻ポリープ切除、アデノイド切除、心臓アブレーション、子宮摘出、扁桃摘出、及びほてりが含まれていた。合併症には、喘息、不整脈（房室の上室性頻脈）、霧視、悪寒、胸椎骨折、関節拘縮、変形性関節症、骨粗鬆症、脂漏性角化症、錯乱状態、排尿困難、酸逆流性疾患¹、及び頻尿が含まれていた。2008 年 6 月に実施された心電図（ECG）では、左室駆出率は約 60%で、僧帽弁逸脱が認められたが、心室の大きさは正常であった。併用薬には、メトトレキセート、リセドロン酸、ヒドロキシクロロキン、葉酸、レフルノミド、ランソプラゾール、マルチビタミン、カルシウム、ビタミン D、ビタミン C、ビタミン B 複合体、アセトアミノフェン及びセフジニルが含まれていた。

プラセボの 19 回目投与から 18 日後の 2010 年 1 月 24 日に、被験者は、胸骨左縁遠位に重度の灼熱痛で目が覚めた。それは、10:00 頃から始まり、救急医療室（ER）を受診した 17:00 頃まで 7～8 時間続いた。被験者によれば、その不快感は、断続的で、横になると増悪したが、息を吸うときと吐く時とでの違いはなかった。それに関連する悪心、嘔吐、頭部ふらつき感、浮動性めまい、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、動悸、下肢浮腫、及び失神はなかった。検査では、脈拍 80 bpm、呼吸数 18 回/分、血圧 130/71 mmHg、酸素飽和度 99%

（室内気）であった。身体検査では特筆すべき所見は認められなかった。臨床検査では、白血球数（WBC） $5.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン（Hb）11.4 g/dL（正常範囲：11.5～15.5 g/dL）、ヘマトクリット（Hct）33.7%（正常範囲：34.8～45.6%）、カリウム 3.2 mmol/L（正常範囲：3.5～5.1 mmol/L）、及びグルコース 119 mg/dL（正常範囲：70～110 mg/dL）であった。肝腎機能検査は正常であった。当初の心酵素値にも異常はなかった。ポータブル X 線検査でも心肺に異常は認められなかった。ECG では、脈拍 69 bpm の洞性不整脈及び非特異的な ST 接合部下降が認められた。その後、精査のため遠隔測定フロアに入院し、低下カリウム血症に対して、経口カリウム補給が実施された。2010 年 1 月 25 日、胸骨下の灼熱感の症状が自然に回復したと報告された。心酵素には依然として異常は認められなかった。脂質プロファイルは、コレステロール、トリグリセリド、は正常で、低比重リポ蛋白は低下していた。高比重リポ蛋白（HDL）は、わずかに低下し、34 mg/dL であった（正常範囲：40～85 mg/dL）。ECG が再度実施され、急性な ST-T の変化は認められなかったが、QT 間隔延長（QT 452 msec、QTc 498 msec）が認められた。また、軽度の求心性左室肥大、左室駆出率 65%、右室自由壁肥大、軽度の左房腔拡張、重大な狭窄は伴わないリウマチ性僧房弁疾患を示唆する僧房弁肥厚、大動脈弁/三尖弁正常、僧房弁逆流痕及び軽度の三尖弁逆流が認められた。心膜炎を示唆するような明らかな心嚢液貯留はなかった。被験者は、心臓専門医

を受診したが、心臓専門医は、被験者の症状は、狭心症というよりは、胃腸に起因しているのではないかと疑った。心酵素検査は3回実施されたが、いずれも異常はなく、急性冠動脈症候群は否定された。外来での運動負荷テストを受けるように勧められた。ランソプラゾールを続けることとなった。同日、被験者は退院し、非心臓性胸痛は回復したとみなされた。2010年2月17日、被験者は、核医学的心筋血流スキャン/負荷心検査を受けたが、ストレス誘因性虚血のエビデンスは認められなかった。駆出率は、57%と正常範囲内であった。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）とプラセボとは多分関連なく、胃腸疾患によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US064-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01085
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）

37歳の白人女性被験者（US064-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を2008年2月19日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は2008年3月8日で、合計2回の投与を受けた。プラセボ投与は、被験者が追跡不能であると判断された2008年5月8日に中止された。病歴は報告されていない。合併症には、甲状腺腫、胃食道逆流疾患、うつ病、不眠症、及び高血圧が含まれていた。被験者は過去6年間、喫煙（1/2 パック/日）していた。併用薬には、prednisone、メトトレキセート、葉酸、アルプラゾラム、リシノプリル、デュロキセチン、cyclobenzaprine、アセトアミノフェン/オキシコドン、及びエソメプラゾールが含まれていた。

プラセボの2回目投与から14日後の2008年3月18日に、断続的な胸痛、食欲不振、胃痛、頭痛、及び筋肉痛が発現した。2008年3月21日、安静時に胸痛が発現し、それは、最もひどいときで痛みスケールで10/10であり、胸部の中心から顎及び両肘まで放散するような刺すような痛みであった。軽度の咳嗽及び全身性筋肉痛も発現していた。2008年3月22日、被験者は救急医療室を受診したが、同日の朝の起床時には胸痛は全くなかったと報告した。息切れ、悪心及び嘔吐はなかった。身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。体温は36度、血圧は137/101 mmHg、脈拍は128 bpm、呼吸数は20回/分、及び酸素飽和度は98%（室内気）であった。アセチルサリチル酸及びニトログリセリンが胸痛に対して投与された。同日の臨床検査では、トロポニン値の軽度上昇（0.77 ng.dL）が認められた。クレアチニンキナーゼは正常値、Dダイマー値は0.22 µg/mL未満であった。WBCは、 $11.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ と軽度上昇しており、好中球79.3%、リンパ球14.7%であった。ヘモグロビン（Hb）は15.4 g/dL、ヘマトクリット（Hct）は44.4%、血小板数は $286 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ナトリウムは138 mmol/L、カリウムは3.3 mmol/L、クロールは103 mmol/L、二酸化炭素は26 mmol/L、BUNは10 mg/dL、クレアチニンは0.65mg/dL、及びグルコースは106 mg/dLであった。尿検査では、硝酸が検出され、微量の白血球エステラーゼ、WBC 4～5個、RBC 50個以上が認められ、月経が最近始まったことを示していた。心電図ではST波/T波異常は全く認められなかった。胸部X線画像では、石灰化した肉芽腫が認められたが、急性期の心肺疾患は認められなかった。被験者は、精査、治療、及び管理のため入院した。2008年3月23日、トロポニン値は、経時的に0.68 ng/dL、0.55 ng/dL、0.30 ng/dLであった。同日のアデノシン負荷心筋血流シンチグラフィでは、右室（RV）-左室（LV）（11時の方向）の軽度接合部アーチファクトが認められた。その他は、ストレスを伴ってはいたが、血流は正常であった。負荷後左室駆出率は62%、左室壁の運動や厚さは正常範囲内であった。薬物負荷心電図では、虚血は否定された。入院中、アセチルサリチル酸及びニトログリセリンに加えて、メトプロロール、エソメプラゾール、静注輸液、及びトラマドールの投与も受けた。また、大腸菌による尿路感染症に対して、セファレキシンの投与も受けた。2008年3月24日、トロポニン値は、0.31 ng/dLであった。胸痛は回復し、被験者は安定した状態で退院した。プラセボの

投与は継続した。治験責任医師は、非心臓性胸痛（重度）とプラセボとは関連なく、筋痙縮によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US065-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01583
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心房細動（心房細動）、心房細動（心房細動再発）

51 歳の白人女性被験者（US065-004）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 5 月 22 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 11 月 13 日で、合計 7 回の投与を受けた。2009 年 1 月 13 日、プラセボは、被験者の希望により中止された。病歴には、痔核、帯状疱疹、及び胆嚢切除が含まれていた。合併症には、大動脈狭窄、胃食道逆流性疾患、裂肛ヘルニア、血中コレステロール増加、骨粗鬆症、薬疹、及び閉経が含まれていた。併用薬には、オメプラゾール、ニフェジピン、エゼチミブ、及び prednisone が含まれていた。

2008 年 11 月 27 日頃、極度の疲労、浮動性めまい、悪心、及び動悸が発現し始めた。2008 年 12 月 1 日、約 38.3 度の発熱を呈した。プラセボの 7 回目投与から 21 日後の 2008 年 12 月 4 日に、被験者は、week28 にて受診し、その日、下痢が 4 回あった事を報告した。検査では、血圧 90/50 mmHg であり、心調律は不整であった。心電図（ECG）では、心室拍動数が 80～153 bpm と心房細動を認めた。さらに、非特異的 ST-T 波異常も認められた。同日、被験者は精査のため入院した。同日の臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）8.7、WBC 1.2、絶対リンパ球数 0.2 であった。同日の胸部 X 線検査では、肺は清明であり、胸水は認められなかった。血液培養検査では何も検出されなかった。心エコーでは胸水は否定された。治療として、最初は水分補給及び輸血が実施された。2008 年 12 月 5 日に ECG が再度実施され、頻拍性の心房細動が継続しており、非特異的な再分極異常が認められた。2008 年 12 月 6 日、心臓に対する処置を実施することなく、心房細動から洞調律へ移行した。ECG では、心拍数 74 bpm と正常な洞調律を認めた。心房細動は、回復したとみなされた。次の 2 日間でも心電図で正常な洞調律が認められた。2008 年 12 月 8 日の臨床検査で、Hb が 10.6、WBC が 1.5 に増加していることが分かった。ワーファリンが開始された。被験者は、安定した状態で退院した。

2008 年 12 月 19 日、心房細動が再発し、被験者は、再入院した。被験者は、極度の疲労、びまん性の関節痛、筋肉痛、及び胸膜性胸痛も訴えた。ECG では、頻拍性の心房細動が認められた。WBC は 2.3～3.3、肝機能検査値は上昇していた（結果未入手）。同日の胸部 X 線検査では、少量の右側胸水が認められた。限局的なコンソリデーションは認められなかった。同日の腹部及び骨盤部 CT スキャンでは、少量の右側胸水、腹部及び骨盤部のリンパ節症、及び骨盤部腹水痕（生理学的なものと思われる）が認められた。脾臓内末端に多数の楔形低吸収域が認められ、その中には限局的な高吸収域があるものもあり、これは陳旧性出血性梗塞と考えられた。造影剤の血管外漏出はなかった。軽度の両側水腎症も認められたが、これは尿管膨張によるものであると考えられた。心嚢膜貯留は認められなかった。ECG の報告書によれば、心房細動は 2008 年 12 月 24 日まで続いたが、非特異的な再分極異常はな

かった。ジルチアゼム及びジゴキシンにて対処され、これにより洞調律に戻った。2008 年 12 月 25 日、ECG にて拍動数 67 bpm の洞調律が認められた。入院中、被験者は、ループス再燃（臨床的心膜炎及びループス関連肝炎を含む）に対してメチルプレドニゾロンの静注投与を受けたが、これは治験責任医師により重篤な有害事象とはみなされなかった。2008 年 12 月 26 日、全ての症状及び臨床検査結果が改善したため、被験者は退院した。退院時処方薬には、ジルチアゼム、ジゴキシン、経口 prednisone（増量）、オメプラゾール、エゼチミブ、ビタミン D、ワーファリン、ゾルピデム、及びマルチビタミン/鉄が含まれていた。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、心房細動（中等度）及び心房細動再発（中等度）とプラセボとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

追加情報を入手し、心房細動再発は 2008 年 12 月 26 日に回復したとみなされた旨が医薬品安全性データベースに記録された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心房細動及び心房細動再発と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US069-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01508
投与群	プラセボ
延長試験の投与群	非該当
重篤な有害事象	膵炎（膵炎）

24 歳の白人女性被験者（US069-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 6 月 24 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 11 月 5 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、特発性血小板減少症、及び気管支炎が含まれていた。SLE 症状以外の合併症はなかった。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ランソプラゾール、アムロジピン、及びイブプロフェンが含まれていた。

プラセボの 6 回目投与から 11 日後の 2008 年 11 月 3 日に、重度の腹痛にて救急医療室を受診した。腹痛は、食べるごとに増悪した。悪心や嘔吐はなかった。身体検査では、発熱がなく、バイタルサインも安定していた。腹部は軟で、膨満はなかった。軽度の心窩部圧痛が認められた。腸音も認められた。臨床検査では、アミラーゼ 299 U/L、リパーゼ 1043 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）302 U/L、尿酸 2.2 mg/dL、AST 236 U/L、ALT 121 U/L、及びアルカリホスファターゼ（ALP）164 U/L であった。同日、膵炎を否定するために入院した。飲食制限が実施され、静注点滴及び鎮痛剤（詳細不明）が開始された。2008 年 11 月 4 日、臨床検査では、アミラーゼ 94 U/L、リパーゼ 84 U/L、AST 361 U/L、ALT 321 U/L、及び ALP 157 U/L であった。血清学的検査では、C 型肝炎は否定されたが、抗 A 型肝炎 IgG が陽性であった。食道胃十二指腸〔消化管〕内視鏡検査（EGD）は正常範囲内であり、超音波検査では胆石症が認められた。総胆管拡張はなかった。同日の腹部 CT では、膵炎のエビデンスはなかった。胆石は、水症性ではなかった。石灰化した胆石はなく、胆管や膵管の拡張もなかった。2008 年 11 月 7 日、臨床検査で、アミラーゼ 81 U/L、リパーゼ 30 U/L であった。症状は徐々に改善し、肝機能値も減少していった。胃腸専門科医の診察を受けたが、膵炎が胆石症によるものであるのか、薬剤性であるのかは不明であった。膵炎は、2008 年 11 月 6 日までに回復したとみなされた。同日、被験者は安定した状態で退院した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、膵炎（中等度）とプラセボとは関連ないが、膵炎の原因は不明であると述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である胆石症で入院した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01591 に記載されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US069-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01591
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胆石症（胆石）

2008 年 11 月 3 日、被験者（US069-002）は、膵炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01508 参照）。入院中、CT スキャンにて胆石が認められた。膵炎発現以降に追加された病歴は報告されていない。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ランソプラゾール、アムロジピン、及びイブプロフェンが含まれていた。

プラセボの 7 回目投与から 19 日後の 2008 年 12 月 9 日に、被験者は心窩部痛のため救急医療室を受診した。肝胆イミノ二酢酸（HIDA）スキャンでは、総胆管の全閉塞が認められた。被験者は入院した。同日の臨床検査では、WBC $5.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、顆粒球 89%であった。肝機能テストでは、総ビリルビン 1.9 mg/dL、直接ビリルビン 1.2 mg/dL、ALP 193 IU/L、AST 193 IU/L、及び ALT 614 U/L であった。内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）では、総胆管には結石は 1 つもなかったが、胆石は多数認められた。超音波検査でも胆石が認められ、シンチグラフィーでも放射性トレーサーが肝内に全て貯留し、胆道へ流れていく様子はなく、総胆管の全閉塞と見なされるパターンであった。2008 年 12 月 10 日の臨床検査では、総ビリルビン 0.5 mg/L、直接ビリルビン 0.2 mg/dL、ALP 150 U/L、AST 142 U/L、ALT 358 U/L、アミラーゼ 180U/L、及びリパーゼ 100U/L であった。同日、腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施され、合併症なく手術は成功した。食事は出来る限り普通食に近づけられていった。2008 年 12 月 11 日、ALP 138 U/L、AST 72 U/L、ALT 286 U/L であった。この日までに、胆石症は回復したとみなされ、被験者は退院した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、胆石症（重度）とプラセボとは関連ないが、胆石症の原因は不明であると述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US070-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01380
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腸閉塞（腸閉塞）、脱水（脱水）

42歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者（US070-005）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を2008年6月16日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は2008年12月5日で、合計6回の投与を受けた。プラセボは、薬効欠如のため、2008年12月30日に中止された。病歴には、回転性めまい、霧視、便秘、気管支炎、上気道感染、挫傷、手骨折、低カリウム血症、滑液包炎、甲状腺の良性新生物、乳腺線維腫、良性乳房腫瘍除去、卵巣嚢胞、血管浮腫、及び子宮摘出が含まれていた。合併症には、先天性股関節変形、胃食道逆流性疾患、疲労、季節性アレルギー、関節損傷、外骨腫、血中コレステロール増加、椎間関節症候群、椎間板変性症、シェーグレン症候群、頸腕症候群、神経周囲嚢胞、注意欠陥多動性障害、うつ病、不眠症、尿失禁、過敏性腸症候群、胃炎、及び咽喉刺激感が含まれていた。併用薬には、クロルジアゼポキシド/clidinium、dicloverine、pantoprazole、プロメタジン、prednisone、アミトリプチリン、フルコナゾール、ラクツロース、フロセミド、レボセチリジン、メトトレキサート、アンフェタミン、デュロキセチン、エピネフリン、エゼチミブ、葉酸、スマトリプタン、及びhydrocodone/イブプロフェンが含まれていた。

プラセボの2回目投与から17日後の2008年7月14日に、腹部膨満感、悪心、及び嘔吐が発現した。その時の腹部CTスキャンでは異常所見はなかった。プラセボの2回目投与から35日後の2008年8月1日、症状が悪化した。2008年8月4日、被験者は、重度の片頭痛、悪心、嘔吐及び脱水を訴えて、救急医療室を受診した。被験者は、鎮痛剤（詳細不明）の投与を受けて、帰宅した。2008年8月5日、被験者は、右上腹部痛の増悪、一日中続く嘔吐、及び脱水等の同じ症状にて、主治医を受診した。同日、被験者は入院した。被験者は、中等度のジストレス状態にあり、全体的な筋力低下、及び倦怠感を呈していた。腹部検査にて、腹部は軟だが右上腹部に圧痛あり、膨張はなく、正常な腸活動音が認められた。腫瘍は認められなかった。被験者は重度の脱水状態にあり、腸が詰まっているとのことであった。被験者によると、閉塞胃や感染はなかった。臨床検査では、WBC $6.69 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC $3.78 \text{ m}/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン（Hb）11.1 g/dL、ヘマトクリット（Hct）34.3%、及び血小板数 $225 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。2008年8月6日の造影剤使用下の腹部及び骨盤部CTでは、腸閉塞は認められず、中等度の量の便が結腸に溜まっていることが分かった。その他の所見は全て正常範囲内であった。処置として、浣腸3回、メトクロプロミド、ラクツロース、モルヒネ、脱水に対する輸液、及びアセトアミノフェン/hydrocodoneの投与が実施された。被験者によると、過去にも同様の状況があったとのことである。2008年8月8日までに腸閉塞及び脱水は、回復したとみなされ、同日、被験者は退院した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、腸閉塞（重度）及び脱水（重度）とプラセボとは関連なく、合併症（特定されず）によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腸閉塞及び脱水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US070-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01309
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心房細動（頻拍性心房細動）

42歳の白人女性被験者（US070-008）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を2008年7月9日から開始した。被験者はプラセボ群に割付けられた。最終投与日は2008年10月10日で、合計5回の投与を受けた。プラセボは、全身性掻痒症の有害事象により、2008年11月5日に中止された。病歴には、肺門/縦隔のリンパ節症、うっ血性心不全、僧帽弁閉鎖不全症、僧帽弁狭窄症、心筋梗塞、下痢、消化性潰瘍、胆嚢穿孔、肺炎、胸腔吸引、肺生検、バニオン（要手術）、線維筋痛、椎間板変性症、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、外科的脊椎固定、脊椎椎弓切除、変形性脊椎症、頰動脈疾患、頰腕症候群、腰髄神経根障害、末梢性感覚運動ニューロパチー、失神、うつ病、不眠症、尿失禁、子宮痛、肺水腫、胆嚢切除、膀胱固定、子宮切除、扁桃摘出、心臓弁形成、及び高血圧が含まれていた。合併症には、心房細動、甲状腺機能低下症、胃炎、胃食道逆流疾患、低カリウム血症、背部痛、筋痙攣、滑膜炎、不安、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性心疾患、喫煙、肺気腫、及び喘息が含まれていた。以前心房細動が発現した時には、電気転換（electronic conversion）後、メイズ手術にて対処された。電気生理学的検査が実施されたが、結果は報告されていない。併用薬には、メトプロロール、ワーファリン、アセチルサリチル酸、レボチロキシン、フロセミド、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン/hydrocodone、ロラゼパム、エソメプラゾール、カリウム、チオトロピウム、メトクロプロミド、スクラルファート、及びアザチオプリンが含まれていた。

プラセボの初回投与から5日後の2008年7月14日に、被験者は、右側胸痛がここ2-3日継続していると訴えて救急医療室を受診した。息切れ、動悸、及び腹痛も発現していた。主治医受診時には、心拍数が150～160 bpmに増加していることが分かった。救急医療室では、2:1の心室応答粗動を伴う心房細動と診断された。房室（AV）結節伝導抑制薬及びジルチアゼムにて処置後、心房性期外収縮（PAC）を伴う洞調律に移行した。被験者は、集中治療室（ICU）に入院した。プロパフェノン及びリドカインによる処置も実施された。心拍数は60 bpmであり、血圧は94/59 mmHgであった。胸痛や息切れの訴えはなくなった。S1及びS2では整であったが、2/6は収縮期雑音があることがわかった。入院時の臨床検査では、ナトリウム124 mmol/L、カリウム3.4 mmol/L、クロール91.0 mmol/L、二酸化炭素28.7 mmol/L、BUN 7.0 mg/dL、クレアチニン0.6 mg/dL、総プロテイン8.0 g/dL、アルブミン3.6 g/dL、グロブリン4.4 g/dL、総ビリルビン0.11 mg/dL、B型ナトリウム利尿ペプチド328 pg/mL、クレアチンキナーゼ（CK）58 U/L、CK-MB 1.8 ng/mL、トロポニンI 0.08 ng/mL、プロトロンビン時間（PT）19.3秒、国際標準化比（INR）1.98、部分トロンプラスチン時間（PTT）36.0秒、及びDダイマー2.83 mg/Lであった。胸部X線検査及び胸腹部骨盤部コンピュータX線体軸断層撮影（CAT）スキャンでは、いずれも急性期の異常所見は認められなかった。フォーリーカテーテルが留置され、500 ccの尿が排出されることにより、腹痛は緩和した。2008年7月15日、ドップラー心エコーにて、中等度の肺高血圧を伴う三尖弁逆流痕、

軽度僧帽弁逆流及び左心拡張を伴う僧房弁輪硬化、軽度の大動脈弁逆流症、及び左室駆出率60%が認められた。肺機能検査では、重度の閉塞性肺疾患に相違ないことが分かった。2008年7月16日、泌尿器科医を受診した。被験者は、困難なく排尿できると訴えていたことから、尿閉かどうかは不明であった。泌尿器科医は、カテーテルを除去するように示唆した。入院中、ワーファリンの投与量が調整された。併用薬のメトプロロール及びアスピリンは中止された。2008年7月17日、被験者は退院し、帰宅した。心拍数は、60～70 bpm と適正に調整され、気分も落ち着いた状態となった。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、心房細動（重度）とプラセボとは関連なく、特定はできないが、合併症によるものである可能性が高いと述べた。

追加情報を入手し、心房細動再発は2008年7月15日に後遺症（詳細不明）を残して回復したとみなされた旨が医薬品安全性データベースに記録された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US072-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01424
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮下組織膿瘍（MRSA を伴う左臀部膿瘍）、ブドウ球菌性蜂巣炎（MRSA を伴う左臀部の蜂巣炎）

41 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者（US072-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 7 月 29 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 12 月 8 日で、合計 16 回の投与を受けた。プラセボは、2010 年 1 月 19 日に重篤な有害事象である急性膵炎（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01976 参照）のため、中止された。病歴には、消化不良、痔核、四肢膿瘍、せつ、バニオン及びバニオン手術、骨粗鬆症、関節鏡下手術、子宮摘出、及び高血圧が含まれていた。合併症には、背部痛、不安、うつ病、不眠症、及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による多発軟部組織感染が含まれていた。併用薬には、prednisone、メトトレキセート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、temazepam、及びアルプラゾラムが含まれていた。

プラセボの 2 回目投与から 10 日後の 2008 年 8 月 22 日に、左臀部の広範な発赤部のため、疼痛及び座位困難を訴えて、受診した。被験者は、抗生剤治療及び入院のため、救急医療室に移送された。病変は、受診 24～48 時間前から発現していた。軽度の悪心及び嘔吐も発現していた。検査にて、左臀部に広範にわたる紅斑が認められた。ひだ近くには、わずかな量の排液を伴うぶよぶよした部分があった。紅斑は、中心を過ぎて右側には及んでいなかった。大きな外痔核及び皮膚垂も認められた。Hydromorphone、アンピシリン/スルバクタム静注、プロメタジン、及びペチジンが投与された。さらに ketorolac の静注投与が実施された。左臀部の皮膚膿瘍及びブドウ球菌性蜂巣炎と診断され、治療のため入院した。2008 年 8 月 23 日、抗生剤治療を続けながら、左臀部膿瘍の外科的切除及び排膿が実施された。手術中、膿瘍は奥深く筋膜まで及んでいることが分かった。また、培養検査のため、膿性液を採取した。手術は成功した。術後、バイタルサインは安定していたが、体温が約 39.4 度あった。同日の全血算では、WBC $6.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球 72.6%、リンパ球 24.9%であった。膿性液の培養検査では、MRSA が陽性であり、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、ゲンタマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、及びリファンピシンに対して耐性があった。被験者によれば、痛みは耐え難いものであった。鎮痛剤がペチジン静注投与に変更され、奏功した。2008 年 8 月 24 日、術後、解熱した。蜂巣炎は、臀部創部周辺で顕著に回復した。抗生剤が ticarcillin に変更され、退院前に 1 回包帯交換が実施された。通常処方されている薬剤に加えて、退院時処方薬として、propoxyphene/アセトアミノフェン及びミノサイクリンが処方された。この日までに、皮膚膿瘍及び蜂巣炎は、回復したとみなされ、退院して帰宅した。プラセボの投与は継続した。治験責任医師は、皮膚膿瘍（軽度）及び蜂巣炎（軽度）とプラセボとは関連なしと述べた。治験責任医師は、両事象の最たる原因は不明であるとした。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象であるブドウ球菌性蜂巣炎再発及び皮膚膿瘍で入院した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01584 に記載されている。また、急性膵炎及び急性腎不全でも入院し、これについては、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01976 に記載されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、皮膚膿瘍及び蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US072-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01584
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮下組織膿瘍（右殿部の再発性膿瘍 W/MRSA） ブドウ球菌性蜂巣炎（右殿部の再発性膿瘍 W/MRSA）

被験者 US072-001 は、2008 年 8 月 22 日から 2008 年 8 月 24 日まで左殿部の皮下組織膿瘍と蜂巣炎（MRSA）で入院し（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01424 を参照）、2009 年 12 月 30 日から 2010 年 1 月 4 日まで急性膵炎と急性腎不全のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01976 を参照）。これらの事象以降に追加された病歴は、神経合併症を伴う帯状疱疹感染（脳神経性帯状疱疹）、悪心、嘔吐であった。併用薬にプレドニゾン、メトトレキサート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、テマゼパム、ヒドロモルフォン、オルメサルタン／ヒドロクロチアジド、ゾルピデム、アルプラゾラムが含まれていた。

2008 年 11 月 30 日頃、右殿部痛が発現し始めた。3 日後、疼痛が強くなり、発熱、悪寒が生じた。抗生物質治療（詳細不明）が行われたが、被験者は薬剤に耐えることができなかったため、投薬は 1 回のみであった。2008 年 12 月 4 日、プラセボの 5 回目の投与から 10 日後に、被験者は右殿部痛を主訴として ER を受診した。被験者は、手、足、膝関節の多発性関節痛、腫脹、重度の硬直、及び発熱、悪心、嘔吐も報告した。アセトアミノフェン、バンコマイシンの静脈内投与、メペリジン、プロメタジン、ヒドロモルフォン、オンダンセトロンによる治療が開始された。2008 年 12 月 5 日、被験者は、右殿部の大きな膿瘍及びフレアを伴う多発性関節障害と蕁麻疹のために入院した。入院時の体温は 38.4℃、WBC 数は 12.8 であった¹。手の至るところにびまん性腫脹があり、特に手と手首の小関節で圧痛が認められた。肘関節にも圧痛と腫脹があった。右殿部の創傷は、紅斑と圧痛を伴う 7 cm の波動性の腫瘍と記述された。膿瘍の切開とドレナージが行われ、膿瘍液の培養が実施された。2 セットの血液培養も行われた。膿瘍培養と血液培養の結果は MRSA 陽性であった。多発性関節痛に対しては、メチルプレドニゾンパルス療法がおこなわれ、メトトレキサートの投与は保留となった。バンコマイシンの静脈内投与が継続され、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、プロメタジン、ヒドロモルフォンの投与が開始された。疼痛は徐々に改善し、創傷ケアにより継続的な改善を示した。抗生物質療法は経口トリメトプリム／スルファメトキサゾールに変更された。2008 年 12 月 8 日までに、皮下組織膿瘍と Staphylococcal 蜂巣炎は回復と判断され、被験者は退院した。プラセボに関して処置は取られなかった。治験責任医師は、皮下組織膿瘍（軽度）と Staphylococcal 蜂巣炎（軽度）の事象はプラセボと関連なしとの見解を示した。治験責任医師は、両事象の最も可能性の高い原因は不明と述べた。

別の機会に、被験者は急性膵炎と急性腎不全の SAE のために入院し、これらの事象については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01976 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、皮下組織膿瘍及びブドウ球菌性蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US072-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01976
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	急性膵炎（急性膵炎） 急性腎不全（急性腎機能不全）

被験者 US072-001 は、2008 年 8 月 22 日から 2008 年 8 月 24 日まで皮下組織膿瘍とブドウ球菌性蜂巣炎で入院し（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01424 を参照）、2008 年 11 月 30 日から 2008 年 12 月 8 日までブドウ球菌性蜂巣炎と皮下組織膿瘍の再発のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01584 を参照）。これらの事象以降に追加報告された病歴はなかった。併用薬に、プレドニゾン、メトトレキサート、葉酸、ヒドロキシクロロキン、テマゼパム、アルプラゾラムが含まれていた。

2009 年 12 月 23 日、プラセボの 16 回目の投与から 15 日後に、悪心、嘔吐、胃炎、下痢、腹痛が発現した。2009 年 12 月 30 日、被験者は緊急治療室（ER）を受診し、2009 年 12 月 25 日以降、間欠性腹痛を伴う全身性インフルエンザ様症状があると報告した。体調がすぐれず、発熱と持続的なうずくような痛みを訴えた¹。痙攣性の痛みで、心窩部の痛みが最も強く、疼痛の放散はないと報告した。前日、次サリチル酸ビスマス服用後、便が黒色であると報告した。コーヒークサのような嘔吐は否定した。加えて、両側大腿の結節と下肢前側の両側性発疹も報告した。ER での評価中、血圧は 134/80 mmHg、脈拍 100～110 拍/分

（bpm）、呼吸数 20 回/分、体温 37.6℃であった。被験者は疼痛を 10 ポイント尺度の 7 と評価した。両側肺底部の捻髪音が認められた。心窩部に軽度の圧痛があり、左上腹部と右上腹部に圧痛があった。臨床検査の結果は、白血球（WBC） $6.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲 $4.0 \sim 10.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、好中球 66%、赤血球（RBC） $3.38 \times 10^6/\mu\text{L}$ （基準範囲 $4.00 \sim 5.00 \times 10^6/\mu\text{L}$ ）、ヘモグロビン（Hb）9.3 gm/dL（基準範囲 12.0～15.0 gm/dL）、ヘマトクリット（Hct）27.8 %（基準範囲 36.0～45.0）、血小板（Plt）数 $209 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲 $150 \sim 430 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、プロトロンビン時間（PT）9.7 秒（基準範囲 9.6～11.0 秒）、国際標準化比（INR）0.9、部分トロンボプラスチン時間（PTT）24.9 秒（基準範囲 25.8～31.6 秒）¹であった。ルーチンの生化学検査の結果は、ナトリウム 140 mEq/L（基準範囲 135～148 mEq/L）、カリウム 3.3 mEq/L（基準範囲 3.6～5.5 mEq/L）、クロール 110 mEq/L（基準範囲 98～106 mEq/L）、カルシウム 7.4 mg/dL（基準範囲 8.5～10.5 mg/dL）、血中尿素窒素（BUN）26 mg/dL（基準範囲 10～26 mg/dL）、クレアチニン 0.99 mg/dL（基準範囲 0.50～1.20 mg/dL）、アミラーゼ 121 U/L（基準範囲 30～110 U/L）、リパーゼ 333 U/L（基準範囲 114～286 U/L）。肝酵素は正常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）とアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）はそれぞれ 27 U/L と 28 U/L であった。その後、被験者は入院した。被験者は経口摂取（NPO）を制限するよう助言され、セフェピム、メペリジン、ファモチジン、プロメタジン、生理食塩水を投与された。2009 年 12 月 31 の腹部超音波検査で、右腎の上極の非特異的なエコー源性病巣と両側性腎嚢胞が明らかになった。肝臓のエコー検査は正常で、限局性病変のエビデンスはなかった。総胆管は 3 mm であった。胆嚢の所見はなかった。膵臓の視覚化された部分は、異常を示さなかった。2010 年 1 月 1 日の臨床検査は、クレアチ

ニンが 1.70 mg/dL に増加し、アミラーゼとリパーゼがそれぞれ 119 U/L と 284 U/L であることを示した。同日検査したコレステロール値は、トリグリセリド 514 mg/dL（超高リスク： ≥ 500 mg/dL）、コレステロール 188 mg/dL、高比重リポ蛋白（HDL）26 mg/dL（高リスク： < 40 mg/dL）、低比重リポ蛋白（LDL）は高コレステロールのために算出不能であった。2010 年 1 月 2 日、クレアチニンと BUN は上昇し続け、クレアチニン値 3.46 mg/dL、BUN 40 mg/dL に達した。肝酵素は上昇し続け、AST 625 U/L、ALT 124 U/L で、アルブミンは 3.1 gm/dL に減少した。慢性腎疾患からの急性腎不全と診断された。入院中の血圧が高かったことが記録された（測定値未入手）。腹部及び骨盤の CT スキャンが指示された（結果は未入手）。入院期間を通して、被験者は持続的に下腹部痛、全身性脱力、悪心、嘔吐、体調不良を訴えた。2010 年 1 月 4 日、右上肢の末梢から中心静脈カテーテル（PICC）ラインを挿入し、IV アクセスの合併症はなかった。臨床状態と一人暮らしであることから、被験者は長期急性治療施設に送られた。2010 年 1 月 4 日、被験者は退院した。

退院前の臨床検査結果は、BUN 71 mg/dL、クレアチニン 4.16 mg/dL、グルコース 166 mg/dL、アルブミン 3.1 g/dL、AST 359 U/L、ALT 117 U/L であった。全血球数は、WBC $2.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球 $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、リンパ球数 $1.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb 8.5 g/dL、Hct 24.8%、Plt $190 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。2010 年 1 月 5 日、施設へ移動後、被験者は全身の脱力、下痢、悪心、腹部痙攣を訴えた。検査の結果は、血圧 110/68 mmHg、脈拍 68 bpm、体温 36.9°C であった。臨床検査結果は、BUN 81 mg/dL（基準範囲 7~18 mg/dL）、クレアチニン 4.0 mg/dL（基準範囲 6~13 mg/dL）、グルコース 162 mg/dL（基準範囲 70 ~110 mg/dL）であった。全血球数は、WBC 数 $4.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲 $4.8 \sim 10.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、RBC $3.95 \times 10^6/\mu\text{L}$ （基準範囲 $4.20 \sim 5.40 \times 10^6/\mu\text{L}$ ）、Hb 11.3 g/dL（基準範囲 12.0~16.0 g/dL）、Hct 33.0%（基準範囲 36.0~48.0%）、Plt 数 $177 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲 $133 \sim 333 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）であった。推定糸球体濾過率（eGFR）は 16 mL/min/1.73m² であった。2010 年 1 月 6 日、血圧は 130/80 mmHg であった。臨床検査から、肝酵素と膵酵素の上昇が明らかになり、ALT 105 U/L（基準範囲 30~65 U/L）、AST 154 U/L（基準範囲 15~37 U/L）、アミラーゼ 197 U/L（基準範囲 25~115 U/L）、リパーゼ 618 U/L（基準範囲 114~286 U/L）であった。総ビリルビンは正常範囲内だった。便は Clostridium difficile 毒素陰性であった。2010 年 1 月 8 日、被験者は腹痛を否定し、血圧は 136/91 mmHg であった。アミラーゼとリパーゼは上昇したままで、それぞれ 156 U/L と 618 U/L であった。2010 年 1 月 9 日、甲状腺刺激ホルモン（TSH）値は 0.077 $\mu\text{IU/mL}$ （基準範囲 0.350~5.500 $\mu\text{IU/mL}$ ）であった。

2010 年 1 月 10 日、医療管理相談を入手した。被験者の血圧は 156/90 mmHg で、身体検査で特に注目すべき点はなかった。メチルプレドニゾロンの投与が高血糖の理由である可能性が高いと考えられた。入院中に投薬レジメンの変更は推奨されなかった。被験者はスライド製のインスリン投与を受けた。被験者は理学療法と作業療法を受けた。2010 年 1 月 10 日、臨床検査で BUN 76 mg/dL、クレアチニン 2.0 mg/dL、eGFR 35 mL/min/1.73m²、グルコース 275 mg/dL、Hb A1C 6.6%（基準範囲 4.8~6.0%）であることがわかった。2010 年 1 月 11 日、血圧は 142/102 mmHg であった。甲状腺機能検査は正常であった。2010 年 1 月 11 日、被験

者は医学的助言に反して急性治療施設を出た。治験実施施設は追跡調査を複数回試みたが、被験者は電話連絡を折り返さなかった。

急性膵炎及び急性腎不全は、2010年1月11日に回復と判断された。2010年1月19日、被験者は急性膵炎の事象のためにプラセボの投与を中止した。最終投与は2009年12月8日であった。その後被験者は不遵守のために治験から脱落した。治験責任医師は、急性膵炎（重度）及び急性腎不全（重度）はプラセボと関連なし、併用薬の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、急性膵炎及び急性腎不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01540
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	横断性脊髄炎（横断性脊髄炎）

被験者 BE004-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳白人女性。2008 年 1 月 31 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 12 回投与された。2008 年 11 月 20 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止となった。最終投与は 2008 年 11 月 6 日であった。病歴は、横断性脊髄炎、視神経炎（両側性）、胆嚢切除であった。継続中の病状は、食道炎、筋拘縮、骨減少症、視神経炎（右）、うつ病、不眠症、頸部痛、胃潰瘍であった。併用薬に、レボノルゲストレル、アセチルサリチル酸、カルシウム、エスシタロプラム、アザチオプリン、pantoprazole、ヒドロキシクロロキン、ゾルピデム、tetrazepam、トラマドール、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 11 月 15 日、ベリムマブの 12 回目の投与から 9 日後に、被験者は右肩、胸郭右上領域、右側頸部の疼痛、及び右腕の腫脹と知覚異常の 10 日間の病歴で入院した。最近、疼痛が右下肢に広がり、悪化していた。神経学的検査で、右上下肢 4/5 の不全麻痺、強い骨髄反射（全ての四肢で非常に強い反射）、アキレス腱反射のポリキネティック反応、両側性バビンスキー徴候（既知）が明らかになった。入院すると、被験者は急激に悪化し、重度の不全対麻痺と歩行困難が発現した。だが、上肢の誘発運動電位と下肢の感覚誘発電位は完全に正常であった。頸部 MRI は、C2～C7 頸部の腫脹を示し、T2 及び脂肪信号抑制撮像法

（STIR）の自然発生的な超強度の髄質中心超信号を伴った。被験者は C2～C7 の横断性脊髄炎と診断された。大脳の MRI は、右視神経の超強度信号を示したが、視覚誘発電位は両側性視神経炎を示し、2007 年からやや改善していた。髄液から WBC $22/\text{mm}^3$ （正常範囲：0～5/ mm^3 ）、リンパ球 87%、グルコース増加 0.78 g/L であることがわかった。2008 年 11 月 15 日の臨床検査値は、RBC $3.98 \times 10^6/\text{mm}^3$ 、WBC $8.53 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、好中球 80.2%、リンパ球 11.4%、C 反応性蛋白 0.6 mg/L であった。メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドで治療された。メチルプレドニゾロンによる治療から 3 日後に、被験者の病状は改善した。退院前夜に、被験者は補助なしに歩行することができた。2008 年 11 月 28 日、被験者は在宅理学療法を受ける計画で退院した。横断性脊髄炎は 2008 年 11 月 28 日までに回復（後遺症あり）と判断された。本事象のためにベリムマブの投与は中止となった。治験責任医師は、横断性脊髄炎（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 10 月 1 日、横断性脊髄炎は回復（後遺症あり）と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、横断性脊髄炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01666
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）

被験者 BE004-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳白人女性。2008 年 3 月 27 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 8 月 13 日、計 20 回投与された。病歴は、ボレリア菌感染（2004 年）、及び鼻中隔穿孔と鼻中隔形成術であった。継続中の病状は、鼻乾燥と低血圧であった。併用薬に、アザチオプリン、リシノプリル、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、etonorgestrel、ムピロシン、vitapantol、ドンペリドン、ロルメタゼパム、etoricoxib、アムロジピン、メチルプレドニゾロン、pantoprazole、エチレフリン、xylometazoline であった。

2009 年 2 月 7 日、ベリムマブの 13 回目の投与から 9 日後に、突然腹痛が発症し、腸がねじれているような痙攣で始まった。原因は不明。本事象発現前の週に、被験者は上気道感染に対して抗生物質治療（詳細不明）を受けた。食事中に腹痛が増大した。下痢、便秘、発熱、悪心、嘔吐、胸やけ、排尿困難はなかった。翌日、疼痛は自然に軽減されたが、その翌日もう一度生じ、悪化した。被験者は担当医を受診し、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、hyoscine、酵母類が処方された。治療を行ったにもかかわらず、疼痛は鎮静せず、被験者は 2009 年 2 月 12 日に ER に行き、入院した。入院時の臨床検査値は、WBC 数 $12.86 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球 74.4%、重炭酸塩 21.5 mmol/L、アニオンギャップ 16.87 mEq/L、総蛋白 66 g/L であった。2009 年 2 月 13 日の腹部 X 線検査で、顕著な宿便、結腸内ガス貯留、腸内の臍下空気の存在が示された。尿検査から、RBC 0～5/field、WBC 0-5/field、少数の円柱、結晶なし、多くの細菌、クレアチニン 2.40 g/L、蛋白 1463 mg/L であることがわかった。トラマドールの静脈内投与が開始され、腹痛は改善したが、身をよじるような発作を伴う間欠的なびまん性疼痛が継続した。マクロゴール¹が処方された。2009 年 2 月 7 日から必要に応じて hyoscine で治療され、2009 年 2 月 21 日からトラマドール、2009 年 3 月 2 日から mebeverin が投与された。2009 年 2 月 14 日、被験者は退院し、腹痛の明らかな原因はわからなかった。本事象は 2009 年 5 月 29 日までに回復と判断された。被験者は、2009 年 9 月 23 日時点で、hyoscine、トラマドール、mebeverin を継続していた。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、腹痛（重度）はベリムマブと多分関連なし、本事象の最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CA004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00810
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ブドウ球菌感染性滑液包炎（黄色ブドウ球菌による右肘頭粘膜嚢の敗血症性滑液包炎） 蜂巣炎（右上腕外側面の蜂巣炎、感染型不明）

被験者 CA004-002（前 CA001-002）は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 33 歳白人女性。2007 年 9 月 28 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 2 月 12 日、計 15 回投与された。病歴は、溶血性貧血、上強膜炎、十二指腸炎、裂孔ヘルニア、上気道感染、間質性肺疾患、肺出血、壊疽性膿皮症であった。継続中の病状は、リンパ節腫脹、水泡性皮膚炎（2007 年 4 月から）、蕁麻疹様血管炎（1993 年から）、僧帽弁閉鎖不全症、胃食道逆流性疾患、片頭痛、月経困難症、拘束性肺疾患であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、エソメプラゾール、エレトリプタン、ビタミン B2、クロベタゾールが含まれていた。

2007 年 10 月 9 日、ベリムマブの 1 回目の投与から 11 日後に、被験者は右上腕外側面の液体又は膿が充満した病変に気付いた。被験者は病変をひっかき、数時間内に疼痛が増し、本部位周囲が赤くなっていることに気付いた。翌日、右肘全体の発赤と膿性分泌物を観察した。被験者は、発熱やその他の体調不良は否定した。その後、被験者は、軀幹の後外側面と胸郭上部のコンフルエンス領域を伴う斑状の紅斑性掻痒性発疹の再発を記述した。2007 年 10 月 8 日、左胸郭下部の刃物で刺すような痛みも報告し、この痛みは深呼吸と仰臥位で増強された。2007 年 10 月 11 日の身体検査で、脈拍 76 bpm、血圧 104/70 mmHg、体温 37.1℃、呼吸窮迫はないことがわかった。心血管、呼吸器、胃腸の検査で特に所見はなかった。被験者にジャク－関節症はあったが、滑膜炎はなかった。右上腕の外側面に、境界が明瞭な 5 cm×5 cm の紅斑領域、及び中心に 0.5 cm×0.5 cm の擦過傷がある熱を帯びた領域があった。右肘頭粘膜嚢は膿性分泌物を含む液体が充満しており、右肘関節は完全な可動域が維持されていた。軀幹の後外側面と前胸部にびまん性蕁麻疹があった。少量の淡黄色の液体が、右肘頭粘膜嚢から吸引され、擦過傷から綿球で採取した。グラム染色でグラム陽性球菌が同定された。嚢液の培養から *Staphylococcus aureus* が増殖した。WBC 数は 6.6（2007 年 10 月 4 日には 4.3）であった。2007 年 10 月 11 日に採血した血液培養は増殖を示さなかった。胸部 X 線フィルムに変化はなく、肺換気血流スキャンは肺血栓塞栓症の可能性は低いと解釈された。感染症専門医に相談し、水泡性ループスの可能性がある病変と一致する擦過傷に続発する蜂巣炎、及び敗血症性滑液包炎と診断された。蜂巣炎とブドウ球菌感染性滑液包炎は互に関連なしと考えられた。びまん性蕁麻疹は、継続中の蕁麻疹様血管炎が原因だと考えられた。被験者は SLE 胸膜炎の再発も経験していた。14 日間モキシフロキサシンが投与された。2007 年 10 月 25 日までに、蜂巣炎とブドウ球菌感染性滑液包炎は回復した。びまん性蕁麻疹も完全に回復した。背部に円形の境界が明瞭なうろこ状の病変がいくつかあり、被験者は水泡性病変として発現し、回復中だと主張した。これらの事象のためにベリムマブの投与が中断された。Day 14 の注入はキャンセルされ、2007 年 10 月 26 日の Day 28 の投与から再開

された。この注入直後に AE は認められなかった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）とブドウ球菌感染性滑液包はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ブドウ球菌感染性滑液包炎及び蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ002-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01427
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頸部上皮異形成（子宮頸部異形成）

被験者 CZ002-018 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 32 歳白人女性。2008 年 5 月 27 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 10 月 1 日、計 19 回投与された。病歴は、虫垂炎と虫垂切除、子宮頸部癌と子宮円錐切除、扁桃摘出であった。継続中の病状は、骨粗鬆症であった。併用薬に、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、カルシウム／ビタミン D、イバンドロン酸、葉酸が含まれていた。

2008 年 8 月 18 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 26 日後に、子宮頸部上皮異形成が発現した。2008 年 8 月 18 日から 2008 年 8 月 23 日まで被験者は入院し、2008 年 8 月 19 日に腹腔鏡下子宮摘出術が実施された。治験開始前に子宮摘出術は予定されていなかった。子宮摘出術の組織学的検査は、乳頭腫を示した。子宮生検の結果は、病的な上皮細胞を示さなかった。Nadroparine、ジクロフェナク、イバンドロン酸、piritramide の投与が開始された。2008 年 8 月 23 日、被験者は回復し、退院した。ベリムマブに対して処置はとられなかった。治験責任医師は、子宮頸部上皮異形成（中等度）はベリムマブと関連なし、併発症（上皮内癌）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮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	DE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00755
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	下痢（下痢） 脱水（エキシコーシス）

被験者 DE002-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 33 歳白人女性。2007 年 7 月 26 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 17 回投与された。2009 年 1 月 20 日、子宮頸部癌のためにベリムマブの投与を中止した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01476 を参照）。最終投与は 2008 年 9 月 18 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、胃炎であった。併用薬に、アザチオプリン、リシノプリル、カルシウム、コレカルシフェロール、etoricoxib、ラニチジン、prednisone が含まれていた。

2007 年 8 月 27 日、頭痛と疲労が生じた。2007 年 8 月 28 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 4 日後に、下痢が生じ始めた。水性下痢はしぶり、疼痛、下腹部の圧痛と関連があった。2007 年 8 月 29 日、下痢と脱水で被験者は入院した。静注輸液による治療が行われた。腹部の超音波検査と結腸内視鏡検査は正常であった。2007 年 9 月 1 日、被験者は退院し、これらの事象は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、下痢（重度）及び脱水（重度）はベリムマブと多分関連なし、併発症（胃腸疾患の疑い）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は子宮頸部癌第 0 期の SAE を発現し、本事象については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01476 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、下痢及び脱水と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01476
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頸部癌第 0 期（子宮頸部の上皮内腺癌）

2007 年 8 月 29 日、被験者 DE002-001 は、下痢と脱水のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00755 を参照）。2009 年 1 月 20 日、子宮頸部癌の SAE のためにベリムマブの投与を中止した。最終投与は 2008 年 9 月 18 日。これ以降に追加報告された病状は、呼吸困難、鼻咽頭炎、骨痛、子宮ポリープ、頭痛、紅斑、筋骨格系胸痛、感覚鈍麻、回転性めまい、高コレステロール血症、発疹、倦怠感であった。併用薬に、アザチオプリン、リシノプリル、カルシウム、コレカルシフェロール、etoricoxib、ラニチジン、prednisone、オメプラゾール、カンデサルタンが含まれていた。

2008 年 10 月 7 日、ベリムマブの 17 回目の投与から 19 日後に、被験者は子宮のポリープのために、ヒステロスコピーと子宮頸部搔爬を受けた。病理学的分析は、18×12×4 のポリープを伴うポリープ性子宮頸部内、扁平上皮の中等度異形成（CIN II）、子宮頸部内の腺癌（AIS, CIN III）を示した。浸潤癌のエビデンスはなかった。病変の完全なアブレーションを確認することはできなかった。2008 年 11 月 17 日、被験者は子宮頸部の円錐切除と搔爬を受けた。子宮頸部外及び内 CIN II を両側で健康な組織まで切除した。子宮頸管粘膜ポリープが基づいているのか、どの程度まで完全な除去が実施されたのかはわからなかった。そのため、2009 年 2 月 3 日、子宮頸部の追跡円錐切除と搔爬を実施した。検体は悪性腫瘍、特に子宮頸部癌がかかわる悪性腫瘍の徴候を示さなかった。子宮頸部癌は 2009 年 2 月 3 日まで回復と判断された。本事象のために、ベリムマブの投与は中止となった。最終投与は 2008 年 9 月 18 日。治験責任医師は、免疫抑制薬は新生物誘発の潜在的なリスクを除外できないため、子宮頸部癌（重度）はベリムマブと関連があるかもしれないとの見解を示した。だが、被験者はいくつかのリスク因子を有していたため、本事象の最も可能性が高い原因は不明であった。

治験依頼者の見解：

子宮頸部癌第 0 期は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE003-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01086
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	消化管感染（急性消化管感染）

被験者 DE003-006 は、2007 年 12 月 28 日～2008 年 1 月 2 日、消化管ウイルス感染で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00943 を参照）。本時点以降追加された病歴は、下痢（2009 年 2 月 1 日）、丘疹状皮疹、鼻炎、頭痛であった。併用薬に、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、カルシウム、ビタミン D3、リセドロン酸、ミルタザピン、硫酸鉄、metamizole、オメプラゾール、アセチルサリチル酸、トラマドールが含まれていた。

2008 年 3 月 24 日、ベリムマブの 7 回目の投与から 5 日後に、急性消化管感染を発現、まず悪心、嘔吐、夕食後の下痢が生じた。初回計測時の体温は 38.5℃で、39℃に上昇した。被験者は ER を受診し、カリウム喪失を補い、脱水を制御するためにその夜入院した。治療として、hyoscine、メトクロプラミド、ナトリウムが投与された。2008 年 3 月 25 日、被験者は個人的理由で、退院記載書なしに退院した。2008 年 3 月 26 日までに、消化管感染は回復と判断された。ベリムマブに対して処置はとられなかった。治験責任医師は、消化管感染（重度）はベリムマブと多分関連がなく、疑われるウイルス感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、消化管感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE003-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00943
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性消化管感染（ウイルス感染〔消化管〕）

被験者 DE003-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 20 歳白人女性。2007 年 11 月 5 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 16 日で、計 20 回の投与を受けた。病歴は、薬物中毒（パラセタモール）であった。継続中の病状は、貧血、歯痛、薬物過敏症、鉄欠乏、骨粗鬆症、うつ病、神経皮膚炎であった。併用薬に、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、カルシウム、ビタミン D3、リセドロン酸、ミルタザピン、pantoprazole、metamizole が含まれていた。

2007 年 12 月 14 日、被験者は頭痛、発熱（39～40℃）、悪心、腹痛を経験した。2007 年 12 月 28 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 24 日後に、被験者はウイルス性消化管感染に罹り入院した。オンダンセトロンとアセトアミノフェンで病状は改善し、本事象は軽快。腹部超音波検査は遊離液体を示さず、上腹部器官の所見はなかった。胸部 X 線フィルムは心臓及び肺の所見はなく、椎骨形成術後の状態と小（異物）塞栓症の可能性を示した。入院中に、被験者は下痢も経験し、下痢は生菌剤（Omniflora）で治療された。2008 年 1 月 2 日、被験者は退院した。2008 年 1 月 7 日、Day 56 治験来院日に、ウイルス性消化管感染は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ウイルス性消化管感染（重度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、併発症のウイルス性疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は消化管感染の SAE のために入院し、これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01086 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

ウイルス性消化管感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE004-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01461
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	SLE 関節炎（SLE 関連関節炎）

被験者 DE004-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳白人女性。2008 年 8 月 11 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 3 回の投与を受けた。2008 年 10 月 31 日、本事象のためにベリムマブの投与を中止した。最終投与は 2008 年 9 月 10 日であった。病歴は、裂孔ヘルニア、限局性結節性過形成、HELLP 症候群、ループス腎炎、女性不妊手術、深部静脈血栓症であった。継続中の病状は、回転性めまい、金属アレルギー（ニッケル）、薬物過敏症（ドキシサイクリン）、季節性アレルギー、口腔ヘルペス、低血圧であった。併用薬に、マグネシウム、ビタミン E、ヒドロクロロチアジド、トリウムテレシ、エチレフリン、ramipril、シプロフロキサシン、ミコフェノール酸が含まれていた。

2008 年 10 月 3 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 23 日後に、被験者は SLE 関節炎を発現し、発熱（NSAIDs に反応なし）、脱毛症（軽度）、疲労、関節痛を伴った。2008 年 10 月 9 日、白血球 $2.46 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球 81%、Hb 10.5 g/dL、クレアチニン 0.99 mg/dL であった。加えて、蛋白尿が増加し、補体が減少し、SELENA-SLEDAI スコアは 12 であった。2008 年 10 月 10 日、被験者は入院した。2008 年 10 月 11 日の臨床検査値は、白血球 $1.50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 9.5 g/dL、クレアチニン 1.01 mg/dL、C 反応性蛋白 0.3 mg/dL（正常範囲：<5 mg/dL）、血中カリウム 5.2 mmol/L（正常範囲：3.6~4.8 mmol/L）、血中クロール 113 mmol/L（正常範囲 98~108 mmol/L）、血中尿素窒素 71 mg/dL（正常範囲：17~43 mg/dL）であった。2008 年 10 月 13 日の臨床検査値は、白血球 $2.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb 10.4 g/dL、クレアチニン 1.00 mg/dL、C 反応性蛋白 <0.2 mg/L であった。2008 年 10 月 12 日~2008 年 10 月 14 日、被験者はプレドニゾロンとリツキシマブによる治療を受けた。2008 年 10 月 15 日、被験者は退院し、SLE 関節炎は軽快。2008 年 10 月 21 日、prednisone の漸減が開始された。2008 年 10 月 31 日までに、SLE 関節炎は軽快と判断された。本事象のためにベリムマブは中止となった。治験責任医師は、SLE 関節炎（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、SLE 関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00934
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	神経炎（胸部神経叢神経炎）

70 歳の白人女性被験者（DE005-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 10 月 8 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2007 年 12 月 3 日で、合計 4 回の投与を受けた。ベリムマブは、本重篤な有害事象のため、2008 年 3 月 27 日に中止された。病歴には、虫垂炎、骨粗鬆症性骨折、子宮平滑筋腫、複合性局所疼痛症候群、虫垂切除、及び子宮切除が含まれていた。合併症には、甲状腺腫、角膜混濁、眼乾燥、口腔内潰瘍形成、線維筋痛、変形性関節症、閉経後骨粗鬆症、変形性脊椎症、呼吸困難、肺線維症、脱毛症、閉経、及び静脈瘤が含まれていた。併用薬には、カルシウム/ビタミン D、葉酸、メトトレキセート、エソメプラゾール、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 15 日後の 2007 年 12 月 18 日に、足部まで広がる重度の下部腰痛が発現し、歩行困難となった。2007 年 12 月 19 日、C 反応性蛋白（CRP）は、2.8 mg/dL であった。2007 年 12 月 20 日、両大腿に放散する急性下部脊椎痛のため入院した。膝蓋腱反射は両側とも良好であったが、多発性筋拘縮を伴っていた。アキレス腱反射は両側とも良好であったが、やや歩行失調が認められた。神経学的検査では、重大な下肢不全麻痺は認められず、臀部及び大腿部の感度は正常であったが、足底にややしびれ感が認められた。残存感覚テストは正常であった（間接的振動感覚）。座ると、大腿部後方に激痛が走った。さらに、坐骨神経に圧力を加えると、左側よりも右側にさらに放散して局所的な圧痛を感じた。運動系の検査では、手関節の背側屈曲時に痛みがあった。また、足趾先の圧迫痛、腰部椎骨部の打診痛もあった。関節の腫脹は認められなかった。腰椎 MRI にて多発性変性、L4～L5、L5～S1 での突出が認められた。脊柱管狭窄症、明らかな椎間板突出や骨折は認められなかった。経胸壁心エコー検査は、大動脈弁逆流、僧帽弁逆流、肺逆流、及び三尖弁逆流が認められた。検査結果に基づき、被験者は原因不明の神経炎であると診断された。2007 年 12 月 31 日、CRP は 1.0 mg/dL であった。プレガバリン及びチリジンによる治療が実施された。入院時、被験者の白血球数は $10.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。入院中に、白血球数は $15.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ に増加し、退院時には、 $11.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ に減少した。全般的に血算はいずれも正常であった。入院時の血沈（ESR、ウェスターグレン法）は、61 mm/hr、再検では、23 mm/hr であった。尿検査には特筆すべきものはなかったが、WBC が約 500 個/ μL であった。ステロイド治療及び集中的な理学療法により、被験者の状態は改善した。2008 年 1 月 15 日、被験者は退院した。2008 年 3 月 27 日までに、被験者は歩行可能となった。疼痛は減少していき、この日までに後遺症を残して回復したとみなされた。2008 年 12 月、神経科医による検査にて胸部神経叢神経炎と診断された。2009 年 7 月、被験者は、神経痛増悪発作があると報告した。ベリムマブの投与は、本事象により中止された。治験責任医師は、神経炎（重度）とベリムマブとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、神経炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE006-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01937
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹 [皮膚 SLE 再燃 (発疹)]

32 歳の白人女性被験者（DE006-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 8 月 25 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 12 月 14 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、狭窄性腱鞘炎、てんかん、咽頭障害、キーウィアレルギー、及び腱剥離術が含まれていた。合併症には、近視、薬物アレルギー（アモキシシリン）、口腔ヘルペス、肥満、及び深部静脈血栓症が含まれていた。併用薬には、クロロキン、prednisone、モメタゾン、クロベタゾール、フェキソフェナジン、炭酸カルシウム/コレカルシフェロール、デソゲストレル、魚油、アセトアミノフェン、及びアシクロビルが含まれていた。

ベリムマブの 14 回目投与から 22 日後の 2009 年 9 月 8 日に、日焼け後、SLE 皮疹が発現した。ステロイドを増量したにもかかわらず、円板状病変は回復しなかった。2009 年 11 月 24 日、被験者は、皮膚科を受診した。2009 年 11 月 25 日、ステロイド局所剤及びフェキソフェナジンが開始された。2009 年 11 月 27 日、発疹が増悪したため、被験者は入院した。同日、フェキソフェナジンは中止となり、prednicarbate 及び ciclopirox が開始された。臨床検査結果は以下の通りである：抗ブドウ球菌 DNase B 検査 <150 E/mL（陰性、正常値：≤300 E/mL）、抗ストレプトリジン-O 抗体検査 <100 IU/mL（陰性、正常値：≤200 IU/mL）、抗ストレプトリジン <2.0（陰性、正常値：<2.0）。2009 年 12 月 7 日、被験者は退院した。2010 年 1 月 11 日までに、SLE 発疹は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、全身性エリテマトーデス皮疹（中等度）とベリムマブとは関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01838
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	変形性関節症（左膝の変形性膝関節症増悪）

53 歳の白人女性被験者（DE007-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 18 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 7 月 2 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、下痢、過敏症、肺結核、風疹、副鼻腔炎、水痘、膣嚢胞/膣嚢胞切除、鼻中隔彎曲/鼻中隔形成、鼻甲介肥大、アレルギー性皮膚炎、及び半月板除去が含まれていた。合併症には、尿路感染症、椎間板突出、変形性関節症、骨端症、骨粗鬆症、側弯症、視野欠損、爪ジストロフィー、閉経、及び鰐足腱症（鰐足）が含まれていた。併用薬には、カルシウム、ビタミン D3、チモロール、アレンドロン酸、プレドニゾロン、及び炭酸カルシウム/コレカルシフェロールが含まれていた。

ベリムマブの 9 回目投与から 30 日後の 2008 年 10 月 1 日に、左膝の変形性膝関節症増悪が発現した。2008 年 12 月 4 日及び 2009 年 5 月 15 日に左膝関節に放射線滑膜整復を受けたにも関わらず、被験者の状態は増悪し続けた。ベリムマブの 20 回目投与（最終投与）から 3 日後の 2009 年 7 月 6 日、被験者は、左膝置換術を受けるために入院した。入院時、内側関節亀裂部及び鰐足部の圧迫痛があった。十字靱帯は安定していたが、膝の側面は不安定な状態であった。感染症の徴候である関節内液貯留や発赤はなかった。X 線上、内側への内反増強が認められた。2009 年 7 月 9 日、手術が実施された。合併症は併発しなかった。創部は、炎症なく乾燥して治癒した。2009 年 7 月 17 日、被験者は退院した。2009 年 8 月 30 日までに、本事象は後遺症を残して回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、変形性関節症（中等度）とベリムマブとは関連なく、既存の変形性関節症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、変形性関節症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01419
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	鎖骨骨折（右鎖骨骨折）、肋骨骨折（右第7肋骨骨折）、交通事故（バイク事故）

42歳の白人男性被験者（DE007-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 2 月 28 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2008 年 12 月 1 日で、合計 12 回の投与を受けた。ベリムマブは、2009 年 1 月 26 日に躁病のため中止された（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01612）。病歴には、脾腫、麻疹、関節痛、側弯症、ステロイド関連精神病性障害、肺塞栓症、及び深部静脈血栓症が含まれていた。合併症には、回転性めまい、咳嗽、アレルギー性鼻炎、及び過角化が含まれていた。併用薬には、phenprocoumon、オメプラゾール、カルシウム/コレカルシフェロール、ビタミン D、ミコフェノール酸、ラミプリル、ブデソニド、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与から 4 日後の 2008 年 8 月 15 日に、バイクで事故を起こし、右鎖骨骨折及び右第 7 肋骨骨折を発現した。右腕及び右足に皮膚擦過傷も発現した。2008 年 8 月 15 日～2008 年 8 月 19 日まで、これらの骨折のため、被験者は入院した。交通事故は、2008 年 8 月 15 日までに後遺症を残して回復したとみなされた。2008 年 10 月 1 日までに、どちらの骨折も回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、鎖骨骨折（中等度）、肋骨骨折（中等度）、及び交通事故（中等度）とベリムマブとは関連なく、バイク事故によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である躁病を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01612 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、鎖骨骨折、肋骨骨折、及び交通事故と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01612
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	不眠症（不眠）、躁病（断続的な躁病性攻撃的容貌）

2008 年 8 月 15 日、被験者（DE007-003）は、交通事故を起こし、鎖骨骨折及び肋骨骨折のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01419）。その時以来報告された合併症はない。併用薬には、phenprocoumon、カルシウム/コレカルシフェロール、オメプラゾール、ビタミン D、ミコフェノール酸、ラミプリル、melperone、マグネシウム、及びエノキサパリンが含まれていた。

ベリムマブの 7 回目投与翌日の 2008 年 7 月 16 日に、不眠症が発現した。2008 年 8 月 28 日、不眠症に対して、ロルメタゼパムによる治療が開始された。2008 年 9 月 1 日、躁病性の攻撃的な行動が発現し始めた。被験者は、躁病の程度は増悪しなかったが、2008 年 12 月 18 日～2008 年 12 月 23 日まで、評価のため入院した。神経学的検査では、被験者は激越状態にあり、距離感がなくなっていた。失語症、構語障害、及び髄膜症は発現していなかった。運動機能及び感覚機能は正常であった。両上下肢ともに反射はまずまずであった。両側共にバビンスキー徴候はなかった。精神科医による診察でも、躁病の症状が SLE やステロイドに関連しているようではないとされた。過去の発作は、高用量（40 mg/日以上）のステロイド投与やステロイドの急激な減量によるものであった。今回のエピソード発現時には、被験者は高用量のステロイドを服用しておらず、また、ステロイドの急激な減量もなかった。服薬していたプレドニゾロンは、2008 年 6 月 17 日～2008 年 12 月 14 日にかけて徐々に漸減されていった。神経科医は、躁病は、脳の器質化疾患かあるいは治験薬によるものである可能性があるとして述べたが、被験者の症状神経学的な原因のエビデンスはなかった。脳造影、腰椎穿刺、磁気共鳴造影や臨床検査でも病理学的所見はなかった。2008 年 12 月 23 日までに、不眠症は回復した。被験者が追跡不能となり、躁病の転帰は不明である。ベリムマブは、躁病のため中止となった。治験責任医師は、不眠症（軽度）とベリムマブとは関連あるかもしれないとし、躁病（軽度）とベリムマブとは多分関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01236
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	咬傷感染（昆虫咬傷感染）

37歳の白人女性被験者（DE008-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 21 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 4 月 6 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、胆嚢切除が含まれていた。合併症には、脾腫、麦粒腫、高トリグリセリド血症、足変形、腱鞘炎、及び酒さが含まれていた。併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、prednicarbate、ジクロフェナク、カルシウム、ビタミン D、及びメトロニダゾールが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与から 18 日後の 2008 年 6 月 1 日に、虫刺され（恐らく蚊）を発現し、2008 年 6 月 2 日までに感染症を引き起こした。これに対して、経口抗生剤（アンピシリン）が開始された。2008 年 6 月 3 日あるいは 4 日、軽度の発熱及び病状を伴う紅斑/感染症が増悪した。2008 年 6 月 4 日、ペニシリンの静脈投与及び局所治療のため、被験者は入院した。2008 年 6 月 7 日、ペニシリンの静脈投与は中止され、被験者は退院した。退院時、経口ペニシリン-V が 2008 年 6 月 8 日～2008 年 6 月 11 日で処方された。2008 年 6 月 11 日までに、咬傷感染は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、咬傷感染（中等度）とベリムマブとは関連あるかもしれないとしたが、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE010-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01406
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）

55 歳の白人女性被験者（DE010-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 21 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2008 年 10 月 27 日で、合計 14 回の投与を受けた。ベリムマブは、2008 年 11 月 24 日に、プロトコル違反があったため、中止された。被験者は、プロトコルで禁止されている免疫抑制療法（アザチオプリン）の投与を受けてしまった。病歴には、線維筋痛、胆石症、脂肪肝、変形性関節症、及び慢性閉塞性肺疾患が含まれていた。合併症には、変形性脊椎症、後方すべり症

（L4/L5）、及び脊椎関節炎（重度）、大動脈弁閉鎖不全症、心筋症、薬物過敏症、高コレステロール血症、睡眠期リズム障害、閉経、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、フェロジピン、プレドニゾロン、アザチオプリン、アミトリプチリン、カルシウム/ビタミン D、トラセミド、isorbide、ロルメタゼパム、ジクロフェナク、シンバスタチン、パントプラゾール、オキシコドン、バルサルタン、マグネシウム、及びホルモテロールが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目投与から 15 日後の 2008 年 8 月 19 日に、被験者は、神経性の異常はない急性背部痛のため、受診した。被験者は、鎮痛治療及び鑑別診断を受けるために入院した。脊椎骨折は否定された。臨床記録によると、被験者が腰下部に発現したと訴えたものは、後方すべり症（L4/L5）及び重度の脊椎関節症で説明づけられるものであった。X 線画像では、腰椎に 2 段階の状態が認められた。すなわち、通常 of 区域と左尾側の脊柱側弯が認められる小区域である。その小区域では、主に右側に重度の骨軟化症も認められ、それは横方向に張り出した脊椎症を意味していた。また、L3/L4 にわずかな後方すべり症も認められた。また、大動脈壁石灰化が認められた。髄核（椎間板ヘルニア）と診断され、被験者は、鎮痛治療を受けることとなった。ジクロフェナク、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド/バルサルタン、マグネシウム、メトカルバモール、メトプロロール、及びチリジンが投与された。臨床検査では、C 反応性蛋白（CRP）上昇が認められた。また、感染症や多発性漿膜炎を除外するために、腹部及び心臓超音波検査が実施された。実施した諸検査で原因となるものが見つからなかったため、ループスの進行ではないとされた。被験者は理学療法を受けた。2008 年 8 月 20 日の臨床検査値は、血沈（ESR）30 mm（正常値：<10 mm n.W.1h）、CRP 1.5 mg/dL（正常値：<5 mg/L）、クレアチニン 1.14 mg/dL（正常値：0.6-1.1 mg/dL）、尿素 72 mg/dL（正常値：10-20 mg/dL）、ANA 1:160（正常値：1.80）、dsDNA 抗体 1.6 IU/mL（正常範囲：0-0.94 IU/mL）。γ グルタミントランスフェラーゼ（GGT）43 U/L（正常範囲：6-42 U/L）、ALP 109 U/L（正常範囲：35-104 U/L）、α2-グロブリン 11.7%（正常範囲：6-11%）、β グロブリン 14.4%（正常範囲：8-14%）、尿 pH 8.0（正常範囲：5-6）、パラトルモン 79.68 pg/mL（正常範囲：15-65 pg/mL）、尿中カルシウム（24 時間尿）77 mmol/24h（正常範囲：100-320 mmol/24h）、抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP）比 0.26（正常範囲：0.8-1.1）、及びリウマチ因子 9.0 IU/mL（正常値：0-14 IU/mL）

であった。2008 年 9 月 2 日、臨床検査結果は、ESR 48 mm、CRP 2.5 mg/dL、クレアチニン 1.0 mg/dL、尿素 41 mg/dL、単球 12.8%（正常値：4.0-8.0）、好酸球 4.3%（正常値：<4.0%）、尿酸 7.0 mg/dL（正常範囲：3.4-7 mg/dL）、GGT 29 U/L（正常範囲：6-42 IU/L）、ALP 98 U/L であった。2008 年 9 月 10 日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、椎間板突出（軽度）とベリムマブとは関連ないとし、骨軟骨炎を伴う変性脊椎症候群と関連があると述べた。

2009 年 8 月 31 日に追加情報を入手し、椎間板突出は 2009 年 8 月 27 日に後遺症を残して回復したとみなされた旨が医薬品安全性データベースに記録された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、椎間板突出と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01301
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	レイノー現象 [レイノー症候群 (SLE 再燃)]

23 歳の白人女性被験者 (DE010-008) は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 9 日から開始した。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg 群に割付けられた。最終投与日は 2009 年 8 月 19 日で、合計 20 回の投与を受けた。病歴には、貧血が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、ラミプリル、アムロジピン、カルシウム／コレカルシフェロール、phenprocoumon、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ヒドロクロロチアジド、パントプラゾール、ナトリウム、及びオメプラゾールが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目投与から 5 日後の 2008 年 6 月 30 日に、疼痛及び皮膚血管炎を伴うレイノー現象進行が発現し、これはループス再燃を示唆していた。特に両手、そして両肘、時々両膝及び右手親指の関節痛に加えて、症状はさらに増悪していった。手指の断続的な腫脹があったため、被験者は手動機能に問題をきたした。検査では、鼻背の軽度紅斑 (原文のまま記載)、所々にできたあざ、指関節、特に爪囲に顕著に認められた赤色変化、両手指の第 2 指及び第 3 指の指骨近位及び中央に斑状様に広がる丘疹様変化 (左手より右手の方が顕著) が認められた。右手第 2 指の近位指骨関節に圧痛があったが、滑膜炎はなかった。足趾先にも赤いあざのような変色があったが、足趾先は全体的に温かかった。2008 年 6 月 30 日、被験者は入院した。治療には、iloprost 点滴、ナトリウム点滴、エソメプラゾール、カルシウム／コレカルシフェロール、及びヒドロクロロチアジド、トリウムテレンが含まれていた。臨床検査結果は以下の通りであった：コリンエステラーゼ (CHE) 4.95 ku/L、乳酸脱水素酵素 (LDH) 131 U/L、糖 18.7 U/mL (正常値：9.9 U/mL)、補体 C3 64.0 mg/dL、及び補体 C4 6.1 mg/dL。2008 年 7 月 7 日、臨床検査結果は以下の通りであった：クイックテスト 39%、プロトロンビン (PTT) 51 sec、国際化標準比 (INR) 2.1、血沈 (ESR) 8、さらに詳しくは 10 mm/h、ANA 1:320、抗カルジオリピン IgG 16.2 GPL/mL (正常値：6.9 GPL/mL) 及び抗カルジオリピン IgM 27 MPL/mL (正常値：6.9 MPL/mL) であった。レイノー症候群は、iloprost 点滴開始 10 日後に改善が認められた。2008 年 7 月 10 日までにレイノー現象は回復したとみなされ、同日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、レイノー現象 (重度) とベリムマブとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、また別のレイノー現象を発現し、入院した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01578 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レイノー現象と本剤との関連性は否定できると考える

被験者番号	DE010-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01578
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	レイノー現象（レイノー症候群 [SLE 再燃]）

被験者 DE010-008 はレイノー現象（SLE 再燃）の SAE で 2008 年 6 月 30 日に入院した。被験者は 2008 年 7 月 10 日にはこの事象から回復したと判断された（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01301 参照）。事象発現以降のその他の病歴は、気管支炎、インフルエンザ及び声帯の炎症であった。併用薬は、phenprocoumon、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、アムロジピン、カルシウム＋コレカルシフェロール合剤、ramipril、エソメプラゾール、ヒドロクロロチアジド＋トリウムテレン合剤、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル及び omeprazole であった。

2008 年 11 月 3 日（9 回目の治験薬投与から 12 日後）、冬季が原因で疼痛の増大を伴うレイノー現象が現れた。イロprostの投与が開始された。被験者は 2008 年 11 月 24 日にイロprost注入のため入院した。2008 年 11 月 24 日、臨床検査値は、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）が 38 U/L（正常範囲：35 U/L 未満）、クイック試験が 24%（正常範囲：70～120%）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）49.6 秒（正常範囲：26～36 秒）、補体成分 C4 が 0.08 g/L（正常範囲：0.2～0.6 g/L）、補体成分 C3 が 0.73 g/L（正常範囲：0.8～1.9 g/L）、Hb が 11.8 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）であった。被験者は 2008 年 11 月 25 日に退院した。被験者は 2009 年 7 月 29 日にはレイノー現象から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、レイノー現象（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レイノー現象と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	ES001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01607
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（市中感染性肺炎）

被験者 ES001-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 55 歳の白人女性であった。2008 年 3 月 19 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われ、総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は肺炎のため 2009 年 4 月 1 日に中止された。最終投与日は 2009 年 1 月 14 日であった。病歴は、血栓性血小板減少性紫斑病、胆石症＋胆嚢切除、子宮脱＋還納、プラスマフェレシス、エプスタイン・バーウイルス、IgG 抗体陽性、脾腫、カテーテル先端部感染、S 状結腸憩室症、内痔核及び脱出臓器であった。既存症は、関節痛、SLE 関節炎及び閉経であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D、omeprazole 及び prednisone であった。

2008 年 12 月 16（11 回目の治験薬投与から 20 日後）、被験者は呼吸器感染の症状（体温 38.5℃、悪寒、咳嗽及び痰）で来院した。被験者は肺炎と診断され、入院した。まずセフトキシムの投与が行われたが、状態は改善しなかった。次にモキシフロキサシン及びアセチルシステインの投与が行われたが、依然として状態はほとんど、あるいはまったく改善しなかった。胸部 X 線検査で左肺基底に疑わしい浸潤が認められた。レボフロキサシン及びメロペネムの投与が行われた。2008 年 12 月 16 日の臨床検査値は、C-反応性蛋白が 18 mg/dL、血沈検査が 80 mm/h、WBC が $3.6 \times 10^9/L$ 、リンパ球が $0.7 \times 10^9/L$ であった。2008 年 12 月 17 日の臨床検査値は、C-反応性蛋白が 10.6 mg/dL、Hb が 113 g/L、Hct が 0.32 L/L、赤血球の細胞量が 78.0 fL、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 352 g/L、血沈検査が 70 mm/h、WBC が 2.5、好中球が $1.4 \times 10^9/L$ 、リンパ球が $0.7 \times 10^9/L$ であった。2008 年 12 月 19 日の臨床検査値は、白血球が $2.81 \times 10^9/L$ 、赤血球の細胞量が 78.3 fL、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 26.6 pg、Hb 分布幅が 28.2 g/L、好中球が $1.4 \times 10^9/L$ であった。血液培養は陰性で、痰培養では口腔内細菌叢正常であった。非定型肺炎及び細胞集団の血清学的検査結果は退院時点でまだ出ていなかった。被験者は 2008 年 12 月 19 日に退院し、レボフロキサシン及び prednisone の投与は継続されることとなった。2009 年 1 月 7 日、prednisone が増量され、治験薬の投与は一旦休止で次の投与日が 2009 年 1 月 14 日に予定された。2009 年 1 月中旬、被験者は呼吸器感染を来し、外来診療でセフィキシムの投与が行われた。全身倦怠、鼻閉及び発熱（38.5℃）といった症状が報告されたが、悪寒や戦慄の訴えはなかった。セフィキシムの投与開始後、被験者の状態はいくらか改善し、発熱は治まった。この入院の 2 日前、被験者は、咳嗽、緑色粘液、右側の疼痛、発熱の再発及び中程度の労作に伴う呼吸困難で来院していた。X 線検査で肺の圧縮及び右中下肺野の浸潤が認められた。被験者はその後の 2009 年 2 月 3 日に発熱、咳嗽及び右側胸痛のため入院した。被験者は肺炎と診断され、アズトレオナム及びアジスロマイシンの投与が開始された。入院時の臨床検査値は、C-反応性蛋白（CRP）が 23.5（正常範囲：0.01～0.90）、白血球が 5.90（正常範囲：4.0～11.0）、Hb が 110（正常範囲：120～170）、リンパ球が 0.9（正常範囲：0.9～4.5）、血沈検査が 110（正常範囲：1～20）であった。2009 年 2 月 4 日、セフトリアキソンの投与が開始され、アズトレオナムの投与は中止された。2009 年 2 月 4 日の臨床検査値は、白血球が 3.12、Hb が 104、リンパ球

が 1.1 であった。細菌培養はすべて陰性であった。2009 年 2 月 5 日にはアジスロマイシンの投与は中止され、被験者の臨床状態は改善し、発熱は消失した。経過観察のための胸部 X 線検査（日付不詳）で、前回認められた圧縮は消失していることが確認され、新たな浸潤や胸膜漏出液の出現は認められなかった。2009 年 2 月 9 日の臨床検査値は、CRP が 1.08、白血球が 3.63、Hb が 11.2、リンパ球が 1.2 であった。2009 年 2 月 10 日には被験者は肺炎から回復したと判断され、退院した。経口セフィキシム及び prednisone の投与はあと 5 日間継続されることとなった。治験薬の投与はこの事象により中止された。治験責任医師からは、肺炎（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、この事象は治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	ES011-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01225
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	多発性筋炎（多発性筋炎）

被験者 ES011-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 49 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 13 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 5 月 14 日で、総投与回数は 5 回であった。多発性筋炎の治療のために治験実施計画書で禁止されている薬剤（リツキシマブ）が投与されたため、治験薬の投与は 2008 年 6 月 16 日に中止された。病歴は、脂肪肝、橈骨骨折、肝超音波検査異常及び扁桃摘出であった。既存症は、動脈性高血圧、手根管症候群、肝障害（長期にわたる原因不明の慢性 SLE 肝障害（これを除けば肝酵素は正常）、凍瘡、不安及び閉経後であった。併用薬は、ミコフェノール酸モフェチル、パロキセチン、アムロジピン、ウルソデオキシコール酸、エナラプリル、炭酸カルシウム、コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、dexketoprofen、プレガバリン、アルプロスタジル、アモキシシリン及び prednisone であった。

2008 年 4 月 8 日（4 回目 [56 日目] の治験薬投与当日）、筋肉痛及び近位筋力低下が認められ、多発性筋炎と診断された。AST、ALT 及び LDH がそれぞれ 252 U/L（ベースライン：38 U/L）、210 U/L（ベースライン：24 U/L）、745 U/L（ベースライン：164 U/L）に増加していた。アセトアミノフェン、metamizole、メチルプレドニゾロン及びブプレノルフィンが投与された。2008 年 4 月 11 日に行われた筋電図検査で多発性筋炎と一致する所見が認められた。メチルプレドニゾロンのボーラス投与が 3 回行われ、prednisone が増量された。2008 年 5 月 14 日、臨床検査値、筋肉痛及び脱力に著しい改善が認められたため、prednisone は漸減してよいこととなった。同日、5 回目の治験薬投与が行われた。これが最終投与であった。アセトアミノフェン及び dexchlorpheniramine の投与も行われた。2008 年 5 月 28 日、被験者は潜在性新生物の除外診断のため入院した。臨床検査値、筋肉痛及び脱力は悪化していた。2008 年 5 月 28 日、AST、ALT 及び LDH はそれぞれ 139 U/L、123 U/L、530 U/L であった。prednisone が再度増量された。マンモグラフィー及び婦人科診察で異常は認められず、胸部及び腹部の CT スキャンでも異常は認められなかった。骨盤部 CT スキャンで、子宮の左側に 5 cm の境界不鮮明な領域が認められた。結腸内視鏡検査が行われたが、被験者が検査に耐えられなかったため、結腸は肛門側断端から 100 cm までしか確認できなかったが、異常は認められなかった。筋生検が行われたが、採取された検体には筋組織が含まれていなかった。再検査は実施されなかった。2008 年 6 月 4 日から 2008 年 6 月 5 日にかけて、prednisone 増量の効果は認められなかった。静注用免疫グロブリン（IVIG）が 2 日間にわたって投与された。2 回目の投与後に発熱及び血管浮腫が認められた。静注用ステロイド¹ 及び抗ヒスタミン剤が投与され、効果が認められた。2008 年 6 月 5 日、子宮頸部の細胞診で上皮性病変や悪性病変は認められなかった。2008 年 6 月 10 日、骨盤部及び腹部の MRI 検査で、子宮体部に及ぶ子宮奇形、子宮壁内の線維腫、そしてうっ血性骨盤静脈症候群と関連している可能性のある骨盤静脈拡張が認められた。2008 年 6 月 12 日、結腸内視鏡検査が試みられたが、（プロポフォールを使用したものの）激痛で被験者が失神したため検査は中断さ

れた。2008年6月13日、被験者がIVIGによる治療を継続することを拒んだため、リツキシマブの投与を開始したところ、副作用は認められなかった。2008年6月16日、この時点で悪性疾患を示唆するデータはなく、被験者は退院した。そのため、多発性筋炎は被験者の基礎疾患であるSLEに関連するものと判断された。2008年7月9日（8週目の追跡調査来院時）、被験者は完全に無症状であった。生化学検査値だけは依然としてわずかに異常値であり、LDH及びALTが依然としてやや高く（それぞれ388 U/L〔正常範囲：0～250 U/L〕、66 U/L〔正常範囲：0～48 U/L〕）、AST、GGT及びALPは正常値に戻っていた。2008年9月11日、ASTが41 U/L、ALTが33 U/L、GGTが19 U/L、ALPが75 U/L、LDHが506 U/Lであった。2008年9月30日、被験者には依然として症状がなく、生化学検査値はほぼ正常であった。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験実施計画書で禁止されている薬剤が投与されたため、この被験者の治験は中止された。治験責任医師からは、多発性筋炎の事象（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は治験対象疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、被験者は2008年9月30日には多発性筋炎の事象から回復したと判断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、多発性筋炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	GB001-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01162
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆嚢機能不全（胆嚢機能障害）

被験者 GB001-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 21 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 7 月 15 日で、総投与回数は 18 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、甲状腺機能低下症、高血圧、関節リウマチ、末梢性感覚ニューロパチー及び閉経であった。併用薬は、プレドニゾロン、メトトレキサート、葉酸、レボチロキシン、ガバペンチン、カルシウム、エソメプラゾール、ヒドロキシクロロキン及び ramipril であった。

2008 年 4 月 28 日（4 回目の治験薬投与から 11 日後）、被験者は胆嚢機能不全と診断された。被験者は週末（2008 年 4 月 26 日と 27 日）に重度の腹痛を来した。腹痛が悪化したため 2008 年 4 月 28 日にかかりつけ医を受診し、入院した。報告によると、痛みは上腹部に出現し、腹部全体に広がった。最初は鋭い痛みで、その後に鈍痛となり、そして疝痛となった。痛みは食後、特に脂っこい物を食べた後にひどくなった。臨床検査値は、WBC が 14.5、好中球が 11.9、CRP が 18、アミラーゼが正常範囲内であった¹。胸部 X 線検査の結果は正常で、腹部 X 線検査では閉塞や穿孔の所見は認められなかった。食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）と生検を実施したところ、直径 2 cm の裂孔ヘルニア¹が認められた。生検の結果は正常であった。胆嚢機能の超音波検査で胆嚢機能不全が明らかになったが、胆石は認められなかった。保存的治療が行われ、被験者は 2 日間絶食下に置かれた。2008 年 5 月 2 日、WBC 数は 7.5、好中球は 5.8、CRP は 11 であった。同日、被験者は退院した。2008 年 8 月 2 日、腹腔鏡下胆嚢切除術が行われた。退院日から腹腔鏡下胆嚢切除術の当日までの間に治療は特に行われなかった。被験者は 2008 年 8 月 2 日には胆嚢機能不全の事象から回復した。治験薬に対する措置は特に行われなかった。治験責任医師からは、胆嚢機能不全（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は慢性胆嚢炎が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆嚢機能不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL005-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01289
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎） 尿路感染（尿路感染）

被験者 IL005-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 55 歳の白人女性であった。2008 年 3 月 26 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 25 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は、被験者が脾腫を有していたため、治験責任医師の判断で 2009 年 9 月 15 日に中止された。病歴は、尿路感染（UTI）（2008 年 5 月 27 日～2008 年 6 月 11 日）、腹部ヘルニア、脳血管発作、顔面神経麻痺、女性不妊手術及び絞扼性ヘルニア修復であった。既存症は、小球性貧血、脾腫、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症、甲状腺機能低下症、胃炎、肝腫大、皮膚感染、心雑音、肥満、ビタミン B12 欠乏、変形性関節症、脊椎すべり症、良性髄膜腫、閉経、高血圧及び末梢血管障害であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ヒドロクロロチアジド、レボチロキシン、エナラプリル、prednisone、omeprazole、ビホナゾール、アザチオプリン、カルシウム＋ビタミン D 合剤、硫酸鉄＋葉酸合剤、ビタミン B12、アレンドロン酸、エノキサパリン、カリウム、シプロフロキサシン、レボチロキシン及びシタロプラムであった。

2008 年 7 月 1 日（4 回目の治験薬投与から 15 日後）、被験者は戦慄を伴う発熱（最高 38.9℃）と側腹部痛を伴う尿意切迫及び排尿痛を来した。被験者は血尿が 1 回出たと話した。被験者は 2008 年 7 月 2 日に救急科に紹介され、尿培養の結果大腸菌陽性で腎盂腎炎が疑われたため入院した。2008 年 7 月 2 日から 2008 年 7 月 6 日にかけて静注用アンピシリン及び静注用ゲンタマイシンが投与され、高い効果が認められた。臨床検査値は、尿中白血球が 500 WBC/μL（正常範囲：0.0～0.20 WBC/μL）、好中球が当初は 78.2%（正常範囲：40.0～75.0%）で後に 76.6%となった。退院時に発熱、排尿困難及び側腹部痛はなかった。被験者は 2008 年 7 月 6 日に退院し、オフロキサシンの服用を継続するよう指示を受けた。2008 年 7 月 13 日、被験者は発熱及び脛灼熱感（特に排尿時）のため来院し、再入院した。被験者は 2 週間分のオフロキサシンをすべて服用したものの、重度の排尿困難及び発熱が持続していた。被験者は尿路感染を来した状態で入院した。入院時、被験者は意識も見当識も完全にはっきりしていた。安静時の呼吸窮迫や疼痛は認められなかった。肥満が認められた。2008 年 7 月 13 日、血圧が 167/94 mmHg、脈拍数が 95 bpm で正常、呼吸数が 16 回/分、飽和度が 95%、口腔温が 37.1℃であった。腹部は軟らかく圧痛はなかったが、左腰部に打診圧痛が認められた。尿検査の結果は正常で、血球数から白血球増加症や好中球増加症は認められなかった。腎臓及び膀胱の超音波検査で膿瘍や尿路閉塞は認められなかった。セフロキシムの投与が推奨された。2008 年 7 月 16 日、被験者は退院し、腎盂腎炎から回復（後遺症あり）したものと判断された。2008 年 7 月 21 日に 112 日目の治験薬の注入が行われた。2008 年 8 月 13 日に 140 日目の来院が実施されたが、治験薬の投与は 2008 年 8 月 25 日に行われた。被験者は 2008 年 8 月 25 日には尿路感染から回復したものと判断された。治験薬に対する措置

は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎盂腎炎（中等度）及び尿路感染（軽度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と報告された。

2009年9月29日に追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、被験者は2008年7月6日には腎盂腎炎の事象から回復（後遺症あり、詳細不明）したと判断された。

治験依頼者の見解：

腎盂腎炎及び尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	IL007-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00982
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	嘔吐（嘔吐） 吐血（吐血）

被験者 IL007-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 36 歳の白人女性であった。2007 年 12 月 25 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 5 月 21 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、高血圧、甲状腺機能低下症及び胃炎であった。併用薬は、prednisone、ニフェジピン、ヒドロキシクロロキン、レボチロキシン、アザチオプリン、アテノロール、ヒドロクロロチアジド+ramipril 合剤、ファモチジン、アテノロール及び硫酸鉄であった。

2008 年 1 月 25 日（3 回目の治験薬投与から 1 日後）、被験者は嘔吐及び吐血を来した。前日の夜には重度の頭痛（アセトアミノフェンを投与）が発現していた。被験者は失神寸前の状態となった（被験者の夫からの話）。被験者は救急治療室（ER）に搬送された。搬送時の血圧及び脈拍は正常であった。医師は失血量を推定することができなかったが、Hb 減少は見られず、バイタルサインは安定していた。被験者は ER にとどまり、病棟への入院とはならなかった。臨床検査値は、Hb が 10.1、Hct が 28.5、WBC が 4.1、血小板が 242 であった。胃内視鏡検査のため入院が必要であったが、被験者は胃管が挿入されるのを拒んだ。バイタルサインは正常範囲内で、被験者は病棟に入院するのを拒んだ。被験者は 2008 年 1 月 26 日に退院した。Hb 減少は認められなかった（10.2 gr%）。被験者は 2008 年 1 月 26 日には嘔吐及び吐血のいずれの事象からも回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、嘔吐（中等度）及び吐血（中等度）の事象と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は食道炎／胃炎が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、嘔吐及び吐血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT008-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01799
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頸部上皮異形成（子宮頸部上皮内腫瘍 2）

被験者 IT008-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 37 歳の白人女性であった。2008 年 4 月 8 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。総投与回数は 14 回であった。治験薬の投与は本 SAE のため 2009 年 6 月 5 日に中止された。最終投与日は 2009 年 3 月 3 日であった。病歴は帯状疱疹及び喉頭炎であった。既存症は、鉄欠乏性貧血及び胃炎であった。婦人科領域の病歴として、初経が 12 歳時で、重複子宮を有し、出産歴及び流産歴はなかった。最終月経は 2009 年 4 月 13 日であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ramipril、エソメプラゾール、カルシウム＋コレカルシフェロール合剤、prednisone、シクロスポリン、葉酸、アジスロマイシン及びメトトレキサートであった。

2009 年 3 月 25 日（14 回目の治験薬投与から 22 日後）、年 1 回のパパニコロー（PAP）検査でグレード 2 の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）をはじめとするハイリスク型扁平上皮内病変が認められた。2009 年 4 月 28 日、コルポスコピーで白色に変色した子宮頸管上皮肥厚が認められた。2009 年 4 月 30 日、被験者はこれらの検査結果を治験責任医師に知らせ、治験薬の注入は中止された。2009 年 5 月 5 日、組織診の結果は、軽微～中等度、CIN1～CIN2 のコイロサイトの非定型変化を伴う化生性子宮頸管粘膜であった。治験薬の投与はこの時点で中止された。特に治療は開始されず、被験者は 6 ヶ月後にコルポスコピー及び PAP 検査を受けることとなった。2009 年 9 月 22 日、コルポスコピー及び PAP 検査の結果は陰性であった。同日、被験者は子宮頸部上皮異形成から回復したと判断された。治験薬の最終投与日は 2009 年 3 月 3 日であった。治験責任医師からは、子宮頸部上皮異形成（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は過去に受けたシクロホスファミド療法が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮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	IT009-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01648
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	徐脈（徐脈）

被験者 IT009-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の白人女性であった。2008 年 4 月 22 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は本 SAE のため 2009 年 3 月 31 日に中止された。最終投与日は 2009 年 1 月 28 日であった。病歴は骨壊死及び閉経であった。既存症は高血圧であった。併用薬は、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、lansoprazole、ramipril 及び prednisone であった。

2009 年 1 月 28 日（12 回目の治験薬投与から 30 分後）、徐脈が認められた。午前 9 時 13 分に治験薬が調製され、午前 9 時 40 分に投与が行われた。被験者の体調は良好で、身体的診察所見も正常で、血圧が 125/80 mmHg、心拍数が 76 bpm であった。午前 10 時 10 分、血圧が 120/70 mmHg で、心拍数が 60 bpm に減少した。5 分後の午前 10 時 15 分、心拍数が 54 bpm であった。注入速度が 150 mL/h から 100 mL/h に落とされた。1 時間 15 分後の午前 11 時 30 分、心拍数が 60 bpm で、血圧が 140/90 mmHg に上昇した。注入速度が 50 mL/h に落とされた。午後 12 時 10 分、心電図で V1 誘導、V2 誘導及び V3 誘導の T 波陰性化を伴う脱分極異常が認められた。治験薬の注入は中断された。症状は特に見られなかった。心拍数は 56 bpm、血圧は 140/90 mmHg であった。被験者は救急治療室に移され、4 時間にわたって観察下に置かれた。投薬は行われなかった。午後 5 時 30 分、心拍数は 68 bpm、血圧は 140/70 mmHg であった。被験者は同日、徐脈から回復したと判断され、退院した。治験薬の投与はこの事象により中止された。治験責任医師からは、徐脈（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、この事象は治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	MX001-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00912
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 MX001-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 36 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 7 月 25 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 12 月 15 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、びらん性胃炎、胃食道逆流、自己免疫性肝炎、サルモネラ症及び尿路感染であった。既存症は SLE 以外にはなかった。併用薬は、フロセミド、ラニチジン、メトクロプラミド、prednisone、アザチオプリン及びジクロフェナクであった。

2007 年 11 月 14 日（6 回目の治験薬投与当日）、咳嗽及び発熱¹が出現した。その後の数日にわたって咳嗽の頻度が増し、アモキシシリン及び benzonatate の投与が開始されたが、改善は認められなかった。黄色喀痰及び胸痛が認められた。2007 年 11 月 28 日（6 回目の治験薬投与から 14 日後）、被験者は肺炎で入院した。WBC が 10.400、ブドウ糖が 225 であった。肺の聴診で捻髪音及びいびき呼吸が聴取された。胸部 X 線検査で両側間質浸潤及び低換気が認められた。静注用セフトキシムの投与が開始され、被験者の状態は改善した。このほかにも疼痛に対してイブプロフェンが投与され、さらにステロイド剤及び詳細不明の疾患修飾剤が投与された。リウマチ科での評価で SLE の再燃の可能性が否定され、ステロイド剤及び疾患修飾剤の投与は中止された。尿路感染の併発が認められ、セフトキシムで改善した。また、うつ病も認められ、fluoxetine の投与が開始された。被験者は 2007 年 12 月 4 日に退院し、肺炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、肺炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00949
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆嚢炎（無石性胆嚢炎）

被験者 MX006-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 36 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 8 月 13 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 7 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、子宮頸部上皮異形成及び女性不妊手術であった。既存症は、高血圧、肺動脈性肺高血圧症、胃食道逆流性疾患、シェーグレン症候群、副甲状腺肥大、過敏性腸症候群、鼻炎、関節痛及び間質性肺疾患であった。併用薬は、prednisone、メトトレキサート、アザチオプリン、ロサルタン、chlorthalidone、アムロジピン、シルデナフィル、omeprazole、葉酸、ブデソニド及び酸素であった。

2007 年 12 月 31 日（6 回目の治験薬投与から 26 日後）、被験者は無石性胆嚢炎で入院した。被験者は食欲不振、悪心及び倦怠感を伴う右上腹部痛のため来院した。身体的診察時に腹部圧痛を伴う頻脈が認められた。臨床検査及び画像診断の結果、代謝性アシドーシスを伴う胆嚢炎が示唆された。腹部の超音波検査で急性胆嚢炎及び肝肉芽腫と確定診断された。動脈血 pH が 7.39、過剰塩基が -8.1、酸素飽和度が 97.7、Hb が 11.6 であった。2008 年 1 月 1 日に胆嚢切除術が行われた。合併症は生じなかった。入院中に投与されたその他の薬剤は、セフトリアキソン、メトロニダゾール、トラマドール、nadroparin、prednisone、omeprazole、クラリスロマイシン、acenocoumarol 及び hyoscine であった。2008 年 1 月 1 日の病理診断の結果は、グラム染色で細菌なし、多形核白血球が 6～30/hpf（中等度）、単核白血球が 1～5/hpf（欠乏）で、真菌増殖についての新鮮培養では真菌要素は認められなかった。2008 年 1 月 2 日、予備的な液状有機の培養では、インキュベーション 23 時間の時点で増殖は認められなかった。臨床検査値は、ブドウ糖が 113、アルブミンが 2.2、AST が 252、ALP が 74、WBC が 8.45、Hb が 11.4、Hct が 34.8 であった。2008 年 1 月 3 日の臨床検査の結果は、ブドウ糖が 81、アルブミンが 2.1、AST が 169、ALP が 80、WBC が 7.06、Hb が 11.1、Hct が 33.8 であった。2008 年 1 月 7 日、被験者は胆嚢炎から回復し、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胆嚢炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は胆管閉塞が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01441
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃潰瘍（胃潰瘍）

被験者 MX006-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 35 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 10 月 17 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 20 日、で、総投与回数は 13 回であった。治験薬の投与は効果欠如により 2008 年 9 月 23 日に中止された。病歴は痔核及び咽頭炎であった。既存症は、関節痛、多発性関節炎、てんかん及び胸膜炎であった。併用薬は、prednisone、カルシウム、アセトアミノフェン、メトカルバモール、アザチオプリン、クロロキン、バルプロ酸、omeprazole、メトクロプラミド及びアセチルサリチル酸であった。

2008 年 9 月 15 日（13 回目の治験薬投与から 26 日後）、心窩部痛、悪心、嘔吐及びメレナが発現した。2008 年 9 月 18 日、被験者は腹部圧痛及び軽度の脱水の状態で見急外来を受診した。臨床検査値は、Hb が 14.7 g/dL、白血球が $3.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血小板が $285 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、クレアチニンが 0.82 mg/dL、ブドウ糖が 87 mg/dL であった。静注用 omeprazole の投与が開始された。入院中、セフトリアキソン、hyoscine、インドメタシン、メトクロプラミド、ヒドロコルチゾン、バルプロ酸、metamizole、アセトアミノフェン、アザチオプリン、塩化カリウム、フェンタニル、ケタミン、リドカイン、ミダゾラム、omeprazole、prednisone、プロポフォール及びクロロキンも投与された。パンエンドスコーピーが行われたが、食物が残留していたため、十分な結果が得られなかった。入院中、被験者は、併用薬（嘔吐及び経口摂取不可に対するバルプロ酸）が不足したことにより「半危機的な状態」にも陥った。MRI 検査及び脳波検査（日付不明）の結果は正常であった。バルプロ酸の投与が再開され、被験者はそれ以上に危機的な状態には陥らなかった。被験者の状態は安定しており、心拍数が 90 bpm、血圧が 110/70 mmHg、尿量も良好であった。腹部 CT スキャン検査（日付不明）の結果は正常であった。2008 年 9 月 18 日の臨床検査値は、Hb が 14.7 g/dL、白血球が $3.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hct が 43.5%、血小板が $285 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。2008 年 9 月 23 日の臨床検査値は、Hb が 11.5 g/dL、白血球が $1.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hct が 33.3%、血小板が $219 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、クレアチニンが 0.43 mg/dL、ブドウ糖が 95 mg/dL、バルプロ酸が 57.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。同日、パンエンドスコーピーが行われ、胃出血に至る恐れのある胃潰瘍が見つかった。2008 年 9 月 24 日の臨床検査値は、Hb が 11.1 g/dL、白血球が $1.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hct が 32%、血小板が $202 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、クレアチニンが 0.49 mg/dL、ブドウ糖が 92 mg/dL、カリウムが 2.7 mmol/L であった。2008 年 9 月 25 日、被験者は退院し、胃潰瘍から回復したと判断された。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胃潰瘍（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は消化性潰瘍疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃潰瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01680
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎周囲血腫（腎周囲血腫）

被験者 MX006-014 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 24 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2008 年 8 月 19 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2010 年 1 月 12 日、で、総投与回数は 19 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、リンパ節症、甲状腺機能低下症、脂質異常症、大発作痙攣、片頭痛、乳汁漏出症、ざ瘡及び皮膚血管炎であった。併用薬は、レボチロキシシン、ロスバスタチン、エナラプリル、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、フロセミド、ラニチジン、ゾルミトリプタン、カルシウム＋ビタミン D 合剤、アセトアミノフェン＋メトカルバモール合剤及びベザフィブラートであった。

2009 年 2 月 9 日、被験者は経皮的腎生検に備えて入院した。2009 年 2 月 11 日（8 回目の治験薬投与から 7 日後）、経皮的腎生検が行われた。生検終了後、頻脈、低血圧及び血尿が認められた。腹部 CT スキャン検査で腎周囲血腫が認められた。Hb が 5 g 減少した。血腫を排出して腎洞内の点状病変を修復するための手術が行われた。動脈や静脈の損傷は認められなかったが、血腫から 500 cc の血液が排出された。濃厚赤血球が 3 単位輸血された。被験者は 2009 年 2 月 11 日には腎周囲血腫から回復したと判断されたが、経過観察のため引き続き入院し、2009 年 2 月 17 日に退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎周囲血腫（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は手術の合併症が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎周囲血腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01244
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	尺骨骨折（左尺骨近位部の転位骨折）

被験者 PL002-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 54 歳の白人女性であった。2007 年 12 月 20 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 5 月 5 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。既存症は、骨粗鬆症、胃炎、胆石症、癩風、高コレステロール血症、不安、うつ病、乳房嚢胞、皮下結節、閉経及び十二指腸炎であった。併用薬は、メトトレキサート、メチルプレドニゾロン、acenocoumarol、omeprazole、カリウム、クロナゼパム、カルシウム、コレカルシフェロール、葉酸、シンバスタチン、イブプロフェン、スピロノラクトン、ファモチジン及び timonacic であった。

2008 年 5 月 8 日（7 回目の治験薬投与から 1 日後）、被験者は転倒して左尺骨近位部の転位骨折を負い、同日入院した（整形外科）。臨床検査値は、WBC 数が 4.8 GI/L、RBC 数が 3.93 TI/L、Hb が 12.7 G/DL、Plt が 255 GI/L、ナトリウムが 145 mmol/L、カリウムが 4.23 mmol/L、国際標準比（INR）が 1.18 であった。骨折の開放性整復が行われ、局所麻酔下にて固定が行われた。メトトレキサート及び acenocoumarol の投与は一時的に中断され、メチルプレドニゾロンが増量された。2008 年 5 月 8 日から 2008 年 5 月 9 日まで、血栓症予防のためエノキサパリンも投与された。術後経過中に合併症は認められなかった。左腕はスリングで固定された。2008 年 5 月 9 日、被験者は退院した。2008 年 6 月 4 日、メトトレキサートの投与が開始された。2008 年 6 月 20 日の左手の X 線検査で、骨折部位が問題なく癒合しているのが確認された。2008 年 8 月 11 日、固定具（ウェーバー帯）が外科的に取り外された。合併症は認められなかった。被験者はリハビリテーションを受け、左手は完全に正常な機能を取り戻した。被験者は 2008 年 5 月 9 日には尺骨骨折から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、尺骨骨折（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は事故が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尺骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01446
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	徐脈性不整脈（徐脈性不整脈）

被験者 PL005-010 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 56 歳の白人女性であった。2008 年 1 月 22 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 6 月 9 日で、総投与回数は 19 回であった。不整脈又は心臓病の病歴はなかった。その他の病歴は、高コレステロール血症、貧血、網膜虚血に起因する両眼弱視、左腎摘除、細菌性髄膜炎、細菌性尿路感染、変形性関節症、腎結石症＋腎結石除去及び閉経であった。既存症は、大動脈弁疾患、白内障及び骨粗鬆症であった。併用薬は、メチルプレドニゾロン、葉酸、カリウム、ラニチジン、フロセミド、アレンドロン酸及びアセチルサリチル酸であった。

2008 年 9 月 27 日（10 回目の治験薬投与から 25 日後）、被験者は自宅で徐脈性不整脈（45 bpm）を来し、意識を消失した。被験者は血圧と脈拍数を電子機器で自己測定しており、その時点ではこの事象について誰にも知らせていなかった。2008 年 9 月 30 日、被験者は定期来院のため治験実施施設に来院した。心電図検査（ECG）で第三度房室ブロックが認められ、心拍数が 40 bpm であった。被験者は直ちに病院に搬送された。入院中、検査で軽度から中等度の高血圧（160/90 mmHg、重篤ではない）、高コレステロール血症及び貧血が認められ、カリウムが 3.9 mmol/L であった。入院後、ECG で約 70 bpm の安定した洞調律が確認された。2008 年 9 月 30 日、腔内電極の埋込みが行われた。被験者は 2008 年 9 月 30 日には徐脈性不整脈から回復した。2008 年 10 月 6 日、体外式除細動器の埋込みが行われた。2008 年 10 月 9 日の心エコー検査の結果は、左室肥大なし、区域的な収縮異常なしで、左心房がわずかに肥大していた。被験者は 2008 年 10 月 9 日に退院した。治験薬の投与はこの事象により休止され、次回の投与は 2008 年 10 月 28 日に予定された。治験責任医師からは、徐脈性不整脈（生命を脅かすもの）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、重篤でない事象として重度の尿路感染が発現した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、徐脈性不整脈と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01263
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	心不全（亜急性心不全の疑い） 貧血（SLE 再燃 [貧血]） 2 型糖尿病（2 型糖尿病） 骨粗鬆症（ステロイド性骨粗鬆症） 病的骨折（椎骨の骨粗鬆症性圧迫骨折） 血小板減少症（SLE 再燃 [血小板減少症]）

被験者 PL005-011 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 5 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 5 月 27 日で、総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は貧血により中止された。病歴は、十二指腸潰瘍、裂孔ヘルニア、肺炎、子宮平滑筋腫＋子宮摘出及び静脈血栓症であった。既存症は、高血圧（動脈性）、消化不良、石灰沈着症及び薬物過敏症（アンピシリンアレルギー）であった。医薬品安全性データベースに記録されている併用薬は、pantoprazole、ペリンドプリル、セフォタキシム、シラスタチン、イミペネム、モルヒネ、カルシトニン、ヘパリン、エノキサパリン、acenocoumarol、ethamsylate、ケトプロフェン、metamizole、フロセミド、スピロノラクトン、ストロンチウム、ビソプロロール、シクロホスファミド及び輸血であった。そのほかに投与された併用薬は、メチルプレドニゾロン、アムロジピン、ラニチジン、ロサルタン、カリウム、エナラプリル、アルファカルシドール、カルシウム、acenocoumarol、bencyclane、セファクロル、フェノフィブラート、イブプロフェン及び nadroparin であった。

2008 年 6 月 18 日（6 回目の治験薬投与から 22 日後）、被験者は心不全、貧血、2 型糖尿病、血小板減少症、骨粗鬆症及び病的骨折（椎骨の骨粗鬆症性圧迫骨折）を来し、入院した。入院時、被験者は腰痛及び心不全の症状を有していた。被験者は中等度から重度の状態（血圧 180/100 mmHg、頻脈 [120 bpm]）にあり、左室及び右室の機能不全の症状並びに血管性皮膚病を有していた。心電図検査で左軸偏位が認められた。コントロール心電図（ECG）で V1～V3 に 1 mm の ST 上昇が認められた。放射線検査の結果に基づき、ステロイド性骨粗鬆症及び椎骨（Th9、Th10、Th12、L3、L4、L5）の病的骨折と診断された。2008 年 6 月 18 日のドップラー超音波検査で、壁肥厚を伴う膝窩静脈と、新鮮凝固の痕跡を伴わない還流延長の症状が認められた。入院中、Hct が 22.1～46.4%、Hb が 7.2～14.9 g/dL、Plt が 94,000～234,000、WBC が 6.2～11.17 K であった。高用量メチルプレドニゾロン及び鎮痛剤（モルヒネ。2008 年 6 月 18 日に投与開始）が投与された。また、利尿剤、ACE-I、アルファカルシドール、カルシウム及び二相性イソフェンインスリンの投与も行われた。2008 年 6 月 20 日、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）により 2 型糖尿病と確定診断され、インスリン療法が開始された。2008 年 6 月 26 日の ECG で左室肥大は認められず、著しい壁肥厚を伴っていたが、区域的な収縮機能障害はなく、軽微な心膜嚢液体貯留が認められた。被験者は集中治療室（ICU）に 10 日間（2008 年 7 月 4 日から 2008 年 7 月 14 日まで）入院し、濃厚赤血球を 4 単位輸血された。2008 年 7 月 4 日、X 線検査で左肋骨横隔膜角にカーリー線が認められ、上葉に肺循環のうっ滞による血管拡張が認められた。心臓は肥大していた。腹部超音波検査

で肝腫大が認められた。2008年7月4日に行われた経過観察のための超音波検査で、深部静脈系に凝固の痕跡は認められなかった。2008年7月5日、胸部X線検査でわずかな肺循環うっ滞の痕跡、臍肥大及び上葉静脈拡張が認められた。2008年7月23日、静注用シクロホスファミドの投与が開始された。2008年7月31日、心エコー検査でわずかな肺動脈幹拡張が認められ、その他の所見として、大動脈弁に可動性の低下とグレードI/IIの機能不全を伴う3つの弁尖の線維化、僧帽弁に可動性が限定的な後尖の線維化、そして左心房への軽微な逆流が認められた。包括的な治療（投薬、リハビリテーション、整形外科用器具〔ジャケット〕）の結果、改善が認められた。被験者は2008年6月18日には病的骨折から回復（後遺症〔椎骨の変形〕あり）したと判断された。また、2008年7月31日（退院日）には心不全、貧血及び血小板減少症から回復したと判断された。2008年7月31日、2型糖尿病及び骨粗鬆症は持続しており、これらの事象の最終的な転帰は被験者が音信不通となったため不明であった。治験責任医師からは、心不全（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、被験者の基礎疾患であるSLEが原因で発現した可能性が最も高く、貧血及び血小板減少症（いずれも生命を脅かすもの）は「多分関連なし」で、被験者の基礎疾患であるSLEが原因で発現した可能性が最も高く、2型糖尿病（中等度）、骨粗鬆症（重度）及び病的骨折（重度）は「関連なし」で、併用薬（ステロイド）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

2009年1月27日と2009年7月13日に追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、治験薬の投与は貧血により中止された。最終投与日は2008年5月27日であった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心不全、貧血、血小板減少症、2型糖尿病、骨粗鬆症及び病的骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL005-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01789
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腸菌性敗血症（大腸菌性敗血症） 尿路感染（尿路感染）

被験者 PL005-016 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 54 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 31 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 12 月 17 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、腎結石症、腎結石除去、回転性めまい、消化不良、胃炎及び手根管症候群であった。既存症は、線維筋痛、うつ病、閉経及び高血圧であった。併用薬は、メチルプレドニゾロン、ビソプロロール、ペリンドプリル、fluoxetine、アレンドロン酸、ミアンセリン、omeprazole、カリウム、amiloride＋ヒドロクロロチアジド合剤、フロセミド及びジクロフェナクであった。

2009 年 5 月 15 日（12 回目の治験薬投与から 8 日後）、被験者は大腸菌性敗血症及び尿路感染を来し、2009 年 5 月 18 日に入院した。被験者からは 39° C を超える発熱、悪心、頭痛及び回転性めまい／浮動性めまいが報告され、これらは 3 日間続いたとのことであった。2009 年 5 月 18 日の臨床検査値は、WBC が $20.81 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲： $4 \sim 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、好中球が 92.11%（正常範囲：58～66%）、C-反応性蛋白（CRP）が 378 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）、尿蛋白が 2.11 g/L（正常範囲：0 g/L）、尿中白血球が 40/hpf（正常範囲：2～5/hpf）、尿中電解質が 3+（正常範囲：0）、尿中細菌が極めて大量であった。2009 年 5 月 19 日、血液培養で大腸菌陽性であった。2009 年 5 月 20 日の臨床検査値は、WBC が $15.31 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球が 87.41%で、2009 年 5 月 22 日の臨床検査値は、尿蛋白が 0.18、尿中白血球が 1～3/hpf、尿中電解質が 2+で、尿中細菌のみが検出された。尿培養では好気性菌陰性であった。シプロフロキサシン、アモキシシリン、クラブラン酸、メチルプレドニゾロン及びアセトアミノフェンが投与された。入院期間中に血液検査及び尿検査の値は改善した。2009 年 5 月 25 日、被験者は大腸菌性敗血症及び尿路感染から回復したと判断され、同日退院した。治験薬の投与はこれらの事象により休止され、次の投与日が 2009 年 7 月 2 日に予定された。治験責任医師からは、大腸菌性敗血症及び尿路感染（いずれも中等度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、両事象とも原因は不明と報告された。

治験依頼者の見解：

大腸菌性敗血症及び尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	PL006-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00858
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（右大腿部及び右足の丹毒）

被験者 PL006-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 58 歳の白人女性であった。2007 年 10 月 30 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 17 日で、総投与回数は 18 回であった。病歴は胃食道逆流性疾患及び深部静脈血栓症であった。既存症は、皮膚潰瘍（右手足の栄養障害性潰瘍）、血栓後症候群（右手足）、静脈瘤、2 型糖尿病、骨粗鬆症及び閉経後であった。併用薬は、メチルプレドニゾロン、グリクラジド、acenocoumarol 及びアレンドロン酸であった。

2007 年 11 月 11 日（治験薬の初回投与から 12 日後）、右大腿部及び右足の疼痛が出現した。2007 年 11 月 12 日、右大腿部及び右足に大きな有痛性紅斑が出現した。被験者は右大腿部及び右足の丹毒と診断され、皮膚科に入院した。静注用セフロキシム、静注用シプロフロキサシン、アセトアミノフェン、クロトリマゾール、ichthammol 及びポビドンヨードが投与された。丹毒に対しては、ポビドンヨード軟膏、ichthammol 溶液及びクロトリマゾール軟膏による局所治療も行われた。2007 年 11 月 16 日、治療薬が経口セフロキシムに切り替えられ、2007 年 11 月 17 日に経口シプロフロキサシンの投与が開始された。2007 年 11 月 19 日、潰瘍のスワブ検査で菌は検出されなかった。経口シプロフロキサシンの投与は 2007 年 11 月 21 日に中止され、セフロキシムの投与は継続された。この事象の発現後も併用薬は変更されなかった。被験者は 2007 年 11 月 21 日に良好な全身状態で退院し、皮膚の変化は明らかに減少した。自宅で使用するための ichthammol 溶液及びポビドンヨードが処方された。セフロキシムの投与は 2007 年 12 月 10 日に中止され、ichthammol 溶液及びポビドンヨードの投与は 2007 年 12 月 17 日に中止された。被験者は 2007 年 12 月 17 日には丹毒から回復したと判断された。2007 年 12 月 20 日（8 週目）、診察で丹毒の所見は認められなかった。治験薬の投与はこの事象により休止され、次の投与日が 2007 年 12 月 20 日に予定された。治験責任医師からは、丹毒（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は併存疾患（栄養性下肢潰瘍形成）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、丹毒と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01178
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	軟部組織の良性新生物（右単径靱帯外側部の良性腫瘍）

被験者 PL007-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 52 歳の白人女性であった。2007 年 11 月 27 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 4 月 8 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、胆嚢炎、胆嚢切除及びシェーグレン症候群であった。報告された既存症はすべて、SLE に関連するものであった。併用薬は、クロロキン、デソゲストレル＋エチニルエストラジオール合剤及びメチルプレドニゾロンであった。

2008 年 4 月 18 日（7 回目の治験薬投与から 3 日後）、右単径靱帯外側部に良性腫瘍が認められ、この部位に痛みが出現し始め、そのまま持続してわずかに悪化した。2008 年 4 月 21 日、痛みが持続したため、被験者はかかりつけ医を受診した。単径ヘルニアが疑われ、被験者は外科病棟に移された。2008 年 4 月 23 日、被験者は手術のため入院した。2008 年 4 月 24 日、手術が行われ、ヘルニアは認められなかったが、右単径靱帯外側部に隣接する腫瘍が見つかり、切除された。報告された臨床検査値は、WBC が 7.9、RBC が 4.16、Hb が 13.6、Hct が 38.9、平均赤血球容積（MCV）が 94、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）が 32.6、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）が 34.8、Plt が 260、血沈検査（ESR）が 22 mm/h、ナトリウムが 143 mmol/L、カリウムが 4.49 mmol/L、クロールが 111 mmol/L、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が 27.8 秒、血清ブドウ糖が 90 mg/dL、クレアチニンが 0.8 mg/dL、尿素が 27 mg/dL であった。2008 年 4 月 26 日、被験者は良好な状態で退院した。腫瘍の病理組織検査結果は、リンパ節及び内因性組織の炎症性浸潤であった。被験者は 2008 年 4 月 24 日には軟部組織の良性新生物から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により休止され、2008 年 6 月 10 日に再開された。治験責任医師からは、軟部組織の良性新生物（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象の原因は不明と報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、軟部組織の良性新生物と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01208
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（丹毒） 好中球減少症（好中球減少症） 白血球減少症（白血球減少症）

被験者 SE002-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 51 歳の白人女性であった。2008 年 5 月 6 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 5 日で、総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は、重篤でない AE である丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された（14.3 項参照）。病歴は、丹毒（2007 年 12 月）及び胞隔炎であった。既存症は、認知障害、不眠症及び閉経であった。併用薬は、カルシウム、ヒドロキシジン、propiomazine、葉酸、メトトレキサート、プレドニゾロン及びナプロキセンであった。

2008 年 5 月 13 日（治験薬の初回投与から 7 日後）、顔面の左側に熱感及び発赤が出現した。2008 年 5 月 14 日、被験者は発熱（38～39° C）を来した。発赤は口の左端から頬部や側頭部に広がり、左耳周辺の皮膚が赤くなった。被験者はその後の 2008 年 5 月 17 日に入院し、外耳炎及び丹毒と診断された。臨床検査値は、WBC が $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球が $0.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、C-反応性蛋白（CRP）が 51 であった¹。静注用ベンジルペニシリンの投与が開始され、メトトレキサートの投与が一時的に中止された。コルチゾンが増量され、外耳炎の治療として Terra-Cortril 点耳剤の局所投与が行われた¹。被験者の状態は 24 時間後に改善し、発熱は治まった。2008 年 5 月 19 日、臨床検査値は WBC が $1.76 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、顆粒球が $0.37 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球が $0.37 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb が 119 g/L、CRP が 54 であった。2008 年 5 月 18 日、ベンジルペニシリンの投与が中止され、2008 年 5 月 19 日、経口 phenoxymethylpenicillin の投与が開始された。被験者は退院し、経口抗生物質の服用を計 7 日間継続した。2008 年 5 月 20 日、2008 年 5 月 19 日に好中球減少症が認められたためフィルグラスチムが投与された。2008 年 5 月 21 日の臨床検査値は、WBC が $2.73 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球が $1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、顆粒球が $1.30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb が 122 g/L、PLT が 283 であった。被験者は 2008 年 5 月 21 日には好中球減少症及び白血球減少症から回復したと判断され、2008 年 5 月 26 日には丹毒から回復したと判断された。治験薬の投与は丹毒、好中球減少症及び白血球減少症により休止され、2008 年 6 月 3 日に再開された。治験責任医師からは、丹毒（重度）、好中球減少症（生命を脅かすもの）及び白血球減少症（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、丹毒及び好中球減少症は治験薬が原因で発現した可能性が最も高く、白血球減少症は併用薬であるメトトレキサートが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には丹毒の SAE が複数発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01499 及び HGS1006-SL-01443 に詳述する。また、好中球減少症及び白血球減少症も上記とは別に発現しており、これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01464

に詳述する。治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

丹毒、好中球減少症及び白血球減少症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01443
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（丹毒）

被験者 SE002-002 に丹毒、好中球減少症及び白血球減少症の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01208 参照）並びに 2 回目の丹毒の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01499 参照）が発現した。これらの事象発現以降の病歴は、貧血、白血球減少症及び好中球減少症であった。併用薬は、ヒドロキシジン、propiomazine、メトトレキサート、プレドニゾン、ナプロキセン、カルシウム＋ビタミン D 合剤及び葉酸であった。

2008 年 9 月 28 日（6 回目の治験薬投与から 5 日後）、顔面の左側に再度発赤が出現し、耳から口へと広がった。被験者は丹毒と診断された。発熱はなく、触診で圧痛は認められなかった。かかりつけ医によりクリンダマイシンの投与が開始された。2008 年 9 月 28 日の臨床検査値は、Hb が 122 g/L、WBC が $2.70 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、顆粒球が $1.80 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Plt が 243、2008 年 10 月 8 日の臨床検査値は、Hb が 119 g/L、WBC が $1.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、顆粒球が $0.54 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Plt が 261 であった。被験者は 2008 年 10 月 7 日には丹毒から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、丹毒（軽度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、この事象は治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には好中球減少症及び白血球減少症の SAE も発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01464 に詳述する。治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01499
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	丹毒（丹毒）

被験者 SE002-002 に丹毒、好中球減少症及び白血球減少症の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01208 参照）が発現した。これらの事象発現以降の病歴は好中球減少症であった。併用薬は、カルシウム＋ビタミン D 合剤、ヒドロキシジン、propiomazine、葉酸、メトトレキサート、プレドニゾロン、メトクロプラミド及びナプロキセンであった。

2008 年 7 月 9 日（3 回目の治験薬投与から 8 日後）、この被験者には再度丹毒が発現し、症状として顔面（顔面のどちら側であるかは記録されていなかった）の発赤及び疼痛が報告された。被験者は病院に連絡し、感染症科の医師が小規模な感染症と診断した。2008 年 7 月 1 日に白血球が $2.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球が $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、2008 年 7 月 8 日に白血球が $2.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球が $2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。phenoxymethylpenicillin が投与された。被験者は 2008 年 7 月 21 日には丹毒から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、丹毒（中等度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、この事象は併用薬（メトトレキサート）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には丹毒の SAE が複数発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01443 に詳述する。また、好中球減少症及び白血球減少症の SAE も発現しており、これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01464 に詳述する。治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒（14.3 項の叙述参照）により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	SE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01464
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	好中球減少症（好中球減少症） 白血球減少症（白血球減少症）

被験者 SE002-002 に丹毒、好中球減少症及び白血球減少症の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01208 参照）並びに 2 回目及び 3 回目の丹毒の SAE（それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01499 及び HGS1006-SL-01443 参照）が発現した。これらの事象発現以降の病歴は、貧血、白血球減少症及び好中球減少症であった。併用薬は、プレドニゾロン、ナプロキセン、ヒドロキシジン、propiomazine、カルシウム＋ビタミン D 合剤、葉酸及びクリンダマイシンであった。

2008 年 10 月 8 日（6 回目の治験薬投与から 15 日後）、白血球減少症及び好中球減少症が認められた。2008 年 9 月 28 日の丹毒の新規発現後（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01443）、2008 年 9 月 28 日から 2008 年 10 月 7 日までクリンダマイシンが投与された。皮膚症状は 2008 年 10 月 7 日に消失した。2008 年 10 月 8 日の血液検査で、白血球減少症（WBC が $1.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ [正常範囲： $3.50 \sim 8.80 \times 10^3/\mu\text{L}$]）及び好中球減少症（顆粒球が $0.54 \times 10^3/\mu\text{L}$ [正常範囲： $1.70 \sim 7.50 \times 10^3/\mu\text{L}$]）が認められた。これらの事象により入院が必要とは判断されなかった。2008 年 10 月 14 日、WBC が $3.09 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、顆粒球が $2.12 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。被験者は 2008 年 10 月 14 日には好中球減少症及び白血球減少症から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、好中球減少症（重度）及び白血球減少症（軽度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、これらの事象はいずれも治験薬が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験薬の投与は、重篤でない AE として報告された丹毒により、2009 年 5 月 5 日に中止された。

治験依頼者の見解：

好中球減少症及び白血球減少症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	SK001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01544
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	病的骨折（胸椎体の骨粗鬆症性骨折）

被験者 SK001-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 44 歳白人女性。2008 年 3 月 19 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 8 月 13 日で、計 18 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、骨粗鬆症、僧帽弁狭窄、十二指腸潰瘍、補助人工心臓の使用、閉経後、高血圧であった。併用薬に、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、イブプロフェン、カルシウム、リセドロン酸、ロサルタンが含まれていた。

2008 年 11 月 17 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 47 日後に、胸椎体の病的骨折が生じ、被験者は入院した。本情報は、被験者の息子から電話で提供された。入院中、被験者は背部痛を経験した。最終診断として、胸椎の病的骨折を伴う骨粗鬆症が確定された。2008 年 11 月 20 日までに病的骨折は回復（後遺症あり）と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、病的骨折（中等度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、病的骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	SK001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01279
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸困難（呼吸困難）

被験者 SK001-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 55 歳白人女性。2008 年 4 月 29 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 6 月 24 日で、計 16 回投与された。2009 年 7 月 30 日、腸出血の SAE のためにベリムマブの投与が中止となった（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01812 を参照）。病歴は、乳房嚢胞と切除であった。合併症は、骨粗鬆症、腎嚢胞、閉経後であった。併用薬に、プレドニゾロン、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン、メロキシカムが含まれていた。

2008 年 6 月 25 日、被験者は体調が悪かった。2008 年 6 月 26 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 29 日後の朝、被験者は体調が良く、治験薬の注入のために診療所を訪れた。治験薬の注入前に、被験者に発熱と呼吸困難がみられた。そのため、治験薬は投与されなかった。2008 年 6 月 27 日、再び症状が発現し、被験者は評価のために入院した。心電図は正常で、赤血球沈降速度（ESR）は 98 mm/hr（正常範囲 3～8 mm/hr）、白血球 $5.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲： $4 \sim 9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）であった。2008 年 6 月 27 日までに呼吸困難は回復した。呼吸困難のためにベリムマブの投与は中断され、2008 年 7 月 24 日に再開された。治験責任医師は、呼吸困難（軽度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は腸出血の SAE を経験し、本事象は SAE 報告番号 HGS1006-SL-01812 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	SK001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01812
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腸出血（腸出血）

2008 年 6 月 27 日、被験者 SK001-002 は、2008 年 6 月 26 日に発現した呼吸困難のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01279 を参照）。本事象以降に追加された病歴の報告はなかった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、メロキシカム、ファモチジン、シクロスポリンが含まれていた。

2009 年 6 月 20 日、被験者は胃痛のためにファモチジンの使用を開始した。2009 年 6 月 24 日、ベリムマブ 1 mg/kg の 16 回目の投与日に血便が発現し、被験者は胃腸科に入院した。ヘモグロビン値（Hb）は 9.2（正常範囲：12.0～15.6）であった。シクロスポリンの投与が中止された。2009 年 6 月 25 日までに、腸出血は回復した。2009 年 6 月 26 日、治験責任医師は電話で、被験者が腸出血のために入院したことを知らされた。胃内視鏡検査で異常は認められなかった。当初ベリムマブの投与は中断であったが、その後 2009 年 7 月 30 日に腸出血の事象のために中止となった。ベリムマブの最終投与は 2009 年 6 月 24 日であった。2009 年 8 月 25 日、小腸内視鏡検査は大腸の 2 つの潰瘍を示し、その時点で潰瘍は出血していなかった。腸潰瘍の生検は実施されなかった。2009 年 8 月 25 日～2009 年 9 月 25 日に、被験者は経口スクラルファートによる治療を受けた。治験責任医師は、腸出血（重度）は、ベリムマブと関連あるかもしれないとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US012-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00814
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎再燃） 多発性単ニューロパチー（多発単神経炎）

被験者 US012-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 29 歳アラスカ人、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 8 月 27 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 9 月 25 日で、計 3 回投与された。2007 年 11 月 12 日、被験者が治験実施計画書で許可されていない薬物療法（シクロフォスファミドの静脈内投与）を求めたため、ベリムマブの投与は中止となった。病歴は、帯状疱疹、中耳炎、肺炎、上気道感染、尿路感染、高コレステロール血症、痙攣、鼻出血、血管浮腫であった。合併症は、リンパ節腫脹、季節性アレルギー、慢性副鼻腔炎、四肢（腓腹）の疼痛、喘息、高血圧、腎炎であった。併用薬に、アルブテロール、ミコフェノール酸、バルサルタン、セチリジン、ヒドロキシクロロキン、メチルプレドニゾロン、ニカルジピン、モメタゾン、エナラプリル、硫酸鉄、ラベタロール、モダフィニルが含まれていた。

2007 年 10 月 15 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 20 日後に、被験者は 2 日間の両側足痛、ピリピリ感としびれ感を伴う右足筋力低下、右足で体重を支えられないことを訴えて、緊急治療室（ER）を受診した。被験者は疼痛を、灼熱痛（10 ポイントの疼痛尺度中 8）が足首からつま先に放散し、軽く触ると痛みが増すと記述した。身体検査から、右下肢に紅斑があり、熱を持っており、触ると痛みがあり、特に背面で顕著であることがわかった。左下肢は触ると痛みがあったが、発赤はなかった。足背動脈の脈拍は 2+で、浮腫はなかった。体温は 38.2℃であった。被験者は前月にループスに続発する発熱及び悪寒もあったことを報告した。臨床検査から、クレアチニン 1.6 mg/dL、赤血球沈降速度 55 であることがわかった。胸部 X 線フィルムに異常はなかった。プレガバリンによる治療を受けた。体温は 39.3℃に上昇し、アセトアミノフェンを投与された。被験者は腎機能不全のために入院した。入院後、クレアチニン値が 1.84 mg/dL に上昇した。静注輸液とメチルプレドニゾロンによる治療が開始された。2007 年 10 月 17 日、臨床検査で血小板 $101 \times 10^9/L$ 、Hb 9.3 g/dL であることがわかった。胸椎及び腰椎の磁気共鳴画像は、右の小さな胸水と T7 から T8 の小さな中心型椎間板ヘルニアを示し、その結果軽度の脊柱管狭窄が生じていた。2007 年 10 月 23 日、筋電図検査で多発性単ニューロパチーであることが明らかになった。2007 年 10 月 26 日、シクロフォスファミド、プレガバリン、アセトアミノフェンによる治療が開始された。2007 年 10 月 29 日までに、クレアチニン値が 1.40 mg/dL まで下がり、血圧は安定していた。2007 年 10 月 31 日、被験者は退院し、状態は安定しており、ループス腎炎と多発性単ニューロパチーは軽快した。被験者は追跡不能だと考えられたが、最終来院時（日付不明）に、ループス腎炎と多発性単ニューロパチーは軽快したと判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）と多発性単ニューロパチー（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE がループス腎炎と多発性単ニューロパチーの原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎及び多発性単ニューロパチーと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US012-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01860
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹（〔右下肢の〕 帯状疱疹）

被験者 US012-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳白人女性。2008 年 8 月 4 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 12 月 22 日で、計 20 回投与された。病歴は、ワクチンに対するアレルギー（インフルエンザ）、消化管血管炎、中耳炎と鼓膜切開、肺炎であった。合併症は、貧血、薬物過敏症（アモキシシリン、フロセミド、メチルプレドニゾロン）、心雑音、高コレステロール血症であった。併用薬は、カルシウムとビタミン D、エナラプリル、アトルバスタチン、ミコフェノール酸、硫酸鉄、メチルプレドニゾロン、ニフェジピンであった。

2009 年 8 月 22 日、ベリムマブの 15 回目の投与から 18 日後に、右腰部の疼痛が発現した。オキシコドン／アセトアミノフェンを 1 錠服用したが、疼痛は緩和されなかった。2009 年 8 月 23 日、被験者は右大腿に放散する右腰部疼痛を伴う「坐骨神経痛」を訴えて来院した。被験者は疼痛を 10 ポイント尺度の 8 と評価し、時々「うずくような痛み」が生じ、「骨を折られるような痛み」が生じることもあり、常に灼けつくような痛みだと記述した。発熱、悪心、嘔吐、腹痛はなかった。同日、被験者は入院した。入院時の尿検査は、尿蛋白値 25 mg/dL、高い白血球エステラーゼ濃度、白血球 30～50／高倍率視野、中等度の量の上皮細胞、少数の細菌を示した。尿検体は培養に回された。全血球数から、WBC $3.33 \times 10^9/L$ 、好中球 50.8%、Hb 11.6 g/dL、血小板数 $235 \times 10^9/L$ であることがわかった。被験者は、尿路感染の疑いに対してスルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療を受けた。他の臨床検査に異常はなかった。ループス再燃を示す血清学的エビデンスはなかった。骨盤及び右股関節の X 線フィルムは、右股関節又は骨盤の急性骨折又は脱臼を示さなかった。腹部及び骨盤の造影剤を用いない CT スキャンは、結石又は水腎症を示さなかった。右付属器の軽度の突出が認められた。

2009 年 8 月 24 日、右殿部、右大腿、右脚に帯状疱疹と一致する小水疱が発現した。被験者はアシクロビル、プレガバリン、ヒドロモルフォン、オキシコドンによる治療を受けた。尿培養は陰性で、スルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与は中止された。2009 年 8 月 24 日、被験者は退院した。2009 年 9 月 4 日までに、帯状疱疹は回復した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、帯状疱疹（重度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、併用薬のミコフェノール酸モフェチルとメチルプレドニゾロンによる免疫抑制が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US014-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01576
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛） 下気道感染（下気道感染）

被験者 US014-007 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 36 歳黒人女性。2007 年 8 月 7 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 23 日で、計 19 回投与された。病歴は胆石症と胆嚢切除、血中コレステロール増加、女性不妊症であった。合併症は、鉄欠乏性貧血であった。併用薬に、カルシウム／ビタミン D、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、プレドニゾン、グルコン酸第一鉄、オメプラゾールが含まれていた。

2008 年 12 月 2 日、ベリムマブの 18 回目の投与から 33 日後に、被験者は右上腹部痛、悪心、嘔吐、胸痛を訴えて緊急治療室を受診した。評価のために被験者は入院した。入院時、体温は 38.2℃であった。肺胞呼吸音が認められ、低音性連続性ラ音はなかった。腹部は柔らかく、圧痛があり、2～12 の腸雑音が認められた。WBC が 15.72 K/uL に増加し、好中球は 83.9%で、肝機能検査値が上昇し、AST は 134、ALT は 124 であった。腹部の CT スキャンで異常は認められなかった。2008 年 12 月 3 日、肝臓の超音波画像と二重ドプラ超音波検査の結果は正常であった。肝炎検査の結果は陰性であった。単純ヘルペスウイルス IgM 抗体が、1:10 の力価で検出された。心エコー図で、軽度の僧帽弁逆流が認められ、心臓弁疣贅はなかった。嘔吐は回復したが、熱は下がらなかった。2008 年 12 月 4 日、胸部 X 線フィルムは両下肺野の細い線密度を示し、これは亜区域性無気肺を示していると思われた。地固めの変化又は肺炎性浸潤の明確なエビデンスは認められず、肺野の拡大は不良であった。翌日の反復胸部 X 線フィルムは、両側肺底部の無気肺／浸潤を示し、以前の観察よりもやや悪化していた。2008 年 12 月 5 日、尿培養は増殖を示さなかった。2008 年 12 月 6 日、Clostridium difficile の便検査は陰性であった。発熱は、下気道感染に続発した可能性があった。腹痛の病院は不明のままであった。被験者は、ピペラシリン／タゾバクタム、シプロフロキサシン、エノキサパリン、モルヒネ、オキシコドン／アセトアミノフェンによる治療を受けた。2008 年 12 月 8 日、血液培養は 5 日間のインキュベーション後に増殖を示さなかった。臨床検査の結果は、WBC 11.26 K/uL、好中球 74.4%、AST 14、ALT 25 であった。無熱になり、下気道感染と腹痛は 2008 年 12 月 9 日までに回復した。同日、被験者は退院し、経口シプロフロキサシンを継続した。本事象のためにベリムマブの投与は中断され、次回投与は 2008 年 12 月 23 日であった。治験責任医師は、下気道感染（中等度）はベリムマブと多分関連なし、併発症（ウイルス感染）及び併用薬のプレドニゾンとレフルノミドが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、腹痛（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE 及び併用薬のプレドニゾンとレフルノミドが原因であった可能性が最も高いとの見解も示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛及び下気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01536
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	顎関節症候群（顎関節機能不全）

被験者 US015-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 60 歳白人女性。2008 年 8 月 5 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 12 月 21 日で、計 18 回投与された。病歴は、胃食道逆流性疾患、胆嚢炎と胆嚢摘出術、子宮平滑筋腫、瘻癰、乳房嚢胞切除、子宮摘出であった。合併症は、線維筋痛、骨粗鬆症、脊髄の良性新生物、うつ病、線維嚢胞性乳腺疾患、高血圧であった。被験者はタバコ製品も定期的使用しており、1 日当たり 1 箱喫煙していた。併用薬に、総合ビタミン剤、オメガ 3、ビタミン E、フェノバルビタール、イバンドロン酸、葉酸、メトプロロール、カルシウム／ビタミン D、メトトレキサート、アセトアミノフェン／オキシコドン、プレドニゾン、アセチルサリチル酸が含まれていた。

2008 年 11 月 1 日、ベリムマブの 5 回目の投与から 1 日後に、顎痛が発現し始めた。2008 年 11 月 4 日、被験者は緊急治療室（ER）で評価され、アセトアミノフェン／ヒドロコドンによる治療を受けた。2008 年 11 月 7 日、被験者は、顎痛が改善しなかったことを訴えて ER を再受診した。嚥下に伴って疼痛が増加した。胸痛や息切れは認められなかった。顎痛はニトログリセリンが奏効した。心臓の検査から、心電図の洞調律は正常で、トロポニン値は陰性であることがわかった。被験者は評価のために入院した。2008 年 11 月 8 日、被験者はヒドロモルフォンの静脈内投与による治療を受け、顎痛は改善したと報告した。身体検査から、圧痛のある顎下領域、圧痛のある前頸部リンパ節腫、顎関節痛と圧痛が明らかになった。顎の X 線フィルムで骨壊死は陰性であった。心電図で、時折心室性期外収縮を伴う洞調律が明らかになった。顎関節症候群が診断された。尿検査で尿路感染も認められた（尿中 WBC > 50/高倍率視野）。スルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療を受けた。2008 年 11 月 8 日、被験者は、抗生物質と鎮痛剤を処方されて退院し、経過観察のために耳鼻咽喉科の専門医を受診するよう勧められた。顎関節症候群は未回復と判断された。

2008 年 11 月 8 日、退院日の夕方、被験者は頭部がフラフラし、車にのっている間にかなりの発汗が生じた。突然の発症であった。卒倒しそうになったが、意識を失うことはなかった。短時間の腹痛も生じた。救急車で ER に運ばれた。ER に着くと体調は良くなっていた。血圧は 136/70 mmHg、脈拍は 60 bpm であった。本事象の持続期間は約 1 時間であった。身体検査で異常は認められなかった。心電図は、洞調律は正常で、ST-T 変化はないことを示した。被験者は、安定した状態で家に戻った。顎関節症候群は 2009 年 1 月 12 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、顎関節症候群（中等度）はベリムマブと関連なし、変形性関節症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009年6月26日、2009年1月12日に変形性関節症は回復と判断されたことを示す追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、顎関節症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01665
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸の炎症（非感染性突発性胃腸炎）

被験者 US017-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 50 歳黒人女性。2008 年 1 月 24 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 18 日で、計 20 回投与された。病歴は回転性めまい、感覚異常、子宮卵管切除であった。合併症は、白内障、眼乾燥、便秘、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、腰椎骨折、胸椎骨折、高脂血症、低カリウム血症、背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、骨粗鬆症、頭痛、感覚鈍麻（両側の手指と足指）、記憶障害、不安、間質性肺疾患、脱毛症、閉経後、高血圧、腹膜炎であった。併用薬に、ロラゼパム、ランソプラゾール、アテノロール、リドカイン、アミトリプチリン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、アザチオプリン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、トリウムシノロン、カリウム、プレドニゾン、アルブテロール、ヒドロクロロチアジドが含まれていた。

2009 年 2 月 3 日、被験者は 1 週～10 日前から悪心、胸焼け、下痢があり、さらに進んで心窩部痛及び胸痛になったと訴えて、治験実施施設を訪れた。被験者は評価を受け、感染の疑いに対してレボフロキサシンによる治療を受けた。ヒドロコドン／アセトアミノフェンも投与されたが、ごくわずかな緩和がみられただけであった。

2009 年 2 月 4 日、ベリムマブの 15 回目の投与から 13 日後に、被験者は胸痛と腹痛を呈して緊急治療室（ER）を受診し入院した。被験者は、胸痛は圧迫するような鋭い痛みで、胸部と背部に広がり、まるで「背中に何か重いものがのっかっているようだ」と疼痛を記述した。被験者は労作時に息切れが生じ、安静時の緩和はごくわずかであることも報告し、左腕のピリピリ感を伴う左胸部の疼痛を訴えた。入院時に、血圧 106/59 mmHg、脈拍 94 bpm、呼吸数 20 回/分、体温 37.2℃、鼻カニューレを介した酸素 3L 下で酸素飽和度 97%であった。身体検査で、左肺下葉の軽度の喘鳴が認められた。腹部は柔らかく、圧痛はなかった。胸部 X 線フィルムで、急性心肺病変のエビデンスは認められなかった。軽度の心拡大と両側無気肺が認められた。心電図で、S-T 及び T 波異常が見られ、外側虚血の可能性があったが、以前の結果と比較して変化はなかった。トロポニン値を 3 回計測し、それぞれ陰性であった。入院時の臨床検査に異常はなかった。だが、2009 年 2 月 5 日までに、臨床検査から沈降速度 58 mm/h、ACE 値 22、CRP 2.47 であることがわかった。心エコー図は、左心室弛緩障害と一致する左心室拡張期充満異常がみられ、駆出率は 65～70%で、わずかな心膜液貯留が認められた。心臓負荷試験で心筋虚血は陰性であった。反復胸部 X 線フィルムは、実質の癒痕形成を示す線形領域と両肺下葉の板状無気肺を示したが、これらの所見は 2007 年 3 月 2 日以降の以前の検査でも見られた。胸椎の骨粗鬆症の変形性関節症性変化と胸椎中部及び下部の複数の圧迫骨折による変形も認められた。心臓の大きさは正常で、活動性炎症性疾患又は肺腫瘍は見られなかった。腹部及び骨盤の CT スキャンで、両側肺底部の癒痕が認められ、

古い右側肋骨骨折と複数の圧迫変形が見られたが、これらは以前の検査時にも見られた。小さな左単純性腎嚢胞が認められた。急性冠不全症候群は除外された。

その後、2009年2月5日に、リウマチ専門医を受診した。身体検査時に、間欠的な両側肺底部のベルクロ・ラ音と肺の間欠的喘鳴が認められた。胸骨左側の第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ肋骨で胸壁圧痛が認められた。腹部は柔らかく、心窩部圧痛と上腹部圧痛がみられた。腸雑音は正常であった。さらなる治療の詳細は提供されなかった。2009年2月7日、被験者は退院した。治験責任医師が決定した最終診断は胃腸の炎症で、胃腸の炎症は2009年2月7日に回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、胃腸の炎症（重度）はベリムマと多分関連なし、本事象は胃腸炎が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、関節痛のSAEが発現し、これについてはSAE報告番号HGS1006-SL-01845に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸の炎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01845
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	関節痛（両側性股関節痛の悪化）

2009 年 2 月 4 日、被験者 US017-002 は胃腸の炎症のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01665 を参照）。乳房の良性新生物と骨盤痛がその時点から報告された。併用薬に、ロラゼパム、ランソプラゾール、アテノロール、リドカイン、アミトリプチリン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、アザチオプリン、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、トリウムシノロン、カリウム、プレドニゾン、アルブテロール、ヒドロクロロチアジド、ゾルピデムが含まれていた。

2009 年 6 月 19 日、関節痛（中等度）が発現し始めた。2009 年 7 月 15 日、ベリムマブの 20 回目の投与（最終投与）から 27 日後に、被験者は関節痛の悪化（両側性股関節痛の悪化）を報告した。2009 年 7 月 29 日、被験者は評価のために診療所を受診した。心電図（ECG）の T 波逆転と股関節痛の悪化のために、診療所から緊急治療室（ER）に回された。被験者は両側性股関節痛を呈して ER を受診し、股関節痛を 10 ポイント中 10 と評価した。被験者は疼痛を大腿と腰部に放散する拍動痛と記述した。被験者は杖を使って歩行することができたが、歩行／活動によって疼痛が悪化した。被験者は自宅で、疼痛緩和のためにアセトアミノフェン／ヒドロコドンを使用していた。だが、これらの薬剤は役にたたなくなっていた。2009 年 7 月 29 日、被験者は右側胸痛に気づき、通常胸痛は股関節痛に悩まされているときに生じた。胸痛は息切れ、発汗、悪心、嘔吐と関連がなかった。被験者が ER にいる間に実施した臨床検査から、カリウム低値（3.1 mmol/L）が明らかになり、カリウムが補充された。さらに、臨床検査から、WBC 5.71 TH/UL、好中球 79.5%、Hb 10.9 gm/dL、Hct 33.5%、血小板数 251 TH/UL、カルシウム 9.2 mg/dL、グルコース 159 mg/dL、トロポニン I 0.08 ng/mL であることがわかった。ECG から、胸部誘導の T 波逆転を伴う洞調律が明らかになった。2009 年 7 月 29 日、被験者は胸痛と股関節痛の精密検査のために入院した。

入院時、被験者は「吐きそう」だと感じたが、嘔吐しなかったと報告した。めまいがし、疼痛がひどかった。血圧 140/86 mmHg、脈拍 76 bpm、体温 36.4℃、呼吸数 16 回/分であった。身体検査で、全身筋力低下、両側性のわずかな浮腫、歩行時の股関節痛が認められた。被験者の歩行は不安定で不均衡であった。両側股関節の X 線フィルムで、骨折又は脱臼は認められなかった。上関節面に隣接する右大腿骨頭にかすかな三日月形の透亮部が認められ、虚血性骨壊死が懸念された。ECG のさらなるレビューで、T 波逆転は慢性的で、2006 年の以前の ECG から変化していないことがわかった。その後のトロポニン検査は陰性であった。胸痛は非心臓性だと判断された。モルヒネと詳細不明の静注薬によって治療が行われた。2009 年 7 月 30 日のカリウム値は 3.4 mmol/L であった。被験者は経口鎮痛薬に移行し、2009 年 7 月 30 日に退院した。両側股関節痛の外来精密検査と磁気共鳴画像法（MRI）が予定された。だが、被験者は外来患者として MRI の追跡検査は受けないことを選択した。関節痛の事象（両側股関節痛の悪化）は 2009 年 7 月 31 日までに回復と判断された。被験者への治

験薬の最終投与は本事象前であったため、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、関節痛（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、関節痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01577
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	びらん性食道炎（びらん性食道炎）

被験者 US017-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 52 歳白人女性。2008 年 4 月 15 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 3 日で、計 20 回投与された。病歴は、脳血管発作、心房粗動、心臓アブレーションであった。合併症は、慢性疾患の貧血、うっ血性心不全、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、シェーグレン症候群、小脳性運動失調、末梢性感覚ニューロパチー、不安、うつ病、不眠症、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔うっ血、閉経後、タバコ使用者（1 日 0.5～1 箱）、高血圧であった。併用薬に、セルトラリン、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、エソメプラゾール、エスゾピクロン、ニコチン（パッチ剤）、ビタミン B12、ビタミン B12/ビタミン B6/葉酸、チオトロピウム、アセトアミノフェン/ヒドロコドン、硫酸鉄、メトプロロール、イバンドロン酸、クロナゼパムが含まれていた。

2008 年 11 月 29 日、ベリムマブの 10 回目の投与から 4 日後に、重度の胸痛、顎痛、頭痛が生じ始め、1 度嘔吐した。被験者は、嚥下痛も訴え、胸骨下に絞られるような絞扼感が生じ、胸骨中部から下部に食べ物が詰まった感じが突然発現すると記述した。個体と液体で症状は同じであった。ヒドロコドン/アセトアミノフェンを使用後に幾分症状が緩和された。口腔の痛み、発熱、悪寒はなかった。2008 年 12 月 1 日、気管支炎の疑いに対してアジスロマイシンによる外来治療が開始された。2008 年 12 月 2 日、乾性咳嗽が発現した。被験者は胸壁全体にわたる胸膜炎性胸痛を訴え、胸痛は咳嗽に伴って悪化した。通常の日常活動を中止し休息をとる必要が生じるほどの疲労もあった。治験実施施設での検査時に、バイタルサインは安定しており、被験者は息切れはないと答えた。被験者は緊急治療室に送られ、その日の夕方入院した。身体検査から、聴診時に両側に雑音はなく、心拍数とリズムは規則的で、血圧は正常範囲内であることがわかった。被験者は嚥下困難で、胸部触診で疼痛が再現された。入院時の臨床検査から、WBC $11.37 \times 10^3/\text{mcL}$ 、好中球数 $10.34 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球 90.9%、リンパ球 6.6%、RBC $3.48 \times 10^6/\text{mcL}$ 、Hb 12.2 g/dL、Hct 36.6%、血小板 $148 \times 10^3/\text{mcL}$ 、トロポニン 0.01 ng/mL、D ダイマー 0.35 ug/mL、クレアチニンキナーゼ（CK）64 U/L、CKMB 0.4 ng/mL、CKMB 指数 0.6、クレアチニン 1.3 mg/dL であることがわかった。2008 年 12 月 3 日の臨床検査は、WBC 数が $7.36 \times 10^3/\text{mcL}$ 、好中球数 $5.48 \times 10^3/\text{mcL}$ 、好中球 74.6%に減少したことを示した。尿検査は、微量の蛋白とわずかな細菌を示した。尿培養は、*Staphylococcus* 種が 10,000 CFU/ML 未満であることを示した。血液培養は陰性であった。バリウム嚥下検査は陰性であった。ビスフォスフォネートを使用することで食道炎のリスクが増大するため、被験者が使用していたイバンドロン酸は保留となった。パントプラゾール、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾンの用量は現状維持であった。2008 年 12 月 4 日、被験者は経胸壁心エコー像を調べ、エコー像は正常範囲内であった。食道胃十二指腸内視鏡検査で胃食道接合部周囲のびらんが明らかになり、複数の線状びらんが胃食道接合部から近位に広がっていた。裂孔ヘルニアと胃炎も認められた。食道遠位部の生検で、重度ではあるが非

特異的な食道炎が確証された。被験者は、びらん性食道炎と診断された。食道潰瘍形成の原因は組織学的に不確定であった。胸部 CT スキャンは陰性であった。パントプラゾール、モルヒネ、swish-and-swallow による治療を受けた。2008 年 12 月 5 日、被験者は安定状態で退院した。びらん性食道炎は 2008 年 12 月 5 日までに回復と診断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、びらん性食道炎（中等度）はベリムマブと関連なし、併存症（胃食道逆流性疾患）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、びらん性食道炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01506
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	うつ病（うつ病の悪化）

被験者 US019-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳黒人女性。2007 年 12 月 20 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 5 月 15 日で、計 18 回投与された。病歴は、口腔カンジダ症、乳管内乳頭腫（両側性）、手根管症候群と代償不全、異所性妊娠、良性乳房腫瘍除去、両側卵巣摘出術であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、胸痛、異常体重減少、変形性関節症、記憶障害、うつ病、不眠症、高血圧、不安であった。被験者は、過去数ヵ月間心理社会的ストレスを受けていた。併用薬は、総合ビタミン剤、アセチルサリチル酸、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、リシノプリル、アセトアミノフェン／コデイン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、ナイスタチン、トリアムシノロン、アルブテロール、プレドニゾン、ジアゼパムであった。被験者はうつ病に対してセルトラリンを使用していたが、処方してもらった薬を使い果たし、最後に服用したのは 2008 年 9 月 17 日であった。

2008 年 10 月 8 日、ベリムマブの 10 回目の投与から 57 日後に、被験者は積極的な自殺及び殺人念慮のために精神科の緊急治療室（ER）に連れてこられた。被験者は、車で治験施設に来る途中、別の車のせいで横道にそれてしまったと報告した。被験者は絶望し、処方されているヒドロコドン／アセトアミノフェンを全て服用して自殺を図ると脅した。被験者は家族に殺意を抱いていたが、計画を立ててはいなかった。被験者は精神科の ER で、疲労、筋肉痛、関節痛、胸痛を訴えた。これらの愁訴のために、被験者はさらなる評価のために医療機関に入院した。臨床検査から、補体因子 C3 が 74 mg/dL で、補体因子 C4 が 13 mg/dL であることがわかった。赤血球沈降速度（ESR）は正常範囲の境界線上であった。胸部 X 線写真、全血球数（CBC）、血液生化学検査、尿検査、エタノール値は全て正常であった。ループス再燃が疑われたため、メチルプレドニゾンによる治療を受けた。だが翌朝（2008 年 10 月 9 日）の評価後に、リウマチ専門医は被験者の症状はループス再燃と関連している可能性は低く、根底にあるうつ病と一致している可能性が高いことを示した。被験者の症状はループス再燃ではなく、情緒的なものであることを被験者も認めた。プレドニゾンの用量は 5 mg 1 日 2 回に減量された。心電図と心筋酵素は全て正常範囲内であった。したがって、被験者の胸痛は筋骨格系痛である可能性が高かった。

2008 年 10 月 9 日、被験者は内科的に安定しており、積極的な自殺及び殺人念慮の管理のために精神科 ER に回された。セルトラリンによる治療が開始され、ジアゼパム、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、アセトアミノフェンは中止するよう指示された。被験者は家族と一緒にカウンセリングを受け、自宅での責任／ストレスを軽減する対策が講じられた。うつ病の悪化は、2009 年 1 月 8 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、うつ病（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の根底にあるうつ病とセルトラリンの中止が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様うつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US022-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01712
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（注入反応）

被験者 US022-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳白人女性。2008 年 4 月 1 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 5 月 18 日で、計 16 回投与された。2009 年 6 月 15 日、被験者からの依頼でベリムマブの投与が中止となった。病歴は、白内障と白内障手術、網脈絡膜症、皮膚炎、股関節形成（両側）、深部静脈血栓症であった。合併症は、僧帽弁閉鎖不全症と脱出、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、抗リン脂質抗体症候群、高脂血症、骨壊死（股関節と肩関節）、骨粗鬆症、片頭痛、うつ病、不眠症、卵巣機能不全（薬物誘発性）、肺高血圧症、蕁麻疹、閉経（薬物誘発性）、薬物過敏症（ナプロキセン、メトクロプラミド、プロクロルペラジン、セレコキシブ）であった。併用薬に、カルシウム／ビタミン D、鉄、ラニチジン、レボチロキシン、セチリジン、シンバスタチン、プレドニゾン、スマトリプタン、リセドロン酸、総合ビタミン剤、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、アムロジピン、ワルファリン、ノルトリプチリン、アルプラゾラム、ゾルピデム、アムロジピンが含まれていた。

被験者は、注入反応発現の前月に片頭痛を経験していた。被験者にスマトリプタンに伴う有害事象歴はなかった。注入反応前のスマトリプタンの最終投与は 2009 年 3 月 24 日で、有害事象は生じなかった。これまでの治験来院中に注入反応が生じたことはなかった。

2009 年 3 月 31 日、被験者はベリムマブの 15 回目の投与を受けた。注入前に前投薬は受けておらず、非ステロイド性抗炎症薬も使用していなかった。注入後、被験者は退院し、非常に寒気がするよう報告した。15 分以内に腓腹と足にピリピリ感が生じ、気が遠くなって座り、胸部に絞扼感が生じ、呼吸が困難で、咽頭及び舌が腫れているように感じ、悪寒がしたと報告した。この時点で、血圧は 135/82 mmHg、心拍数は 93 bpm、体温は 35.7℃であった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与、ジフェンヒドラミン、輸液による治療が行われた。1 時間以内に、被験者は正常になった。さらに 1 時間観察した後、同日、被験者は自宅に退院した。注入反応はその時点で回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、注入反応（生命を脅かすもの）はベリムマブと多分関連ありとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US024-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01337
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	低酸素症（低酸素血症） 術中出血（肝生検中の肝臓からの出血）

被験者 US024-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 41 歳アラスカ人、又はアメリカインディアンの女性。2007 年 4 月 24 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 9 月 10 日で、計 20 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、胃食道逆流性疾患、肥満、変形性関節症、アレルギー性鼻炎、高血圧、糖尿病、閉塞性睡眠時無呼吸であった。併用薬にナプロキセン、メドロキシプロゲステロン、葉酸、メトトレキサート、エソメプラゾール、プロポキシフェン／アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、モメタゾン、プレドニゾン、イブプロフェン／プソイドエフェドリン、イスラジピンが含まれていた。被験者は自宅で、酸素なしの水 13 cm で持続的気道陽圧法（CPAP）を使用していた。

2008 年 6 月 2 日、被験者は肥満（BMI 41.6）について手術介入の術前相談を受けた。調査は、被験者の病歴及び身体検査に変化はないことを示した。医師は、腹腔鏡下調節性胃バンド挿入と裂孔ヘルニア修復を勧めた。2008 年 6 月 9 日の術前 X 線フィルムは、急性心肺疾患はないことを示した。2008 年 6 月 12 日、ベリムマブの 16 回目の投与から 16 日後に、被験者は腹腔鏡下調節性胃バンド挿入と腹腔鏡下裂孔ヘルニア修復を受けた。投薬に、ヘパリン、セフォタキシム、バンコマイシン、ファモチジン、アルブテロール、イプラトロピウム、ラベタロール、レブアルブテロール、モルヒネ、静注輸液、全身麻酔が含まれていた。手術中に、被験者の肝臓が脂肪浸潤で肥大していることがわかり、外科医によって「柔らかく脆弱」と記述された。肝生検が実施され、肝生検に術中出血（肝臓）が伴った。そのため手術時間が延長された。推定失血量は 150～200 mL であった。肝臓の裂傷をドレナージするためにドレナージ管を留置した。抜管後、被験者は回復室に運ばれた。被験者は低換気及び低酸素になり、さらに 2 時間再挿管を必要とした。はっきりと覚醒した後、無事に抜管され、フェースシールドが装着された。呼吸器科医による身体検査で、肺底の呼吸音が低下し、時折ラ音が認められるが、喘鳴はないことがわかった。血圧は 139/93 mmHg、心拍数は 113 bpm、呼吸数は 18 回／分、酸素飽和度は 3L 鼻カニューレ下で 97% であった。動脈血ガスから軽度の代謝性アシドーシスが明らかになった。臨床検査の結果は、WBC 16.8、Hb 12.3、血小板 225,000、クレアチニン 1.1、重炭酸塩 22 であった。呼吸困難、低酸素、病的肥満に続発する低換気症候群、胃の腹腔鏡下手術に続発する依存性無気肺が診断された。インセンティブ・スパイロメトリー、夜間の CPAP、胸部 X 線写真による経過観察によって治療された。被験者は低酸素と肝臓の出血のために一晩入院した。2008 年 6 月 13 日、胸部 X 線フィルムは左下葉の無気肺又は軽度の肺臓炎、少量の左胸水、右上葉の区域性無気肺を示した。上部消化管系は正常な術後外観を示した。低酸素と術中出血は 2008 年 6 月 13 日までに回復と判断され、被験者は同日退院した。

2008年6月17日、肝生検の病理結果は、顕著な微小空胞変性及び大滴性脂肪変性を示した。軽度の慢性炎症及び軽度の局所門脈線維症がみられた。脂肪症を伴う肝肥大は、グルココルチコイドの使用で見られる薬物効果又は病的肥満に一致すると考えられ、肝臓の出血及び脆弱性は生検で報告された脂肪症と一致すると考えられた。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、低酸素（重度）はベリムマブと関連なし、睡眠時無呼吸が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、術中出血（重度）はベリムマブと関連なし、脂肪肝が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、低酸素症及び術中出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01183
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性消化管感染（ウイルス性疾患、消化管）

被験者 US025-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳多民族の女性。2007 年 10 月 30 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 25 日で、計 16 回投与された。2008 年 12 月 16 日、治験実施計画書逸脱のために、ベリムマブの投与が中止となった。Day 168 に、被験者のプレドニゾンの投与量が被験者のベースライン投与量を超えていた。病歴はベックウィズ・ヴィーデマン症候群であった。合併症は、季節性アレルギーであった。併用薬に、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキン、トリアムシノロン、プレドニゾンが含まれていた。

2008 年 5 月 5 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 20 日後に、被験者は臍に放散する心窩部の重度の間欠的な鋭い腹痛を呈して緊急治療室（ER）を受診した。突然発症した腹痛は 4 時間にわたって悪化した。悪心と嘔吐もみられたが、下痢や発熱はなかった。被験者は疼痛を 10 ポイント中 10 と評価し、評価のために入院した。バイタルサインは、体温 36.2℃、呼吸数は 20 回/分、ルームエアで酸素飽和度 98%、心拍数 70 bpm、血圧 129/83 mmHg であった。被験者は静注輸液、ラニチジン、ヒドロモルフォン、オンダンセトロンによる治療を受けた。臨床検査の結果は、RBC $3.55 \times 10^6/\text{cumm}$ 、Hb 10.8 g/dL、Hct 31.5%、WBC 7.8、好中球 86%であった。急性腹部造影は正常で、心電図も正常であった。2008 年 5 月 6 日、RBC 数は $3.05 \times 10^6/\text{cumm}$ に減少し、Hb は 9.3 g/dL、Hct は 26.9%であった。腹部の CT スキャン（造影剤使用）は、回腸の非特異的腸壁肥厚とそれに伴う骨盤及び腹部の遊離液体、右腎の非閉塞性腎結石、疑問を生じる両側卵巣の不完全な下垂を示した。2008 年 5 月 7 日、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）は軽度の胃炎を示した。前庭部生検は、うっ血、軽度の浮腫、腺窩上皮過形成、固有層の線維筋性拡大、軽微な慢性炎症及びそれに反応した上皮変化などの胃病変を示した。ルーチンのシュタイナー染色は、*Helicobacter* 型細菌陰性であった。被験者はセレコキシブを控えるよう助言され、2008 年 5 月 7 日退院した。

2008 年 5 月 14 日、治験実施施設において、被験者の疲労は安定し、心臓、肺、腹部の検査で異常は認められなかった。臨床検査で、軽度の貧血と白血球減少症が認められたが、これらは治験開始時から存在していた。軽度の関節炎も認められた。入院中の検査で胃不快感のエビデンスが認められたため、エソメプラゾールの使用を開始するよう助言された。ヒドロキシクロロキンは現在の用量を維持し、セレコキシブの使用は保留するよう計画された。被験者はウイルス性消化管感染だと結論付けられた。ウイルス性消化管感染は 2008 年 5 月 7 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ウイルス性消化管感染（中等度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者はもう一度ウイルス性消化管感染の SAE を経験し、本事象については SAE 報告番号 HGS1006-SL-01418 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様ウイルス性消化管感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01418
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性消化管感染（消化管のウイルス性疾患）

2008 年 5 月 5 日、被験者（US025-002）はウイルス性消化管感染により入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01183 参照）。本事象発現以降に追加された合併症には、関節痛、滑液包炎、片頭痛、及び尿路感染症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、トリウムシノロン、prednisone、サルファメトキサゾール／トリメトロプリム、及びエソメプラゾールが含まれていた。

ベリムマブの 13 回目投与翌日の 2008 年 9 月 3 日に、筋肉痛、発熱、及び悪心が発現した。2008 年 9 月 4 日、これらの症状に他に悪寒及び関節痛もあり、救急医療室（ER）を受診した。被験者は、全身性疼痛を訴え、痛みスケールでは 9/10 であると評価した。体温は、約 37.7 度であった。心拍数は 118 bpm、呼吸数は 20 回/分、血圧は 119/86 mmHg、酸素飽和度は 100%（室内気）であり、身体検査は正常であった。臨床検査では、WBC 3.1 Thou/cumm、RBC 3.58 Mill/cumm、ヘモグロビン（Hb）10.7 g/dL、ヘマトクリット（Hct）31.5%、好中球 77.5%、リンパ球 13.9%、血中尿素窒素（BUN）10 mg/dL、クレアチニン 1.5 mg/dL、BUN／クレアチニン比 7.0、及び C 反応性蛋白（CRP）2.6 mg/dL であった。精査のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査及び心電図はいずれも正常であった。尿検査では、尿中蛋白 30 mg/dL、尿中ケトン 40 mg/dL であった。2008 年 9 月 5 日の臨床検査では、補体 C3 は 67 mg/dL、補体 C4 は 13 mg/dL、総補体価は 60 CaE 単位、CRP は 4.0、及び抗核抗体は陽性であった。同日の尿検査では、蛋白もケトンも認められず、尿培養及び血液培養でも何も増殖は認められなかった。ループス再燃が認められていたため、prednisone の投与量が 7.5 mg/日から 5 mg x3 回/日に増量された。症状は改善した。2008 年 9 月 7 日までに、筋肉痛、発熱、及び悪心は回復したとみなされ、被験者は安定した状態で退院した。2008 年 9 月 24 日、フォローアップの臨床検査では、dsDNA 抗体は 4.7 IU/mL、尿中蛋白は 13.8 mg/dL、尿中クレアチニンは 328.8 mg/dL、尿中蛋白／クレアチニン比は 0.04、赤血球沈降速度は 17 mm/hr、CRP 0.2 mg/dL、補体 C3 74 mg/dL、補体 C4 10 mg/dL、推算糸球体濾過量（eGFR）は 89 mL/分、WBC 5.1 K/mm³、好中球 78.1%、及びリンパ球 13.5%であった。病院記録及び 2008 年 9 月 24 日の臨床検査結果を再評価後、治験責任医師は、ウイルス性消化器感染の発現と判断した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、ウイルス性消化器感染（中等度）とベリムマブとは関連あるかもしれないと述べた。

治験依頼者の見解：

ウイルス性消化器感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US026-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01807
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆嚢炎（胆嚢炎）、胆石症（胆石症）

40 歳の白人女性被験者（US026-011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 11 日から開始した。最終投与日は 2009 年 5 月 6 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、四肢膿瘍、ツベルクリン反応陽性／イソニアジドの予防投与、及び足底筋膜炎が含まれていた。合併症には、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（非ステロイド性抗炎症薬及びトラマドール）、片頭痛、緊張性頭痛、うつ病、不眠症、乾癬、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／hydrocodone、カルシウム／ビタミン D、葉酸、リシノプリル、メトトレキセート、マルチビタミン、ビオチン、melatonin、ビタミン D、オメプラゾール、ジクロフェナク、及びヒドロクロロチアジドが含まれていた。

ベリムマブの 19 回目投与から 12 日後の 2009 年 5 月 18 日に、心窩部中央及び右乳房下の右上腹部に、背部に放散する重度の鋭痛が発現した。この痛みが発現する前、午後 8 時頃に被験者はケサディージャを食べた。痛みは、断続性で、悪心及び嘔吐に関連していた。被験者によれば、これまでにこのような痛みは経験したことがないとのことであった。被験者は、朝までこの痛みを我慢することが出来ず、救急医療室を受診した。2009 年 5 月 19 日、肝胆系及び胆嚢の超音波検査にて、拡張はしていないが、菲薄化（0.22 cm）した胆嚢が認められ、胆嚢頸部内に 2 cm 大の echogenic stone を伴っていた。総胆管は正常で 4.5 mm であった。胆嚢周囲の水分貯留はなく、マーフィ徴候は陰性であった。肝は右葉の長さが 18.4 cm と肥大が認められた。脾は確認できず、右腎には特筆すべき所見は認められなかった。臨床検査では、AST が 165 U/L（正常範囲：8～37 U/L）、ALT が 141 U/L（正常範囲：4～65 U/L）であった。総ビリルビンは正常（0.36 mg/dL）、肝炎検査〔A 型肝炎抗体（Hep A-Ab）、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎ウイルス抗体 IgM（HBC Ab IgM）〕は陰性であった。全血算では、WBC 7.6、顆粒球 66%であった。同日、被験者は、精査及び静注輸液のため入院した。胃腸専門医による身体検査では、腹部は軟で右上腹部にやや拍動を有する圧痛が認められた。軽度の腹壁防御はあったが、反跳はなかった。

2009 年 5 月 20 日、全身気管内麻酔下に腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施された。術中、胆嚢壁にいくつかの瘢痕を伴う肥厚が認められたが、急性期の炎症はないようであった。胆嚢頸部に 1 cm 大の結石があった。胆嚢管及び総胆管は小さかった。その他に異常は認められなかった。手術は成功した。胆石症、慢性胆嚢炎、及びコレステロール沈着症と診断された。臨床検査では、AST が 41 U/L、ALT が 95 U/L であった。同日、被験者は退院した。病院記録の再考後、治験責任医師は、急性胆嚢炎が発現していたと述べた。同日までに、胆嚢炎及び胆石症は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。

治験責任医師は、胆石症（中等度）及び胆嚢炎（中等度）とベリムマブとは関連なく、いずれの事象も胆嚢疾患によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症及び胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00937
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	痙攣（痙攣発作）

41 歳の白人女性被験者（US027-007）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 12 月 20 日から開始した。最終投与日は 2009 年 5 月 5 日で、合計 17 回の投与を受けた。病歴には、心嚢液貯留、胆石症／胆嚢切除、虫垂炎／虫垂切除、細菌性結膜炎、副鼻腔炎、尿路感染、腺筋症／子宮焼灼、扁桃摘出、及び高血圧が含まれていた。合併症には、眼乾燥、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、薬物過敏症（compazine、ドロペリドール、セファラキシン、ペニシリン、サルファ剤、エリスロマイシン、及びメトクロプロミド）、不安、不眠症、及び季節性鼻炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、アルプラゾラム、ナプロキセン、オメプラゾール、フェンタニル、イブプロフェン、オキシコドン、ミコフェノール酸、マルチビタミン、プレガバリン、nitrofurantoin、hydrocodone／アセトアミノフェン、及びランソプラゾールが含まれていた。

2007 年 12 月 24 日、下痢が発現し、脱水状態になった。ベリムマブの初回投与から 5 日後の 2007 年 12 月 25 日に、下肢の痙攣が発現し、うつろな目つきとなった。被験者の夫によると、被験者の下肢が断続的に伸縮し、だらりとなって無反応となったとのことである。5 分後、再度下肢の伸縮が発現したが、その時には上肢の震えも伴っていた。この 2 回目のエピソードの後、被験者は目を閉じてだらりとなり、数分後に目覚めた時には、失見当識状態になっていた。約 1 時間後に見当識は戻った。被験者は病院へ連れていかれた。病院で、被験者は、今回の痙攣が発現する前に、発熱及び寒気を伴う頭痛が数日間続いていたことを報告した。2007 年 12 月 26 日、被験者は他院へ移送され、痙攣発作様エピソードのため、入院した。入院時の臨床検査で、尿路感染が発現していることが分かり、シプロフロキサシンの静注投与が開始された。造影剤なしの頭部 CT スキャンでは、急性期の頭蓋内異常所見は認められなかった。脳波検査（EEG）では、過剰なベータ波の活性化によって引き起こされる異常な覚醒型 EEG 所見が認められたが、これはほぼ薬剤による影響か、或いは不安を示していた。記録中にてんかん様活動や痙攣発作活動は全く認められなかった。

2007 年 12 月 27 日、脳脊髄液に悪性所見は認められなかった。脳脊髄液培養でも増殖は認められなかった。2007 年 12 月 28 日、脳磁気共鳴画像にて異常は認められなかった。臨床検査では、ミコフェノール酸濃度が 23.1 ug/mL と高値であることが分かった。このミコフェノール酸濃度高値が、頭痛、筋痛や全身性疲労、さらには失神のエピソードを引き起こした可能性があった。2007 年 12 月 31 日、ミコフェノール酸は中止された。入院中の処置にはさらに、モルヒネ、ファモチジン、prednisone、オンダンセトロン、及びセンナが含まれていた。被験者の状態は改善し、同日、退院した。痙攣は回復したとみなされた¹。2008 年 1 月 23 日、ミコフェノール酸は低用量にて再開された。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、痙攣（中等度）とベリムマブとは多分関連なしとし、併用薬のミコフェノール

ル酸によるものである可能性が高いと述べた。また、下痢、脱水、多剤相互作用、及び血中ミコフェノール酸濃度高値が痙攣発現に寄与した可能性があるとも述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、背部痛、腹痛、及び胃腸炎を発現した。詳細については、それぞれ SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01231、HGS1006-SL-01392、及び HGS1006-SL-01714 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、痙攣と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01231
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	背部痛（重度の背部痛）

2007 年 12 月 25 日、被験者（US027-007）は、痙攣（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937 参照）にて入院した。痙攣発現以降に追加された合併症には、悪心、尿路感染、ウイルス性胃腸炎、椎間板障害、及び眼刺激が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、ナプロキセン、オメプラゾール、オキシコドン、ミコフェノール酸、マルチビタミン、プレガバリン、アルプラゾラム、セチリジン、フェンタニル、イブプロフェン、ナプロキセン、及び hydrocodone／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目投与当日の 2008 年 5 月 13 日に、胸膜炎の症状が発現した。胸部 X 線画像は清明であった。被験者は外来にて処置（詳細不明）を受け、帰宅した。胸膜炎性胸痛は、48 時間以内に回復したとみなされた。ベリムマブの 6 回目投与から 2 日後の 2008 年 5 月 15 日、被験者は、重度の背部痛、腹痛、吸気時胸痛、悪心、嘔吐、全身倦怠、手の腫脹、及び重度の頭痛を訴えて、救急医療室（ER）を受診した。被験者によると、息を吸う時が辛く、胸部に刺すような痛みがあり、痛みをうまくコントロール出来ていないとのことであった。被験者は、精査のため入院した。身体検査では、特筆すべき所見はなかった。臨床検査（心臓含む）では、結果は正常であった。胸部 X 線検査、ECG、及び頭部 CT スキャンも正常であった。背部痛は、ループスと関係ない慢性のものである可能性があり、ループス再燃のエビデンスはなかった。メチルプレドニゾロン、オンダンセトロン、hydromorphone、プロメタジン、及び oxymorphone による治療が実施された。2008 年 5 月 17 日までに背部痛は回復し、同日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、背部痛（重度）とベリムマブとは関連なく、慢性的な腰部痛及び多発関節型関節炎によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である痙攣、腹痛、及び胃腸炎を発現した。詳細については、それぞれ SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937、HGS1006-SL-01392、及び HGS1006-SL-01714 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、背部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01392
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛）

別の症例として被験者 US027-007 は痙攣（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937 参照）背部痛のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01231 参照）。それ以降に追加された合併症には、尿路感染、口腔カンジダ症、細菌性膣炎、低血圧、上気道感染、頭痛、外陰膣真菌感染、胃腸炎、卵巣嚢胞、及び蜂巣炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、オキシコドン、ミコフェノール酸、アルプラゾラム、セチリジン、ラニチジン、アモキシシリン／クラブラン酸、フェンタニル（パッチ）、イブプロフェン、及びオキシコドン／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの9回目投与から18日後の2008年8月18日に、悪寒及び悪心を伴う腹痛及び心窩部痛が発現した。下痢や嘔吐は報告されていない。被験者は、精査のため入院した。基礎疾患のループスと臨床的に関連した症状や所見はなかった。生化学検査及び尿検査の結果では全て異常は認められなかった。2008年8月20日、体温は約36.6度、心拍数は52 bpm、呼吸数は16回/分、及び血圧は134/79 mmHgであった。同日、被験者は退院し、主治医や疼痛管理医のフォローを受けるように言われた。この日までに、腹痛は回復したとみなされた。2008年8月31日、ミコフェノール酸の投与量が1500 mgに調整された。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、腹痛（軽度）とベリムマブとは多分関連なく、合併症（卵巣嚢胞、或いは腸管機能不全）、或いは併用薬のチザニジン、オキシコドン／アセトアミノフェン、オキシコドン、アルプラゾラム及びミコフェノール酸の合剤によるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である、痙攣、背部痛、及び胃腸炎を発現した。詳細については、それぞれ SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937、HGS1006-SL-01231、及び HGS1006-SL-01714 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US027-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01714
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸炎（胃腸炎）

別の症例として被験者 US027-007 は痙攣（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-00937 参照）背部痛（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01231 参照）、腹痛のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01392 参照）。それ以降に追加された合併症には、便秘、尿路感染、口腔カンジダ症、上気道感染、蜂巣炎、及び低血圧が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、チザニジン、オキシコドン、ミコフェノール酸、アルプラゾラム、セチリジン、ラニチジン、フェンタニル（パッチ）、及び hydrocodone／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 16 回目投与から 11 日後の 2009 年 3 月 30 日に、腹痛、悪心、及び頭痛が発現した。頭痛は、主に後頭部に認められていた。夜間、突然悪心が発現し、被験者は、トイレに駆け込んだ。被験者によれば、夜間を通して 5～6 回の嘔吐があったとのことであった。翌日、下痢が発現した。軟便が頻回に発現したが、便潜血は認められなかった。悪寒、発熱、息切れや食事の変化、新たに追加された薬剤等はなかった。悪心は徐々に改善したが、軟便は継続した。被験者は、救急医療室を受診するように言われたが、自宅で何とか症状をやり過ごすことにした。2～3 日後、改善がほぼ認められず、定期的に服用している経口鎮痛剤を服用することが出来なくなってしまった。

2009 年 4 月 1 日、被験者は救急医療室を受診した。バイタルサインは安定しており、1 回目の臨床検査では異常は認められなかった。嘔吐がなかなか止まらないことから、被験者は精査のため入院した。入院時の検査で、体温は約 36.6 度、心拍数は 64 bpm、呼吸数は 20 回/分であった。腹部は軟で腫瘍はなかった。腹音やびまん性の圧痛が認められた。臨床検査では、WBC 5.5、好中球 82%、リンパ球 10%、ヘモグロビン（Hb）11.4 g/dL、赤血球沈降速度 10 mm/hr であった。便培養検査は陰性であった。尿検査では、WBC 5～10 /hpf、中等度の細菌数/hpf、扁平上皮細胞 20～25/hpf、少量の白血球エステラーゼが検出された。RBC は検出されなかった。尿培養では、大腸菌の増殖が認められ、これは nitrofurantoin に対して感受性があった。水分補給のため、静注輸液が実施された¹。2009 年 4 月 3 日、単純立位腹部 X 線画像では、回腸及び結腸に及ぶ右下部の腸に軽度の腸拡張が認められ、これは炎症性疾患を示唆していた。胃腸炎と診断された。入院後も数回悪心が発現し、これは hydromorphone と関連している可能性があった。2009 年 4 月 6 日、診断的食道胃内視鏡検査にて中等度の大きさの裂孔ヘルニア及び軽度～中等度の胃炎が認められた。何回も生検が実施され、胃洞生検に関する病理学的報告書には、表面的な毛細血管うっ血を伴うごく軽度の慢性胃炎があると記載されていた。ギムザ染色法では、ヘリコバクター属は検出されなかった。胃痛、悪心、及び嘔吐は、定期的に服用している経口鎮痛剤を服用することが出来なくなったことによるものである可能性があった。入院中、経口鎮痛剤が再開され、疼痛管理は良好となった。さらに、過敏性腸症候群の再発や鎮痛剤によるいくつかの胃不全麻痺が発現していた可能性もあった。2009 年 4 月 7 日、被験者は退院して帰宅し、鎮痛薬について主

治医のフォローを受けるように言われた。胃腸炎は、回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、胃腸炎（中等度）とベリムマブとは関連なく、憩室症によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US028-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01259
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎）

23 歳の黒人－アフリカ系アメリカ人女性被験者（US028-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 9 月 19 日から開始した。最終投与日は 2008 年 5 月 28 日で、合計 11 回の投与を受けた。ベリムマブは本重篤な有害事象のため、2008 年 6 月 24 日に中止された。病歴には、リンパ節症、動悸、心嚢液貯留、心膜炎、非心臓性胸痛、末梢性浮腫、ブドウ球菌感染性滑液包炎、蜂巣炎、副鼻腔炎、軟部組織感染、尿路感染、擦過傷（右肘、右側腹部）、転倒、足骨折、皮膚裂傷、便潜血陽性、体重増加、低カリウム血症、筋痙縮、滑膜炎、縦隔の良性新生物、うつ病、不眠症、自殺念慮、労作性呼吸困難、咽頭障害、寝汗、人工流産、及び帝王切開が含まれていた。合併症には、白血球減少症、甲状腺腫、陰部ヘルペス、爪真菌症、筋骨格硬直、及び滑膜炎が含まれていた。併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、及びマルチビタミンが含まれていた。

2008 年 5 月 28 日に、ベリムマブの 11 回目投与を受けた。受診時の臨床検査では、尿中蛋白／クレアチニン比が 1.105 mg/mg と治験薬投与前（0.535 mg/mg）から増加していた。その他の臨床検査の結果は、WBC 4.2 thou/mcL、ヘモグロビン（Hb）10.6 g/dL、ヘマトクリット（Hct）31.9%、RBC 3.7 mil/mcL、クレアチニン 1.1 mg/dL、アルブミン 3.0 g/dL、dsDNA 抗体>200 IU/mL、補体 C3 35 mg/dL、補体 C4 6 mg/dL であった。尿検査では、尿中蛋白 3+、尿潜血 2+、尿中 RBC 5～10 /hpf、尿中 WBC 3～5 /hpf、尿中顆粒状円柱 10～15 であった。Prednisone 及びミコフェノール酸の投与量が増量され、ヒドロキシクロロキン¹、リシノプリル、及びラベタロール¹が開始された。これらの治療にもかかわらず、被験者のループスは、活性化した多発関節炎、レイノー疾患、及び皮膚発疹等の症状が発現していた。血圧上昇、蛋白尿の急激な増悪、及び下肢浮腫のため、被験者は腎臓専門医に紹介された。2008 年 6 月 9 日、被験者は腎臓専門医の診察を受けた。被験者は、これまでに尿中蛋白が発現したことはあったが、血尿には気づかなかったと話した。被験者は、約 1 ヶ月前から下肢浮腫があった事に気づいており、これは蛋白尿の増悪に続発していると考えられた。被験者はさらに、低ナトリウム食を守り、非ステロイド系抗炎症薬は服用したことがないと報告した。身体検査では、血圧が 126/77 mmHg であった。両頬にレース様紅斑性発疹が認められた。心拍数及び律は整であった。両下肢とも 1+の浮腫があった。尿検査では、蛋白が 3+であり、大量の血液が認められた。顕微鏡検査では、多数の上皮細胞や RBC、中等度の量の顆粒状円柱及び RBC 円柱の残存物のようなものの混合物が認められた。2008 年 6 月 11 日の経皮的腎生検では、増殖性ループス性腎炎及び硬化性ループス腎炎が部分的に散在しており、膜性ループス腎炎を合併しているのがわかったが、これは INS/RPS（国際腎臓学会／国際腎病理学会）分類における IV-S (A/C) + V と一致していた。同日の血圧は、162/95 mmHg であった。2008 年 6 月 12 日、血圧は、156/100 mmHg であった。

2008年6月13日、シクロフォスファミド及びステロイドによる治療のため入院した。入院時の血圧は、134/78 mmHgであった。臨床検査では、クレアチニン 1.0、尿素窒素 16、アルブミン 2.9、WBC 11.7、RBC 3.79、Hb 10.9、Hct 32.0であった。ミコフェノール酸及び prednisone は中止され、メチルプレドニゾロンが開始された。2008年6月14日、シクロフォスファミドによる治療が開始された。ヒドロキシクロロキン、リシノプリル、及びラベタロールは継続した。同日の尿検査では、尿中蛋白 100 mg/dL、pH 7.0、尿中赤血球 9～15 /hpf、尿中白血球 6～12 /hpf、尿中蛋白／クレアチニン比 1.27であった。感染症のエビデンスはなかったため、白血球増加症は恐らくステロイド治療によるものであった。2008年6月16日までに、ループス腎炎は回復（後遺症あり）したとみなされ、同日、被験者は退院した。ベリムマブは本事象のため中止された。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）とベリムマブとは関連あるかもしれないが、既存の SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US034-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01527
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸水（胸水）、肺炎（肺炎）

42 歳の白人女性被験者（US034-001）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 8 月 2 日から開始した。最終投与日は 2008 年 12 月 16 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、足骨折、及び女性不妊手術が含まれていた。合併症には、腎奇形、季節性アレルギー、指変形、関節リウマチ、無月経、及び薬物過敏症（リシノプリル及びアモキシシリン）が含まれていた。併用薬には、フェキソフェナジン、フルチカゾン、leflunomide、ヒドロキシクロロキン、ジフェンヒドラミン、イブプロフェン、及びマルチビタミンが含まれていた。

ベリムマブの 17 回目投与から 18 日後の 2008 年 10 月 18 日に、発熱、悪寒、発汗、下痢、及び胸焼け増悪が発現した。食事摂取量や尿量が減少し、最高体温は 37.8 度であった。また、右胸壁や右乳房下に疼痛もあった。痛みは背部まで広がり、深呼吸や咳をすると増悪した。横になるのが困難であったため、被験者はリクライニングチェアで眠っていた。2008 年 10 月 22 日、やや黄色をした痰を伴う湿性咳嗽が発現した。被験者は、緊急医療施設を受診し、セフトリアキソンにて治療を受けた。胸部 X 線画像では、右下葉及び右中葉肺炎が認められた。臨床検査では、ナトリウム 123、カリウム 3.9、クロール 97、血中尿素窒素（BUN）37、クレアチニン 2.8（0.7 から増加）、グルコース 91、WBC 11,700、ヘマトクリット（Hct）34.1%、血小板数 91,000 であった。被験者は入院した。入院時、血圧は 103/53 mmHg、心拍数 76 bpm、呼吸数 20 回/分、体温 36.8 度、及び酸素飽和度 98%（室内気）であった。身体検査では、管性呼吸音をやや伴う右肺基底部分での呼吸音減少が認められた。喘鳴やギー音、ラ音は認められなかった。腹部は軟で、平坦、右上腹部にやや圧痛はあるが、マーフィ徴候はなかった。四肢に浮腫は認められなかった。市中肺炎及び急性脱水に続発する低ナトリウム血症と診断された。セフトリアキソンは継続され、さらにアジスロマイシン¹が追加された。高熱は依然として続き、右側の肺炎随伴胸水が発現していることが分かった。穿刺され、胸部チューブが留置された。臨床検査では、培養では何も検出されなかったが、肺炎連鎖球菌抗原が陽性となった。

2008 年 10 月 30 日に再度実施された胸部 X 線画像では、右胸水減少が認められたが、右肺基底部分の無気肺／虚脱、右側横隔膜挙上や低換気、左肺基底部分の無気肺様変化を伴っていた。追加の処置として、静注輸液、ネブライザー、及び深部静脈血栓症予防のための皮下ヘパリン投与が実施された。2008 年 10 月 31 日、排尿困難があり、被験者は排尿することが出来なかった。夜間、カテーテルを留置し、翌日には、自己排尿が出来るようになっていた。入院中、原因不明の貧血が発現した。便や尿管からの明らかな出血徴候は認められなかった。2008 年 11 月 1 日、2 単位の輸血が実施された。同日、抗生剤が経口セフジニールに変更され、2008 年 11 月 2 日、被験者は退院した。肺炎及び胸水は、回復したとみなされた。ベリ

ムマブの投与は継続した。治験責任医師は、胸水（重度）及び肺炎（重度）とベリムマブと関連あるかもしれないとしたが、ウイルス感染によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US034-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01237
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎（ウイルス性胃腸炎）

47歳の白人女性被験者（US034-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 26 日から開始した。最終投与日は 2008 年 9 月 20 日で、合計 12 回の投与を受けた。ベリムマブは、治験責任医師の判断により 2008 年 11 月 4 日に中止された。病歴には、白内障／白内障手術、胆嚢炎／胆嚢切除、虫垂炎／虫垂切除、顔の骨折（鼻）／鼻中隔形成、肥満、手根管症候群／手根管除圧、子宮内膜症、肺塞栓症、ルーワイ胃バイパス術、子宮摘出、腱手術、扁桃切除、及び子宮頸管拡張及び子宮内掻爬が含まれていた。合併症には、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、心電図 QT 延長、高コレステロール血症、2 型糖尿病、線維筋痛、変形性関節症、シェーグレン症候群、脱力発作、うつ病、ざ瘡、及び蕁麻疹が含まれていた。併用薬には、エソメプラゾール、モメタゾン、prednisone、プロプラノロール、アセチルサリチル酸、アダパレン、エリスロマイシン、鉄、レボチロキシシン、レベチラセタム、メロキシカム、マルチビタミン、ヒドロキシクロロキン、ミソプロストール、シメチジン、プレガバリン、トラゾドン、フェキソフェナジン／プソイドエフェドリン、ゾルピデム、デュロキセチン、及びロペラミドが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目投与から 14 日後の 2008 年 5 月 27 日に、重度の細菌尿（非重篤事象）が発現していることが分かった。2008 年 5 月 28 日、悪心、下痢、及び嘔吐を伴う上腹部痛が発現し始めた。疼痛は食後には改善した。疼痛は潜行性に発症し、2 日間続いた。発熱や胸焼けはなかった。2008 年 5 月 30 日、午前中、被験者は失神し、倒れているところを義父に見送られた。被験者によれば、極度の痛みのため気が遠くなることがあったが、失神を予見するような事象は何も思い当たらないとのことであった。極度の痛みについて、被験者は、両サイドから背部に放散する重度の刺痛で、痛みスケールは 6/10 であると述べた。通常は便秘であるが、この日には 4 回軟便が出たとのことであった。同日、被験者は救急医療室（ER）を受診した。体温は 36.5 度、心拍数は 90 bpm、呼吸数は 16 回/分、及び血圧は 142/77 mmHg であった。腹部は軟で、左右上腹部にわたる圧痛があったが、圧痛は心窩部で最も強かった。臓器肥大は認められなかった。尿検査（中間尿の検体）では、微量ケトン、RBC>30、WBC 15、上皮細胞 10、細菌 4+であることがわかった。腹部 X 線画像では、腹部中央部での小腸の境界型ダイアメーターループ及び軽度のイレウスか、或いは早期閉塞と一致する部分的なガス像が少し認められた。その他の血液検査では特筆すべき所見は認められなかった。WBC は正常で、アミラーゼ 116 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼは正常（22 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 54 U/L であった。救急医療室では、生理食塩水にて水分補給を受け、症状緩和のため hydromorphone 及びオンダンセトロン の投与を受けた。同日、被験者は、抗生剤治療及び精査のため、入院した。便検査は陰性であった。滅菌されたカテーテルで採尿した検体を用いての尿検査再検の結果は正常であった。抗生剤は中止された。2008 年 5 月 31 日までに腹痛は顕著に改善し、安定した状態で退院し

た。退院時、鎮痛剤、吐き気止め、及び軟下剤が処方された。ウイルス性胃腸炎は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、ウイルス性胃腸炎（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、詳細不明のウイルスによるものである可能性が高いと述べた。

別の症例として、被験者は、重篤な有害事象である貧血、低カリウム血症、及び上部消化管出血を発現した。詳細については、SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01425 に記載されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ウイルス性胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US034-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01425
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	上部消化管出血（上部消化管出血）、貧血（貧血の増悪）、低カリウム血症（低カリウム血症）

2008 年 5 月 30 日、被験者（US034-002）は、ウイルス性胃腸炎のため入院した（SAE 報告書 No. HGS1006-SL-01237 参照）。その時に降に追加された合併症には、歯感染、外陰腔真菌感染、挫傷、悪心、及び嘔吐が含まれていた。併用薬には、エソメプラゾール、モメタゾン、prednisone、プロプラノロール、アセチルサリチル酸、アダパレン、エリスロマイシン、鉄、レボチロキシン、レベチラセタム、メロキシカム、マルチビタミン、ヒドロキシクロロキン、ミソプロストール、シメチジン、プレガバリン、トラゾドン、フェキソフェナジン／ブソイドエフェドリン、ゾルピデム、デュロキセチン、ロペラミド、口腔用製剤、トリアムシノロン、プラバスタチン、及びノルフロキサシンが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目投与から 3 日後の 2008 年 9 月 5 日に、心窩部痛増悪のため救急医療室（ER）を受診した。被験者によれば、腹痛は定期的な起こり、体を曲げて腹部に圧力がかかると痛みが増し、ひどい胸焼けのように背部及び胸骨下まで放散していたとのことであった。痛みスケールでは 10/10（非常に重度）と評価された。さらに、ここ 24 時間以内に 3 回の黒い水様便が発現していた。全身状態が不良であり、吐き気がひどく、何回もおくびが出るため、プロメタジン及びメトクロプロミドを試してみたが、大した効果を得られなかった。ER 入院時の心拍及び律は整であった。心拍数は 81 bpm、血圧は 159/81 mmHg であった。腹部検査では、心窩部に圧痛が認められたが、反跳や防御はなかった。臨床検査では、カリウム 2.9 mmol/L、ヘモグロビン（Hb）9.0 g/L、ヘマトクリット（Hct）28.5%、及びクレアチニン 0.92 mg/dL であった。グアヤコール試験は陽性であった。Hydromorphone、オンダンセトロン、生理食塩水静注、及びカリウムが投与された。パントプラゾールの点滴に続いて、パントプラゾール注射が実施された。精査及び治療のため、被験者は病院に入院した。

再度の身体検査で、腹部は軟、全体的な腸音増加を伴っていたが、平坦であった。心窩部に圧痛があったが、それは右上腹部でより強かった。反跳性圧痛はなかったが、自発的防御が認められた。再度の臨床検査では、カリウム 3.4 mmol/L であった。2008 年 9 月 6 日、上部内視鏡検査が実施されたが、食道・胃・十二指腸鏡（EGD）が届くところでは上部消化管出血は認められなかった。便潜血が陽性であったため、小腸出血が疑われ、以前手術をしたルーワイ吻合部を目視するために小腸鏡検査が勧められた。貧血に対しては、2 単位の濃厚赤血球が輸血され、Hb が 7.5 から 10.1 g/dL に増加した。低カリウム血症は、脱水によるものである可能性が高かったため、カリウムが投与された。2008 年 9 月 7 日、被験者は、腹痛はごくわずかになったと報告し、痛みスケールでは 3/10 であると評価した。臨床検査では、カリウム 4.3 mmol/L、Hb 9.4 g/dL であった。同日、被験者は退院した。

2008年9月8日、小腸鏡が実施され、10 mm 大の潰瘍が吻合部に3個見つかったが、十二指腸第二部に高リスクの癒痕はなかった。これらの潰瘍には、検査時に活動性の出血は認められず、全体的に低リスクであると思われた。2008年9月11日、腹部症状やメレナのような症状はなくなったが、再度、腹痛及腹部不快感を伴う下血様便が発現し、これは2008年9月12日まで続いた。嘔吐や下痢はなかった。2008年9月13日、被験者はERを受診した。臨床検査では、Hb 10.4 g/dL、Hct 32.4%であった。便潜血陽性が認められた。静注輸液、白色の胃腸薬混合剤、及びモルヒネによる治療が実施された。同日、被験者は、出血の精査のため入院した。入院時、被験者のバイタルサインは、心拍数 95 bpm、血圧 149/86 mmHg で安定していた。身体検査では、心窩部にいくらか腹部圧痛が認められたが、反跳はなかった。Hb 値及び Hct 値が6時間毎に計測された。1回目の値は、Hb 8.9 g/dL、Hct 27.9%であった。2単位の濃厚赤血球が輸血され、Hct が 29.3%に増加した。パントプラゾール点滴、スクラルファート、及び清澄流動食が開始された。この薬物レジメンが奏功したが、次の2日間にかけては下血様便や時には鮮血便も続いた。赤血球タグ付け核スキャンが実施され、シンチグラフィで胃腸管出血が発現しているというエビデンスは認められなかった。2008年9月15日までに出血は治まった。臨床検査では、Hb 12.6 g/dL、Hct 9.3%であった。24時間、出血の活性化は発現しなかった。2008年9月17日、安定した状態で、被験者は退院した。退院時の診断は、上部消化管出血であった。非ステロイド性抗炎症薬を避けるようにとの指示が出た。2008年9月25日の結腸鏡検査のフォローでは、結果は正常であった。

2008年9月28日、被験者は、タール様黒色便、断続的な腹痛、及び前週から増悪する疼痛のためにERを受診した。頭部ふらつき感、胸痛や悪心はなかった。心拍数は110 bpm、呼吸数は20回/分、血圧は109/75 mmHg、酸素飽和度は99%（室内気）であった。身体検査では、腹膜刺激症状はなかったが、腹部中央に軽度の圧痛があった。臨床検査では、カリウム 2.9、クレアチニン 1.11、リパーゼ 357、Hct 37.5、血小板数 258,000 であった。Hydromorphone、カリウム、及びパントプラゾールによる治療が実施された。被験者はERで一晩過ごし、2008年9月29日に入院した。2008年9月29日、EGDにて4ヵ所の十二指腸潰瘍が認められた。それらは大きくなっており、出血を伴っていた。電気焼灼が実施され、確実に止血するためにエピネフリン注射が実施された。ヘリコバクター・ピロリ菌は検出されなかった。ステロイド剤は潰瘍のリスク及び重症度を増大させやすいため、さらにエソメプラゾール静注による治療を実施し、prednisone 療法は抑えられた。EGD実施後、Hct が31から24に低下したが、次第に安定し、改善した。エソメプラゾール静注の72時間投与が完了した。Hct が25、Hb が8.3と増加し、被験者は回復途上にあると考えられた。2008年10月1日、prednisone が低用量で再開された。2008年10月2日、被験者は退院した。

2008年10月22日、被験者は、小腸鏡再実施のため受診したが、依然として断続的な心窩部痛、脱力、メレナ、及びおくびの増加を訴えた。小腸鏡検査では、十二指腸球部及び十二指腸第二部に色素沈着物を伴う4ヵ所の十二指腸潰瘍孔が認められた。手術が勧められ、被験者は難治性出血性十二指腸潰瘍との診断で入院した。同日の臨床検査では、WBC 9.33、Hb 11.4、Hct 34.7、血小板数 354,000、顆粒球 76.8%、顆粒球数 7.6、平均赤血球ヘモグロビ

ン濃度 (MCHC) 26.1、赤血球分布幅 (RDW) 17.9、ナトリウム 138、カリウム 3.0、クロール 108、重炭酸 17、血中尿素窒素 10、クレアチニン 0.9、カルシウム 9.5、グルコース 104、アニオンギャップ 12、アルカリホスファターゼ 240、国際化標準比 0.9、及びプロトロンビン時間 (PT) 12.2 であった。2008 年 10 月 24 日、試験開腹が実施され、胃下垂全摘術にてバイパス術後に残されていた胃洞及び胃体を摘出し、十二指腸潰瘍部を切除した。手術は成功し、被験者はゆっくりと回復していった。術後、歩行時に症状がある両側性胸水を発現した。2008 年 10 月 28 日の朝、被験者は、新たに発現した右側胸痛を訴えた。酸素飽和度 (室内気) が 75%まで低下していた。酸素飽和度を 90%より上にするために酸素投与が必要となった。胸部コンピュータ断層血管造影では、両側性胸水が認められたが、肺塞栓症のエビデンスはなかった。術後の治療には、さらに理学療法、呼吸訓練での深呼吸運動、及び疼痛管理が含まれた。2008 年 10 月 31 日、被験者は軽快し、退院して帰宅した。上部消化管出血、貧血、及び低カリウム血症は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、上部消化管出血 (中等度) とベリムマブとは多分関連なく、消化性潰瘍疾患によるものである可能性が高いと述べた。また、低カリウム血症 (軽度) とベリムマブとは関連なく、prednisone 及び合併症によるものである可能性が最も高いと述べた。さらに、貧血 (軽度) とベリムマブとは関連なく、消化性潰瘍疾患によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、上部消化管出血、貧血、及び低カリウム血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US036-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01230
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	うつ病（うつ病の増悪）

49歳の白人女性被験者（US036-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 3 月 5 日から開始した。最終投与日は 2009 年 7 月 22 日で、合計 19 回の投与を受けた。病歴には、不整脈、網脈絡膜症、高眼圧症、下痢、気管支炎、帯状疱疹、尿路感染、足骨折、滑膜炎、子宮平滑筋腫、健忘、ミオクローヌス、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、心的外傷後ストレス障害、子宮摘出、及び起立性高血圧が含まれていた。合併症には、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、口腔カンジダ症、肥満、線維筋痛、椎間板変性症、筋骨格系胸痛、変形性関節症、片頭痛、不安、うつ病、喘息、睡眠時無呼吸症候群、乾癬、パニック発作、及び慢性疼痛疾患¹が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、prednisone、トラゾドン、トピラマート、カルシウム、アセトアミノフェン、シタロプラム、クロナゼパム、魚油、グルコサミン、オキサプロジン、オキシコドン、パントプラゾール、ビタミン D、hydrocodone／アセトアミノフェン、イプラトロピウム／アルブテロール、トラマドール、及びセチリジンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 13 日後の 2008 年 5 月 13 日に、うつ病の増悪が発現し、自殺念慮も呈していたため、被験者は入院した。入院時、被験者は意識清明で、覚醒しており、見当識も認められていた。急性期の臨床的苦痛はなかった。身体検査では、特筆すべき所見は認められなかった。自殺に対する予防策が取られた。臨床検査の結果は、正常範囲内であった。2008 年 5 月 14 日、シタロプラム及びトラゾドンの投与量が増量された。酵母菌性尿路感染に対してフルコナゾールが 1 回のみ投与された。被験者は服薬遵守し、副作用は何も認められなかった。2008 年 5 月 16 日、被験者は、もう自殺念慮はなくなったと報告した。被験者は、セラピストと一緒に外来受診をしていたが、これが奏功した。被験者は、グループカウンセリングの会にも参加した。被験者は精神病様態を示さず、不適切な／奇妙な態度も取らなかった。2008 年 5 月 18 日、被験者は、安定した状態で退院した。心的状態及び情動に著しい改善が認められていた。被験者は、自殺念慮、殺人念慮や、いかなる精神病様態もないと述べた。この日までに、うつ病は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、うつ病（重度）とベリムマブとは関連なく、合併症であるうつ病に関連している可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US039-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01271
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	末梢性感覚ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチーの悪化）

被験者 US039-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 46 歳の黒人男性であった。2008 年 6 月 4 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた（この 1 回のみ）。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 8 月 6 日に中止された。病歴は、腓炎、敗血症、カルジオリピン抗体陽性、低マグネシウム血症、筋萎縮症、多発性関節炎、横紋筋融解症、ループス脳炎、脊髄炎、ループス腎炎、肺血管炎、呼吸不全、気管切開及び深部静脈炎であった。合併症は、クラインフェルター症候群、クッシング様症状、胃食道逆流性疾患、歩行障害、薬物過敏症（セレコキシブ及びサルファ剤）、体重減少、食欲不振、シェーグレン症候群、健忘、反射消失（両膝）、痙攣、末梢性感覚ニューロパチー、感覚障害（両手）、女性化乳房、多汗症及び高血圧であった。医薬品安全性データベースに入力されているその他の病態は、鼠径部の下大静脈（IVC）フィルター留置を要する深部静脈血栓症、発作性障害、骨粗鬆症及び慢性腰痛であった。併用薬は、スクラルファート、ベンラファキシン、パンクレアチン、フロセミド、エソメプラゾール、アザチオプリン、硫酸鉄、エナラプリル、アモキシシリン／クラブラン酸、カルバマゼピン、リセドロン酸、hydrocodone／アセトアミノフェン及び prednisone であった。

2008 年 6 月 10 日（治験薬の初回投与から 6 日後）、被験者は末梢性感覚ニューロパチーの悪化のため神経科を受診した。被験者は、重度の両足部痛（主に右足）のため、補助なしでは立っていることが困難な状態であった。使用中の薬剤に変更が加えられたほか、ガバペンチンが処方された。しかし、これらの薬剤の効果は見られなかった。両足部痛は我慢できないほどになり、被験者は痛みのせいで転倒した。被験者は 2008 年 6 月 17 日に再度神経科を受診し、駐車場で倒れ込んだ。2008 年 6 月 18 日、被験者は自宅でも両下肢に極度の脱力を来し、倒れ込んだ。被験者は、複数回の転倒を伴う両下肢のしびれ感、ピリピリ感及び著しい脱力を訴えて救急外来を受診した。特に右下肢に著しいピリピリ感があった。また、被験者の話では、発熱（体温不明）が続いており、左胸部と鎖骨上部に非放散痛があり、深呼吸をするとさらに痛みが増した。被験者による疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 7 点であった。被験者の食欲は低下していたが、咳嗽、喀血及び息切れはないとのことであった。身体的診察の結果、体温が 97.8°F、血圧が 122/96 mmHg、心拍数が 116 bpm、呼吸数が 18 回/分、酸素飽和度が室内空気で 100%であった。胸部 CT 血管造影で肺塞栓症は認められず、胸部 X 線検査で急性心肺疾患は認められなかった。被験者は入院し、静脈内輸液及びモルヒネの投与が開始された。臨床検査値は、クレアチンホスホキナーゼが 369、トロポニンが 0.010 未満、WBC 数が 5.3 で分画正常、Hb が 13、Hct が 40%、血小板数が 140,000 で、化学パネル検査値、肝機能検査値及び尿検査値には特に異常は認められなかった。脳 CT スキャンで、レンズ核近位左側に小さな低密度領域が認められた。出血や著しい質量効果の所

見は認められなかった。被験者は、SLE に続発した神経炎と診断された。治療として、静注用 γ 免疫グロブリン、静注用ステロイド及び静脈内輸液が投与された。

2008 年 6 月 19 日、脳の非造影 MRI で左側頭葉内に内側性の T2 限局性高信号域が認められた。2008 年 6 月 20 日、脳の造影 MRI で軽度の非特異的な慢性深部白質変化が認められたが、増強は伴っていなかった。鑑別診断として、慢性微小血管虚血、片頭痛性頭痛、脱髄化及び血管炎の検討が行われた。入院中、症状に改善が見られた。最高体温は 99.5°F で、バイタルサインは安定したままであった。下肢の診察では、両下肢の脱力に改善傾向が見られた。2008 年 6 月 22 日、被験者は理学療法を受けるためリハビリテーション施設に転院した。被験者は退院後、一度も治験実施施設に来院も連絡もしなかった。末梢性感覚ニューロパチーの転帰は不明である。治験薬の投与は本事象により中止された。治験責任医師からは、末梢性感覚ニューロパチー（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、末梢性感覚ニューロパチーと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US040-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00728
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎結石症（両腎結石症の悪化）

被験者 US040-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 45 歳の女性であった。2007 年 5 月 25 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2007 年 12 月 5 日で、総投与回数は 9 回であった。治験薬の投与は、治験実施計画書違反（治験実施計画書で許可されている用量を上回る prednisone が必要となった）により、2008 年 1 月 16 日に中止された。病歴は、虹彩炎、強膜炎、ヒストプラスマ症、足骨折、外骨腫、足底筋膜炎、滑液嚢腫、腺筋症、鼻中隔彎曲＋鼻中隔形成、卵巣嚢胞、帝王切開、子宮摘出、両側卵巣摘出術及び扁桃摘出であった。合併症は、大動脈弁狭窄、僧帽弁逸脱＋僧帽弁硬化症、難聴、潰瘍性大腸炎、胃炎、過敏性腸症候群、食道痙攣、非心臓性胸痛、薬物過敏症（belladone、セレコキシブ、コデイン、プピバカイン、モルヒネ、アセトアミノフェン／オキシコドン及びサルファ剤）、骨減少症、末梢性感覚ニューロパチー、高カルシウム尿症＋高カルシウム血症、腎結石症、アレルギー性副鼻腔炎、喘息及び肺肉芽腫であった。報告によれば、1 回目の結石は何年も前に排出されており、結石は過去 5 年間存在していなかった。併用薬は、albuterol、エストラジオール、アセチルサリチル酸、トリウムテレン／ヒドロクロロチアジド、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、ラベプラゾール及びロラタジンであった。

2007 年 6 月 18 日（2 回目の治験薬投与から 10 日後）、骨盤下部痛が出現し、痛みは左右の側腹部に広がった。骨盤部 CT スキャンで両腎結石症が認められたが（両側尿管の遠位 3 分の 1 に結石が 2 個、左尿管膀胱移行部に 6.7 mm の結石が 1 個）、水腎症は認められなかった。この時点では経過観察が行われた。2007 年 6 月 22 日、3 回目の治験薬投与が行われた。被験者の症状は続いており、2007 年 7 月 8 日には腎臓・尿管・膀胱スキャンで左尿管遠位部に大きな結石が認められた。右尿管の結石は確認できなかった。2007 年 7 月 9 日、骨盤下部痛が増した。被験者は泌尿器科を紹介され、その泌尿器科にて外来での左尿管結石除去術が予定された。泌尿器科医の印象では、右尿管の結石はおそらくすでに排出されていた。2007 年 7 月 10 日、被験者は入院し、膀胱鏡検査、右逆行性腎盂造影検査、左尿管鏡検査及びステント留置が行われた。いずれの尿管にも結石は認められなかったが、左尿管に隣接する左尿管の外側に石灰化が認められた。この手技で結石の除去は行われなかった。CT スキャン所見からは、尿管内の癒痕組織であると思われた。この手技において、血尿が認められたために一晩入院となった以外には、被験者に問題は見られなかった。被験者は 2007 年 7 月 11 日に退院し、帰宅した。hydrocodone／アセトアミノフェン、ketorolac、シプロフロキサシン及びプロメタジンの投与が行われた。2007 年 7 月 14 日、救急治療室での診察で、1 日前から持続している左側の痛みと圧力が認められた。また、被験者から尿に血塊が混ざっていたと報告された。骨盤部 CT スキャンで軽度の両側性水腎症が認められ、左尿管遠位部の結石は変化なし、右尿管遠位部の石灰化も変化なしであった。hydrocodone／アセトアミノフェン、meperidine、ketorolac、オンダンセトロン及びプロメタジンの投与が行われた。被験者は同日、鎮痛剤を処方されて退院し、帰宅した。被験者は 2008 年 1 月 1 日にはこの

事象から回復した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎結石症（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は併存疾患が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01020
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺塞栓症（肺塞栓症）

被験者 US041-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の白人女性であった。2007 年 5 月 15 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 1 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、クッシング様症状、片頭痛、腎結石症、アデノイド肥大+アデノイド切除、扁桃摘出、呼吸困難及び女性不妊手術であった。合併症は、耳鳴、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（サルファ剤）、肩回旋筋腱板症候群、発声障害及びシェーグレン症候群であった。2007 年 7 月、胸痛のため CT 血管造影が行われたが、結果は正常であった。併用薬は、アセトアミノフェン／オキシコドン、pantoprazole、葉酸、cyclobenzaprine、エスゾピクロン、メトトレキサート、prednisone 及びシプロフロキサシンであった。

2008 年 2 月 4 日（11 回目の治験薬投与から 6 日後）、被験者は、疲労、軽度の息切れ、漠然とした胸部圧迫感、背部痛及び間欠的な悪寒を訴えて救急外来を受診した。また被験者は、「両脚に異変がある」とも述べた。身体的診察時、血圧が 117/75 mmHg、酸素飽和度が室内空気 100%であり、心拍数は正常、両肺ともに異常は認められなかった。胸部 X 線検査で急性の異常は認められなかった。肺の CT 血管造影で左尖部にわずかな亜区域性肺動脈塞栓が認められた。被験者は同日入院した。両下肢の静脈ドップラー検査で深部静脈血栓症は認められなかった。治療としてワルファリン及びエノキサパリンの投与が行われた。2008 年 2 月 5 日、カリウム値が 3.2 mEq/L であり、経口カリウムの投与が 1 回行われた。被験者は依然として漠然とした胸痛を訴えていたが、バイタルサインは安定していた。被験者は 2008 年 2 月 5 日に安定した状態で退院した。2008 年 5 月 12 日、再 CT スキャン検査で肺塞栓症は認められず、被験者はこの時点でこの事象から回復したものと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、肺塞栓症（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には胆石症及び下部消化管出血の SAE が発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01197 及び HGS1006-SL-01449 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01197
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（胆石症）

被験者 US041-005 は肺塞栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01020 参照）のため入院した。この事象発現以降の病歴は、肋軟骨炎及び尿路感染であった。併用薬は、アセトアミノフェン／オキシコドン、pantoprazole、葉酸、cyclobenzaprine、エスゾピクロン、メトトレキサート、ワルファリン及び prednisone であった。

2008 年 4 月 23 日（14 回目の治験薬投与から 7 日後）、突然、重度の右上腹部痛が出現し、心窩部に広がった。同時に右腰痛も出現した。深呼吸をするとさらに痛みが増した。被験者は hydrocodone／アセトアミノフェンを服用したが痛みは治まらず、救急外来を受診した。被験者は、発熱、嘔吐及び下痢はないが、腹部膨満及び悪心があると述べた。口腔温が 36.8℃、心拍数が 69 bpm、呼吸数が 16 回/分、血圧が 95/60 mmHg であった。身体的診察で右上腹部の圧痛が認められた。腹壁防御、腹壁反跳及び腹部腫瘍は認められなかった。臨床検査の結果は、肝機能正常、WBC が 4.3 K/uL（83.2%が好中球）、Hb が 9.1 g/dL、Hct が 28.4%、カリウムが 2.9 mEq/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 24 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 12 U/L、アルカリホスファターゼが 77 U/L、プロトロンビン時間が 27.1 秒であった。腹部超音波検査で複数の胆石と、胆嚢壁周囲の液体貯留を伴う胆嚢肥厚が認められた。被験者は胆石症と診断された。胸部 X 線検査では変化は認められず、心電図にも異常はなかった。被験者は 2008 年 4 月 24 日に入院した。静注用抗生物質、鎮痛剤及び濃厚赤血球 2 単位が投与された。軽度の肝機能検査値上昇が認められ、AST が 191 U/L、ALT が 66 U/L、アルカリホスファターゼが 175 U/L であったが、2008 年 4 月 25 日にはそれぞれ 37 U/L、28 U/L、145 U/L まで低下した。磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）で総胆管結石の所見は認められなかった。2008 年 4 月 26 日、回復胆嚢切除術が行われた。被験者は回復し、2008 年 4 月 30 日に退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胆石症（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は肥満及びステロイド剤の投与が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には肺塞栓症及び下部消化管出血の SAE が発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01020 及び HGS1006-SL-01449 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01449
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	下部消化管出血（下部消化管出血）

被験者 US041-005 は肺塞栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01020 参照）で入院し、これとは別に胆石症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01197 参照）でも入院した。これらの事象発現以降のその他の病歴は、筋膜疼痛症候群及び口腔カンジダ症であった。併用薬は、アセトアミノフェン／オキシコドン、pantoprazole、葉酸、cyclobenzaprine、エスゾピクロン、メトトレキサート、prednisone 及びワルファリンであった。

2008 年 9 月 24 日（19 回目の治験薬投与から 20 日後）、ごく軽微な直腸出血が認められた。2008 年 9 月 27 日、出血量が増し、腹部膨満とガスを伴うごく軽微な下腹部不快感も認められた。被験者はこの出血のため救急外来を受診し、右下肢後面の痛みと腫脹を訴えた。肛門鏡検査で鮮血が認められた。被験者は救急治療室（ER）に紹介された。到着時、血圧は 126/68 mmHg、心拍数は 69 bpm であった。臨床検査値は、RBC が 3.87 M/uL、Hb が 9.7 g/dL、Hct が 30.3%、平均赤血球容積（MCV）が 78.2 fL、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）が 25.1 pG、赤血球分布幅（RDW）が 16.6%、平均血小板容積（MPV）が 6.9 fL、血小板が 324 K/uL、プロトロンビン時間（PT）が 41.1 秒、国際標準比（INR）が 4.2 であった。ベースライン値は 10 前後であった。併用薬であるワルファリンの作用を反転させるため、ビタミン K 及び新鮮凍結血漿 2 単位が投与された。輸血後、INR は 1.8 となった。被験者はさらなる評価のため 2008 年 9 月 27 日に入院した。腹部・骨盤部 CT スキャンで、血管腫と思われる安定的な右肝病変、安定的な腎臓皮質瘢痕、安定的な 1 cm 大の右腎血管筋脂肪腫、そして少量の骨盤液貯留を伴う 2.4 cm 大の右卵巣嚢胞が認められた。両下肢の静脈超音波検査で深部静脈血栓症は認められなかった。2008 年 9 月 28 日、濃厚赤血球 2 単位が投与され、Hb 値が 8.9 g/dL から 12.6 g/dL に上昇した。2008 年 9 月 29 日、結腸内視鏡検査で中程度の大きさの内痔核及び中程度の大きさの外痔核が認められた。血管奇形、結腸腫瘍及び憩室性疾患の所見は認められなかった。下行結腸に限局的な紅斑領域及び軽度の小結節形成が認められ、生検が行われた。手技は問題なく終了した。医師は、出血は痔核に続発したものである可能性が高く、それによって INR 値が異常上昇したものと判断した。2008 年 9 月 30 日、Hb 及び Hct はそれぞれ 11.0 g/dL、33.5%で、INR は 1.5 であった。被験者は 2008 年 9 月 30 日には下部消化管出血から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、下部消化管出血（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は併用薬であるワルファリンが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、下部消化管出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-023
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01493
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	乳癌（左乳房の浸潤性小葉癌）

被験者 US041-023 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 51 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 11 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 11 月 26 日に中止された。最終投与日は 2008 年 10 月 20 日であった。病歴は子宮平滑筋腫及び子宮摘出であった。合併症は、リンパ節症、感音性難聴（軽度、両側）、耳鳴、霧視、薬物過敏症（サルファ剤）、心雑音、体重増加、高コレステロール血症、椎間板変性症、筋骨格系胸痛、てんかん、片頭痛及びパニック障害であった。医薬品安全性データベースから得られたその他の情報として、被験者には乳癌の家族歴があり（母親が 60 歳時に発症）、アシュケナージ系ユダヤ人であり、ホルモン補充療法歴があった。乳癌（BRCA）遺伝子変異検査の結果は陰性であった。併用薬は、フェノバルビタール、魚油、ビタミン B12、セルトラリン、トラゾドン、ガバペンチン、ミルタザピン、アルプラゾラム、ヒドロキシクロロキン、グルコサミン/methylsulfonylmethane、prednisone、葉酸、メトトレキサート、ラモトリギン、カルシウム及び butalbital/アセトアミノフェン/カフェインであった。

2008 年 9 月 24 日（4 回目の治験薬投与から 19 日後）、定期的な両側乳房撮影で、左乳房の外側後上部に疑わしい構造上の歪みが認められた。右乳房には、過去の検査結果と比較して、一見したところ良性の安定的な石灰化が認められ、悪性疾患や著しい間隔変化を示す乳房撮影所見は認められなかった。2008 年 9 月 29 日、5 回目の治験薬投与が行われた。2008 年 10 月 9 日に行われた左乳房の片側デジタル乳房撮影と超音波検査で、左乳房の外側上部、乳頭から 10 cm の位置に、構造上の歪みが認められ、著しい低エコーと不整な超音波の相関を伴っていた。2008 年 10 月 21 日（6 回目の治験薬投与から 1 日後）、左乳房の超音波ガイド下コア針生検で、浸潤性小葉癌（腺管上皮内癌 [DCIS] を伴わないもの）との組織学的診断が下された。2008 年 10 月 27 日、被験者は治験責任医師に乳癌と診断されたことを知らせた。2008 年 10 月 28 日の磁気共鳴画像検査で、多発性浸潤癌又は結節性 DCIS の疑いのある網状結節影が認められた。腋窩リンパ節腫脹や内胸リンパ節腫脹の所見は見られなかった。

2009 年 1 月 9 日、被験者は入院し、センチネルリンパ節生検並びに組織エキスパンダーと AlloDerm 留置による段階的乳房再建を組み合わせた左皮膚温存乳房切除術が行われた。術中、左センチネルリンパ節生検で、凍結切片上は陰性と判定された。また、非センチネル腋窩リンパ節生検でも、凍結切片上は陰性と判定された。手技は無事完了し、合併症が生じることもなかった。Jackson-Pratt ドレーンが留置された。入院中、セファゾリン、自己調節鎮痛法、さまざまな鎮痛剤及び筋弛緩剤並びに静注用 hydromorphone による処置が行われた。2009 年 1 月 11 日、被験者は退院した。被験者はドレーン排出量のモニタリング並びに抗生

物質（詳細不明）、ジアゼパム及び hydrocodone／アセトアミノフェンの処方について指導を受けた。

2009年1月12日付けの最終外科病理報告書によると、グレード1～3のうち2の7.5 cmの浸潤性小葉癌で、Scarff-Bloom-Richardson（SBR）スコアは9点満点中6点（管腔形成3点、核異型度2点、核分裂像1点）であった。上皮内小葉癌が存在し、これは主に浸潤成分と関連していた。明らかなリンパ管浸潤は見られず、最終的な辺縁は陰性であったが限局的に接近していた。ある病巣では、浸潤癌は、表面の辺縁下面から0.1 cmの位置にあった。9個のリンパ節はいずれも癌陰性であった。その他に認められた所見は、乳管過形成、石灰化を伴う線維嚢胞性変化、円柱細胞変化及び乳頭近辺の表皮封入嚢胞であった。免疫組織化学的検査の結果は、エストロゲン受容体が強陽性（100%）、プロゲステロン受容体が弱～中陽性（50%）、Ki-67 低値（10%未満）、HER-2/neu は FISH 法で増幅なし、E-カドヘリン陰性で小葉癌の分化が裏付けられた。被験者の乳癌は、対癌米国合同委員会（AJCC）の TNM 分類に従って、ステージ IIB（T3 N0 M0）と病期分類された。2010年1月15日時点で、この乳癌の転帰は「回復（後遺症あり）」と判断された。治験薬の投与はこの事象により中止された。治験責任医師からは、乳癌（生命を脅かす）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の家族歴が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、乳癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00733
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱性好中球減少症（好中球減少性発熱「紅斑性狼瘡の再燃」） 悪寒（悪寒「紅斑性狼瘡の再燃」） 悪心（悪心「紅斑性狼瘡の再燃」） 疲労（疲労「紅斑性狼瘡の再燃」 SLE の再燃）

被験者 US048-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 30 歳の黒人女性であった。2007 年 6 月 26 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 1 月 9 日で、総投与回数は 7 回であった。治験薬の投与は、薬物過敏症（注入に伴う反応）の AE により、2008 年 3 月 14 日に中止された（14.3 項参照）。病歴はなしと報告された。合併症は胃食道逆流性疾患であった。併用薬は、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、イブプロフェン、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone、トラマドール及び omeprazole であった。

2007 年 7 月 5 日（治験薬の初回投与から 9 日後）、被験者が悪心を訴え、発汗及び悪寒が出現した。体温は記録されなかった。血液専門医による経過観察で、左頸部リンパ節症が認められたが、発熱は認められなかった。WBC が 1.7 で、被験者は病院に搬送され、感染の鑑別診断に必要な血液学的検査と血液培養のため入院した。病院到着時、被験者は極度の悪寒を訴え、4～5 枚の毛布で覆われた。被験者からは、大量の寝汗、ほてり、疲労悪化、関節痛、筋肉痛、下肢浮腫、咽喉痛、悪心、全身性そう痒症及び手足の指のしびれ感／ピリピリ感も報告された。被験者による疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 6 点であった。血圧は 94/74 mmHg、体温は 98.5°F、心拍数は 80 bpm であった。身体的診察で左側前頸部リンパ節症が認められた。臨床検査値は、WBC が 1.7、好中球絶対数が 900、Hb が 11.7、血小板が 266,000 であった。入院時に好中球減少性発熱と診断され、prednisone が増量された。入院中に発熱は見られなかった。完全血球算定が連日測定されたが、変化は見られなかった。血液学的検査及びその他の検査（詳細不明）で異常は認められず、血液専門医は、被験者の症状は SLE の再燃によるものであると判断した。被験者は 2007 年 7 月 7 日に退院し、被験者はこの時点でこれらの事象から回復したものと判断された。退院前の最終臨床検査値は、WBC が 1.7、Hb が 10.6、Hct が 32.8、血小板が 202,000 であった。退院時の診断名は貧血及び白血球減少症であった。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、発熱性好中球減少症（中等度）、悪寒（中等度）、悪心（中等度）及び疲労（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱性好中球減少症、悪寒、悪心及び疲労と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US052-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01060
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	関節痛（多発性関節痛〔紅斑性狼瘡の再燃〕）

被験者 US052-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 18 歳の黒人女性であった。2007 年 7 月 5 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 2 月 14 日で、総投与回数は 10 回であった。治験薬の投与は効果欠如により 2008 年 3 月 25 日に中止された。病歴は、リンパ節痛、汎血球減少症、網膜血管炎、副鼻腔炎、外陰腔真菌感染、骨髓過形成＋巨核球増加、血中リン減少、低カルシウム血症、ビタミン D 欠乏、骨減少症、感覚鈍麻、うつ病、巣状糸球体腎炎、腔出血、点状出血及び拘束性肺疾患であった。合併症は不眠症及び喘息であった。併用薬は、ミコフェノール酸モフェチル、ポリエチレングリコール、アセトアミノフェン／ジフェンヒドラミン、cyclobenzaprine、prednisone、propoxyphene、hydrocodone／アセトアミノフェン、オキシコドン、フルコナゾール、セファレキシン及びメトロニダゾールであった。

2008 年 2 月 21 日（10 回目の治験薬投与から 7 日後）、軽度のループス性関節炎再燃が認められた。被験者は多発性関節痛と 99.4～101.4°F の発熱を来した。その頃（日付不明）に被験者は性器疣贅除去治療も受けていた。皮膚病変に治癒の気配が見られず、3 種類の抗生物質（詳細不明）の投与が開始された。被験者からは、軽度の悪心、胃不調及び便秘の訴えもあった。諸症状と最近の臨床検査値（白血球減少、補体〔C3/C4〕減少、dsDNA 増加及び C-反応性蛋白〔CRP〕増加〔測定値の記載なし〕）より、紅斑性狼瘡の再燃と診断された。被験者は prednisone の増量を指示されたが、それには従わなかった。2008 年 3 月 2 日、多発性関節痛が悪化し、痛みはオキシコドン、hydrocodone 又は propoxyphene でも緩和されなかった。2008 年 3 月 5 日、蝶形皮疹が再発した。

2008 年 3 月 7 日（10 回目の治験薬投与から 22 日後）、被験者は救急外来を受診し、疼痛管理のため入院した。入院時、被験者は、疼痛、圧痛並びに左肘、右足関節、両膝及び両股関節の熱感を訴えた。歩行が困難で、動くとき症状が悪化した。身体的診察で、左肘・両膝の熱感、左手首の熱感及び腫脹、両手指の腫脹並びに関節の触診時圧痛が認められた。発熱は見られなかった。臨床検査値は、WBC が $1.49 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球絶対数（ANC）が $0.92 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、リンパ球絶対数（ALC）が $0.36 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血沈検査（ESR）が 35 mm/時間、補体成分 C3 が 42.9 mg/dL、補体成分 C4 が 6.1 mg/dL であった。尿検査では、微量の尿蛋白を伴うわずかな混濁尿が認められ、ケトンが 1+、血液が 1+、白血球が 1+で、上皮が多く認められた。フェンタニル、モルヒネ、prednisone、ketorolac、hydrocodone／アセトアミノフェン、ラニチジン、ポリエチレングリコール散剤、docusate 及びオンダンセトロンが投与され、ミコフェノール酸モフェチルが継続された。2008 年 3 月 10 日の心電図で、下・左前胸部の誘導に、軽度の ST 部分上昇を伴う洞性徐脈が認められた。2008 年 3 月 10 日の臨床検査値は、WBC が $5.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb が 10.4 g/dL、Hct が 35.0%、血小板が $119 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ANC が $4.19 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ALC が $0.57 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が 20 U/L 未満、甲

状腺刺激ホルモン（TSH）が 0.073 IU/mL、遊離 T4 が 1.0 ng/dL であった。入院以降、関節炎は改善したが、被験者は依然として両下肢痛（右のほう痛みが強い）を訴えていた。被験者によると、右足底に鋭い非放散痛があり、歩けなくなることもあった。被験者は「筋肉の深部」に痛みがあると述べた。四肢のしびれ感やピリピリ感はなかった。

2008 年 3 月 12 日、右腓骨神経運動検査及び右下肢筋電図検査の結果はほぼ正常であった。末梢神経障害、筋炎及びミオパチーの所見は認められなかった。ガバペンチンが投与された。被験者は腹痛及び便秘も来していた。嘔吐や下痢はなかった。臨床検査値は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 128 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 245 U/L、GGT が 89 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）が 525 U/L であった。腹部の身体的診察で臓器肥大は認められなかった。右上腹部、右下腹部及び左下腹部の深部触診で圧痛が認められた。2008 年 3 月 12 日のその他の臨床検査結果としては、血清エプスタイン・バーウイルス（EBV）IgG 及びサイトメガロウイルス（CMV）陽性で、A 型・B 型・C 型肝炎の検査結果は陰性であった。腹部超音波検査で、肝臓全体にエコー輝度の増強が認められ、これは脂肪浸潤である可能性が考えられた。ラニチジン及びオンダンセトロンが投与された。2008 年 3 月 14 日、被験者の体調は全体的に改善した。肘腫脹と、左肘及び左 3 分の 1 の近位指節間関節の痛みは続いていた。肝酵素が減少していた。両股関節及び骨盤部の X 線検査の結果は正常であった。疼痛管理のため、ピロキシカムの投与が再開された。2008 年 3 月 15 日、被験者より、腹痛が軽減されたと報告された。わずかな悪心があったが、食事は摂れていた。肝酵素値には減少傾向が見られた。入院中の最高体温は 37.0°C であった。被験者は 2008 年 3 月 15 日に医師の指示に反して退院した。被験者は関節痛から回復したと報告された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、最終的に 2008 年 3 月 25 日に効果欠如により中止された。治験責任医師からは、関節痛（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、関節痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US052-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01668
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎）

被験者 US052-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 29 歳の白人女性であった。2007 年 11 月 29 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 4 月 14 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、胆石症、毛包炎、帯状疱疹、尿路感染、上肢骨折＋骨折治療、多発性関節炎、アレルギー性鼻炎及び末梢性虚血であった。合併症は、小口症、高コルチコイド症、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（サルファ剤）、肥満、線維筋痛、不安障害、高血圧及び胆石であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、hydrocodone／アセトアミノフェン、オキシコドン／アセトアミノフェン、bupropion、ラニチジン、リドカイン／prilocaine、オキシコドン、ガバペンチン、センナ、アザチオプリン、prednisone¹ 及び omeprazole¹ であった。

2009 年 2 月 12 日（17 回目の治験薬投与から 27 日後）、発熱（102° F）、排尿に伴う灼熱感、背部痛及び下腹痛が発現した。2009 年 2 月 13 日、被験者はかかりつけ医を受診した。尿検査及び尿培養の結果、WBC が 25/高倍率視野（hpf）、蛋白が 1＋、亜硝酸塩陽性、微量の白血球エステラーゼ、RBC が 2～5/hpf、硝子性円柱が 2～5/hpf、細菌が 3＋であった。被験者は評価と治療のため 2009 年 2 月 13 日に入院した。入院時の臨床検査で WBC は 8100 であり、分画は 80%が好中球分葉核球、2%が好中球桿状核球、11%がリンパ球、7%が単球であった。培養と感受性検査のために尿検体と血液検体が送付された。静注用シプロフロキサシン、静注用セフトキシム、非経口補液及び prednisone が投与された。被験者はアザチオプリンの服用を中断するよう指示されたが、被験者からは服用を続けたと報告された。2009 年 2 月 14 日に行われた両腎超音波検査で異常は認められなかった。被験者から、症状は著しく改善し、側腹部痛、腹痛及び排尿痛は消失したと報告された。バイタルサインは変わらず正常で、2009 年 2 月 15 日には発熱は消失した。最後の尿培養の結果は肺炎桿菌陽性（>100,000/mL）で、血液培養の結果は陰性であった。被験者は最終的に腎盂腎炎と診断されて 2009 年 2 月 15 日に退院した。被験者は 2009 年 2 月 21 日には腎盂腎炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、腎盂腎炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」で、この事象は併用薬であるアザチオプリンと prednisone が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US052-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01756
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚真菌感染（両乳房下の酵母菌） 口腔カンジダ症（鵝口瘡）

被験者 US052-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 27 歳の白人女性であった。2008 年 2 月 26 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われ、最終投与日は 2009 年 7 月 14 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、特発性血小板減少性／血栓性血小板減少性紫斑病＋脾摘、末梢性浮腫（両手及び両足）、蜂巣炎、尿路感染、水痘、関節脱臼、股関節腫脹、乳房分泌、卵巣嚢胞＋卵巣摘除、子宮出血＋子宮摘出及び寝汗であった。合併症は、肥満、不眠症、大うつ病及び全身性そう痒症であった。また、予防として高用量の静注用抗生物質（セファゾリン）の使用歴があった。有害事象として外陰腔真菌感染（2008 年 8 月 13 日～22 日）及び経口真菌感染（2008 年 7 月 13 日～8 月 27 日、2009 年 1 月 6 日～11 日、2009 年 2 月 4 日～13 日、2009 年 3 月 10 日～19 日及び 2009 年 4 月 8 日～15 日）が報告された。本事象の 2 週間前に鵝口瘡及び口腔内潰瘍と診断され、ナイスタチン経口懸濁剤（口の中でグチュグチュしてから飲み込む）により軽減した。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、hydrocodone／アセトアミノフェン、イブプロフェン、temazepam、アザチオプリン、結合型エストロゲン、シタロプラム、クエチアピン、ラベプラゾール、フェンタニル及びトリウムシノロンであった。

2009 年 5 月 3 日（17 回目の治験薬投与から 12 日後）、被験者は疼痛及び灼熱感を伴う両乳房下の「真っ赤な発疹」を訴えて救急外来を受診した。被験者は皮膚真菌感染（両乳房下の酵母菌）と診断され、ナイスタチン（クリーム剤及び散剤）を投与されて帰宅した。投与後にいくらか改善したと被験者から報告された。2009 年 5 月 5 日、被験者は医師の診察を受け、2 日前から熱感・冷感、嚥下困難、嘔吐及び空嘔吐が続いていると訴えた。被験者によると、薬を飲んだり食事を摂ったりすることができず、何かを飲み込もうとすると、すぐさま吐き気を催し、痛みが増すとのことであった。また、疲労感も増した。腹痛はなく、便通は正常とのことであった。体温は診察室にて 101.2°F で、被験者は病院に搬送された。病院での身体的診察所見は、体温が 98.6°F、脈拍数が 115 bpm、呼吸数が 20 回/分、血圧が 136/91 mmHg であった。右舌後部にカンジダ症が認められ、口蓋垂上方の中咽頭後部にもカンジダ症が散見されたが、膿瘍の所見は見られなかった。両乳房下に軽度の酵母菌性発疹が認められた。静注用フルコナゾール及びナイスタチン（口の中でグチュグチュしてから飲み込む）が投与され、被験者はこれを継続した。深部静脈血栓症予防としてエノキサパリンも投与された。2009 年 5 月 5 日の臨床検査値は、WBC が 16.6（82.2%が好中球、13.2%がリンパ球、4.5%が単球、0.5%が好酸球、0.1%が好塩基球）、Hb が 13.9、血小板が 626,000、ナトリウムが 136 mmol/L、カリウムが 3.8 mmol/L、クロールが 98 mmol/L、二酸化炭素が 26 mmol/L、血中尿素窒素が 12 mg/dL、クレアチニンが 0.5 mg/dL、総蛋白が 8.8 g/dL、アルブミンが 4.9 g/dL、アルカリホスファターゼが 102 IU/L、AST が 19 IU/L、ALT が 17 IU/L、総ビリルビンが 0.4 mg/dL、甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 2.12 uIU/mL であった。2009 年 5

月5日の尿検査の結果は、わずかな混濁尿を呈しており、ケトン体が40 mg/dL、蛋白が微量、ウロビリノーゲンが0.2 mg/dL、RBCが0~2/高倍率視野、細菌が中程度、扁平上皮細胞が中程度であった。血液培養（真菌培養も含む）では、5日目の時点で菌増殖は認められなかった。胸部X線検査の結果は、右側門脈カテーテルが存在する以外は正常であった。食道胃十二指腸内視鏡検査でわずかな裂孔ヘルニア及び鷲口瘡が認められた。ピロリ菌定性IgG検査の結果は陰性であった。2009年5月6日、再診で口腔カンジダ症の消失が確認された。被験者は食事や薬の服用ができるようになった。被験者は2009年5月6日に退院した。被験者は2009年5月10日には皮膚真菌感染及び口腔カンジダ症から回復したものと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、皮膚真菌感染及び口腔カンジダ症（いずれも中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」で、この事象は治験薬によって生じ得る免疫抑制が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

皮膚真菌感染及び口腔カンジダ症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US062-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01027
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性気管支炎（急性細菌性気管支炎）

被験者 US062-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 70 歳の白人女性であった。2007 年 9 月 13 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 29 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、白内障＋白内障手術（両側）、痔核＋痔核手術、胆石症、関節鏡検査（左膝関節）、乳癌＋悪性乳房腫瘍摘除、手根管症候群＋手根管除圧、顔面神経麻痺、月経過多、発疹、胆嚢切除、膀胱固定、子宮摘出及び深部静脈血栓症であった。合併症は、眼瞼下垂、緑内障（両側）、季節性アレルギー、ラクトース不耐性、線維筋痛、頻尿、乳房障害（良性組織）、高血圧、間欠性跛行、静脈瘤及び静脈不全であった。併用薬は、カルシウム、複合ビタミン剤、prednisone、ベラパミル、ヒドロキシクロロキン、ワルファリン、ビマトプロスト、ドルゾラミド、葉酸、ロラタジン、メトトレキサート、メロキシカム、アレンドロン酸、pantoprazole 及びガバペンチンであった。

2008 年 2 月 9 日（7 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は耳感染、咳嗽及び右眼充血を来した状態で救急外来を受診した。胸部 X 線検査及び一連の急性腹症検査で、急性肺実質障害は見られず、腸のガスパターンは正常で、いずれの検査でも閉塞の所見は認められなかった。臨床検査値は、WBC が 6.3 K/uL、RBC が 4.16 M/uL、Hb が 13.3 g/dL、Hct が 37.7%であった。尿検査の結果は、ケトン体が 40、WBC が 100 超（輝細胞多数）、RBC が 10～20、細菌が 3＋、粘液が 4＋であった。被験者は評価と治療のため入院した。静脈内水分補給と、アセトアミノフェン、アジスロマイシン、セフトリアキソン、フルチカゾン、ゲンタマイシン、pantoprazole 及びプロクロルペラジンの投与、並びにネブライザー治療（薬剤名不明）が開始された。2008 年 2 月 10 日、臨床検査の結果、カリウムが 2.78 mmol/L で、カリウム補給が行われた。血液培養では 5 日目の時点で菌増殖は認められず、尿培養では 1 日目の時点で菌増殖は認められなかった。痰培養ではわずかに正常細菌叢の増殖が認められ、複数菌や微生物は認められなかった。被験者の状態は著しく改善した。座って食事をしても悪心や嘔吐を来さなくなった。2008 年 2 月 12 日の臨床検査値は、WBC が 3.8 K/uL、RBC が 3.47 M/uL、Hb が 10.9 g/dL、Hct が 31.3%、カリウムが 3.75 mmol/L、クロールが 114.0 mmol/L、カルシウムが 7.9 mg/dL であった。被験者は 2008 年 2 月 12 日に安定した状態で退院し、今後は外来で治療を継続することとなった。自宅で使用する常用薬に加え、退院時に、アジスロマイシン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、albuterol／イプラトロピウム吸入剤、グアイフェネシン、ゲンタマイシン点眼剤及びシプロフロキサシン点眼剤が処方された。

2008 年 2 月 13 日、被験者は発熱（103°F）を来し、再度救急外来を受診した。血圧も低く、80 台であった。輸液が行われ、被験者は入院した。臨床検査値は WBC が $8.0 \times 10^9/L$ 、RBC が $3.58 \times 10^{12}/L$ 、Hb が 10.8 g/dL、Hct が 32.2%、プロトロンビン時間が 27.3 秒、活性化部分トロンボプラスチン時間が 50.6 秒、国際標準比が 4.69 であった。静注用レボフロキ

サシン及び経口オセルタミビルの投与が開始された。免疫学的検査で B 型インフルエンザ抗原が検出された。胸部 X 線検査で心肥大が見られたが、急性肺実質障害は認められなかった。顎顔面の非造影 CT スキャンで右上顎及び両側篩骨の副鼻腔疾患が確認された。血液培養は陰性であった。最初の低プロトロンビン血症により、ワルファリンの投与が一時中断され、その後に用量調節が行われた。被験者は 2008 年 2 月 18 日に退院し、フルチカゾン／サルメテロール、シプロフロキサシン点眼剤及びロラタジンを処方されて、点眼剤は以前の用法・用量で再開するよう指示された。被験者は 2008 年 2 月 18 日には細菌性気管支炎から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2008 年 3 月 20 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、細菌性気管支炎（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であるが、この事象は複数の季節的要因によって発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US064-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01647
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腸菌性菌血症（大腸菌性菌血症） 尿路感染（尿路感染）

被験者 US064-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 32 歳の黒人女性であった。2008 年 8 月 1 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 23 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は被験者からの申し出により 2009 年 1 月 13 日に中止された。病歴は、口内乾燥及び女性不妊手術であった。合併症は、尿路感染、低カリウム血症、ビタミン欠乏症、鉄欠乏、不眠症、寝汗、高血圧及び頻脈性不整脈であった。被験者には菌血症（メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 [MSSA] [2008 年 2 月] 及び化膿性連鎖球菌 [2008 年 6 月]）の既往歴もあった。2008 年 6 月 29 日から 2008 年 7 月 24 日まで尿路感染を来していた。2008 年 7 月 24 日に採取された中間尿検体は、大腸菌陽性であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、cyclobenzaprine、葉酸、メトプロロール、トラゾドン、ビタミン B12、イブプロフェン、メトトレキサート、prednisone、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンであった。

2008 年 9 月 7 日（3 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は救急外来を受診し、1 日前から頭痛及び咽喉痛、2 週間前から関節痛の増大（主に両上肢）が続いていると訴えた。また、2 週間前から夜間に最高 103° F の発熱があり、被験者はこれを基礎疾患の紅斑性狼瘡によるもとだと考えていた。頻尿や排尿困難はないとのことであった。身体的診察では、体温が 99.1° F、血圧が 144/87 mmHg、心拍数が 96 bpm、呼吸数が 18 回/分であった。この診察で、痛みが生じている第 3 中足指節関節にいくらかの腫脹が認められた。赤みや熱感を帯びている関節はなかったが、すべての皮膚及び関節に痛みがあった。臨床検査の結果は、血沈検査が 69 mm/時間で紅斑性狼瘡の再燃を示しており、WBC が 4.5、Hb が 11.1、好中球桿状核球が 9%、カリウム値が 3 であった。尿検査では亜硝酸塩及び白血球は認められなかった。血液培養のための検体採取が行われた。被験者はメチルプレドニゾン、hydromorphone 及びカリウムを投与され、prednisone 増量の指示を受けて帰宅した。

2008 年 9 月 8 日、血液培養の結果は大腸菌陽性と報告された。被験者は連絡を受け、救急外来を再受診するよう指示された。来院時、体温が 98.3°F、呼吸数が 20 回/分、脈拍数が 72 bpm、血圧が 118/78 mmHg であった。被験者の体調は改善し、痛みや頭痛は軽減したが、依然として全身の痛みを訴えており、疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 6 点であった。ルーチンの臨床検査の結果は、カリウムが 3.0 mmol/L、ナトリウムが 132 mmol/L、アルブミンが 3.0 g/L（低値）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 56 U/L（軽度の増加）であった。尿検査の結果は、WBC が 50/高倍率視野（hpf）超、RBC が 15～19/hpf、細菌が（+）、扁平上皮細胞が 1+/hpf、ウロビリノーゲンが（-）、ビリルビンが異常値であった。咽喉の迅速連鎖球菌検査の結果は陰性で、中咽頭には常在細菌叢が認められただけであった。尿培養の結果は大腸菌陽性と報告された。被験者は入院し、静注用シブ

ロフロキサシンによる治療が開始された。腹部及び骨盤部の CT スキャンの結果は正常であった。2008 年 9 月 9 日、臨床検査の結果は、ナトリウムが 137 mmol/L、カリウムが 4.2 mmol/L、AST が 44 U/L、アルブミンが 2.6 g/L であった。再血液培養では 5 日目に菌増殖は認められなかった。被験者の状態は改善し、入院期間を通して安定していた。治療薬は経口シプロフロキサシンに切り替えられ、被験者は 2008 年 9 月 10 日に退院した。被験者はこの時点で大腸菌性菌血症及び尿路感染から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、大腸菌性菌血症（中等度）及び尿路感染（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、いずれの事象も併用薬である prednisone が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には発熱並びに複視及び頸部痛の SAE も発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01543 及び HGS1006-SL-01542 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大腸菌性菌血症及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US064-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01543
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱 [紅斑性狼瘡の再燃]）

被験者 US064-005 は大腸菌性菌血症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01647 参照）で入院した。この事象の発現以降の病歴は特になしと報告された。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、cyclobenzaprine、葉酸、メトプロロール、トラゾドン、ビタミン B12、イブプロフェン、メトトレキサート、prednisone 及びシプロフロキサシンであった。

2008 年 9 月 29 日（4 回目の治験薬投与から 3 日後）、被験者は胸痛、背部痛及び発熱のため救急外来を受診した。被験者によると、軽度の右上背部痛を伴う胸痛が続いており、その後に発熱を来したとのことであった。粘液産生がいくらか増加しており、仰臥位では息切れが増した。咽喉痛、咳嗽、排尿困難及び頻尿の悪化は見られないとのことであった。来院時のバイタルサインは体温が 101.8°F、血圧が 158/72 mmHg、心拍数が 99 bpm、呼吸数が 20 回/分、パルスオキシメトリが室内空気です 98%であった。被験者は入院した。入院時のバイタルサインは体温が 99.1°F、心拍数が 101 bpm、呼吸数が 20 回/分、血圧が 132/90 mmHg、パルスオキシメトリが室内空気です 100%であった。尿培養及び血液培養のための検体採取が行われ、菌血症が疑われたためピペラシリン／タゾバクタムの投与が開始された。心電図検査で、洞性頻脈（心拍数 110 bpm）、右室伝導遅延、下壁・前壁梗塞（発症時期不明）及びいくらかのアーチファクトが認められたが、急性所見は見られなかった。胸部 X 線検査で、両肺底部の無気肺又は線維化を伴う低肺気量位が認められた。尿培養及び血液培養の結果は陰性であった。2008 年 9 月 30 日の臨床検査の結果は、カリウムが 2.9 mmol/L、ナトリウムが 134 mmol/L、WBC が 3.7、網状赤血球が 2.2、フェリチンが 122、鉄が 16、総鉄結合能が 256、トランスフェリンが 172、鉄飽和度が 6%であった。心筋酵素及び肝酵素は一部を除き正常範囲内で、アルドラーゼは 18.9、乳酸脱水素酵素は 135、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 56 であった。低カリウム血症に対してカリウムが投与された。また、生理食塩液、アセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与された。被験者は 2008 年 10 月 1 日に安定した状態で退院し、シプロフロキサシンを処方された。治験責任医師は、一連の症状は紅斑性狼瘡の再燃によるものであり、被験者は 2008 年 10 月 1 日にはこの再燃から回復したと判断した。治験薬に対する措置は特にとられなかった。治験責任医師からは、発熱（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には大腸菌性菌血症並びに複視及び頸部痛の SAE も発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01647 及び HGS1006-SL-01542 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US064-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01542
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	複視（複視〔紅斑性狼瘡の再燃〕） 頸部痛（頸部痛〔紅斑性狼瘡の再燃〕）

被験者 US064-005 は大腸菌性菌血症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01647 参照）で入院し、これとは別に発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01543 参照）でも入院した。これらの事象の発現以降の病歴は、筋肉痛、尿路感染及び顔面浮腫であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、cyclobenzaprine、葉酸、メトプロロール、トラゾドン、ビタミン B12、イブプロフェン、メトトレキサート、prednisone、カリウム、hydrocodone／アセトアミノフェン、ヒドロクロロチアジド、アセトアミノフェン及びロラタジンであった。

2008 年 10 月 4 日、被験者は、頸部、胸部及び上肢の痛みで救急外来を受診した。prednisone 及び hydromorphone が投与された。臨床検査で尿路感染が判明し、nitrofurantoin による治療が行われた。2008 年 10 月 6 日、被験者は顔面腫脹により再度救急外来を受診した。血圧が 179/119 mmHg で、被験者はかなり痛むと訴えた。アレルギー反応が考えられたため、救急治療室にて追加のステロイド剤とジフェンヒドラミンが投与された。2008 年 10 月 29 日（5 回目の治験薬投与から 6 日後）、被験者は救急外来を受診した。主訴は、複視、両上肢に広がる非労作性の頸部痛及び頭痛であった。被験者は評価のため入院した。複視は間欠的で、左方に眼を向けたときのみ生じた。CT 動脈造影で、わずかな胸水、わずかな心嚢液貯留及び肺底部の線形無気肺が認められた。心臓は肥大していた。腋窩リンパ節が両側とも非常に大きくなっていたが、肺塞栓症の所見は見られなかった。血液培養の結果は陰性であった。2008 年 10 月 30 日、心エコー所見は、軽度の左室（LV）肥大、LV 収縮機能正常で心室中隔の呼吸性偏位あり、中等度の肺高血圧症であった。異常な心室中隔偏位は肺高血圧症によるものであると考えられた。わずかな心嚢液貯留が認められた。被験者は急性心膜炎を発症しており、prednisone 及びその他の抗炎症剤が投与された。脳の CT スキャン及び磁気共鳴画像（MRI）検査では異常は認められなかった。頭部の磁気共鳴血管撮影（MRA）では、左中大脳動脈の 3 分岐部で血管がわずかに隆起していたが、明らかな動脈瘤は認められなかった。主要動脈の構造は主に開存性であった。頸椎 X 線検査では異常は認められず、頸椎 MRI では、軽度の退行性変化（C5～C6 レベルで最も顕著）と、軽度の境界部中央狭窄が認められた。椎間板突出はなく、頸髄は正常範囲内であった。頸部 MRA でも異常は認められなかった。2008 年 10 月 31 日に行われた臨床検査の結果は、血沈検査が 66 mm/時間、アルブミンが 2.7 であった。2008 年 11 月 1 日、WBC が 2.6、C-反応性蛋白が 3.5、甲状腺刺激ホルモンが 0.26、トロポニンが 0.130、網状赤血球絶対数が 0.017、Hb が 9.5 であった。血液培養の結果は陰性であった。胸部 X 線検査では、両肺底部の過少通気を伴う浅吸気（被験者の対照 X 線像と類似）が認められたが、新規あるいは急性の異常は見られなかった。心筋酵素の増加は心膜炎によるものである可能性が最も高かった。甲状腺機能異常については調査中であった。被験者の症状の根本的原因は紅斑性狼瘡であると考えられた。被験者は 2008 年 11 月 2 日に退院した。治験責任医師は、一連の症状は紅斑性狼瘡の再燃による

ものであり、被験者は2008年11月2日にはこの再燃から回復したと判断した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、複視（中等度）及び頸部痛（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患であるSLEが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、複視及び頸部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US065-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01843
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス心膜炎（心膜炎 [紅斑性狼瘡の再燃]）

被験者 US065-001 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 42 歳の白人男性であった。2008 年 1 月 22 日に治験薬（1.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 6 月 9 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、痔核及び下肢静止不能症候群であった。合併症は、大動脈弁石灰化、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、第 II 因子突然変異、甲状腺機能亢進症、網脈絡膜症、脳核磁気共鳴画像異常、軟骨疾患、変形性関節症、骨壊死、骨減少症、認知障害、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、不安障害、閉塞性気道障害、拘束性肺疾患、縮小肺症候群、深部静脈血栓症、高血圧及び心膜炎であった。併用薬は、カルシウム、ワルファリン、omeprazole、ケトコナゾール、アムロジピン、オランザピン、buspirone、アレンドロン酸、ヒドロキシクロロキン、トラマドール、albuterol、プレガバリン、バルサルタン、docusate、エソメプラゾール、ナプロキセン、クロナゼパム、エスシタロプラム及びミコフェノール酸モフェチルであった。

2009 年 7 月 23 日（20 回目かつ最後の治験薬投与から 44 日後）、鋭い胸痛が出現した。胸痛は悪化し、2009 年 7 月 24 日に被験者は救急外来を受診した。被験者によると、胸痛は横になると悪化し、座っているときは軽減した。胸痛には息切れ及び発汗が伴った。被験者は、この痛みは過去の SLE 再燃と似ていると述べた。心電図検査の結果、洞調律は正常であったが、心拍数は 64 bpm で、間隔的な変動が認められた。被験者は心筋梗塞の除外診断のため入院した。臨床検査の結果、トロポニン陰性であった。胸部 X 線検査で急性心肺疾患や胸水は認められなかった。胸部 CT スキャンで肺塞栓症や膝窩静脈レベルの深部静脈血栓症の所見は認められなかった。メロキシカムが投与された。被験者は 2009 年 7 月 25 日にはループス心膜炎から回復したと判断され、同日退院した。被験者はこの事象の発現前に本治験を完了していたため、治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、ループス心膜炎（軽度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス心膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT001-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01232
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染） 血中細菌検出（血液培養大腸菌陽性）

被験者 AT001-014 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 24 歳のアラスカ先住民又はアメリカインディアン女性であった。2007 年 12 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 4 月 29 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。合併症は、高脂血症及び高血圧であった。併用薬は、pantoprazole、アセチルサリチル酸、カルシウム、クロロキン、コレカルシフェロール、エナラプリル、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン及びシンバスタチンであった。

2008 年 5 月 7 日（7 回目の治験薬投与から 14 日後）、被験者は発熱及び排尿痛が 3 日間続いた後に入院した。臨床検査の結果は、C-反応性蛋白（CRP）が 54.3 mg/L（正常範囲：0.8～5.0 mg/L）、白血球が 10.70/nL（正常範囲：4～10/nL）で、尿検査の結果は、pH が 6.5（正常範囲：5～9）、亜硝酸塩陽性（正常値：なし）、白血球が 500/uL（正常範囲：0～10/uL）、赤血球が 500/uL（正常値：なし）、細菌陽性（正常値：なし）、上皮細胞陽性（正常値：陰性）、蛋白が 300 mg/dL（正常値：陰性）であった。被験者は尿路感染と診断され、静注用セフトキシムを投与された。尿培養及び血液培養で大腸菌の増殖が認められた。入院 2 日後、被験者からは何の訴えもなかった（発熱なし、排尿困難なし）。2008 年 5 月 11 日の臨床検査の結果は、CRP が 8.9 mg/L、白血球が 4.91/nL であった。被験者は 2008 年 5 月 17 日には尿路感染及び血中細菌検出から回復したと判断され、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、尿路感染（中等度）及び血中細菌検出（軽度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象はいずれも被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には発熱及び悪心の SAE も発現した。これらについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01574 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染及び血中細菌検出と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT001-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01574
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱） 悪心（悪心）

2008 年 5 月 7 日、被験者 AT001-014 は尿路感染及び血中細菌検出（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01232 参照）で入院した。この事象の発現以降の病歴は特になしと報告された。併用薬は、pantoprazole、アセチルサリチル酸、カルシウム、クロロキン、コレカルシフェロール、エナラプリル、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン及びシンバスタチンであった。

2008 年 11 月 30 日（14 回目の治験薬投与から 24 日後）、被験者は発熱及び悪心を来し、入院した。また、被験者は頭痛（非重篤）も訴えた。ECG 所見は異常なしであった。2008 年 12 月 2 日の婦人科診察及び 2008 年 12 月 3 日の神経学的診察で病理所見は特に認められなかった。2008 年 12 月 3 日の皮膚科診察で血管炎の徴候は認められなかった。悪心及び発熱の根底にある病態は不明であった。2008 年 12 月 3 日、24 時間尿蛋白が 917.1 mg/L（2476.17 mg/24 時間）であった。被験者は、特に治療を受けることなく 2008 年 12 月 4 日には発熱及び悪心から回復し、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、発熱及び悪心（いずれも中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱及び悪心と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AT001-022
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01525
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	貧血（SLE 再燃 [貧血]） 水疱性皮膚炎（SLE 再燃 [頬骨水疱性発疹]）

被験者 AT001-022 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 50 歳の白人女性であった。2008 年 3 月 13 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 7 月 1 日で、総投与回数は 6 回であった。被験者は 2008 年 8 月 11 日に追跡不能と判断された。病歴は、虫垂炎＋虫垂切除、扁桃炎＋扁桃摘出及び女性不妊手術であった。合併症は、乾燥症候群、骨減少症及びビタミン欠乏症 D であった。併用薬は、ジクロフェナク、クロロキン、メトトレキサート、pantoprazole 及びプレドニゾロンであった。

2008 年 7 月 8 日の臨床検査値が、RBC が $3.29 \times 10^{12}/L$ 、Hb が 8.4 g/dL、Hct が 26%、MCV が 79%、WBC が $3.46 \times 10^9/L$ であった。2008 年 7 月 11 日には、RBC が $2.95 \times 10^{12}/L$ 、Hb が 7.5 g/dL、Hct が 23%、MCV が 79%、WBC が $2.14 \times 10^9/L$ 、血小板数が 239,000、CRP が 1.6 mg/dL、クロールが 107 mmol/L であった。2008 年 7 月 11 日（6 回目の治験薬投与から 10 日後）、被験者は貧血と診断された。2008 年 7 月 14 日には、RBC が $3.41 \times 10^{12}/L$ 、Hb が 8.5 g/dL、Hct が 27%、MCV が 79%、WBC が $3.02 \times 10^9/L$ 、クロールが 104 mmol/L であった。2008 年 7 月 22 日（6 回目の治験薬投与から 21 日後）、水疱性皮膚炎が発現した。2008 年 7 月 31 日、被験者は、発熱、痒みを伴う著しい全身性発疹及び蝶形紅斑が出現したため来院した。このときに被験者は入院した。入院時の臨床検査値は、RBC が $3.82 \times 10^{12}/L$ 、Hb が 9.4 g/dL、Hct が 30%、MCV が 79%、WBC が $2.57 \times 10^9/L$ 、血小板数が 187,000、CRP が 1.0 mg/dL、クロールが 102 mmol/L（正常範囲：37.0～145.0 μg/dL）、鉄が 15 μg/dL、フェリチンが 754 ng/mL（正常範囲：20～300 ng/mL）、トランスフェリンが 172 mg/dL（正常範囲：200～360 mg/dL）、血沈検査が 53 mm/h、補体成分 C3 が 75 mg/dL（正常範囲：80～201 mg/dL）、補体成分 C4 が 4 mg/dL（正常範囲：16～47 mg/dL）であった。痒みはそれほど典型的なものではなかったが、その他の症状は SLE 再燃と一致するものであった。被験者は ANA 陽性（抗 Ro 抗体及び抗 La 抗体陽性）及び dsDNA 陽性で、補体 C3 及び C4 が減少していた。その他の検査で感染ではないことが確認された後、静注用プレドニゾロンが投与された。腹部超音波検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンで異常は認められなかった。皮膚生検でも確定的な結果は得られなかった。創傷治癒障害に対し、クリンダマイシンが投与された。しばらくして発熱は治まり、皮膚症状や血球数変動は徐々に改善した。25-ヒドロキシビタミン D 低値が認められたが、これは重篤でない事象と判断された。コレカルシフェロールとともにカルシウム及びビタミン D が投与された。2008 年 8 月 16 日、臨床検査値は Hb が 8.7 g/dL、CRP が 2.9 mg/dL であった。被験者は 2008 年 8 月 21 日に退院し、被験者はこの時点で水疱性皮膚炎及び貧血から回復したと判断された。治験薬の投与は中止された。治験責任医師からは、貧血（軽度）及び水疱性皮膚炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、貧血及び水疱性皮膚炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE002-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01341
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿増加）

被験者 BE002-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 29 歳の白人女性であった。2007 年 9 月 20 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 7 月 15 日で、総投与回数は 12 回であった。治験薬の投与は効果欠如（蛋白尿増加）により 2008 年 8 月 12 日に中止された。病歴は手首関節骨折であった。合併症は、外傷性血腫及び耐糖能障害であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、カルシウム／ビタミン D3、エストラジオール／gestodene、プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、アセチルサリチル酸、エナラプリル及びセチリジンであった。

2008 年 7 月 24 日（12 回目の治験薬投与から 9 日後）、臨床検査の結果、24 時間尿量が 1850 mL、クレアチニン（尿量）が 65.4 mg/dL、総蛋白（尿量）が 2.54 g/L、総蛋白／クレアチニン比がクレアチニン 1 g 当たり 3.88 g であった。被験者は蛋白尿と診断され、腎生検のため入院した。入院中、ゴナドレリンが 1 回投与された。被験者は 2008 年 7 月 25 日には蛋白尿増加から回復（後遺症あり [測定値の上昇、ただし非重篤]）したと判断され、退院した。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、その後に中止された。腎生検の結果は、主に膜成分から成る広範囲増殖性のループス腎炎で、WHO 分類 IVa 及び V であった。2008 年 8 月 7 日に治験実施計画書で禁止されている薬剤であるシクロホスファミドによる治療が開始され、2008 年 8 月 12 日に治験が中止された。治験責任医師からは、蛋白尿（軽度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00818
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路性敗血症（尿路性敗血症）

被験者 BE002-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人女性であった。2007 年 10 月 15 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 9 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は腎盂腎炎であった。合併症は、外傷性血腫及び耐糖能障害であった。併用薬は、アセトアミノフェン、エストロゲン／プロゲステロン、カルシウム／ビタミン D、葉酸、ヒドロキシクロロキン、レパグリニド及び prednisone であった。

2007 年 10 月 19 日（治験薬の初回投与から 4 日後）、被験者は高熱（最高温度の記載なし）、嘔吐、悪心及び食欲不振を訴えて救急外来を受診した。被験者からは、治験薬の初回注入では合併症などの問題は見られなかったと報告された。被験者は、治験薬の初回注入の 1 日後に嘔吐、頭痛及び乾性咳嗽が出現したと述べた。腹痛やその他の感冒症状はないとのことであった。臨床検査値は、C-反応性蛋白が 346 mg/L、白血球数が $34.7 \times 10^9/L$ 、ナトリウムが 130.0 mmol/L、クレアチニンが 2.34 mg/dL であった。胸部及び腹部の X 線検査で異常は認められず、腹部エコー検査でも異常は認められなかった。尿培養及び血液培養の結果、大腸菌陽性であった。被験者は尿路性敗血症と診断され、入院した。入院中、レボフロキサシンが投与された。レボフロキサシンの投与開始から 2 日後、発熱は治まった。クレアチニン値は 1.48 mg/dL まで改善し、2007 年 10 月 25 日に被験者は退院した。被験者は 2007 年 10 月 25 日には尿路性敗血症から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2007 年 11 月 12 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、尿路性敗血症（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路性敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BE004-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01369
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸炎（胃腸炎）

被験者 BE004-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 21 歳の白人女性であった。2008 年 5 月 8 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 10 月 1 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。合併症は、貧血、胃炎、食道炎、季節性アレルギー及び喘息であった。併用薬は、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、ヒドロキシクロロキン、pantoprazole、メチルプレドニゾロン、トラマドール、ヒドロキシジン及び硫酸鉄であった。

2008 年 8 月 9 日（5 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は、腹部全体に広がる臍部の痙攣性腹痛と特徴付けられる腹痛を訴えて、救急外来を受診した。この腹痛に伴って、嘔吐が 2 回出現した。発熱や下痢はなく、便通は正常であった。2008 年 8 月 9 日の臨床検査値は、Hb が 8.6 g/dL（正常範囲：11.7～14.9 g/dL）、Hct が 30.9%（正常範囲：35.2～45.2%）、球状赤血球容量が 63.4 fL（正常範囲：81.0～97.0 fL）、球状赤血球値が 17.7 pg（正常範囲：26.5～32.6 pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 27.8 g/dL（正常範囲：31.4～35.5 g/dL）、低色素性球状赤血球が 51.1%（正常値：0.1～3.5%）、球状白球が 8.11/mm（正常範囲：4.30～11.90/mm）、フィブリノゲンが 4.81 g/L（正常範囲：2.30～4.30 g/L）、C-反応性蛋白が 10.2 mg/L（正常範囲：0.0～6.0 mg/L）、アルブミンが 36 g/L（正常範囲：38～49 g/L）であった。腹部 X 線検査でびまん性の結腸閉塞が認められた。被験者は胃腸炎と診断され、治療のため入院した。胃腸炎に対して静注用 hyoscine が投与され、重篤でない鉄欠乏性貧血に対して濃厚赤血球 2 単位が投与された。被験者は 2008 年 8 月 11 日には胃腸炎から回復したと判断され、同日退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、胃腸炎（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は食中毒が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CZ001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01567
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋梗塞（心筋梗塞）

被験者 CZ001-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 71 歳の白人女性であった。2008 年 5 月 15 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 11 月 4 日で、総投与回数は 8 回であった。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 11 月 26 日に中止された。病歴は、白内障＋白内障手術、気管支炎、肺炎及びレンサ球菌性敗血症であった。合併症は、瞳孔不同、背部痛、骨減少症、閉経後、高血圧及び緑内障であった。併用薬は、prednisone、ペリンドプリル、ファモチジン、アレンドロン酸、カルシウム、ビタミン D、ヒドロキシクロロキン、葉酸、amiloride 及びヒドロクロロチアジドであった。

2008 年 11 月 10 日（8 回目かつ最後の治験薬投与から 6 日後）、被験者は胸骨後痛のため入院した。心電図に V3～V6 の ST 部分下降及びトロポニン変動（2008 年 11 月 10 日：0.51 µg/L、2008 年 11 月 11 日：10.80 µg/L [正常範囲：0.00～0.03 µg/L]）が記録された。ミオグロビンが 2008 年 11 月 10 日時点で 84 µg/L（正常範囲：25.0～58.0 µg/L）であった。心筋梗塞（心内膜下病変）と確定診断された。心エコー検査の結果は正常であった。2008 年 11 月 13 日、冠動脈造影が行われ、右前冠動脈に狭窄が見つかった。Presillion スtent（3.0/33 mm）が留置され、同スtentのバルーン拡張が行われた。左室機能は良好で、駆出率は正常であった。被験者の体調は術後に改善し、症状は見られなかった。心臓専門医との検討後にスタチン剤による治療が開始されることとなったが、コレステロール値は得られていなかった。院内で投与された治療薬は、nadroparin、アセチルサリチル酸、メトプロロール、アトルバスタチン、クロピドグレル、omeprazole 及びペリンドプリルであった。2008 年 11 月 14 日、被験者は心筋梗塞から回復し、退院した。治験薬の投与は心筋梗塞により中止された。中止理由は、治験実施計画書で規定されている除外基準に抵触した（スタチン剤 [アトルバスタチン] の投与が新たに開始された）ことで治験の継続が不可能となったためであった。2008 年 11 月 4 日が 8 回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、心筋梗塞（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は併存疾患（虚血性心臓病）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心筋梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01355
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（注入に伴う反応）

被験者 DE001-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の Mixed race の女性であった。2008 年 7 月 24 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 5 日で、総投与回数は 2 回であった。治験薬の投与は本 SAE により 2008 年 8 月 5 日に中止された。既往歴はなしと報告された。合併症は、高血圧、眼球乾燥症、腰髄神経根障害、慢性閉塞性肺疾患、貨幣状湿疹、乾癬及び閉経であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン及びジクロフェナクであった。

2008 年 8 月 5 日（治験薬の 2 回目の注入開始から 7 分後）、注入に伴う反応が発現した。Day 0（無作為化実施日）の初回注入時には、注入開始から 1 時間後に血圧が 130/90 mmHg から 130/100 mmHg へと上昇した。Week 2 の来院時（2008 年 8 月 5 日）は、14 時 20 分に注入が開始された。注入開始から 7 分後、軽度の呼吸困難、心臓の動悸及びほてりが出現した。注入は直ちに中止され、プレドニゾロンが投与された。14 時 35 分、被験者はほてりが続いていると訴えたが、その他の症状は見られなかった。14 時 40 分、dimetindine、ナトリウム及びプレドニゾロンが投与された。被験者は経過観察のため入院した。被験者は 2008 年 8 月 6 日に退院し、2008 年 8 月 7 日には注入に伴う反応から回復したと判断された。治験薬の投与は注入に伴う反応により中止された。2008 年 8 月 5 日が 2 回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、注入に伴う反応（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」と報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE002-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01195
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 DE002-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 22 歳の白人女性であった。2008 年 1 月 16 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 6 月 4 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴はなしと報告された。合併症は尿路感染であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D、プレドニゾロン、metamizole 及びヒドロキシクロロキンであった。

2008 年 5 月 11 日（6 回目の治験薬投与から 6 日後）、発熱（最高体温 39.7°C）、疲労、関節痛、大腿筋痛及び悪寒が出現した。最初は疲労と「発熱」（37.5°C）が続いたが、その日のうちにこれらの症状は自然に治まった。2008 年 5 月 13 日、被験者は来院した。このとき、体温は 36.0°C で改善が認められた。血圧は 125/72 mmHg、心拍数は 78 bpm であったが、疲労が持続していた。臨床検査の結果、尿沈渣で細菌の値が 11439.80（正常値：10000 未満）、C-反応性蛋白が 2.06 mg/dL（正常値：0.5 mg/dL 未満）、プロカルシトニンが 0.77 ng/mL（正常値：0.5 ng/mL 未満）、WBC が 2.57/nL であった。被験者には排尿困難や血尿などの典型的な尿路感染症状はなかったものの、尿路感染と診断された。静注用シプロフロキサシンが投与された。2009 年 5 月 15 日、CRP は 0.57 となり、被験者は退院した。被験者は 2008 年 5 月 21 日には尿路感染から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、尿路感染（軽度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であるが、この事象は治験薬と他剤（ヒドロキシクロロキン及びステロイド剤）を併用したことが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	DE003-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01262
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	神経精神ループス（神経精神ループス）

被験者 DE003-012 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 4 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 1 回のみ受けた。2008 年 6 月 29 日に被験者はこの重篤な有害事象のためベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には薬物依存が含まれていた。また被験者は幻視と幻聴（精神病）があり、2008 年 2 月に自殺を試み、これは試験登録時には明らかになっていなかったが、患者の医師からの書簡で伝えられた。被験者の継続中の疾患には、甲状腺機能低下症、嗅覚減退、及びうつ病が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム、ミコフェノール酸、ビタミン D3、ramipril、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、及びレボチロキシンが含まれていた。

ベリムマブの初回かつ唯一の投与から 14 日後の 2008 年 6 月 18 日に、被験者は神経精神ループスのため入院した。被験者は、号泣発作、コントロール不能で原因不明の攻撃性、再発性の失名辞、及び下肢静止不能症候群の新規発症について説明した。臨床検査では、発疹、胸膜炎、及び軽度脱毛症が認められた。入院中、神経精神ループスのため、シクロホスファミドの静脈内投与を受けた。また、クエチアピン、メチルプレドニゾロン、メスナ、及びオンダンセトロンも投与された。2008 年 6 月 30 日に被験者は退院し、その時点で神経精神ループスは軽快していた。ベリムマブ投与は神経精神ループスのため中止された。被験者の 1 回目かつ最後の投与は 2008 年 6 月 4 日であった。治験責任医師は、神経精神ループス（重度）はベリムマブと関連なく、治験対象疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

医薬品安全性データベースに記録されていた続報では、神経精神ループスは 2008 年 8 月 1 日に回復とみなされたということが示されていた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、神経精神ループスと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01046
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	うつ病（シタロプラム投与終了後のうつ病の主要なエピソード） ¹

被験者 DE004-002 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 31 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2008 年 2 月 26 日に最終投与を受け、計 3 回の投与を受けた。2008 年 3 月 19 日に被験者は有効性欠如（SLE の進行）によりベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には亜鉛欠乏が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、疲労、食欲不振、うつ病、悪夢、喘息、ざ瘡、及び寝汗が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、カルシウム、コレカルシフェロール、pantoprazole、亜鉛、ビタミン、シタロプラム、クエチアピン、プレドニゾロン、トラマドール、レフルノミド、ペチジン、及びメピバカインが含まれていた。

ベリムマブの 3 回目の投与から 5 日後の 2008 年 3 月 2 日に、治験実施施設は被験者がうつ病の主要なエピソードで入院したという通知を受けた。2 日前（2008 年 2 月 28 日）にクエチアピン¹の投与を中止後、発汗及び激越が発現し、被験者は入院となった。メトクロプラミド（悪心）、アセトアミノフェン（SLE 関連の筋肉痛及び関節痛）、及びプロメタジン（神経過敏）による対症療法が行われた。退院日である 2008 年 3 月 3 日までに、当該事象は後遺症を伴って回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、重篤な有害事象であるうつ病（重度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の継続中のうつ病が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である発熱性好中球減少症及び中毒性肝炎が発現した。これは、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01153 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

¹Listing L20-3 の報告では、シタロプラム投与の終了について言及されている。しかし、Listing L7-1 及びオリジナルの医薬品安全性の症例経過によれば、被験者はクエチアピンの投与を中止し、シタロプラムは中止していなかった。

被験者番号	DE004-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01153
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱性好中球減少症（好中球減少を伴う発熱） 中毒性肝炎（肝炎〔レフルノミド毒性〕）

2008 年 3 月 2 日に被験者 DE004-002 はうつ病のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01046 を参照）。その時点以降のその他の疾患には尿路感染及び血管浮腫が含まれていた。被験者の併用薬にはアセチルサリチル酸、カルシウム、コレカルシフェロール、pantoprazole、ビタミン、レフルノミド、及びシプロフロキサシンが含まれていた。

2008 年 2 月 22 日に、中毒性副作用のため、被験者の SLE 治療はアザチオプリンからレフルノミドに変更された。2008 年 3 月 7 日の WBC は 3570/ μ L であった。ベリムマブの 3 回目の投与から 20 日後の 2008 年 3 月 17 日、臨床検査値から、被験者は発熱性好中球減少症（WBC 1680/microl）及び中毒性肝炎を発現しているということが示された。貧血及び蛋白尿の増加が認められたが、これらは重篤とはみなされなかった。2008 年 3 月 17 日に、レフルノミドの投与は中止された。2008 年 3 月 19 日に被験者はリツキシマブの投与を受け、コレステラミンを用いた wash-out 療法が開始された。この日の臨床検査値は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）300 U/L（正常範囲：<31 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）197 U/L（正常範囲：<34 U/L）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）63 U/L（正常範囲：<38 U/L）であった。2008 年 3 月 20 日、被験者の WBC は 1440/ μ L であった。

2008 年 3 月 27 日、臨床検査値では、WBC 数がさらに減少していた（960/microl）。その時点で、被験者は前の晩の発熱について訴えた。被験者は、発熱、白血球減少症、肝機能検査値上昇、顔面の丘疹性皮膚変化、筋肉痛、及び関節痛で入院した。被験者はピペラシリン／タゾバクタム及びフィルグラスチムの投与を開始した。感染源は特定されなかった。2008 年 3 月 30 日、臨床検査値は、AST 155 U/L、ALT 109 U/L、及び GGT 55 U/L であった。2008 年 4 月 1 日、骨髓生検で骨髓細胞減少が認められ、細胞充実度は 20～30%であった。骨髓生検の最終評価は、3 細胞列の正常な成熟を伴う骨髓形成不全で、これは一過性の汎骨髓癆である可能性が高かった。2008 年 4 月 4 日の赤血球沈降速度は 65/106 であった。鑑別診断には、ウイルス感染、ループスフレア、又はレフルノミド毒性が含まれていたが、発熱性好中球減少症の最も可能性の高い原因はレフルノミドであった。発熱は、ピペラシリン／タゾバクタム及び顆粒球コロニー刺激因子¹の投与後に回復した。被験者はリツキシマブの 2 回目の投与を受け、プレドニゾン、トリメトプリム、アシクロビル、及びアムホテリシン B の投与を受けた。発熱性好中球減少症及び中毒性肝炎は、退院日である 2008 年 4 月 8 日までに回復とみなされた（WBC 数は正常範囲をわずかに下回っており〔詳細不明の結果〕、肝機能検査値は低下していた：AST 219 U/L、ALT 113 U/L、及び GGT 79 U/L）。被験者は 2008 年 3 月 19 日に有効性欠如のためすでに治験を中止していたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、発熱性好中球減少症（重度）及び中毒性肝炎

（重度）はベリムマブと多分関連なく、併用薬であるレフルノミドが原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱性好中球減少症及び中毒性肝炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01489
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹部癒着（3回の手術〔帝王切開〕後の腹部癒着）

被験者 DE004-003 は 41 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 2 月 11 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 7 月 6 日に最終投与を受け、計 19 回の投与を受けた。被験者の病歴には、帝王切開（3 回）、女性不妊手術、及び腎盂腎炎が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、先天性ニューロパチー、腹部癒着、尿管部膿瘍、本態性振戦、うつ病、心的外傷後ストレス障害、腎結石症、月経過多、及び鉄欠乏性貧血が含まれていた。被験者の併用薬には、トリミプラミン、metamizole、オメプラゾール、tetrazepam、etoricoxib、ミコフェノール酸、トルペリゾン、及び hydromorphone が含まれていた。

ベリムマブの 10 回目の投与から 13 日後の 2008 年 10 月 12 日に、被験者は断続的な重度の腹痛が発現した。被験者の疼痛は強まり、2008 年 10 月 14 日に入院した。被験者は、トルペリゾン及び metamizole の投与を受けた。婦人科検査では、病因不明の卵巣腫瘍という予備的診断であった。2008 年 10 月 16 日に、被験者は精密検査を行わずに退院した。2008 年 10 月 21 日に、被験者はベリムマブの 11 回目の投与を受けた。

被験者は依然として腹痛があり、2008 年 10 月 27 日に再入院した。2008 年 10 月 28 日に、腹腔鏡検査で、子宮が前腹壁と癒着しているのが認められた。さらに、小さな子宮内膜病変が観察され、両側卵巣はわずかに肥大しており、右卵巣には黄体が認識できた。Douglas 窩はクリアで、卵管は正常であった。腫瘍は認められなかった。しかし、その後の超音波検査ではやはり腫瘍が確認された（1 回目の超音波検査の結果と比較して径は減少していた）。被験者は疼痛に対してアセトアミノフェンと metamizole の投与を受けた。その時点で確定診断を下すことはできなかった。腹痛の原因としての卵巣悪性腫瘍又は卵巣嚢胞の疑いを証明することはできなかった。追跡調査のためにさらに検査が計画された。2008 年 11 月 17 日に、ベリムマブの 12 回目の投与が行われた。

被験者は依然として腹痛があり、2009 年 4 月 2 日に 3 回目の入院となった。2009 年 4 月 3 日に、被験者は、子宮摘出及び卵巣摘除を受けた。組織学的検査では、悪性腫瘍又は卵巣嚢胞のエビデンスは認められなかった。手術時、広汎な腹腔内癒着が認められた。これらの癒着は手術後（すなわち 3 回の帝王切開）に起因していた。その他の説明がつかないことから、再発性の腹痛は癒着に起因すると考えられた。2009 年 4 月 10 日に被験者は退院し、腹部癒着は回復とみなされた。当該事象によりベリムマブの投与は中断された。治験責任医師は、腹部癒着（重度）はベリムマブと関連なく（予測されない）、3 回の帝王切開後の術後変化が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹部癒着と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE006-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01311
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	感染性小腸結腸炎（非特異的な感染性小腸結腸炎）

被験者 DE006-001 は 53 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 3 月 17 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 3 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、肺炎、気管支炎、乳腺炎、マイコプラズマ性肺炎、脳梗塞、閉経後、高血圧、及び病変を伴わない結腸内視鏡検査が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、片耳難聴、耳鳴、回転性めまい、眼乾燥、口腔ヘルペス、高脂血症、骨硬化症、抑うつ気分、及び外陰陰乾燥が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム／コレカルシフェロール、マグネシウム、pantoprazole、ミコフェノール酸、アムロジピン、エゼチミブ／シンバスタチン、グリセリル、オメガ 3 酸、アセチルサリチル酸、ロサルタン／ヒドロクロロチアジド、イバンドロン酸、プレドニゾン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目の投与から 4 日後の 2008 年 7 月 12 日に、悪心、腹痛／痙攣、頭痛、及び発熱（39℃）が発現した。被験者は評価及び治療のため入院した。入院時の臨床検査データでは、白血球 $11.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球 $3.24 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 9.8 g/dL、ヘマトクリット 29.7%、血清クレアチニン 1.50 mg/dL、C 反応性蛋白 59 mg/L、プロカルシトニン定量が 0.79 ng/mL、総蛋白が 6.1 g/dL、及び尿蛋白（自然尿）が 220 mg/dL であった。被験者は当初、左下腹部の疼痛が強い憩室炎の疑いがあったため、セフトリアキソン、メトロニダゾール及びシプロフロキサシンを投与された。被験者の炎症パラメータはすぐに回復し、発熱は急速に改善した。2008 年 7 月 14 日、腹部超音波検査で、肝左葉の血管腫、胆嚢胆泥、及び SLE に伴う慢性腎障害が認められた。2008 年 7 月 15 日の結腸内視鏡検査では、肛門から 40～50 cm に渡る赤みを帯びた粘膜病変、及び憩室症による感染性腸炎が認められた。再度行った臨床検査では、白血球 $3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球 $2.76 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 8.2 g/dL、ヘマトクリット 25.6%、血清クレアチニン 1.35 mg/dL、C 反応性蛋白 68 mg/L であった。2008 年 7 月 15 日に被験者は退院した。2008 年 7 月 16 日に当該事象は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、感染性小腸結腸炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、併存疾患（憩室症）が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

感染性小腸結腸炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	DE010-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01478
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	レイノー現象（レイノー症候群）

被験者 DE010-001 は 38 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 11 月 21 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 4 月 1 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、口腔カンジダ症、腺筋症、肺線維症、子宮摘出、及び扁桃摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、僧帽弁閉鎖不全症、便秘、消化管運動障害、薬物過敏症（セファロスポリン系、メトロニダゾール、及びペニシリン）、骨減少症、シェーグレン症候群、及び末梢性感覚ニューロパチーが含まれていた。被験者の併用薬にはヒアルロン酸、コレカルシフェロール、metamizole、メトクロプラミド、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、オメプラゾール、イトラコナゾール、マクロゴール、ピロカルピン、及びプレドニゾンが含まれていた。

ベリムマブの 13 回目の投与から 11 日後の 2008 年 10 月 10 日に、被験者は胸痛の増加（過去 3 ヶ月間）、右手首の再発性の疼痛、及び腰部の疼痛で病院を受診した。身体診察にて、下肢の冷え、白色指、及び下肢の偶発的で著明な赤色変色が認められた。被験者はレイノー現象と診断され、治療のため入院した。2008 年 10 月 10 日の臨床検査値は、C 反応性蛋白 0.1 mg/dL（正常範囲：≤0.5 mg/dL）及び可溶性核抗原／抗体 4 IU/mL（正常範囲：0～0.94 IU/mL）であった。被験者はナトリウム、カルシウム／コレカルシフェロール、エソメプラゾール、及び ilomedin の投与を受けた。腹部超音波検査で胆嚢結石症が明らかとなったが、その他の所見は正常であった。両側胸膜超音波検査では、胸水は認められなかった。毛細血管顕微鏡検査では、微小血管炎の徴候として分岐がいくつか認められたが、この所見は 2007 年 10 月と比較して治まりつつあった。2008 年 10 月 17 日に被験者は退院した。2008 年 10 月 18 日にオメプラゾールの投与を開始し、2008 年 10 月 28 日にアレンドロン酸の投与を開始した。2009 年 6 月 15 日に、レイノー現象は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、レイノー現象（中等度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、レイノー現象と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01520
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	麻薬中毒（Valoron 中毒）

被験者 DE010-012 は 32 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 16 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 3 日に最終投与を受け、計 16 回の投与を受けた。被験者の病歴には、胸腺摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、季節性アレルギー、気管支炎、過剰可動性症候群、重症筋無力症、睡眠の質低下、うつ病、及び喘息が含まれていた。被験者の併用薬には、フェノテロール／イプラトロピウム、ピリドスチグミン、ミコフェノール酸、サルブタモール、ゾピクロン、及びトラマドールが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目の投与から 18 日後の 2008 年 9 月 26 日、感情的にストレスがある状況において、被験者は、自殺の意図はなくチリジン（Valoron）を過剰に摂取した。被験者は悪心及び嘔吐を訴えて、外来で塩化ナトリウムの静脈内投与及びメトクロプラミドの投与を受けた。2008 年 9 月 27 日に被験者は入院した。心電図検査では脈拍 90 bpm で、非特異的な再分極障害が認められ、洞調律は正常であった。入院時の臨床検査では、カリウム 2.96 mmol/L（正常範囲：3.6～4.8 mmol/L）、ビリルビン 1.08 mg/dL（正常範囲：0.1～1.25 mg/dL）、血小板 153/nL（正常範囲：150～400/nL）、RBC 5.3/pL（正常範囲：4.1～5.1/pL）、及びヘモグロビン 14.7 g/dL（正常範囲：12.0～16.0 g/dL）であった。身体診察にて、軽度脱水が認められた。被験者の低カリウム血症及び脱水は再発性の嘔吐が原因である可能性が最も高かった。被験者に静脈からの水分補給及びカリウムの投与を行った。2008 年 9 月 28 日の臨床検査では、カリウム 4.22 mmol/L、ビリルビン 1.41 mg/dL、血小板 147/nL であった。2008 年 9 月 29 日、カリウムは 3.99 mmol/L でビリルビンは 1.05 mg/dL であった。麻薬中毒は 2008 年 9 月 29 日までに回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、麻薬中毒（軽度）はベリムマブと関連なく、併用薬（チリジン）が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である変形性脊椎症を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01611 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、麻薬中毒と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01611
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	変形性脊椎症（頸椎 [C5/C6] の退行性変化）

被験者 DE010-012 は 2008 年 9 月 27 日に麻薬中毒のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01520 を参照）。その時点以降に報告されたその他の疾患には、末梢性浮腫及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、フェノテロール/イプラトロピウム、ピリドスチグミン、ミコフェノール酸、サルブタモール、ゾピクロン、トラマドール、アムロジピン、イブプロフェン、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目の投与から 5 日後の 2008 年 12 月 1 日に、被験者は首／肩から右腕に放射状に広がる持続性の疼痛、両手首及び両膝の疼痛、及び疲労の増加を訴えて入院した。身体診察にて、正常な年齢相当の左側の反射と比較して右側の反射が弱いことが明らかとなった。リウマチ検査では、被験者の全身の筋力は両側でそれぞれ低下していることが明らかとなった。核磁気共鳴断層撮影では、当初、突出及び後彎して動力学的に位置のねじれを含む椎間板のコンパートメント C5/C6 の退行性変化が認められた。アミトリプチリンの投与が開始された。治療体操、理学療法及び運動療法を含む頸椎の集中治療を開始することが推奨された。また、精神的疼痛管理及びリラクゼーション療法も行われた。2008 年 12 月 2 日の臨床検査では、クレアチニン 0.91 mg/dL（正常範囲：0.4～0.9 mg/dL）、フェリチン 11.6 µg/mL（正常範囲：15～150 µg/mL）、及びトリグリセリド 46 mg/dL（正常範囲：50～200 mg/dL）であった。2008 年 12 月 13 日に被験者は退院し、変形性脊椎症はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、変形性脊椎症（軽度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、変形性脊椎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01472
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	四肢痛（SLE フレア [左足痛]） 末梢性浮腫（SLE フレア [左足浮腫]） 気管支炎（気管支炎）

被験者 DE010-0014 は 47 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 14 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 11 月 30 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、網膜動脈狭窄（左）、腺筋症、及び子宮摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、腎性貧血、末梢性浮腫、抗リン脂質抗体症候群、高コレステロール血症、高尿酸血症、肥満、2 型糖尿病、骨減少症、うつ病、慢性腎不全、鎖骨下動脈狭窄及び動静脈シャント、並びに高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、カンデサルタン、アレンドロン酸、phenprocoumon、基礎インスリン、即効型インスリン、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、アロプリノール、アルファカルシドール、アムロジピン、ビソプロロール、カルシウム、クロニジン、フロセミド、ramipril/ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、マグネシウム、アミトリプチリン、pantoprazole、アセトアミノフェン、及びシロリムスが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目の投与から 8 日後の 2008 年 10 月 14 日に、被験者は気管支炎及び下肢及び足の浮腫を伴う左足の疼痛で入院した。身体診察にて、体温がわずかに上昇し（数値は記録なし）、左足中央部及び下肢遠位部の腫脹が認められた。2008 年 10 月 15 日の臨床検査では、C 反応性蛋白（CRP）6.5 mg/dL（正常範囲：≤0.5 mg/dL）、ヘモグロビン 8.8 g/dL（正常範囲：12.0～16.0 g/dL）、HbA_{1c} 11.4%（正常範囲：3.0～6.1%）、クレアチニン 2.60（正常範囲：0.4～0.9）、及びトリグリセリド 465 mg/dL（正常範囲：50～200 mg/dL）であった。鑑別診断では、腎機能不全の文脈において、高尿酸血症を伴う急性の痛風が明らかとなった。しかし、X 線検査での徴候は、左側親指の基部関節及び両足中央部を含む関節変化の症状と、より一致していた。胸部 X 線検査では、肺葉中心部の無気肺が認められ、気管支肺炎性の浸潤が疑われた。被験者は SLE フレアに対してプレドニゾロンを、及び気管支炎に対してモキシフロキサシンの投与を受けた。2008 年 10 月 22 日、CRP は 3.4 mg/dL に低下した。2008 年 10 月 25 日までに、四肢痛、末梢性浮腫、及び気管支炎は回復とみなされ、被験者は退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、四肢痛（中等度）及び末梢性浮腫（中等度）はベリムマブと多分関連なく、気管支炎（軽度）はベリムマブと関連なしと判断した。また治験責任医師は、当該事象は被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である蛋白尿、糖尿病性腎症、及びうつ病を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01740 で詳細に説明する。また被験者は重篤な有害事象である糖尿病性腎症を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01981 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、四肢痛、末梢性浮腫及び気管支炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01981
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	糖尿病性腎症（糖尿病性腎症）

被験者 DE010-014 は、2008 年 10 月 14 日に、四肢痛、末梢性浮腫、及び気管支炎で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01472 を参照）。さらに、被験者は 2009 年 4 月 7 日に、蛋白尿、糖尿病性腎症、及びうつ病の悪化で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01740 を参照）。その時点以降、報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、カンデサルタン、アレンドロン酸、phenprocoumon、基礎インスリン、即効型インスリン、ミコフェノール酸、アムロジピン、ビソプロロール、カルシウム、クロニジン、フロセミド、ramipril／ヒドロクロロチアジド、マグネシウム、pantoprazole、アセトアミノフェン、アロプリノール、プレドニゾロン、シンバスタチン、ダルベポエチンアルファ、及びアルファカルシドールが含まれていた。

ベリムマブの 20 回目かつ最終投与日である 2009 年 11 月 30 日の臨床検査値から、クレアチニンが 2.61 mg/dL と上昇（正常範囲：0.6～1.1 mg/dL）、尿素が 117 mg/dL と上昇（正常範囲：7～19 mg/dL）、及び C 反応性蛋白（CRP）が 32 mg/L と上昇（正常範囲：<5 mg/L）していることが明らかとなった。これらの結果に基づき、被験者は糖尿病性腎症と診断された。SLE 活動性のエビデンスは認められなかった。その時点で、被験者は透析を開始しなければならない可能性があることが知らされた。2009 年 12 月に、被験者の腎臓専門医は、被験者は透析を開始するべきであると判断した。1 回目の透析は 2010 年 1 月 5 日に実施され、引き続き週 3 回の透析を行っている。2010 年 1 月 6 日の臨床検査値は、クレアチニン 2.7 mg/dL、尿素 28.1 mmol/L、及び CRP 31.8 mg/L であった。糖尿病性腎症は 2010 年 1 月 5 日までに後遺症を伴って回復とみなされた。被験者は当該事象前にベリムマブの最終投与を受けていたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、糖尿病性腎症（中等度）はベリムマブと関連なく、併存疾患（腎機能不全）が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、糖尿病性腎症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01740
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	蛋白尿（蛋白尿） 糖尿病性腎症（糖尿病性腎症） うつ病（うつ病の悪化）

被験者 DE010-014 は、2008 年 10 月 14 日に、四肢痛、末梢性浮腫、及び気管支炎で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01472 を参照）。その時点以降報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、カンデサルタン、アレンドロン酸、phenprocoumon、基礎インスリン、即効型インスリン、プレドニゾロン、ミコフェノール酸、アロプリノール、アルファカルシドール、アムロジピン、ビソプロロール、カルシウム、クロニジン、フロセミド、ramipril／ヒドロクロチアジド、シンバスタチン、マグネシウム、pantoprazole、アセトアミノフェン、シロリムス、及びシンバスタチンが含まれていた。

ベリムマブの 11 回目の投与日である 2009 年 3 月 25 日の臨床検査値から、被験者は蛋白尿を発現していたということが示された。2009 年 4 月 7 日、被験者は糖尿病性腎症及びうつ病の悪化で入院した。ループスフレアのエビデンスは認められなかった。被験者の糖尿病は、前回の入院（2008 年 10 月）以降、著明に悪化していた。その時点以降、頻回に抑うつ気分の変化が認められ、食事療法を遵守せず、摂食がコントロールできておらず、2008 年 10 月以降、体重が 3 kg 増加した。入院時の臨床検査値は、赤血球沈降速度（ESR）120 mm、C 反応性蛋白（CRP）6.5 mg/dL、総蛋白 6.0 g/dL、鉄 28 µg/dL、フェリチン 57.3 ng/mL、及びトリグリセリド 375 mg/dL であった。尿の状態は、蛋白尿 150 mg/dL 及び蛋白排泄 1.6 g/24h であった。入院中、クレアチニンは 2.39～2.57 mg/dL、尿素は 214～257 mg/dL、及び尿酸は 6.9～7.7 mg/dL であった。2009 年 4 月 14 日の全血算では、ヘモグロビン 8.8 g/dL、赤血球 $3.6 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘマトクリット 28.6%、白血球 9900/ μL 、及び血小板 439000/ μL であった。胸部 X 線検査では、肺門部分に癒痕化した残留物及び左下肺野に縞模様の癒痕、肥満及び高い位置にある横隔膜で評価可能な左室の中等度の拡張が認められ、上肺野の静脈は限界の幅であり、軽度～中等度のうつ血を示していた。それ以外に、所見上のその他の変化は認められなかった。糖尿病性腎症及び蛋白尿は 2009 年 4 月 21 日までに回復とみなされ、被験者は同日退院した。退院前、被験者の ESR は 84 mm、及び CRP は 2.9 mg/dL であった。被験者のうつ病は引き続き悪化していた。2009 年 6 月 30 日に、被験者はうつ病のモニタリング及び治療のために入院した。被験者の状態は改善し、うつ病は被験者が退院した 2009 年 8 月 4 日までに後遺症を伴って回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、糖尿病性腎症（中等度）、蛋白尿（中等度）及びうつ病（重度）はベリムマブと関連なしと判断した。また治験責任医師は、糖尿病性腎症は被験者の糖尿病が原因である可能性が最も高く、うつ病は被験者の個人的な状況が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である糖尿病性腎症を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01981 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蛋白尿、糖尿病性腎症、及びうつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01940
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	多汗症（多汗症の悪化）

被験者 DE010-015 は 35 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 16 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 12 月 2 日に最終投与を受け、計 19 回の投与を受けた。被験者の病歴には、糸球体腎炎が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、不眠症、うつ病、骨粗鬆症、高血圧、大動脈弁及び僧帽弁閉鎖不全症、逆流性食道炎、薬物過敏症（ペニシリンアレルギー）、鉄欠乏、錯感覚、胸膜炎、及び 2001 年の妊娠以降の多汗症が含まれていた。被験者の併用薬には、クラビット D、ramipril、トラマドール、アレンドロン酸、硫酸鉄グリシン、プレドニゾロン、アザチオプリン、カルベジロール、マルチビタミン／ミネラル、アミトリプチリン、ロルメタゼパム、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目の投与から 23 日後の 2008 年 10 月 8 日に、被験者は治験に登録したところから始まった多汗症の悪化を報告した。多汗症に対する治療は特に報告されなかった。2008 年 12 月 3 日に、睡眠困難に対して oxazepam の投与が開始された。2009 年 1 月 7 日にアザチオプリンの投与が開始され、2009 年 2 月 26 日にプレドニゾロンの投与が開始された。2009 年 5 月 6 日、基礎疾患であるうつ病に対して、agomelatine の投与が開始された。2009 年 10 月 21 日までに oxazepam の投与が中止され、アミトリプチリンの投与が開始された。被験者は引き続き全身の異常な発汗が 1 日に数回認められた。2009 年 11 月 19 日に、被験者は多汗症の診断的評価のために入院した。被験者は全身に異常な発汗があり、発熱は伴わないが、寒気を伴うと報告した。さらに、被験者は特に肩及び骨盤部分に移動性の疼痛があると訴えた。また、夜間眠ることができないと報告した。身体診察では特に異常はなかった。婦人科医が実施したホルモン検査は正常であると報告された。血液生化学検査、血液学的検査、及び甲状腺機能検査の結果は特に異常はなかった。胸部 X 線検査は陰性であった。腹部超音波検査では、胆嚢結石症及び胆嚢ポリープが認められた。消化管の造影検査を伴う腹部及び骨盤の CT スキャンでは、胆石症以外に異常は認められなかった。心電図検査では不整脈は認められなかった。多汗症のはっきりした原因は、臨床的にも臨床化学検査でも明らかにすることはできなかった。2009 年 11 月 19 日に、トラマドールは増量され、当該事象に対する影響はなかった。2009 年 12 月 1 日に被験者は退院した。治験責任医師は、2009 年 10 月¹に開始されたアミトリプチリン投与後に多汗症は改善したが再発したと指摘した。被験者の状態が安定していたことから、当該事象は 2010 年 1 月 7 日、後遺症を伴って回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、多汗症（中等度）はベリムマブと多分関連なく、併用薬であるトラマドールが原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である直腸炎が発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01745 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、多汗症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE010-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01745
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	直腸炎（軽度直腸炎）

被験者 DE010-015 は 2008 年 10 月 8 日に、多汗症で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01940 を参照）。その時点以降に報告されたその他の疾患には鼻咽頭炎が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム/コレカルシフェロール、トラマドール、ramipril、アセトアミノフェン、oxazepam、アザチオプリン、pantoprazole、プレドニゾロン、及びカルベジロールが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目の投与から 8 日後の 2009 年 4 月 30 日に、被験者は、血性下痢、下腹部の広範囲に及ぶ痙攣痛、及び右上腹部の圧迫時の腹痛で来院した。被験者は評価のため入院した。直腸検査では血液又は便は認められなかった。血圧は 111/78 mmHg で、脈拍は 81 bpm であった。入院時（午前 9 時 28 分）の臨床検査結果は、赤血球沈降速度（ESR）6 mm/1h、C 反応性蛋白（CRP）5.5 mg/L（正常値：<5 mg/L）、WBC 17.8/nL（正常範囲：3.5～10/nL）、及び RBC 5.23/nL（正常範囲：3.7～4.8 /nL）であった。2009 年 4 月 30 日午後 7 時の臨床検査値は、ESR 18 mm/2h、WBC 14.0/nL、及び RBC 4.7/nL であった。S 状結腸鏡検査及び結腸内視鏡検査ではいずれも軽度直腸炎が認められた。結腸粘膜の顕微鏡的評価では炎症反応は認められなかった。被験者は、pantoprazole、トラマドール、及び硫酸鉄の投与を受けた。2009 年 5 月 1 日の臨床検査値は、CRP 21 mg/L、WBC 9.31/nL、RBC 4.58/nL、カリウム 3.4 mmol/L であった。2009 年 5 月 2 日午前 10 時 51 分の臨床検査値は、CRP 7.9 mg/L、WBC 8.60/nL、RBC 4.74/nL であった。2009 年 5 月 2 日午後 10 時 28 分の臨床検査値は、CRP 4.8 mg/L、RBC 4.61/nL、カリウム 3.8 mmol/L であった。直腸炎は 2009 年 5 月 6 日に回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、直腸炎（中等度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、直腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01777
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	末梢性浮腫（下肢腫脹）

被験者 DE013-005 は 56 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 26 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、複視、虫垂炎、蛋白尿、皮膚血管炎、及び子宮頸部円錐切除が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、乾性角結膜炎、原発性胆汁性肝硬変、閉経後、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム/コレカルシフェロール、ウルソデオキシコール酸、ミコフェノール酸、メトプロロール、トラマドール、pantoprazole、セレコキシブ、及びプレドニゾロンが含まれていた。

2009 年 5 月 10 日ごろ、被験者は右前腕に有痛性の小結節が出現し、下肢には錯感覚が認められた。ベリムマブの 16 回目の投与から 11 日後の 2009 年 5 月 17 日に、被験者は右脚の腫脹で入院した。2009 年 5 月 20 日、臨床検査で、血清グルコース 6.29 mmol/L（正常範囲：3.33～5.55 mmol/L）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）23.8 秒（正常範囲：26.0～40.0 秒）、 γ -GT 1.83 μ kat/L（正常範囲：0.15～0.60 μ kat/L）、及び血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）0.16 mU/L（正常範囲：0.30～4.00 mU/L）であった。皮膚科検査では、結節性紅斑又は薬剤に対する反応の徴候は認められず、ループスの症状の徴候も認められなかった。下肢の腫脹は昆虫咬傷によるものであると考えられた。被験者は既存の関節炎の悪化によりプレドニゾロンを、また対症療法として prednicarbate を投与された。被験者の疲労及び右下肢の腫脹はその後数日間で著明に改善した。両方の膝及び肩の関節には依然として疼痛があった。2009 年 5 月 26 日までに、末梢性浮腫は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、末梢性浮腫（中等度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に被験者は重篤な有害事象である皮膚カンジダ及び甲状腺機能亢進症が発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01818 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、末梢性浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE013-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01818
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚カンジダ（乳房下カンジダ症） 甲状腺機能亢進症（潜在性甲状腺機能亢進症）

被験者 DE013-005 は 2009 年 5 月 17 日に、末梢性浮腫で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01777 を参照）。その事象以降のその他の病歴には眼乾燥が含まれていた。被験者の併用薬には、カルシウム/コレカルシフェロール、ウルソデオキシコール酸、ミコフェノール酸、メトプロロール、トラマドール、pantoprazole、セレコキシブ、及びプレドニゾンが含まれていた。

ベリムマブの 17 回目の投与から 20 日後の 2009 年 6 月 23 日に、被験者は全身不快感を訴えて来院した。被験者は両方の乳房の下に新たに発疹が発現していた。被験者は SLE フレアの可能性を除外するために入院した。診察した皮膚科医は皮膚発疹をカンジダ症と診断した。被験者はモメタゾンクリーム及びナイスタチンガーゼ包帯での治療を開始した。入院時の被験者の臨床検査値及び臨床所見では、ループスフレアの疑いは裏付けられなかった。入院時、身体診察にて洞調律正常、左軸偏位が認められ、心拍数は 60 bpm であった。24 時間 ECG では、高グレードのリズム障害は認められなかった。動悸は改善し、24 時間 ECG 及び心臓超音波検査は正常とみなされた。臨床検査値では、甲状腺刺激ホルモンが低く（0.20 mU/L、正常範囲：0.40～3.77）が認められ、被験者は甲状腺機能亢進症と診断された。甲状腺抗体は陰性であった。甲状腺超音波検査では、右の結節は約 0.9×0.8×1.2 cm で、良性であるとみなされた。治験責任医師と被験者は、心因性の要素が被験者の現在の問題に関連していた可能性があるということで合意した。2009 年 7 月 4 日までに、皮膚カンジダは回復とみなされ、被験者は退院した。

2009 年 8 月 3 日、定量的甲状腺シンチグラフィで、甲状腺結節の内分泌活動が正常であることが認められた。甲状腺機能亢進症の原因は、甲状腺の播散性の自律性であると考えられ、放射性ヨウ素療法が適応とされた。2009 年 8 月 26 日に、被験者は 20 回目かつ最後のベリムマブ投与を受けた。2009 年 9 月 2 日、甲状腺抑制シンチグラフィ及び放射性ヨウ素検査が行われた。シンチグラフィ上では、76.00 MBq の Tc-99m PTT を静脈内投与した 20 分後、播散性自律性という意味において、甲状腺両葉における均一のトレーサー投与での総取り込み率は 0.62% であった。その後、2009 年 9 月 3 日～2009 年 9 月 8 日まで、被験者は放射性ヨウ素療法のため入院し、2009 年 9 月 3 日に 1239 MBq のヨウ素 131 を 1 回静脈内投与した。2009 年 9 月 8 日、甲状腺機能亢進症は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、甲状腺機能亢進症（軽度）及び皮膚カンジダ（軽度）はベリムマブと多分関連なしと判断した。甲状腺機能亢進症は併存疾患（甲状腺機能亢進症）が原因である可能性が最も高く、皮膚カンジダは被験者の SLE 及び併用薬（ミコフェノール酸及びプレドニゾン）が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、皮膚カンジダ及び甲状腺機能亢進症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	DE014-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01979
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎の悪化）

被験者 DE014-003 は 55 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 16 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 11 月 18 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴には、甲状腺腫、イレウス、胆石症及び胆嚢切除、薬物過敏症（アンピシリン、ドキシサイクリン、及びトリメトプリム）、気管支炎、副鼻腔炎、血中コレステロール増加、女性不妊手術、及び扁桃摘出が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、変形性関節症、高血圧、及び閉経後が含まれていた。被験者は以前、SLE により蛋白尿が増加した。被験者の併用薬には、エナラプリル、カルシウム、ビタミン D3、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、及びアシクロビルが含まれていた。

ベリムマブの 20 回目の投与から 33 日後の 2009 年 12 月 21 日、被験者のループス腎炎は悪化し始めた。2010 年 1 月 4 日に、被験者は抗二本鎖デオキシリボ核酸抗体の増加を伴う蛋白尿の増加のため、入院した。腎生検では、巣状ループス糸球体腎炎、膜性ループス糸球体腎炎、及び巣状分節性糸球体硬化症が認められた。実質的な尿細管間質性病変は特定されなかった。2009 年 12 月 21 日の臨床検査値は、尿中蛋白／クレアチニン比 244.2 mg/mmol（正常範囲：1.7～24.9 mg/mmol）及び 24 時間尿蛋白 2360 mg/24h（正常範囲：<135 mg/24h）であった。2010 年 1 月 4 日までの臨床検査値は、24 時間尿蛋白 2424 mg/24h であった。これらの所見から、治療にもかかわらず、ループス腎炎の活動性亢進が示された。被験者のミコフェノール酸の用量は増量された。被験者は当該事象以前にベリムマブの最終投与を受けていたため、ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、ループス腎炎（軽度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	FR003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01319
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 FR003-002 は 35 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 4 月 1 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 8 月 24 日に最終投与を受け、計 19 回の投与を受けた。被験者の病歴には、A 型肝炎及び子宮出血が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、乾燥症候群、自己免疫性肝炎、うつ病、及び不眠症が含まれていた。被験者の併用薬にはアセトアミノフェン、ミコフェノール酸、カルシウム／コレカルシフェロール、ニフェジピン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 5 回目の投与から 4 日後の 2008 年 7 月 5 日に、被験者は咳嗽、息切れ、及び脱力が発現した。2008 年 7 月 8 日に、被験者は発熱（体温は記録なし）、咳嗽、呼吸困難、及び無力症で来院した。身体診察にて、左肺底に捻髪音が認められた。胸部 X 線検査では、巣状肺炎が認められた。細菌は特定されなかった。被験者はアモキシシリン及びスピラマイシンの投与を受けた。被験者の疾患は改善しなかったため、アモキシシリンはセフトリアキソンの静脈内投与に変更された。C 反応性蛋白（正常範囲：<5 mg/L）の臨床検査結果は以下の通りであった。2008 年 7 月 8 日－25.4 mg/L、2008 年 7 月 9 日－70.7 mg/L、2008 年 7 月 11 日－123.2 mg/L、及び 2008 年 7 月 14 日－21.2 mg/L。2008 年 7 月 16 日、被験者は退院した。被験者は 2008 年 7 月 22 日まで、セフトリアキソンの静脈内投与及びスピラマイシンの投与を継続した。2008 年 7 月 22 日までに、肺炎は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、肺炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、プレドニゾロン及びミコフェノール酸が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	GB001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01581
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス脳炎（ループス脳炎 [SLE フレア]）

被験者 GB001-007 は 32 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 5 月 28 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2008 年 11 月 12 日に最終投与を受け、計 8 回の投与を受けた。2008 年 12 月 5 日にこの重篤な有害事象のためベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には、疼痛を伴う手の潰瘍性病変、頭部及び右耳の複数の皮膚病変、及び幻聴と幻視の発作が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、溶血性貧血、末梢性感覚ニューロパチー、てんかん、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、ミコフェノール酸、ワルファリン、ニフェジピン、カルシウム／コレカルシフェロール、バルプロ酸、鉄、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目かつ最終投与から 23 日後の 2008 年 12 月 5 日に、幻聴と幻視を含むループス脳炎を伴う SLE フレアが認められた。被験者は治験の追跡調査の一環として受診し、体調が思わしくない様子が認められた。被験者は疼痛を伴う手の潰瘍性病変、頭部及び右耳の複数の皮膚病変、最近の発作を訴え、また幻聴並びに幻視の発作が最近増加したと訴えた。被験者は数週間前、発作後に緊急治療室を受診しており、ステロイドの用量が増量された。2008 年 12 月 5 日に被験者は入院した。予備的検査の結果は正常で、赤血球沈降速度（ESR 23）及び C 反応性蛋白（CRP < 5）は比較的低かった。2008 年 12 月 8 日の脳 MRI では、脳ループス又は虚血性小血管変化のエビデンスは認められなかった。2008 年 12 月 9 日、脳波検査（EEG）で、シータ波の一時的な高まりから成る軽度の一時的な異常が認められた。異常は軽度であったが、SLE の観点から、これは軽度の、おそらく脳血管の病変を示していた可能性があった。真性てんかんの活動性のエビデンスは認められなかった。腰椎穿刺では、単純ヘルペス、水痘ウイルスデオキシリボ核酸（DNA）、又はエンテロウイルスリボ核酸（RNA）は陰性であった。脳脊髄液（CSF）では、オリゴクローナルな IgG パターンが認められ、限局性の IgG 合成を示しており、RBC 数及び WBC 数はいずれも 1×10^6 個/L 未満であった¹。CSF 培養では、48 時間後で陰性であった。ミコフェノール酸の投与は中止され、シクロホスファミド注入が開始された。入院中、被験者はメチルプレドニゾロン、リドカイン、アセチルサリチル酸、及びアセトアミノフェンの投与も受けた。ループス脳炎は 2008 年 12 月 10 日に回復とみなされ、被験者は同日退院した。被験者は外来での追跡調査のため、神経心理学専門医に紹介となった。ベリムマブ投与はループス脳炎のため中止された。被験者の 8 回目かつ最終投与は 2008 年 11 月 12 日であった。治験責任医師は、ループス脳炎（重度）はベリムマブと関連なく、治験対象の疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス脳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01820
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	狭心症（心膜性の胸痛） 心膜炎（心膜炎） 発熱（高熱）

被験者 IL003-002 は 48 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 1 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg の初回投与を受け、2009 年 6 月 2 日に最終投与を受け、計 20 回の投与を受けた。被験者の病歴は報告されなかった。被験者の継続中の疾患には、再発性の心嚢液貯留、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、エナラプリル、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、リセドロン酸、dextropropoxyphene／アセトアミノフェン、及びプレドニゾンが含まれていた。

ベリムマブの 20 回目の投与から 25 日後の 2009 年 6 月 27 日、高熱、（39.3℃）及び胸痛が発現した。胸痛は神経障害の症状を伴っていなかった。被験者のプレドニゾンの用量は 20 mg/日から 30 mg/日に増量された。2009 年 6 月 28 日、胸部 X 線検査にて、左側の滲出液が認められた。臨床検査結果は、WBC 13.26、好中球 92.5%、及び赤血球沈降速度（ESR）88 であった。2009 年 6 月 30 日、被験者は発熱のため入院したが、入院時、熱はなかった。入院時、被験者は意識低下を呈していたが、静脈内輸液後正常な意識を取り戻した。2009 年 6 月 30 日の臨床検査値は、WBC 8670（正常値：11,000）、赤血球沈降速度（ESR）75、C 反応性蛋白（CRP）76（正常範囲：0～8）、補体因子 C3 143（正常範囲：90～180）、補体因子 C4 27.3（正常範囲：10～40）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）162 IU/L（正常範囲：0～36 IU/L）であった。血液培養は陰性であった。2009 年 7 月 1 日、心エコー検査にて、軽度の心嚢液貯留が認められた。被験者の WBC は 9070 で、胸部 X 線検査では、2009 年 6 月 28 日の画像検査と比較して、著明な変化は認められなかった。発熱、狭心症、及び心膜炎は、2009 年 7 月 3 日までに回復とみなされ、被験者は退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、発熱（中等度）、狭心症（中等度）、及び心膜炎（中等度）はベリムマブと関連なく、すべて被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である無菌性髄膜炎を発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01825 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症、心膜炎、及び発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01825
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	無菌性髄膜炎（無菌性髄膜炎-SLE）

2009 年 6 月 30 日、被験者 IL003-002 は、狭心症、心膜炎、発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01820 を参照）を呈して入院した。この時点以降に報告された追加の病状はなかった。併用薬に、エナラプリル、カルシウム、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、リセドロン酸、デキストロプロポキシフェン／アセトアミノフェン、prednisone が含まれていた。

2009 年 7 月 10 日、ベリムマブの 20 回目の投与から 38 日後に、悪寒が発現し始めた。体温が 39.9℃に上昇し、錯乱が見られた。緊急治療室到着時に、体温は平熱であったが、依然錯乱が見られ、後頭部痛を訴えていた。被験者は評価のために入院した。身体検査時に、髄膜炎は認められなかった。意識低下が見られた。息切れ及び胸痛はなかった。脳の CT スキャンは、病理学的異常を示さなかった。尿及び血液培養は陰性であった。常圧で腰椎穿刺から濁った液体が明らかになり、脳脊髄液（CSF）は、グルコース 44（正常範囲：60～80）、CSF 中蛋白 300（正常範囲：15～45）、CSF 中 WBC 2000（10%単核球）（正常範囲：1～5）、CSF 中 RBC 微量（正常範囲：なし）であった。

2009 年 7 月 10 日のその他の臨床検査値は、WBC 10770（正常範囲：4500～11000）、補体因子 C3 102（正常範囲 90～180）、補体因子 C4 20（正常範囲：10～40）、好中球 92.0（正常範囲：40～74）、ANC 12.1（正常範囲：2.2～7.7）であった。無菌性髄膜炎と診断された。prednisone の投与が中止され、バンコマイシン、セフトリアキソン、アンピシリン、ヒドロコルチゾン、アシクロビルによる治療が開始された。脊髄液及び血液の培養は、増殖を示さなかった。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）テストは、単純ヘルペス 1 型陰性であった。アシクロビルと抗生物質の投与が中止された。2009 年 7 月 12 日の臨床検査値は、血沈（ESR）49（正常範囲：1～30）、乳酸脱水素酵素 540（正常範囲：185～480）、クレアチンキナーゼ（CK）344（正常範囲：10～167）であった。2009 年 7 月 13 日の臨床検査値は、WBC 11800、補体因子 C3 102、補体因子 C4 20 であった。入院中に被験者は転倒し、脳の再 CT スキャンで外傷の証拠は認められなかった。退院サマリーに、最終診断として無菌性髄膜炎が記載され、多分ループス性疾患の一部だと思われた。無菌性髄膜炎は 2009 年 7 月 13 日までに回復と判断された。2009 年 7 月 17 日、被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、無菌性髄膜炎（中等度）はベリムマブと関連なし、本事象は被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、無菌性髄膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IL008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01397
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	貧血（貧血）

被験者 IL008-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 43 歳白人女性。2008 年 2 月 17 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 13 日で、計 19 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、貧血、抗リン脂質抗体症候群、高血圧、リブマン・サックス心内膜炎であった。併用薬に、カルシウム、クエン酸第一鉄、ヒドロキシクロロキン、ヒドロクロロチアジド、アムロジピン、アザチオプリン、ビソプロロール、カルシウム、ラミプリル、ワルファリン、prednisone、オメプラゾールが含まれていた。

2008 年 8 月 4 日（ベリムマブの 8 回目の投与日）の臨床検査値は、Hb 8.6 g/dL であった。被験者は貧血と診断され、Hb のモニタリングのために施設を定期的に訪れた。2008 年 8 月 10 日、Hb は今回も 8.6 g/dL であった。2008 年 8 月 17 日、午後 3 時 42 分、Hb 9.56 g/dL（正常範囲：11.6～16.5 g/dL）、Hct 28.8%（正常範囲：37～47%）、平均赤血球容積（MCV）85.80 fL（正常範囲：60～96 fL）、WBC $4.24 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲：4～11 $\times 10^3/\mu\text{L}$ ）、RBC $3.36 \times 10^6/\mu\text{L}$ （正常範囲：3.6～8 $\times 10^6/\mu\text{L}$ ）、血小板（PLT） $276.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲：150.0～400.0 $\times 10^3/\mu\text{L}$ ）、赤血球分布幅（RDW）16.20（正常範囲：11.6～14.5）であった。その他の臨床検査値は、プロトロンビン（PT）38%（正常範囲：70.0～120.0%）、活性化プロトロンビン時間（aPTT）41.2 sec（通常範囲：24.0～34.0 sec）、国際標準比（INR）1.94（正常範囲：0.85～1.2）であった。2009 年 8 月 17 日、午後 4 時 11 分、鉄 19.55（正常範囲：35～160）、フェリチン 164（正常範囲：10～158）、葉酸 > 24.0（正常範囲：3.7～14.4）であった。

2008 年 8 月 18 日、被験者は貧血の検査のために入院した。溶血、出血、SLE 血管炎の証拠はなかった。被験者は鉄を摂取していたが、鉄飽和度は低かった。2008 年 8 月 18 日、午後 4 時 4 分までに、Hb 10.4 g/dL、Hct 32.0%、MCV 87.30 fL、WBC 数 $4.07 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC 数 $3.67 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、PLT $279.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RDW 19.30 であった。さらに、PT 52%、aPTT 44.7 sec、INR 1.53 であった。貧血は 2008 年 8 月 18 日までに回復と判断され、同日の臨床検査値は Hb 10.4 g/dL であった。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、貧血（軽度）はベリムマブと多分関連なし、本事象は被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT008-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01552
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（右膝窩静脈の深部静脈血栓症） ネフローゼ症候群（ネフローゼ症候群 [SLE 再燃]）

被験者 IT008-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 30 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン男性。2008 年 4 月 8 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 10 月 27 日で、計 8 回投与された。2008 年 12 月 1 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止された。病歴は、ネフローゼ症候群、喘息、縮小肺症候群であった。合併症は、骨盤静脈血栓症と大静脈血栓症、高血圧であった。併用薬は、アセチルサリチル酸、prednisone、シクロスポリン、calcitrol、ラミプリル、カルシウムであった。

2008 年 11 月 18 日、ベリムマブの 8 回目の投与（最終投与）から 22 日後に、右脚膝窩部に疼痛が発現し始め、浮腫と歩行困難が伴った。2008 年 11 月 19 日、被験者は深部静脈血栓症の疑いと SAE 再燃であることが確認されたネフローゼ症候群のために入院した。ドップラー超音波検査で、右膝窩静脈に発現した完全な血栓の存在が確認された。血液検査と尿検査は、蛋白尿、範囲内の腎機能のアルブミン血症、高尿酸血症を示した。エノキサパリンとワルファリンによる抗凝固療法が開始された。2008 年 12 月 9 日～2008 年 12 月 11 日、メチルプレドニゾンによる治療が行われ、その後 2009 年 12 月 12 日に prednisone 1 日 1 回が開始され、2009 年 1 月 8 日と 2009 年 1 月 22 日にシクロホスファミドが投与された。アモキシシリン／クラブリ酸、アセトアミノフェン、オメプラゾール、ランソプラゾール、フロセミド、プロメタジンによる治療も受けた。メチルプレドニゾン、prednisone、シクロホスファミドの追加コースが 2009 年 2 月から 2009 年 5 月まで継続され、2009 年 5 月 12 日、ミコフェノール酸が開始された。その時点で、深部静脈血栓症は未回復であった。

血液検査と尿検査から、クレアチニン 0.96 mg/dL、クレアチニンクリアランス 128 mL/min、尿酸 8.12 mg/dL、アルブミン（正常範囲：>3.6 g/dL）は 2008 年 11 月 19 日に 2.9 g/dL、2008 年 12 月 9 日に 3.14 g/dL、2009 年 2 月 24 日に 3.14 g/dL、2009 年 6 月 9 日に 3.23 g/dL、2009 年 7 月 16 日に 3.04 g/dL であった。24 時間尿中蛋白は 2008 年 11 月 19 日に 5.5 g/24h、2008 年 11 月 24 日に 6.89 g/24h、2008 年 12 月 9 日に 6.83 g/24h、2009 年 2 月 24 日に 8.81 g/24h、2009 年 4 月 23 日に 5.06 g/24h、2009 年 6 月 9 日に 8.05 g/24h、2009 年 7 月 16 日に 7.29 g/24h であった。2009 年 8 月 20 日、被験者は静脈ドップラー超音波検査を受け、右膝窩静脈疎通とバルサルバ法でグレード IV の逆流が明らかになった。2009 年 8 月 28 日、ネフローゼ症候群（SLE 再燃）は未回復であった。ネフローゼ症候群を伴う活動性の腎炎継続しており、蛋白尿はベースライン値に戻っていなかった。ネフローゼ症候群のためにベリムマブによる治療が中止となった。被験者の 8 回目の投与（最終投与）は 2008 年 10 月 27 日であった。深部静脈血栓症に起因するベリムマブの処置はとられなかった。治験責任医師は、深

部静脈血栓症（重度）とネフローゼ症候群（重度）はベリムマブと多分関連なし、これらの事象は試験中の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009年8月20日と2010年2月23日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。これらの情報は、深部静脈血栓症とネフローゼ症候群の各事象が前述の日付で回復（後遺症あり）と判断されたことを示していた¹。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症及びネフローゼ症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IT011-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01492
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋虚血（心虚血）

被験者 IT011-00 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 37 歳白人女性。2008 年 8 月 26 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 9 月 24 日で、計 3 回投与された。2008 年 12 月 3 日、治験責任医師の決定によりベリムマブの投与が中止された。病歴は報告されなかった。合併症は、高血圧であった。併用薬に、フロセミド、prednisone、ラミプリルが含まれていた。

2008 年 9 月 30 日、ベリムマブの 3 回目の投与（最終投与）から 6 日後に、左腕に放散する中～左側胸部の疼痛が発現した。息切れも発現した。被験者は疼痛の原因は関節炎だと考え、アセトアミノフェンを服用した。疼痛は消散した。2008 年 10 月 22 日、心電図（ECG）は、心筋虚血の特徴である異常を示した（T 波陰性）。これらの異常は治験開始時（2008 年 8 月 26 日）の ECG では見られなかった。2008 年 10 月 22 日に実施した心エコーは、軽度の僧帽弁不全、軽度の三尖弁逆流、放出が変化した左室流入パターン、左室駆出率 60.1%で左室収縮機能は全体的に正常であることを示した。2008 年 10 月 22 日の臨床検査値は、血中尿素窒素 219 mg/dL（正常範囲：10～50 mg/dL）、血清クレアチニン 3.8 mg/dL（正常範囲：0.6～1.3 mg/dL）、クレアチニンキナーゼ MB（CK-MB）11.10 ng/mL（正常範囲 < 5.0 ng/mL）、トロポニン 0.06 ng/mL（正常範囲：0～0.080 ng/mL）、ミオグロビン 99.7 ng/mL（正常範囲：12～76 ng/mL）であった。これらの検査値のために治験薬は投与されなかった。この時点で被験者は入院を拒否した。

2008 年 10 月 25 日、被験者は心筋虚血のために入院した。トリニトログリセリンによる治療を受けた。2008 年 10 月 27 日、血管心臓造影は、前室間動脈の 40%の狭窄を示した。2008 年 10 月 28 日、被験者は退院し、心筋虚血は 2008 年 10 月 30 日までに回復と判断された。これ以外に入手した入院情報はない。本事象のためにベリムマブの投与は中断された。2008 年 12 月 3 日、治験責任医師の判断に基づいて、被験者は治験を中止した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 9 月 24 日であった。治験責任医師は、心筋虚血（中等度）は、ベリムマブと関連あるかもしれないが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	MX001-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00795
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎の悪化） ネフローゼ症候群（ネフローゼ症候群）

被験者 MX001-008 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2007 年 7 月 24 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 9 月 18 日で、計 4 回投与された。2007 年 10 月 22 日、ループス腎炎の SAE のためにベリムマブの投与が中止された。病歴は、大腿ヘルニアと修復、口腔カンジダ症、月経過多、濃厚赤血球輸血であった。合併症は貧血とループス腎炎（WHO III B）であった。併用薬に、prednisone、アザチオプリン、フロセミド、エナラプリル、フマル酸第一鉄が含まれていた。

2007 年 9 月 18 日、ベリムマブの 4 回目の投与（最終投与）日に、被験者は浮腫を呈し、ループス腎炎の悪化とネフローゼ症候群と診断された。2007 年 9 月 26 日から 2007 年 9 月 28 日までメチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療を受けたが、改善しなかった。貧血の悪化に対して濃厚 RBC1 単位が輸血された。2007 年 10 月 1 日、被験者は悪心、脱力、無力症、乏尿、全身性浮腫を呈して受診し、その後入院した。身体検査で顔面浮腫、腹水、腕と脚の重大な浮腫が明らかになった。バイタルサインは、血圧（BP）170/100 mmHg、心拍数（HR）86 bpm、呼吸数 16 回/分、体温 36℃であった。臨床検査の結果は、Hb 7.06 g/dL、Hct 20%、白血球 $2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、リンパ球 $0.17 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、尿素 141 mg/dL、クレアチニン 3.2 mg/dL、アルブミン 1.5 g/dL、蛋白尿 > 300 mg/dL であった。2007 年 10 月 2 日、血圧は 150/86 mmHg に改善し、HR 78 bpm、呼吸数 14 回/分、体温 36℃であった。身体検査で、蒼白と顔面及び四肢の浮腫が認められた。被験者はシクロホスファミドの注入 1 回と、輸血 2 回を受けた。入院中、被験者はオメプラゾール、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、セフォタキシム、エナラプリル、ニフェジピン、オンダンセトロン、prednisone、アザチオプリン、葉酸による治療を受けた。腎臓専門医が被験者を評価し、ミコフェノール酸又はリツキシマブを処方した。腎生検は実施されなかった。治験責任医師は被験者の治験中止を決定した。被験者は改善し、2007 年 10 月 6 日に退院した。その時点で、ループス腎炎とネフローゼ症候群は未回復と判断された。2007 年 10 月 22 日、ループス腎炎のためにベリムマブによる治療は中止となった。最終投与は 2007 年 9 月 18 日であった。治験責任医師は、ループス腎炎（中等度）とネフローゼ症候群（中等度）はベリムマブと関連なし、これらの事象は治験対象の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2008 年 11 月 21 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、ループス腎炎とネフローゼ症候群の事象がその時点で回復（後遺症あり）と判断されたことを示していた。被験者は血液透析を受けており、腎移植を待っていた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎及びネフローゼ症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	MX006-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01233
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性膵炎（急性膵炎）

被験者 MX006-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2008 年 5 月 19 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 10 日で、計 6 回投与された。2008 年 12 月 4 日、有効性の欠如のためにベリムマブの投与が中止となった（被験者は治験実施計画書で許可されていない治療の変更を必要とした）。病歴は報告されなかった。合併症は、甲状腺機能低下症、消化性潰瘍、末梢性浮腫、線維筋痛、部分発作、うつ病、静脈瘤、脂質異常症であった。併用薬に、prednisone、エナラプリル、オメプラゾール、シクロホスファミド、ヒドロキシクロロキン、プラバスタチン、アセトアミノフェン、トラマドール、アミトリプチリン、ドンペリドンであった。

2009 年 5 月 29 日、ベリムマブの 1 回目の投与から 10 日後に、悪心と倦怠感を伴う鋭い臍周囲痛と下腹部痛が発現した。オメプラゾールとブチルヒオスチンで疼痛は緩和されなかった。被験者は緊急治療室を受診し、脱水と頻脈が認められ、血圧は正常、腹部圧痛と顔面紅斑があった。2008 年 5 月 29 日の臨床検査は、アミラーゼ値 9324 U/L、リパーゼ 1943 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）331 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）106 U/L、アルブミン 2.2 g/dL、Hb 15.3 g/dL、白血球数 5.3 K/uL、血小板数 151 K/uL、グルコース 131 mg/dL、総ビリルビン 1.5 mg/dL であることを示した。急性膵炎の診断で被験者は入院した。初期治療は、静注輸液、ヒドロコルチゾン、モルヒネ、ナドロパリンであった。腹腔内無菌収集物を経皮的に排出させた。2009 年 5 月 30 日、被験者は尿路感染に対してセフトリアキソン、高血糖に対してインスリンリスプロを投与された。

2008 年 6 月 4 日、腹部及び胸部の CT スキャンは、膵臓の前後径の増加、低密度の膵周囲脂肪、モリソン窩の液体、前側膵腔を示した。膵炎と関連のある所見は、バルタザールの重症度指数に照らしてグレード D であった。腹膜腹部感染に対するクリンダマイシンの静脈内投与による治療が開始された。2008 年 6 月 5 日、セフトジジムの静脈内投与とアミカシンが追加された。2008 年 6 月 6 日の臨床検査は、アミラーゼ値 179 U/L、リパーゼ 181 U/L、AST 56 U/L、ALT 38 U/L、アルブミン 1.2 g/dL、Hb 9.5 g/dL、白血球数 5.1 K/uL、血小板数 170 K/uL、グルコース 152 mg/dL、総ビリルビン 0.7 mg/dL であることを示した。2008 年 6 月 9 日、クリンダマイシン、セフトジジム、アミカシンの投与が中止された。2008 年 6 月 10 日、イミペネムの静脈内投与が開始された。2008 年 6 月 13 日の臨床検査は、アミラーゼ 119 U/L、リパーゼ 113 U/L、AST 51 U/L、ALT 50 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）275 U/L、アルブミン 1.6 g/dL、Hct 29.3、Hb 9.9 g/dL、白血球数 6.5 K/uL、血小板数 239K/uL、グルコース 81 mg/dL、総ビリルビン 1 mg/dL であることを示した。

2008年6月17日、腎超音波検査は、腎嚢胞と右腎のエコー輝度の低下を示した。2008年6月18日の臨床検査は、アミラーゼ値 62 U/L、リパーゼ 65 U/L、ALT 21 U/L、Hct 28.2、Hb 9.5 g/dL、白血球数 4.4 K/uL、血小板数 199 K/uL、総ビリルビン 0.5 mg/dLであることを示した。2008年6月20日、バンコマイシンの静脈内投与とアミカシンの投与が開始された。2008年6月24日、アミカシンの投与が中断され、2008年6月25日、アムホテリシンBの静脈内投与が開始された。2008年6月30日、バンコマイシンの投与が中止された。2008年7月4日、腹部のCTスキャンは、急性膵炎と横行結腸の腸間膜上の初期収集物だと思われるものを示した。ドレナージカテーテルを取り外したが、収集物の再発はなかった。熱が治まり、経口摂取できるようになり始めた。2008年7月7日、イミペネムの投与が中止され、1日後にアムホテリシンの投与も中止となった。2008年7月11日、被験者は退院し、急性膵炎はその時点で回復と判断された。本事象のためにベリムマブは中断された。次回投与は2008年7月17日であった。治験責任医師は、急性膵炎（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の脂質異常症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2008年10月2日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、急性膵炎が回復と判断されたことを示していた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性膵炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	NL001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00889
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（治験薬 Blyss 後の注入に伴うアレルギー反応）

被験者 NL001-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 25 歳白人女性。2007 年 11 月 13 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2007 年 11 月 29 日で、計 2 回投与された。2008 年 1 月 3 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止となった。病歴は、チアノーゼ（指先）と指先切断、うつ病、薬物乱用（コカイン）であった。SLE 以外の関連のある合併症はなかった。併用薬に、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、ヒドロキシクロロキン、カルバサラート、イブプロフェンが含まれていた。

2007 年 11 月 29 日、ベリムマブの 2 回目の投与から 15 分以内に、被験者は悪寒と悪心を伴う発熱が生じた（38.3℃）。その時点のバイタルサインは、安静時血圧（BP）160/80 mmHg、心拍数（HR）110bpm、酸素飽和度 83%であった。被験者はクレマスチンの静脈内投与とヒドロコルチゾンの投与を受けた。15 分後に、症状が回復し始めた。被験者はさらに 4.5 時間観察下におかれ、観察された最終のバイタルサインは、体温 37.7℃、安静時 BP 120/90 mmHg、HR 72 bpm であった。2007 年 11 月 29 日の退院時点で、被験者はめまいを経験していたが、それ以外の体調は良かった。注入に伴う反応は 2007 年 11 月 29 日に回復と判断された。原因として感染を除外するために血液培養を行った。注入に伴う反応のためにベリムマブは中止となった。治験責任医師は、注入に伴う反応（重度）は多分ベリムマブと関連ありとの見解を示した。

別の機会に、ループス腎炎と僧帽弁閉鎖不全の SAE が発現し、本事象については SAE 番号 HGS1006-SL-00952 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	NL001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00952
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（SLE 腎炎の再燃） 僧帽弁閉鎖不全（僧帽弁逆流）

被験者 NL001-001 は、注入に伴う反応を経験した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00889 を参照）。その時点から追加された病状は、蛋白尿、筋肉痛、関節腫脹、無食欲、疲労、口腔内潰瘍形成、悪心、発疹、体重増加であった。併用薬に、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、イブプロフェン、ヒドロキシクロロキン、カルバサラートが含まれていた。

2008 年 1 月 3 日、ベリムマブの 2 回目の投与（最終投与）から 35 日後に、被験者はループス腎炎（SLE 腎炎の再燃）と僧帽弁閉鎖不全と診断された。被験者は、2 週間前から始まった重度の疲労、関節痛、時に関節の腫脹、口腔潰瘍、左胸部の疼痛の増加、無食欲、びまん性腹痛に苦しんでいた¹。身体検査で、広範な口腔潰瘍、顔面の新たな皮膚病変が明らかになったが、心臓、肺、関節の他の異常は認められなかった。診察時に腹部に若干の圧痛が認められたが、腹膜炎の徴候はなかった。臨床検査の結果は、血小板の減少（83 $\mu\text{mol/L}$ ）、Hb 7.1、平均赤血球容積（MCV）85、クレアチニンのわずかな増加（106 $\mu\text{mol/L}$ ）、血沈の上昇（115）で、24 時間尿は総蛋白 0.66（2007 年 9 月 17 日には 0.34）を示し、尿沈渣は蛋白尿（3+）と血尿（2+）を示した。被験者は精密検査のために入院した。2008 年 1 月 3 日、被験者は静脈内メチルプレドニゾロンによる治療を開始し、3 日間投与され、その後プレドニゾロンが投与された。シクロホスファミドとミコフェノール酸も投与された。2008 年 1 月 4 日、腎生検はループス腎炎クラス III/IV を示した。2008 年 1 月 7 日、腎エコー検査を実施し、目に見える腎臓の異常は認められなかった。SLE の活動性との関連が疑われる胸痛のために、心臓専門医が被験者を診察し、心雑音を聴いた。胸部 X 線フィルムは、肥大心を示し、2008 年 1 月 6 日の経胸壁心エコー図と経食道心エコーは、新しいグレード IV の僧帽弁閉鎖不全を示し、僧帽弁閉鎖不全の説明として SLE 以外に考えられなかった。肝酵素値もやや上昇しており、SLE と関連している可能性が最も高く、SLE 再燃の治療後に正常値に戻った。2008 年 1 月 15 日、被験者は退院したが、ループス腎炎はその時点では未回復であった。

2008 年 2 月 21 日、ベリムマブの 2 回目の投与（最終投与）から 84 日後に、被験者は僧帽弁閉鎖不全の手術（セントジュード弁置換）を受けた。僧帽弁弁尖の顕微鏡的評価で、SLE でみられる線維芽細胞増殖とリンパ球性炎症性浸潤が明らかになった。グラム染色は陰性であった。術後合併症はなく、僧帽弁閉鎖不全の事象は 2008 年 2 月 21 日に回復と判断された。2008 年 4 月 4 日、追跡調査の心エコーで、少量の心嚢液貯留（最大 7 mm）が示された。2009 年 3 月 5 日、ミコフェノール酸とプレドニゾロンによる治療が継続されていた。ベリムマブによる治療は、2008 年 1 月 3 日に、注入に伴う反応のために既に中止されていたため、ループス腎炎又は僧帽弁閉鎖不全の事象に関して、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はベリムマブと関連があるかもしれない

いが、治験対象の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。また、治験責任医師は、僧帽弁閉鎖不全（重度）はベリムマブと多分関連なしで、治験対象の疾患が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2008 年 7 月 23 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、ループス腎炎の事象が回復と判断されたことを示していた。

治験依頼者の見解：

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

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、僧帽弁閉鎖不全と本剤との関連性は否定できると考える

被験者番号	NL005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01168
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹（左肢上部と左殿部の帯状疱疹）

被験者 NL005-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳アジア人女性。2008 年 3 月 12 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 7 月 29 日で、計 20 回投与された。SLE 以外の病歴や合併症は報告されなかった。併用薬に、リセドロン酸、アセトアミノフェン、ゾピクロン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、エソメプラゾール、prednisone が含まれていた。

2008 年 5 月 3 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 24 日後に、軽度の発熱（38℃）、殿部と左脚上部の疼痛が生じ、小水疱が発現した。2008 年 5 月 4 日に入院し、帯状疱疹と診断された。バラシクロビルとプレガバリンによる治療を受けた。2008 年 5 月 5 日に退院した。帯状疱疹は 2008 年 5 月 13 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、帯状疱疹（中等度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、併用薬（不特定）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PL007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01457
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頸部障害（子宮頸部の伸長）

被験者 PL007-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳白人女性。2007 年 10 月 29 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 24 日で、計 20 回投与された。SLE 以外の病歴や合併症は報告されなかった。併用薬に、クロロキン、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、パロキセチン、カリウム、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 9 月 15 日、被験者はルーチンの婦人科検診を受けた。被験者に症状はなかったが、検査中に、婦人科医が子宮頸部の伸長に気付いた。2008 年 9 月 29 日、ベリムマブの 13 回目の投与から 26 日後に、被験者は入院した。入院時の臨床検査で（正常範囲は未入手）、WBC 7.99、RBC 4.81、Hct 35.2%、Hb 11.0 g/dL、血小板 145、カリウム 3.8mEq/L、ナトリウム 139 mEq/L、クロール 108 mEq/L、血中尿素窒素 26、グルコース 94 mg/dL、尿酸 2.6 mg/dL、国際標準化比 1.1、プロトロンビン時間 17.1、プロトロンビン指数 92.0、凝固時間 25.8 であることが明らかになった。2008 年 9 月 30 日、被験者は子宮頸部の切断術を受けた。入院中、ミダゾラム、電解質、静注用セフトキシム、アモキシシリンの投与を受けた。2008 年 10 月 2 日、被験者は良好な状態で退院し、その時点で本事象は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、子宮頸部障害（中等度）はベリムマブと関連なし、ホルモンの変化原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮頸部障害との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01589
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	卵巣嚢胞（右卵巣嚢胞）

被験者 PL007-013 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 37 歳白人女性。2008 年 5 月 14 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 9 月 30 日で、計 20 回投与された。病歴は、骨壊死、帝王切開、股関節形成（左）、卵巣嚢腫摘出術（右）であった。合併症は、近視、側弯症、血管筋脂肪腫、蛋白尿、卵巣嚢胞（右）、脱毛症、高血圧であった。併用薬に、プレドニゾロン、パントプラゾール、エチニルエストラジオール／ノルゲストレル、カルシウム／コレカルシフェロール、イバンドロン酸が含まれていた。

治験参加前に、被験者の婦人科医は、卵巣嚢胞（右）の存在に気付いていた。その時点で、婦人科医は被験者を経過観察することにした。2008 年 11 月 28 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 1 日後に、被験者は 3 ヶ月間月経がないために婦人科医を受診した。2008 年 12 月 1 日の臨床検査で、糖鎖抗原 125（CA-125）が上昇していることがわかった（結果、68.2；正常範囲：0～21）。2008 年 12 月 5 日、被験者は治験実施施設に嚢胞のために右卵巣の手術を受けることを伝えた。2008 年 12 月 9 日、被験者は入院し、2008 年 12 月 10 日、腹腔鏡検査と子宮付属器切除を受けた。右卵巣嚢胞は漿液性内容物を含み、直径 5 cm であった。生検が実施された。術後組織病理学検査は、左卵巣の卵巣組織は正常、右卵巣は単純嚢胞であることを示した。臨床検査値は、Hb 13.8 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）、Hct 41.2%（正常範囲：37～47%）、RBC $5.12 \times 10^6/\mu\text{L}$ （正常範囲： $4 \sim 5 \times 10^6/\mu\text{L}$ ）、WBC $11.01 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲： $4 \sim 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、血小板 $216 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲： $130 \sim 400 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、グルコース 107 mg/dL（正常範囲：60～100 mg/dL）、ナトリウム 142 mmol/L（正常範囲：135～145 mmol/L）、カリウム 4.01 mmol/L（正常範囲：3.5～5.0 mmol/L）、INR 1.0（正常値：1.2）、フィブリノーゲン 2.9 g/dL（正常範囲：1.8～3.5 g/L）、活性化部分トロンボプラスチン時間 25.9 sec（正常範囲：23～29 sec）、プロトロンビン時間 11.6 であった。尿検査から、多くの扁平上皮細胞と少数の円形上皮細胞が明らかになり、（尿中）白血球数は 25/uL（正常値：<10/uL）、（尿中）赤血球数は 5/uL（正常範囲：<5/uL）であることがわかった。卵巣嚢胞は 2008 年 12 月 10 日までに回復と判断され、同日被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、卵巣嚢胞（中等度）はベリムマブと関連なし、併存症（持続性のグラーフ卵胞）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、卵巣嚢胞との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01871
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	網脈絡膜症（中心性漿液性脈絡膜症 [CSC] の悪化）

被験者 PL007-014 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 35 歳白人女性。2008 年 5 月 20 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 8 月 5 日で、計 18 回投与された。病歴は報告されなかった。合併症は、ステロイドざ瘡、バセドウ病、高プロラクチン血症、癬痕（指先）、2008 年 5 月からの網脈絡膜症（両側）、共存する網膜癬痕で、過去に同様の過程の徴候があったかもしれないが、被験者は（今回の SAE まです）視力喪失に気付いておらず、過去の変化が側方に局在していたためと思われる。併用薬に、メチルプレドニゾロン、オメプラゾール、ビタミン E、アザチオプリン、フルオキセチン、ドキシサイクリン、アジスロマイシンが含まれていた。

2009 年 8 月 5 日、被験者は、ベリムマブの 18 回目の投与（最終投与）から数時間後、帰宅中に左眼の視力喪失を経験した。視力喪失が持続したため、被験者は 2009 年 8 月 6 日に眼科医を受診し、蛍光眼底観察法が提案された。2009 年 8 月 7 日、蛍光眼底観察法で両側性網脈絡膜症の徴候が認められ、左眼の方が大きかった。眼科医は、新しい疾患の発現ではなく慢性プロセスの進行で、以前のエピソードは無症候性であったと評価した。SLE のリスク因子、長期グルココルチコイド療法、新しい治療法の潜在的リスクのために、眼科医は 1 週間の床上安静、アセタゾラミドによる治療の開始、密接なモニタリングを推奨した。2009 年 9 月 25 日、再蛍光眼底観察法は、2009 年 8 月 7 日に行った以前の血管造影と比較して、疾患の画像が変化したことを示した。右眼など以前は非活動性であったスポットに漏出の特徴が見られ、中心性漿液性網膜症の原因となる煙突の煙のような画像が吸収されていた。右眼の漏出にもかかわらず、被験者は視力の問題を報告しなかった。全身性疾患と被験者に対する積極的な治療のために、特定の診断を下すのが難しかった。光干渉断層撮影（OCT）又はインドシアニングリーン（ICG）蛍光血管造影検査が提案された。2009 年 9 月 30 日、被験者は治験 504 日目の来院を行い、症状は継続していた。ベリムマブの投与は中断された。被験者の最終投与は 2009 年 8 月 5 日であった。レーザー療法は実施されなかった。被験者と最後に接触したのは 2009 年 11 月 25 日の最終来院で、本事象は回復（後遺症あり）していた（継続しているが状態は安定していた）。治験実施責任者は、網脈絡膜症はベリムマブと多分関連なし、併存症（既存の、だが無症候性の CSC）と併用薬（ステロイド）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、網脈絡膜症との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PL007-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01321
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脱水（嘔吐に起因する脱水）

被験者 PL007-016 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 38 歳白人女性。2008 年 5 月 27 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 10 月 14 日で、計 20 回投与された。病歴は、裂孔ヘルニア、椎間板障害、シェーグレン症候群、うつ病、尿失禁であった。合併症は、回転性めまいであった。併用薬に、カリウム、オメプラゾール、アレンドロン酸、アザチオプリン、カルシウム／コレカルシフェロール、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 6 月 11 日、ベリムマブの 2 回目の投与から 2 日後に、腹痛と嘔吐が発現した。被験者は脱水状態になり、入院した。臨床検査値に重大な変化はなく、Hb 12.2、Hct 36.2、RBC 4.18、WBC 3.6、血小板 198、尿素 21.5、クレアチニン 0.71、ナトリウム 141、カリウム 3.34、C-反応性蛋白 0.18、アミラーゼ 67.2、ビリルビン 0.68、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 17.4、アラニンアミノトランスフェラーゼ 11.0、甲状腺刺激ホルモン 1.150、グルコース 87.1 であった。被験者は電解質溶液（不特定）の静脈内投与、シサプリド、フェンピペリニウム／メタミゾール／ピトフェノン、マグネシウム、ピリドスチグミン、ベンラファキシンによる治療を受けた。2008 年 6 月 12 日の腹部超音波検査で、異常は認められなかった。本事象は 2008 年 6 月 12 日までに回復と判断され、同日被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、脱水（中等度）はベリムマブと関連があるかもしれないが、嘔吐が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PR002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01759
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	気管支炎（気管支攣縮性気管支炎）

被験者 PR002-004 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳白人女性。2007 年 12 月 7 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 4 月 24 日で、計 20 回投与された。病歴は、胆石症、胆嚢炎と胆嚢摘出術、帝王切開、女性不妊手術であった。合併症は、甲状腺機能低下症、胃炎、尿路感染、胃食道逆流性疾患であった。併用薬に、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、カルシウム、アレンドロン酸、prednisone、レボチロキシンが含まれていた。

2008 年 4 月 20 日、被験者は中等度の気管支炎と診断された。アジスロマイシンとグアイフェネシンで治療され、2008 年 4 月 30 日までに本事象は回復した。2009 年 5 月 1 日、被験者は再び中等度の気管支炎と診断された。2009 年 5 月 6 日、ベリムマブの 20 回目の投与（最終投与）から 12 日後に、発熱、悪寒、咽喉痛、咳嗽、頭痛、息切れが悪化した。2009 年 5 月 11 日、被験者は重度の気管支炎で入院した。それ以外の情報は未入手。2009 年 5 月 18 日、被験者は退院し、その時点で本事象は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、気管支炎（重度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、気管支炎との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01157
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（熱性疾患—病因不明）

被験者 US004-009 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 22 歳黒人女性。2007 年 12 月 7 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 9 月 23 日で、計 12 回投与された。2008 年 10 月 9 日、嚥下障害（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 を参照）の AE のためにベリムマブの投与が中止となった。病歴は、自己免疫性溶血性貧血、ヘパリン起因性血小板減少症、子宮頸部スミア異常と子宮頸部焼灼、うつ病であった。合併症は、チアノーゼ、胃食道逆流性疾患、脂肪肝、月経困難症、高血圧であった。併用薬に、アセトアミノフェン／パマブロム／ピリラミン、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／プロボキシフェン、アセトアミノフェン／コデイン、エソメプラゾール、葉酸、prednisone、メトトレキサートが含まれていた。

2008 年 4 月 21 日、ベリムマブの 6 回目の投与から 19 日後、副鼻腔圧迫感を伴う頭痛が発現した。翌日、鼻漏が見られた。2008 年 4 月 23 日に発熱し、2008 年 4 月 25 日までに体温が 38.9℃に上昇した。アジスロマイシンによる治療が開始された。2008 年 4 月 26 日、悪心と嘔吐が生じた。被験者は緊急治療室を受診し、入院した。入院時の主訴は間欠的な頭痛とそれに伴う副鼻腔うっ血であった。被験者は頭痛を 10 ポイント中 9 と評価した。体温 37.9℃、脈拍 89 bpm、血圧 120/82 mmHg であった。身体検査で心拍正常、リズムは規則正しいことがわかった。肺の聴診で雑音は認められなかった。臨床検査値は、WBC 3.8×10^3 、カリウム 3.3 mmol/L、ナトリウム 134 mmol/L、アルカリホスファターゼ 61 IU/L、AST 82 IU/L、ALT 62、ビリルビン 0.2 mg/dL であった。ヘモグロビンは 10.9 g/dL、Hct 33.3%、RBC 4.19×10^6 、血小板数 244×10^3 であった。尿検査の結果は正常範囲内であった。胸部 X 線フィルムは左横隔膜の中等度の上昇を示した。心臓は右に移動し、これは左横隔膜の先天性麻痺が原因だと考えられた。肺炎は認められなかった。頭部 CT スキャン（造影剤なし）で、重大な脳の異常はなく、両側の耳下腺に多くの小さな石灰化が認められた。2008 年 4 月 26 日に採取した血液培養は、5 日後に増殖を示さなかった。メチルプレドニゾロン、レボフロキサシン、メペリジン、プロメタジンによる治療が行われた。2008 年 4 月 27 日、再臨床検査値は、赤沈 69 mm/hr、カリウム 4.4 mmol/L、AST 74、ALT 55 であった。被験者は病因不明の発熱と診断され、発熱は 2008 年 4 月 27 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、発熱（重度）はベリムマブと多分関連なし、原因は不明との見解を示した。

別の機会に、被験者は滑膜炎と発熱の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 と HGS1006-SL-01524 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01468
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	滑膜炎（ループス再燃〔滑膜炎〕） 嚥下障害（嚥下困難）

2008 年 4 月 26 日、被験者 US004-009 は発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01157 を参照）のために入院した。それ以降追加された病状は、背部痛、頭痛、鼻出血、発熱、食欲低下、鼻咽頭炎、耳鳴、発疹、嚥下障害（治験中止に至った AE）であった。併用薬に、アセトアミノフェン／パマブロム／ピリラミン、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／プロボキシフェン、アセトアミノフェン／コデイン、エソメプラゾール、葉酸、prednisone、メトトレキサート、ヒドロキシジン、ケトコナゾール、メチルプレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 9 月 23 日、ベリムマブの 12 回目の投与日に、被験者は嚥下困難を訴えて治験実施施設を訪れた。治験責任医師は、被験者の症状は SLE 筋炎と関連していると考えた。被験者は発熱（38.3～38.9℃）と悪寒に伴う手首、指、足の疼痛増加も訴えた。筋力低下、特に下肢の筋力低下に気づいており、日常生活動作に支障があり、特に椅子から立ち上がるのが難しいと報告した。メチルプレドニゾロンの単回静脈内投与による治療を受けた。

2008 年 10 月 2 日までに、両手及び両足の疼痛症状は時間とともに悪化した。被験者は、MCP、IP、手首、膝関節に関節痛があると述べた。疼痛は 10 ポイント中 8 で、鈍痛で、アセトアミノフェン／コデインによって緩和されたと記述された。疼痛が時々股関節から腰部に広がり、時に嚥下と関連していると被験者は述べた。この間に被験者は食道造影図を受け、食道の蠕動低下を伴う食道運動不全（嚥下障害）が明らかになり、既知の自己免疫疾患と関連している可能性が高かった。小さな食道裂孔ヘルニアが認められ、早期食道炎を伴う逆流が疑われた。過度の胸焼け、過度の疲労、食欲低下も報告した。2008 年 10 月 9 日、重度の嚥下障害のためにベリムマブの投与が中止となった。

2008 年 10 月 9 日、被験者は関節痛、筋肉痛、発熱のために入院した。身体検査は、海綿状 PIP 示し、左手と比較して右手で顕著で、MCP 間にくぼみの平坦化が見られ、滑膜炎を示していた。臨床検査値は、グルコース 97 mg/dL、クロール 107 mEq/L、Hct 33、Hb 11.5、WBC $3.80 \times 10^3/\text{cmm}$ 、アルドラーゼ 10.1 U/L、AST 49 U/L、ALT 46 U/L、クレアチニンキナーゼ（CK）1456 U/L であった。胸部 X 線フィルムで急性疾患は見られなかった。2008 年 10 月 10 日の身体検査で、体温 37.7℃で、脈拍 82 bpm であった。触診で両側の手首と MCP に圧痛が認められた。関節滲出液、熱感、紅斑はなかった。近位筋力は、上肢は 5 中 4 であった。下肢の検査で、両側足首と MTP の触診で圧痛が認められた。関節滲出液はなかった。下肢の近位筋の筋力は 5 中 3 であった。遠位筋力は 5 中 4 であった。反射は、上肢は 2+、下肢は 1+で、緊張は正常であった。腹部は柔らかく、深部触診で左右下腹に圧痛が認められた。リウマチ専門医は、被験者の症状はループス多発性筋炎と一致し、被験者は強皮症の症状も

発現しているようだと考えた。被験者はメチルプレドニゾロンの静脈内投与によって治療された。その後3日間にわたって被験者の症状は改善した。2008年10月12日、手の滑膜炎は回復しているようであった。被験者は退院し、翌週中にリウマチ専門医を受診して経過を観察するよう指示された。メチルプレドニゾロンの静脈内投与は中止され、prednisoneの経口薬を処方された。退院時の診断は滑膜炎であった。滑膜炎は2008年10月12日までに回復と判断された。嚥下障害のためにベリムマブの投与は既に中止されていたため、滑膜炎と関連してベリムマブに対する処置はとられなかった。最終追跡調査来院時に嚥下障害は軽快であった。治験責任医師は、滑膜炎（中等度）はベリムマブと多分関連なし、被験者のSLEが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、嚥下障害（重度）はベリムマブと多分関連なしとの見解を示した。

別の機会に、被験者は発熱のSAEを2件経験し、これらの事象についてはそれぞれSAE報告番号HGS1006-SL-01157とHGS1006-SL-01524に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、滑膜炎及び嚥下障害との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01524
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（熱性疾患—病因不明）

被験者 US004-009 は別の機会に、発熱（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01157 を参照）と滑膜炎（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 を参照）のために入院した。それ以降に報告された病状はなかった。併用薬に、アセトアミノフェン／パマプロム／ピリラミン、アセトアミノフェン、ヒドロキシクロロキン、アセトアミノフェン／プロポキシフェン、アセトアミノフェン／コデイン、エソメプラゾール、葉酸、prednisone、メトトレキサート、ヒドロキシジン、ケトコナゾール、トラマドールが含まれていた。

2008 年 11 月 5 日、ベリムマブの 12 回目の投与から 43 日後に、被験者は、鼻、顎、前頭の疼痛を伴う発熱、倦怠感、前頭部痛を訴えて受診した。被験者は、これらの症状は咳嗽と咽頭痛から始まり、ルームメイトが最近呼吸器疾患にかかり発熱したと報告した。被験者は肘、手、肩、膝、腰部の疼痛も訴えた。被験者は急性熱性疾患の診断で入院した。入院時のバイタルサインは、体温 38.9°C、心拍数 115 bpm、血圧 104/53 mmHg、呼吸数 16 回/分であった。身体検査で特に異常は認められなかった。2008 年 11 月 5 日の臨床検査値は、WBC 3.4×10^3 と好中球 78.2%、Hb 11.7 g/dL、Hct 34.9 %、赤沈 37 mm/hr、ナトリウム 134 mmol/L、カリウム 3.7 mmol/L、AST 51 IU/L、プレアルブミン 15.0mg/dL であった。尿検査は、白血球 1+、ケトン 1+、及び細菌の存在を示した。迅速 Streptococcus A 検査は陰性であった。胸部 X 線フィルムは、左片側横隔膜の上昇を示し、これは慢性的なもので、急性肺疾患又は胸膜疾患は認められなかった。咽頭、尿、血液の培養は全て陰性であった。セフトリアキソンによる治療が開始された。2008 年 11 月 6 日、副鼻腔の CT スキャンで副鼻腔炎は認められなかった。被験者の体温は 36.7°C に低下した。関節痛は改善し、他の症状は見られなかった。2008 年 11 月 11 日の臨床検査で、WBC 2.8 と好中球 85.4%、Hb 10.6 g/dL、Hct 31.3% であった。2008 年 11 月 8 日、被験者は改善した状態で退院し、経口セフロキシムを 1 週間服用するよう指示された。

2008 年 11 月 11 日、退院から 3 日後、被験者は同じ持続的な症状を訴えて再び受診した。被験者は、通常のリウマチ再燃だと感じた述べ、全身性の関節痛と倦怠感を報告した。抗生物質の静脈内投与を継続し、さらに検査するために入院した。入院時、心拍数 115 bpm、血圧 104/53 mmHg、体温 38.9°C であった。急性の窮迫した症状はなかった。2008 年 11 月 11 日の臨床検査は、WBC 4.3×10^3 、Hb 10.8 g/dL、Hct 31.8 %、アルブミン 3.2 g/dL、アミラーゼ 134 U/L、AST 48 IU/L、プレアルブミン 17.0 mg/dL、D-ダイマー 2.17 ug/mLであることを示した。2008 年 11 月 11 日の胸部 X 線フィルムは、区間変化や急性の肺病態を示さなかった。尿培養と血液培養は全て陰性であった。2008 年 11 月 12 日、ESR は 1 mm/hr であった。胸部の CT 血管造影は、肺血栓塞栓症の証拠を示さなかった。食道の非特異的拡張、胃の膨満、右肺上葉のわずかな分枝様小結節形成、右肺底の円板状無気肺の疑いがあった。心エコー図は心内膜炎を示さなかった。ピペラシリン／タゾバクタムで治療を行った。さらに、

prednisone がメチルプレドニゾロンに切り替えられた。深部静脈血栓症の予防と胃腸の保護のために予防療法が実施された。ステロイド治療の増加に伴って、被験者の病状は改善した。2008 年 11 月 13 日、臨床検査で WBC 4.4×10^3 、好中球 92.1%、ESR 56 mm/hr であることがわかった。2008 年 11 月 14 日、被験者は退院し、最終診断は発熱であった。退院時の投薬は、prednisone の漸減及びアモキシシリン／クラブラン酸であった。2008 年 11 月 14 日までに、発熱は回復と判断された。AE（嚥下障害：SAE 報告番号 HGS1006-SL-01468 を参照）のためにベリムマブの投与は既に中止となっていたため、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、発熱（中等度）はベリムマブと多分関連なし、ウイルス症候群が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US004-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01784
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹（皮疹、全身性 SLE 関連）

被験者 US004-014 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 29 歳黒人女性。2008 年 4 月 7 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 5 月 4 日で、計 16 回投与された。2009 年 5 月 4 日、本 SAE のためにベリムマブの投与が中止となった。病歴は、リンパ節腫脹とリンパ節切除、胆石と胆嚢切除、女性不妊手術、肺炎、急性腎不全、肺高血圧症、精神病として発現した SLE であった。合併症は、狭心症、季節性アレルギー、肺高血圧症であった。併用薬に、ミコフェノール酸、アムロジピン、prednisone、ビタミン D、シクロベンザプリン、プロポキシフェン／アセトアミノフェンが含まれていた。

2009 年 5 月 11 日、ベリムマブの 16 回目の投与（最終投与）から 7 日後に、顔面、体幹、四肢に全身性皮疹が発現した。担当のリウマチ専門医に通知され、2009 年 5 月 18 日からトリムシノロンクリームの使用が開始された。治療にもかかわらず、皮疹は改善しなかった。2009 年 5 月 20 日、被験者はリウマチ専門医と皮膚科医を受診した。全身性エリテマトーデス性非うろこ状丘疹とプラークが認められた。被験者の左膝と左前腕背側で皮膚パンチ生検を実施し、異常角化ケラチノサイトを伴う液胞性真皮表皮接合部皮膚炎と表在性及び真皮中層血管周囲リンパ組織球性浸潤が明らかになった。これらの所見は亜急性皮膚エリテマトーデスの範囲の皮膚ループスと一致していた。体幹と四肢の皮疹に対してデキサメタゾン軟膏が開始され、顔面の皮疹に対しては詳細不明の軟膏が開始された¹。それ以外には現在使用している prednisone の用量が増量された。本治療後、皮疹は改善せず、被験者は 2009 年 5 月 28 日、皮膚科医を再受診した。直接免疫蛍光検査のために再皮膚パンチ生検を左手で実施した。これらの結果は、表皮とエクリン腺の基底膜に沿って存在する IgG 抗体に対する顆粒免疫反応性、基底膜に沿って存在する IgM 抗体に対する弱い線形免疫反応性を示し、IgA、C3、フィブリンに対する免疫反応性は確認されなかった。ローウェル症候群と一致する標的様病変が被験者にあると思われた。prednisone の用量が再増量された。2009 年 5 月 29 日、被験者は右足の激痛で目を覚まし、血塊を除外するために緊急治療室に回された。同日の後になって、被験者はループス再燃のために入院した。入院時の身体検査で、頭部、四肢、体幹の全身性斑状丘疹状皮疹が明らかになった。右腓腹に圧痛が認められ、ホーマンズ徴候は陰性であった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与が開始された。2009 年 5 月 30 日、両側下肢のドップラー超音波検査が実施され、深部静脈血栓症の証拠は見られなかった。胸部 X 線フィルムは、右肺底に最小の板状の無気肺を示した。臨床検査値は、Hb 10、Hct 34.7、WBC 数の減少、赤沈の上昇を示した。皮膚科を受診し、多形紅斑とループス増悪について評価し、治療薬と関連している可能性が高いと思われた。2009 年 5 月 31 日に、被験者はリウマチ専門医を受診した。皮膚検査は、ほとんどの病変の周縁部、特に顔面周囲に部位に特徴的なびまん性エリテマトーデス皮疹を示し、円板状エリテマトーデスと一致していた。ほとんどの病変、特に下肢と上腕の病変はエリテマトーデスであった。亜急性皮膚エリテマト

ーデスの形で、慢性組織障害の皮膚増悪が生じていると考えられた。リウマチ専門医は、prednisone の用量を増量し、ヒドロキシクロロキンに戻るよう推奨した。prednisone の用量がさらに増量された¹。被験者は薬物療法に反応し、症状が改善した。その後、2009 年 6 月 3 日に退院し、その時点で全身性エリテマトーデス皮疹は軽快であった。退院時の診断は全身性エリテマトーデス皮疹であった。退院時の投薬は prednisone とヒドロキシクロロキンであった。全身性エリテマトーデス皮疹のためにベリムマブの治療は中止された。被験者の 16 回目の投与（最終投与）は 2009 年 5 月 4 日であった。治験責任医師は、全身性エリテマトーデス皮疹（重度）はベリムマブと多分関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

2009 年 9 月 28 日に追加情報を入手し、医薬品安全性データベースに記録した。本情報は、活動性皮疹が回復したため全身性エリテマトーデス皮疹の事象は 2009 年 8 月 28 日に回復（後遺症あり）と判断されたが、色素はまだ正常に戻っていないことを示していた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、全身性エリテマトーデス皮疹との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00666
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	陰部帯状疱疹（肛門周囲単純ヘルペス 2 型）

被験者 US014-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 27 歳黒人女性。2007 年 3 月 13 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 7 月 30 日で、計 20 回投与された。病歴は肺炎であった。合併症は、シェーグレン症候群、末梢性感覚運動ニューロパチー、汗腺炎であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、セビメリン、エストロゲン／プロゲステロン、ナプロキセンが含まれていた。

2007 年 4 月 16 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 6 日後に、発熱、悪寒、排尿痛が生じ始めた。2007 年 4 月 19 日、被験者は緊急治療室を受診し、評価のために入院した。入院時に熱はなかった。身体検査で、関節痛、発疹、下唇の浅い潰瘍が認められた。婦人科の診察で、複数の圧痛のない肛門周囲潰瘍が明らかになった。臨床検査値は WBC 10.9 と赤沈 72 であった。尿検査は、やや濁った黄色の尿を示し、ケトン 80、比重 1.029、微量の血液、pH 6.0、蛋白 100、RBC（尿中）50、WBC（尿中）79、扁平上皮細胞はまれ、粘液性であった。グルコース、ビリルビン、硝酸塩は陰性であった。血液及び尿培養は増殖を示さなかった。2007 年 4 月 20 日の再臨床検査で WBC 9.15、抗 dsDNA 19.1、C3/C4 はそれぞれ 139 と 18.8 であった。単純ヘルペス培養のために陰部及び子宮頸部スワブを採取した。徴候や症状から SLE 再燃に続発した可能性が高いと思われたが、感染性の病因を除外することはできなかった。prednisone とアンピシリンの静脈内投与による治療を開始した。2007 年 4 月 21 日、被験者は退院した。2007 年 4 月 23 日、アモキシシリン／クラバン酸による治療を開始した。2007 年 4 月 25 日、陰部スワブの結果から、単純ヘルペス 2 型が明らかになった。同日までに陰部ヘルペスは回復と判断された。だが、被験者はアシクロビルによる治療を開始した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、陰部ヘルペス（中等度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は急性心筋梗塞、及び知覚低下と顎痛の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01141 と HGS1006-SL-01215 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、陰部帯状疱疹との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01141
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性心筋梗塞（非 ST 部分上昇型心筋梗塞）

被験者 US014-001 は、陰部帯状疱疹のために入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00666 を参照）。その時点以降に追加された病状は、口腔内潰瘍形成、SLE 関節炎、口腔カンジダ症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、セビメリン、エストロゲン／プロゲステロン、ナプロキセン、prednisone、アセトアミノフェン／コデインが含まれていた。

2008 年 4 月 21 日、ベリムマブの 16 回目の投与から 7 日後に、息切れを伴う胸痛が発現した。被験者は緊急治療室を受診し、評価のために入院した。2008 年 4 月 21 日の臨床検査は、トロポニン I 値 3.26 ng/mL、クレアチニンキナーゼ（CK）311 U/L、CK-MB 26.5 ng/mL であった。心電図は中隔誘導の非定型 Q 波、T 波逆転、前外側 T 波変化を伴う洞調律を示した。2008 年 4 月 21 日、被験者は左心カテーテル留置を受け、選択的冠血管造影、左室造影、大腿動脈血管造影が行われた。冠動脈解析は、下行前動脈の中左部が第一対角枝直後に 40%閉塞していることを示した。D1 口に 99%狭窄が認められ、左室駆出率は 45%で、中等度の前外側運動低下が見られた。同日、被験者は冠動脈形成術を受け、D1 口にステントを留置し、手技後に 0%の狭窄を示した。対角枝口の残留小バルーン剥離が認められた。2008 年 4 月 22 日の臨床検査は、トロポニン I 値 5.03 ng/mL、CK 247 U/L、CK-MB 17.6 ng/mL であった。セファゾリン、クロピドグレル、アスピリンによる治療が行われた。2008 年 4 月 22 日、被験者は退院し、主診断は非 ST 上昇型心筋梗塞であった。急性心筋梗塞は 2008 年 4 月 22 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、急性心筋梗塞（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は陰部帯状疱疹、及び知覚低下と顎痛の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-00666 と HGS1006-SL-01215 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性心筋梗塞との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US014-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01215
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	知覚低下（右腕しびれ感） 顎痛（顎痛）

被験者 US014-001 は、別の機会に陰部帯状疱疹（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00666 を参照）及び急性心筋梗塞（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01141 を参照）のために入院した。その時点以降に追加された病状は、膿尿であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、セビメリン、エストロゲン／プロゲステロン、ナプロキセン、prednisone、アセトアミノフェン／コデイン、アセチルサリチル酸、クロピドグレル¹、メトプロロールが含まれていた。

2008 年 5 月 21 日、ベリムマブの 17 回目の投与から 14 日後に、被験者は右腕のしびれ感、顎痛を訴えて、心血管系疾患集中治療室に入院した。心臓検査の結果は陰性であった。それ以外の情報は未入手。2008 年 5 月 22 日被験者は退院し、2008 年 5 月 24 日までに知覚低下及び顎痛は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、知覚低下（重度）と顎痛（重度）はベリムマブと多分関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、知覚低下及び顎痛との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01343
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	感染性皮脂腺嚢胞（左傍正中頭皮のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染性皮脂腺嚢胞）

被験者 US015-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 51 歳白人女性。2007 年 10 月 10 日、ベリムマブ 10.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 4 日で、計 18 回投与された。病歴は、中咽頭カンジダ症、上気道感染、尿路感染、術後深部静脈血栓症、骨壊死、肺臓炎、膝関節形成（右）、肩関節形成（両側）であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、2 型糖尿病、線維筋痛、骨粗鬆症、神経根障害、双極性障害、不眠症、喘息、肺動脈症、肺高血圧症、睡眠時無呼吸症候群、閉経後、高血圧、高脂血症¹、レイノー現象であった。併用薬に、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、総合ビタミン剤、ベラパミル、ビタミン B12、アセチルサリチル酸、カルシウム、リセドロン酸、エソメプラゾール、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、アルプラゾラム、インスリングルルギン、ジブラシドン、デュロキセチン、フェノフィブラート、プラバスタチン、prednisone、アセトアミノフェン／hydrocodone、ミコフェノール酸、プロクロルペラジンが含まれていた。

2008 年 7 月 26 日、ベリムマブの 12 回目の投与から 4 日後に、被験者は重度の頭痛のために目を覚ました。緊急治療室を受診するよう指示された。同日入院し、メチルプレドニゾロンの静脈内投与、モルヒネ、ヒドロモルフォンによる治療を受けた。頭部 CT スキャンは陰性であった。脳脊髄液（CSF）グラムスメアで、多形核球又は細菌は認められなかった。CSF 及び血液培養で、72 時間後に増殖は見られなかった。2008 年 7 月 26 日の臨床検査結果は、WBC $11.05 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲： $4.13 \sim 9.78 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）及び絶対好中球数 $7.84 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲： $1.81 \sim 6.82 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）であった¹。2008 年 7 月 28 日、頭部 MRI は、後方皮下組織の複合嚢腫塊を示した。その領域は赤く隆起しているように見え、腫脹し痛みを伴った。頭皮の感染性皮脂腺嚢胞と同定された。2008 年 7 月 30 日嚢胞をドレナージし、2008 年 7 月 31 日セファゾリンによる治療が開始された。嚢胞液のグラムスメアから多形核球 2+とグラム陽性双球菌 3+が明らかになった。嚢胞液の培養からメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*（MRSA）が増殖した。2008 年 8 月 5 日、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルを介してバンコマイシンの静脈内投与による治療が開始された。2008 年 7 月 31 日、胸部 CT スキャンを実施し、急性肺塞栓症は認められなかった。右肺基底部の無気肺が認められた。入院中に、難治性の胸焼けがあり、食道胃十二指腸内視鏡検査でびらん性逆流性疾患が認められたが、胃不全麻痺はなかった。プロトンポンプ阻害薬（詳細不明）¹とメトクロプラミドによる治療が開始された。入院の過程で、カリウム、バルプロ酸、ケトロラクト、インスリングルルギン、メトカルバモール、アセトアミノフェン／オキシコドン、CT スキャンの造影剤、フェンタニル、ガバペンチン、インスリンアスパルト、インスリン含有アスパルトプロタミン懸濁液／インスリンアスパルト、パントプラゾール、ヘパリン、prednisone、プレガバリン、トラマドールも投与された。入院中に頭痛は改善した。2008 年 8 月 1 日、臨床検

査の結果は、WBC $13.21 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb 8.3 g/dL（基準範囲：11.3～14.3 g/dL）、Hct 29.1%（基準範囲：34.5～45.6%）であった。2008 年 8 月 5 日、被験者は退院した。退院日までに、熱がなくなり、WBC は正常になった。2008 年 8 月 5 日までに、感染性皮脂腺嚢胞は回復と判断された。本事象のためにベリムマブの投与が中断され、次回投与は 2008 年 9 月 23 日であった。治験責任医師は、感染性皮脂腺嚢胞（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

別の機会に、被験者は健忘、めまい、頸静脈血栓症、側腹部痛、ブドウ球菌皮膚感染の SAE を経験し、これらの事象はそれぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01379、HGS1006-SL-01432、HGS1006-SL-01541 に詳述されている。

治験依頼者の見解：

感染性皮脂腺嚢胞は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01379
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	浮動性めまい（浮動性めまい） 健忘（記憶喪失） 頸静脈血栓症（PICC ライン留置後の左頸静脈内 深部静脈血栓症）

2008 年 7 月 26 日、被験者 US015-001 は感染性皮脂嚢腫のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343 参照）。その時点以降報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、ベラパミル、ビタミン B12、アセチルサリチル酸、カルシウム、リセドロン酸、エソメプラゾール、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、クロナゼパム、アルプラゾラム、インスリングラルギン、ziprasidone、デュロキシセチン、フェノフィブラート、プラバスタチン、prednisone、アセトアミノフェン／hydrocodone、hydromorphone、ミコフェノール酸、プロクロルペラジンカリウム、ketorolac、メトクロプラミド、フェンタニル、ガバペンチン、pantoprazole、ヘパリン、メトカルバモール、プレガバリン、モルヒネ、インスリンアスパルト、及びトラマドールが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目の投与から 19 日後の 2008 年 8 月 10 日、両側前頭野から後頭部に放散する頭痛が始まった。悪心又は嘔吐、発熱、悪寒、視覚変化は認められなかった。全身に脱力感を覚えたが、局所性筋力低下はなかった。2008 年 8 月 12 日、被験者は両側腋窩の発疹のため、緊急治療室を受診した。被験者は浮動性めまいを訴え、「何も覚えることができない」と述べた。その時点で頭痛はなかった。体温は 100～101° F であった。被験者は意識清明で、人及び場所に対する見当識は保たれていたが、時間に対する見当識に異常が認められた。被験者は質問に答え、自分自身のことを適切に表現することができた。最近の記憶は正常で、発語も正常であった。身体診察にて心調律は正常で、安静時に 112 bpm と頻脈が認められた。感覚検査及び運動検査は正常であった。被験者は観察のため入院した。臨床検査では、WBC $10.72 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、蛋白尿 3+、及びグルコース 154 mg/dL であった。その他のすべての診断的検査は正常又は陰性であった。心電図では、安静時に洞性頻脈が認められ、非特異的な ST 波及び T 波の異常が認められた。頭部 CT スキャンでは、軽度萎縮が認められ、また脳室周囲白質の低吸収域が認められ、これは年齢を考慮すると異常であった。圧排効果又は頭蓋内出血は認められなかった。2008 年 8 月 13 日のその他の検査では、Hb A1C 7.2、コレステロール 168 mg/dL、及びトリグリセリド 287 mg/dL であった。同日、静脈アクセスを確保するために、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテル（PICC）を留置した。

2008 年 8 月 15 日に、被験者は神経専門医に対し、しばらくの間「記憶が喪失していた」と話した。被験者は不機嫌になり、泣き出した。被験者は、非常に忘れっぽくて「頭がおかしくなっている」と述べた。検査では、被験者の直接記憶、回想、及び過去の記憶が不良であることが明らかとなった。5 分後に 3 つの物を思い出すことも、十分にできなかった。被験者はメンタルステート検査中、何回か泣き止まないことがあった。脳神経検査、感覚検査、

及び運動検査では異常は認められなかった。神経専門医は、被験者の記憶及び認知的な問題はおそらく被験者の SLE と薬剤の影響の組み合わせ（ベンゾジアゼピン及びアヘン剤等）が原因であると判定した。被験者は著明な萎縮が認められていたため、ドネペジルの投与が開始された。

2008 年 8 月 18 日、PICC ラインに続発して頸静脈血栓症が発現した。この診断は、上肢静脈デュプレックススキャンで確認された。被験者はエノキサパリン及びワルファリンの投与を受けた。左上肢の表在性血栓性静脈炎も認められ、局所治療が行われた。発疹は腋窩真菌性皮膚炎と診断され、ナイスタチンパウダーの局所塗布が行われた。2008 年 8 月 21 日に被験者は退院した。健忘及び浮動性めまいは 2008 年 8 月 21 までに回復とみなされ、頸静脈血栓症は 2008 年 10 月 28 日までに回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、健忘（中等度）及び浮動性めまい（中等度）はベリムマブと多分関連なく、これらは被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。また治験責任医師は、頸静脈血栓症（中等度）はベリムマブと多分関連なく、PICC 挿入と関連がある可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である感染性皮脂嚢腫、側腹部痛、及びブドウ球菌皮膚感染を発現した。これについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343、HGS1006-SL-01432、及び HGS1006-SL-01541 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、浮動性めまい、健忘、及び頸静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01432
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	側腹部痛（左側腹部痛）

これとは別に、被験者 US015-001 は感染性皮脂嚢腫（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343 参照）、及び健忘、浮動性めまい、並びに頸静脈血栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01379）のため入院した。その時点以降報告された疾患はなかった。被験者の併用薬には、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、ビタミン B12、リセドロン酸、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、クロナゼパム、ziprasidone、デュロキセチン、フェノフィブラート、アセトアミノフェン／hydrocodone、インスリンアスパルト、メトカルバモール、ミコフェノール酸、prednisone、プレガバリン、トラマドール、ガバペンチン、ナイスタチン、ブラバスタチン、ベラパミル、アルプラゾラム、カルシウム、エソメプラゾール、インスリングルルギン、ナテグリニド、オキシコドン、及びワルファリンが含まれていた。

ベリムマブの 12 回目の投与から 55 日後の 2008 年 9 月 15 日に、持続性の鋭い左側腹部痛、背部痛及び腹痛が始まった。悪心もあったが、嘔吐はなかった。2008 年 9 月 18 日に、被験者は主に腰部傍脊柱領域の疼痛で緊急治療室を受診した。被験者は、この疼痛は過去に腎臓結石で経験したものと似ていると説明した。血尿又は排尿困難はなかった。疼痛の臀部及び下肢への放散は否定した。被験者は、疼痛は時々「息をのむほどであった」と述べた。被験者はセフトリアキソンの投与を受け、左側腹部痛のため入院した。入院時、血圧 180/79 mmHg、脈拍 106 bpm、呼吸数 20 回/分、体温 99.5° F、及び酸素飽和度は室内空気にて 96% であった。身体診察にて、背部は運動時の疼痛及び触診での圧痛があっても曲げることができた。発疹のエビデンスは認められなかった。2008 年 9 月 18 日の臨床検査では、国際標準化比は 2.08 と範囲内で、WBC $11.41 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、絶対好中球数 $7.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、及び絶対リンパ球数 $3.50 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。尿検査では比重 1.036、中等度便潜血、蛋白 4+、微量の白血球、上皮細胞は中程度、WBC 30~50 で、細菌は認められなかった。尿培養では混合汚染物質が検出された。非造影腹部及び骨盤の非造影 CAT スキャンでは、腎結石症又は水腎症は認められず、膀胱は正常で、腹部又は骨盤の炎症性変化は認められなかった。2008 年 9 月 19 日、腎臓の超音波検査は正常であった。WBC 数、好中球数、及びリンパ球数は正常範囲内であった。尿検査では、比重 1.023、便潜血微量、蛋白 3+、及び WBC 4~10 であった。尿培養では菌は検出されなかった。被験者の疼痛管理グループと協議後、鎮痛薬は増量された。被験者の体調は良好であった。左側腹部痛は 2008 年 9 月 19 日までに回復し、被験者は安定した状態で退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、側腹部痛（重度）はベリムマブと多分関連なく、併存疾患（おそらく腎仙痛）が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である感染性皮膚嚢腫、また健忘、浮動性めまい、及び頸静脈血栓症、更にブドウ球菌皮膚感染を発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01343、HGS1006-SL-01379、HGS1006-SL-01541 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、側腹部痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US015-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01541
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ブドウ球菌皮膚感染 (右腋窩領域の皮膚の MRSA)

これとは別に、被験者 US015-001 は感染性皮膚嚢腫（報告番号 HGS1006-SL-01343 参照）、健忘、浮動性めまい、及び頸静脈血栓症（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01379）、及び側腹部痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01432 参照）のため入院した。その時点以降報告されたその他の疾患には、悪心、感染性皮膚炎、及び下痢が含まれていた。被験者の併用薬には、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、ビタミン B12、リセドロン酸、バルサルタン、ダルベポエチンアルファ、クロナゼパム、ziprasidone、デュロキセチン、フェノフィブラート、アセトアミノフェン／hydrocodone、インスリンアスパルト、ガバペンチン、メトカルバモール、ミコフェノール酸、prednisone、プレガバリン、トラマドール、プラバスタチン、ペラパミル、アルプラゾラム、カルシウム、エソメプラゾール、インスリングルルギン、ナテグリニド、オキシコドン、及びメトクロプラミドが含まれていた。

ベリムマブの 15 回目の投与翌日の 2008 年 11 月 11 日、両耳側頭痛、びまん性の体の痛み／筋肉痛、及び咽喉痛が発現した。被験者は症状をループスフレアと一致していると考えた。2008 年 11 月 12 日、prednisone の用量を 3 日間増量し、その後減量した。被験者の症状は持続し、改善はみられず、翌週悪化した。2008 年 11 月 17 日、被験者は治験実施施設に来院し、頭痛、頸部硬直、下痢、嚥下困難、及び体温 101° F 以上を訴えた。身体診察にて、MRSA の既往のため懸念される右腋窩病変が認められた。ベリムマブの 15 回目の投与から 7 日後の 2008 年 11 月 17 日に、被験者はさらなる治療のため入院した。入院時、体温は 98.2° F（過去 24 時間で最大 101.4° F）、脈拍 88 bpm（最大 144 bpm）、呼吸数 24 回/分、血圧 132/99 mmHg であった。毒性は認められず、急迫症状はなかった。入院時の身体診察にて、紅斑性、波動性、及び軽度の圧痛がある右腋窩病変 1 ヲ所が認められた。その他に 2 ヲ所、これより小さな病変が右腋窩の更に上のほうに認められた。口内には白色のプラークが認められ、カンジダ症の可能性と一致していた。臨床検査では、グルコース 255 mg/dL、RBC $5.57 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 11.1 g/dL、Hct 36.5%、WBC 数 $11.59 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、分葉核好中球率 71%、及び絶対好中球数 $8.21 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。血液生化学検査の結果は正常範囲内であったが、アラニンアミノトランスフェラーゼは 81 μL であった。尿検査では、少量の便潜血が認められ、尿中ブドウ糖 100 mg/dL、及び蛋白 $\geq 1000 \text{ mg/dL}$ (4+) であった。尿培養では汚染物質が検出され、血液培養では菌は検出されなかった。頭部 CT スキャンでは急性の異常は認められなかった。胸部 X 線検査では肺の異常は認められなかった。2008 年 11 月 18 日、右腋窩膿瘍は手術により排液され、排液の培養では MRSA 陽性であった。被験者はバンコマイシンの静脈内投与後、ドキシサイクリンの経口投与を受けた。被験者は入院中に改善が認められた。2008 年 11 月 21 日、被験者は熱はなく、症状は否定した。被験者は過去 2 日間下痢はなかったと報告したが、クロストリジウム・ディフィシレトキシン便検査の結果は陽性

であったため、治療レジメンにメトロニダゾール経口投与が追加された。2008 年 11 月 21 日に被験者は自宅に退院した。ブドウ球菌皮膚感染は 2008 年 11 月 28 日に回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師ブドウ球菌皮膚感染（中等度）はベリムマブと多分関連ありと判断した。

治験依頼者の見解：

ブドウ球菌皮膚感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US015-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01690
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	インフルエンザ（インフルエンザ A） 肺炎（両側多小葉性肺炎）

被験者 US015-004 は 26 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 6 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 11 月 2 日に最終投与を受け、計 18 回投与を受けた。被験者の病歴には、胃潰瘍、肺炎、関節脱臼（肩）、習慣流産（流産 2 回）、複数回の妊娠（3 回）、胸膜炎、心膜切除、及び高血圧が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、薬物不耐性（セレコキシブ及びナプロキセン）、食欲不振、線維筋痛、健忘、片頭痛、不安、うつ病、気分動揺、及びパニック発作が含まれていた。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、ロラゼパム、propoxyphene／アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、マルチビタミン、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 11 回目の投与から 13 日後の 2009 年 3 月 4 日、悪心、嘔吐、腹痛、発熱、及び全身性筋肉痛が発現した。2009 年 3 月 6 日に被験者は緊急治療室（ER）を受診した。迅速インフルエンザ A 及び B 検査は陰性であった。しかし、鼻咽頭標本を 7 種類の呼吸器系ウイルスに対するウイルス培養に提出した。被験者は必要に応じてオンダンセトロン（オンス）の投与を受け、ER から退院した。2009 年 3 月 8 日、被験者はウイルス培養の結果が陽性であり、インフルエンザ A が分離されたとの知らせを受けた。発症から 4～5 日経過していたため、特に治療は開始されなかった。被験者は体調が良好で、インフルエンザは 2009 年 3 月 9 日に回復とみなされた。

2009 年 3 月 10 日に、被験者は再び体調が悪くなった。2009 年 3 月 13 日に被験者は 4 ポンドの体重減少、胸痛、咳嗽、労作時の息切れ、悪寒を伴う発熱、鼻汁、咽喉痛、及び悪心を伴って治験責任医師の施設を受診した。胸痛は放散性ではなく、非関連性であり、咳嗽時に認められた。熱は高く、101～102° F であった。咳嗽には黄緑色の痰が伴っており、喀血はなかった。悪心のため、被験者は経口摂取が著しく減少し、過去数日間ステロイドを服用することができなかった。被験者は再び ER に戻された。ER でのバイタルサインは、体温は 101.9° F と高く、脈拍 82～112 bpm、呼吸数 18～24 回/分、血圧 114/57～142/59 mmHg、及び酸素飽和度は室内空気（21%）で 98%～100% であった。被験者は疼痛を 10 中 8 と評価した。身体視察にて、肺野全体に渡り、ギー音及び喘鳴が認められたが、急性呼吸窮迫症候群は認められなかった。被験者は ER にてセフトリアキソンの静脈内投与及びアジスロマイシンの投与を受け、その後更に評価及び治療を行うために入院した。臨床検査では、白血球 19.39 であった。基礎的な生化学検査は正常範囲内であった。胸部 X 線検査では、右肺底に小さい斑状浸潤が認められた。胸部及び胸郭の CT スキャンでは、肺塞栓症のエビデンスは認められなかった。しかし、分岐状影も伴う多小葉性浸潤影が認められ、多小葉性肺炎及び反応性肺門リンパ節腫脹と一致していた。多小葉性肺炎は、インフルエンザ A に併発した細菌性肺炎である可能性が高かった。併発した肺炎は通常はブドウ球菌性であるため、被験者はバ

ンコマイシンの静脈内投与、レボフロキサシン、輸液、オンダンセトロン、及びアセトアミノフェンの投与を開始した。喀痰グラム染色では、多糖類又は細菌は検出されず、喀痰培養では、4種類以上の混合気道細菌叢が検出された。血液培養では菌は検出されなかった。被験者は治療に良好に反応し、迅速に解熱した。

2009年3月15日、腹部MRI検査で、左肺底側方及び視覚化された右中葉に浸潤影が認められた。更に、動脈相の造影後の高信号を呈する複数の病変が肝臓全体に散在しており、有意なT2信号異常は伴っていなかった。被験者は入院中、血行動態的に安定しており、経口摂取は改善した。2009年3月16日に、被験者は経口抗菌薬の処方を受けて自宅へ退院となった。肺炎は2009年3月23日までに回復とみなされた。ベリムマブはインフルエンザのため中断された。次の投与は2009年4月17日であった。治験責任医師は、インフルエンザ（中等度）及び肺炎（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないと判断したが、これらは、prednisone 及びヒドロキシクロロキンが原因である可能性が最も高かった。

治験依頼者の見解：

インフルエンザ及び肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	US017-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01368
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 US017-005 は 44 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 3 月 26 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 12 月 2 日に最終投与を受け、計 11 回投与を受けた。2009 年 1 月 20 日に有効性欠如のためベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には、四肢痛、脳血管発作、及び子宮内膜アブレーションが含まれていた。被験者の継続中の疾患には、僧帽弁逸脱、胃食道逆流性疾患、慢性副鼻腔炎、口腔ヘルペス、高脂血症、線維筋痛、脳ニューロパチー、大発作型痙攣、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、振戦、うつ病、喘息、閉経後、及び深部静脈血栓症（両側下肢）が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、カルシウム／ビタミン D、メロキシカム、カリウム、ビタミン D、ワルファリン、アセトアミノフェン／hydrocodone、ドンペリドン、デュロキセチン、midrin、ミコフェノール酸、バルプロ酸、ゾニサミド、albuterol、almotriptan、フルチカゾン、グルコサミン、Juice Plus（栄養補助食品）、チザニジン、トラゾドン、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 6 回目の投与から 22 日後の 2008 年 8 月 1 日に、被験者は発熱及び湿性咳嗽で眼が覚めた。被験者は喀血しており、全身の痛みがあった。被験者は主治医を受診し、同日入院となった。2008 年 8 月 1 日、胸部 X 線検査では気胸陰性で、下肢の超音波検査では深部静脈血栓症のエビデンスは認められず、肺換気／血流スキャンでは肺塞栓陰性であった。ECG では洞性頻脈及び非特異的な ST-T 波の変化が認められた。臨床検査結果は、C 反応性蛋白が 3.3 mg/dL（正常範囲＜1.0 mg/dL）であった。血液培養では 4 日後に菌は検出されなかった。ミコフェノール酸の投与は中止され、レボフロキサシンの投与が開始された。2008 年 8 月 4 日、深部静脈血栓症の予防としてヘパリンの投与が開始された。肺生検を伴う気管支鏡検査は陰性であった。胸部 X 線検査では、右肺正中部の浸潤が認められ、大葉間裂に隣接しており、これまでの 1 日 1 回行った X 線検査より顕著であった。左肺は清澄であった。被験者は肺炎と診断された。2008 年 8 月 5 日、prednisone が増量された。2008 年 8 月 6 日の臨床検査結果は、WBC 8.5、好中球 67.3%、Hb 10.9 g/dL、プロトロンビン時間 13.4（正常範囲：11.9～15.0 秒）、国際標準化比 1.08（正常範囲：2.00～3.00）であった。セフロキシム及びエノキサパリンを投薬レジメンに追加し、ワルファリンの投与量を調整した。2008 年 8 月 6 日、被験者は肺炎ワクチンの接種を受けた。2008 年 8 月 6 日に被験者は退院し、肺炎はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、肺炎（中等度）はベリムマブと多分関連なく、細菌感染が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は、重篤な有害事象である深部静脈血栓症が発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01883 で詳細に説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US017-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01883
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症（右大腿静脈：深部静脈血栓症）

被験者 US017-005 は 2008 年 8 月 1 日に肺炎のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01368 参照）。その時点以降報告されたその他の疾患には、発疹及び皮膚潰瘍が含まれていた。被験者の併用薬には、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、カルシウム／ビタミン D、メロキシカム、カリウム、ビタミン D、ワルファリン、hydrocodone／アセトアミノフェン、ドンペリドン、デュロキセチン、isometheptene／dichloralphenazone／アセトアミノフェン、バルプロ酸、ゾニサミド、albuterol、almotriptan、フルチカゾン／サルメテロール、グルコサミン、Juice Plus（栄養補助食品）、チザニジン、トラゾドン、及び prednisone が含まれていた。被験者の国際標準化比（INR）は、3～4 で管理されているとのことであった。

2008 年 11 月 6 日、右下肢痛及び潰瘍が発現した。2008 年 12 月 8 日に、三相骨スキャンにて、足首及び下肢の潰瘍と一致する骨髓炎のエビデンスは認められなかった。2008 年 12 月 22 日、右下肢の皮膚のパンチ生検が行われた。非侵襲的な動脈血流検査の結果は正常であった。ベリムマブの 11 回目の投与から 26 日後の 2008 年 12 月 28 日、両側下肢の腫脹が発現した。

2008 年 12 月 30 日に、被験者は両側下肢の腫脹及び右下肢痛を訴えて治験実施施設に来院し、被験者は下肢痛を 10 中 4～5 と評価した。右下肢のデュプレックス静脈超音波検査にて、右近位浅大腿静脈の急性血栓が認められた。被験者はその時点で入院となった。血液学的検査の結果から、被験者はある種のワルファリン阻害を呈しているということが示された。ワルファリンの投与は中止された。臨床検査結果では、aPTT-LA は 84.6 秒、希釈ラッセル蛇毒時間（dRVVT）は 62.6 秒、PTT-LA Mix は 42.2 秒、PTT-LA Incub Mix は 66.7 秒、六方相リン脂質は 13.0 秒、dRVVT Mix 40.0 秒であった。これらの結果はループスアンチコアグラントの存在と一致していた。全血算は WBC 9000/ μ L で顆粒球 85.1%、Hb 10.7 g/dL、及び血小板数 315,000/ μ L であった。血液生化学検査の結果は特に異常はなかった。抗核抗体は 1:320（均質型及び斑紋型）、抗 dsDNA 抗体は 216 IU/mL、赤血球沈降速度 30.0 mm/hr、C 反応性蛋白 40.6 mg/L、補体 C3 129 mg/dL、補体 C4 26 mg/dL、リボ核タンパク質抗体 105 AU/mL、抗スミス抗体 297 AU/mL、抗 SS-A 抗体 128 AU/mL、抗 SS-B 抗体 21 AU/mL、及び抗 Scl-70 抗体 35 AU/mL であった。被験者は短期間ヘパリンの静脈内投与を受け、その後長期間エノキサパリン療法を受けた。2008 年 12 月 31 日、皮膚生検の病理報告（2008 年 12 月 22 日実施）では、慢性潰瘍に隣接して回復変化が認められた。これは壊疽性膿皮症に対して特異的ではなく、血管炎のエビデンスは認められなかった。被験者はレボフロキサシン、クリンダマイシン、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸、及びフロセミドの投与を開始した。2009 年 1 月 2 日に被験者は prednisone 離脱の指示を受けて退院した。深部静脈血栓症はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任

医師は、深部静脈血栓症（重度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US018-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01575
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	失神（失神）

被験者 US018-003 は 67 歳白人男性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 5 月 21 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 10 月 7 日に最終投与を受け、計 20 回投与を受けた。被験者の病歴には、動悸、アレルギー性結膜炎、乾燥症候群、腸憩室、胃炎、痔核、アルコール性肝炎、虫垂炎及び虫垂切除、蜂巣炎、副鼻腔炎、扁桃炎及び扁桃摘出、手の骨折、靱帯捻挫、肉離れ、滑液包炎、筋骨格系胸痛、肩回旋筋腱板症候群、带状疱疹後神経痛、譫妄、うつ病、精神状態変化、精神病性障害、自殺企図、胸膜炎、胸膜炎、禁酒、及び痔核手術が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、正色素性正球性貧血、網膜症、バレット食道炎、胃食道逆流性疾患、带状疱疹、高脂血症、外骨腫、変形性関節症、足底筋膜炎、変形性脊椎症、末梢性感覚ニューロパチー、薬物乱用（鎮痛のための麻薬）、不眠症、腎不全、勃起不全、肺肉芽腫、拘束性肺疾患、脱毛症、タバコ使用者（1 箱/日¹）、及び高血圧が含まれていた。報告によれば、被験者は 2006 年 12 月 20 日に、以下に示すのと類似した症状で入院したとのことであった。被験者の併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アムロジピン、アテノロール、エソメプラゾール、イブプロフェン、シンバスタチン、prednisone、プレガバリン、ゾルピデム、及びオキシコドン／アセトアミノフェンが含まれていた。

ベリムマブの 8 回目の投与から 13 日後の 2008 年 11 月 17 日、被験者は意識を失った（失神）後の精神状態の変性を訴えて緊急治療室を受診した。失神した際、被験者は転んで、ベンの上に転倒し、頭部の外傷／負傷に至った。被験者は一人暮らしであり、その出来事について何も覚えていなかった。被験者は表出性失語症も有していた。被験者は精神状態の変性及び不明瞭発語のため、同日入院となった。入院時、被験者は意識清明で、見当識が保たれていた。被験者は頭痛、霧視又は複視は否定した。血圧 161/76 mmHg、脈拍 64 bpm、及び体温 96.4° F であった。瞳孔は左右同じで円形であり、光に反応した。身体診察にて、脳神経及び小脳機能は正常であった。被験者は表出性失語症を有していた。臨床検査では著明な異常は認められなかったが、クレアチンキナーゼ（CK）値が 520 U/L と上昇していた（正常範囲：55～170 U/L）。トロポニン及び CKMB 値は正常範囲内であった。尿検査では異常は認められなかった。胸部 X 線検査では軽度うっ血性心不全が認められた。頭部の非造影 CT スキャンでは、左後部頭頂の高い位置の帽状腱膜下血腫が認められ、大きさは最も肥厚した部分で 12 mm であり、最近の負傷の既往と関連している可能性が高かった。急性の頭蓋内異常は認められなかった。硬膜下血腫の存在は、被験者の症状を説明するには十分ではなかった。頰動脈デュプレックスドプラ超音波検査では、血行動態的に重要な頰動脈狭窄のエビデンスは認められなかった。治療の情報は入手できなかった。被験者は著しく改善し、失神は 2008 年 11 月 17 日までに回復とみなされた。2008 年 11 月 18 日の臨床検査では CK は低下していた（370 U/L）。2008 年 11 月 18 日に被験者は退院した。ベリムマブに関する

措置は講じられなかった。治験責任医師は、失神（軽度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、失神と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01463
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

被験者 US019-008 は 42 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 8 月 19 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2008 年 9 月 19 日に最終投与を受け、計 3 回投与を受けた。2008 年 10 月 10 日に、有効性欠如のため、ベリムマブの投与は中止された。被験者の病歴には、霧視、腹痛、歯状態不良、蜂巣炎、皮膚真菌感染、腎周囲膿瘍、肺炎、腎盂腎炎、異常体重減少、子宮平滑筋腫、注意力障害、記憶障害、第 7 脳神経麻痺、うつ病、乳房嚢胞、性交困難、卵巣嚢腫、子宮肥大、子宮位置異常、及び女性不妊手術が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、便秘、胃食道逆流性疾患、食道運動障害、無力症、泌尿生殖器トリコモナス症、食欲減退、胸郭変形、関節拘縮、混合性結合組織病、足底筋膜炎、多発性関節炎、子宮平滑筋腫、構語障害、及び間質性肺疾患が含まれていた。被験者の併用薬には、マルチビタミン、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、イブプロフェン、ラニチジン、albuterol、ヒドロコルチゾン、ニフェジピン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アテノロール、アザチオプリン、及び prednisone が含まれていた。

ベリムマブの 3 回目の投与から 14 日後の 2008 年 10 月 3 日に発熱が発現した。2008 年 10 月 5 日に、熱は 104° F と高くなり、悪寒が発現した。被験者は緊急治療室を受診した。そこで、両側下肢痛も訴えたが、咳嗽、息切れ、排尿困難、排尿頻度の増加は否定した。被験者は前月体重が 10 ポンド減少したと報告した。2008 年 10 月 5 日の臨床検査では、WBC 710/mcL（正常範囲：4000～8500/mcL）、Hb 9.4 g/dL（正常範囲：11.5～15.5 g/dL）、Hct 27.2%（正常範囲：35～45%）、血小板 197 k/mcL（正常範囲：140～440 k/mcL）、及び絶対リンパ球数 379/mcL（正常範囲：480～4460/mcL）であった。身体診察にて、足首から膝にかけて軽度の紅斑を伴う右下肢浮腫が認められた。2008 年 10 月 6 日に、被験者は右下肢の深部静脈血栓症の懸念で入院し、ヘパリンの静脈内投与が開始された。バイタルサインは、体温 35.9° C 及び血圧 110/50 mmHg であった。2008 年 10 月 6 日の臨床検査では WBC 3050/mcL、Hb 8.6 g/dL、Hct 25.0%、血小板 159 k/mcL、及び絶対リンパ球数 274/mcL であった。尿検査では蛋白 1+、ウロビリノーゲン 1+、及び白血球エステラーゼ正常であった。血液培養は陰性、及び尿培養は大腸菌 >100,000 CFU/mL で陽性であった。被験者はレボフロキサシンの投与を受けた。両側下肢ドプラ超音波検査陰性で、深部静脈血栓症は除外され、ヘパリンの投与は中止された。右足首の X 線検査も陰性であった。2008 年 10 月 7 日、胸部 X 線検査では両肺底部に縞模様の線状陰影が認められたが、肺炎は陰性であった。2008 年 10 月 8 日、臨床検査は、WBC 3190/mcL、Hb 8.3 g/dL、Hct 23.7%、血小板 124 k/mcL、及び絶対リンパ球数 351/mcL であった。2008 年 10 月 8 日に被験者は退院した。尿路感染はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、尿路感染（中等度）はベリムマブと多分関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である発熱、急性呼吸窮迫症候群、播種性サイトメガロウイルス感染、SLE 関節炎、好中球減少症、肺動脈性肺高血圧症、血小板減少症、リンパ球減少症、ブドウ球菌性菌血症、及び貧血が発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01473 で詳しく説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US019-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01473
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱 [ループスフレア]） 急性呼吸窮迫症候群（挿管を要する急性呼吸窮迫症候群） 播種性サイトメガロウイルス感染（播種性サイトメガロウイルス感染 [CMV] 感染） SLE 関節炎（重度関節炎ーループスフレア） 好中球減少症（好中球減少症ーループスフレア） 肺動脈性肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症） 血小板減少症（血小板減少症ーループスフレア） リンパ球減少症（リンパ球減少症ーループスフレア） ブドウ球菌性菌血症（メシチリン耐性黄色ブドウ球菌菌血症） 貧血（貧血の悪化） 食道カンジダ症（びらん性カンジダ性食道炎）

被験者 US019-008 は 2008 年 10 月 3 日に、尿路感染のため入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01463 参照）。その時点以降報告されたその他の疾患はなかった。被験者の併用薬には、マルチビタミン、アセチルサリチル酸、アレンドロン酸、イブプロフェン、ラニチジン、albuterol、ヒドロコルチゾン、ニフェジピン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アテノロール、アザチオプリン、prednisone、及びレボフロキサシンが含まれていた。

尿路感染による入院から退院して 2 日後、及びベリムマブの 3 回目の投与から 21 日後の 2008 年 10 月 10 日に、被験者は脱力及び関節痛を伴う発熱のため、緊急治療室（ER）に搬送された。併発していた徴候及び症状には、重度の右かかと痛、腫脹を伴う両側膝の重度の疼痛、上肢及び下肢の重度関節痛、重度の筋肉痛、頭痛、咽喉痛、乾性咳嗽、労作時の息切れ、時折悪心及び嘔吐を伴う漠然とした腹痛／腹部不快感、食欲喪失、進行性の脱力及び欲求不満が含まれていた。被験者は 103° F と高熱で、嗜眠状態となり、最終的には感覚が鈍くなった。緊急治療室での当初のバイタルサインは、体温 103.1° F、血圧（BP）116/77 mmHg、脈拍 140 bpm、呼吸数 18 回/分、及び酸素飽和度は室内空気 98%であった。身体診察にて、皮膚ループス性蒼白、緊張度低下が認められ、粘膜病変は認められず、心調律は正常で軟性収縮期雑音を伴っており、喘鳴、摩擦音、又は陥没呼吸を伴わない両肺底部のクラックル音及びギー音、骨及び関節の圧痛、複数の関節での微量～少量の滲出液が認められ、関節は熱を帯びた軟部組織で覆われていた。様々な運動検査時に複数の関節に疼痛が認められた。静脈内輸液及びアセトアミノフェンの投与が開始された。被験者の体温は 98.4° F まで低下し、それまでより意識清明となった。被験者の収縮期 BP も 90 台に低下した。臨床検査では、WBC 1.9、Hb 8.5、Hct 25.1、血小板数 70,000、好中球数 1026、絶対リンパ球数 0.8、分葉核好中球 50、桿状核好中球 4、リンパ球 43、単球 2、好酸球 1、赤血球沈降速度（ESR）120、C 反応性蛋白（CRP）18.7、乳酸 1.6、血中尿素窒素（BUN）22、クレアチニン 1.0、グルコース 123、二酸化炭素（CO2）25、アルブミン 3.4、及び総蛋白質 8.2

であった。尿検査では蛋白 1+であったが、その他は陰性であった。迅速ストレプトマイシン検査は陰性で、尿培養及び血液培養は陰性であった。心電図では、R 波増高不良を伴う洞性頻脈が認められ、急性傷害パターン、急性心筋梗塞、又は急性心膜炎のエビデンスは認められなかった。心エコー検査で心内膜炎は除外され、肺高血圧症のエビデンスは認められなかった。胸部 X 線検査では、肺気量が低く、両側の無気肺又は浸潤を伴っていた。腹部超音波検査は陰性であった。ドプラ検査では深部静脈血栓症陰性であった。被験者は、敗血症、及び汎血球減少症を伴う急性発熱性疾患、肺炎を除外するための浸潤と両側肺底部の無気肺の鑑別、ループスフレアに続発した重度関節痛、及び心内膜炎の可能性の印象及び診断の可能性で入院した。リウマチ専門医にコンサルトし、「混合性結合組織病ではなく強皮症及び／又はクレスト症候群を伴う重複症候群」、指趾梗塞を伴う重度レイノー現象、肺線維症、及び全身性エリテマトーデスと重複する筋炎様症候群の診断が追加された。治験責任医師は、被験者が病院に搬送された最初の症状はループスフレアに起因するとした。その他の治療には、hydromorphone、オンダンセトロン、ファモチジン、モルヒネ、ピペラシリン／タゾバクタム静脈内投与、バンコマイシン、メチルプレドニゾロン、及び皮膚ループスに対する局所クリームが含まれていた。

被験者の BP が低下し、被験者は集中治療室 (ICU) に転床した。被験者の低血圧は昇圧剤投与後に改善した。2008 年 10 月 11 日に、被験者は BP が 97/56 mmHg と依然としてやや低血圧で、努力性呼吸が認められた。胸部 X 線検査では、肺水腫及び両側の肺水を伴う両肺の浸潤の増加が認められた。被験者の体温は 105° F に上昇した。被験者の貧血、好中球減少症、及び血小板減少症は悪化した。臨床検査では、WBC 0.6、Hb 4.9、Hct 20.7、血小板数 22,000、絶対リンパ球数 0.2、及び ESR 185 であった。血液専門医は、汎血球減少症はアザチオプリン療法に続発した可能性が最も高いと評価したが、被験者はループスフレアとも診断され、これも汎血球減少症の原因であるとみなされた。アザチオプリンの投与は中止された。被験者は広域抗生物質、静脈内輸液、及びコルチコステロイドのサポートを含む好中球減少性敗血症レジメンによる治療を受けたが、感染源はまだ特定されなかった。2008 年 10 月 10 日の血液培養は陰性で、3 日後もやはり陰性であった。血液及び血小板の輸血が末梢から中心静脈まで挿入したカテーテル (PICC) を介して行われた。フィルグラスチムの投与も開始された。

2008 年 10 月 12 日に、被験者の血圧はかなり改善し、昇圧剤の投与は中止された。被験者の好中球減少症は改善し、血小板数は安定していた。しかし、さらなる呼吸窮迫が認められた。胸部 X 線検査では、肺水腫及び新たな両側胸水が認められた。積極的な利尿が行われた。その後数日間で、被験者は肺高血圧症を発現していることが疑われた (ドプラ心エコー検査で確認された)。2008 年 10 月 16 日、被験者の肺動脈圧はドプラ心エコー検査で 38 と推定された。胸部 X 線検査では、抗菌薬及びフロセミドの投与でやや清澄であったが、どの程度感染／炎症又は肺水腫に関連しているかは明らかではなかった。2008 年 10 月 18 日、臨床検査では、WBC 2.4、リンパ球 0.2、Hb 9.7、Hct 28.4、及び血小板数 16,000 であった。活動性感染症を示唆するエビデンスがないため、抗菌薬の投与は中止された。被験者の

肺高血圧症は、血液量正常であるにもかかわらず、継続しており、肺高血圧症は 2008 年 10 月 20 日に開始したシルデナフィルで内科的に管理された。治験責任医師は、肺動脈性肺高血圧症は間質性肺疾患（ILD）の既往と併せ、被験者の長年に渡る混合性結合組織病

（MCTD）の進行が原因であると考えた。入院から約 10 日後の 2008 年 10 月 20 日に、疼痛、発赤、及び両眼の視力低下が発現した。被験者は両側の虹彩炎／角膜炎と診断され、プレドニゾロン点眼薬の投与を受けた。入院中、被験者は抗菌剤レジメンにもかかわらず、発熱が継続していた。下痢も発現した。複数回行った血液培養は陰性であった。クロストリジウム・ディフィシレトキシン検査は陰性で、下痢は抗菌薬が原因とされた。2008 年 10 月 26 日、尿培養にてカンジダ菌が $>100,000$ であった。2008 年 10 月 27 日、被験者は嚥下困難を訴えた。バリウム嚥下検査では、広汎なびらん性食道炎が認められ、これはカンジダによる真菌感染と一致すると考えられた。食道カンジダ症は重度とみなされた。鷺口瘡も認められた。フルコナゾールの静脈内投与も開始された。ステロイド誘発性高血糖も認められ、インスリンが投与された。

2008 年 10 月 29 日、胸部 X 線検査で両肺底部の、主に斑状浸潤のわずかな悪化が認められた。2008 年 10 月 30 日の夜に、呼吸困難が増加し、最終的に低酸素性呼吸不全のため、呼吸補助を伴う経口挿管が必要となった。再度行われた胸部 X 線検査にて、2 日前から著明に進行した両側の高密度肺胞浸潤が認められた。被験者の WBC は 25.3 と著明に増加した。被験者は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）及び院内肺炎（HAP）と診断された。治療には、イミペネム／シラスタチン及びバンコマイシンが含まれた。経腸栄養法も開始された。2008 年 11 月 1 日、臨床検査にて、Hb が 6.7 に低下し、Hct は 19% であった。WBC 数は 7.1 であった。被験者は免疫補助及び汎血球減少症のため、免疫グロブリンの静脈内投与を受けた。赤血球輸血も行われた。2008 年 11 月 6 日、被験者は抜管された。2008 年 11 月 7 日の気管支鏡培養はサイトメガロウイルス（CMV）陽性であった。血液検体も CMV 陽性で、数値は 1896 であった（正常値 <200 ）。HAP の診断は、サイトメガロウイルス性肺臓炎に変更され、食道炎及び角膜炎も CMV が原因であると考えられた。被験者は播種性 CMV 感染を有していたため、ガンシクロビル（注）の静脈内投与が開始された。治療により、被験者の状態は改善し始めた。被験者は体調が良好であった。2008 年 11 月 11 日、肺動脈性肺高血圧症は回復とみなされた。その翌月、呼吸不全が再発し、長期間の人工換気を伴う再挿管が必要となって、著しい改善はみられなかった。

2008 年 11 月 25 日、食道カンジダ症（重度）は回復とみなされ、2008 年 12 月 10 日、播種性 CMV 感染は回復とみなされ、被験者は内科的管理の継続及び人工呼吸器からの離脱のため、長期ケア施設に移動した。移動時、複数の褥瘡性潰瘍が認められた。被験者は入院後最初の数週間は反応が認められなかった。ナトリウムは 150 と上昇が認められ、肝機能検査値は上昇し、血小板数は 20,000 と低値であった。抗菌薬及び抗真菌療法が継続された。気管内チューブは気管切開に変更され、被験者は経皮内視鏡的胃瘻（PEG）チューブを介した経管栄養法を受けた。2008 年 12 月 16 日、被験者は「ヘパリン陽性」で、ヘパリンの投与は同日中止された。入院中、被験者は貧血及び血小板数低値のため、複数回輸血を受け、機

械的換気が継続された。被験者は経時的に徐々に改善していた。2008年12月23日、被験者は目が覚め、意識清明であるように見えた。臨床検査結果は依然として安定していた。クロストリジウム・ディフィシレ陽性で、メトロニダゾールの投与を受けた。尿培養でプロテウス陽性であったため、セフトリアキソンの投与が行われた。血液培養は依然として陰性であった。2009年1月20日までに、機械的換気は中止された。被験者の基礎的な生化学検査及び全血算は正常範囲内であった。血小板数は最大196,000であった。抗菌薬療法は中断しており、気管切開及びPEGチューブは抜去された。2009年2月3日、退院計画作成時に、被験者は発熱体温102.7°F)及び低血圧発作を呈した。WBC数は18,000であった。血液培養のための採血が行われ、ピペラシン／タゾバクタムと併せて、生理食塩水の急速静注及びヘタスターチの投与が行われた。被験者の低血圧は急速に改善し、WBC数は9.7に低下した。2009年2月7日、最終的な血液培養の結果はメシチリン耐性黄色ブドウ球菌陽性で、バンコマイシンの静脈内投与がレジメンに追加された。被験者は合併症なく抗菌薬療法を終了し、熱は依然としてなく、経口食に忍容性を示していた。2009年2月24日に被験者は退院した。好中球減少症は2008年10月18日に回復し、発熱及びSLE関節炎は2008年10月20日に回復し、急性呼吸窮迫症候群は2008年11月7日に回復し、肺動脈性肺高血圧症は2008年11月11日に回復し、リンパ球減少症は2008年12月25日に回復し、播種性サイトメガロウイルス感染は2008年12月10日に回復し、貧血は2009年1月14日に回復し、血小板減少症は2009年1月30日に回復し、黄色ブドウ球菌菌血症は2009年2月24日に回復した。ベリムマブの投与は2008年10月10日に発熱により中断され、その後有効性欠如のため中止された。最終投与は2008年9月19日であった。

治験責任医師は、播種性サイトメガロウイルス感染（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、長期間に及ぶMCTD、免疫力が低下した状態、及び長期間／慢性的なステロイド使用並びに入院中に投与された高用量ステロイドなど様々な要因が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、急性呼吸窮迫症候群（生命を脅かす）はベリムマブと多分関連なく、肺臓炎、MCTD、ILD、及び肺動脈性肺高血圧が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、肺動脈性肺高血圧（重度）はベリムマブと多分関連なく、MCTD及びILDが原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、好中球減少症（重度）、血小板減少症（重度）、リンパ球減少症（重度）、発熱（重度）、及びSLE関節炎（重度）はベリムマブと多分関連なく、被験者のSLEが原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、貧血（重度）はベリムマブと多分関連なく、MCTD、胃食道逆流性疾患、及びSLEが原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、ブドウ球菌性菌血症（中等度）はベリムマブと多分関連なく、入院の延長及び褥瘡性潰瘍が原因である可能性が最も高いと判断した。治験責任医師は、食道カンジダ症（重度）はベリムマブと多分関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

播種性サイトメガロウイルス感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性呼吸窮迫症候群、肺動脈性肺高血圧、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、発熱、SLE 関節炎、貧血、ブドウ球菌性菌血症、及び食道カンジダ症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US021-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00825
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（腎生検後の左腎血腫）

被験者 US021-001 は 24 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 8 月 27 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 1 月 7 日に最終投与を受け、計 20 回投与を受けた。被験者の病歴には、網膜静脈閉塞が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、うつ病、高血圧、及びクラス III 腎結石症が含まれていた。被験者の併用薬には、セルトラリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、メトプロロール、prednisone、ミコフェノール酸、及びリシノプリル¹が含まれていた。

2007 年 10 月 17 日、ループス腎炎の評価のために、超音波ガイド下左腎生検が行われた。その結果、活動性の巣状ループス腎炎（クラス IIIA、ISN/RPS 2003）及び軽度の斑状間質性肺線維症及びそれに伴う腎尿細管萎縮が認められた。2007 年 10 月 17 日に行われた処置前及び処置後の超音波検査では、生検後の腎臓又は腎周囲の血腫のエビデンスは認められなかった。ベリムマブの 3 回目の投与から 24 日後の 2007 年 10 月 18 日、左側腹部痛及び背部痛が発現した。2007 年 10 月 22 日、被験者は注射のため治験実施施設に来院した。注射後、被験者はループス腎炎治療のための処方箋をもらうために神経専門医の診察を受けた。2007 年 10 月 23 日、腎臓の超音波検査及び腹部 CT スキャンにて、左腎周囲領域に、血腫を示唆する中程度の大きさの嚢胞で中隔を有する低エコー腫瘤が認められた。腫瘤の 1 つは上極に認められ、大きさは 5.4 cm×5.2 cm×4 cm であった。下極に、もう 1 つ腫瘤が認められ、大きさは 5.4 cm×4 cm であった。2 つの腫瘤が結合しているかは不明であった。被験者は疼痛悪化のため、入院目的で緊急治療室を受診した。被験者は左側腹部痛を、鋭く、一定で、運動時に悪化すると説明した。診察にて、左肋骨脊柱角の圧痛が認められた。被験者は、排尿困難、血尿、発熱、悪寒は否定した。被験者は血行動態的には安定していた。臨床検査では、WBC 11.3、Hb 12.3、血小板 204、妊娠検査陰性、クレアチニン 0.7、及び国際標準化比 0.9 であった。尿検査では蛋白 100 mg/dL、潜血少量、白血球エステラーゼ微量、尿中 WBC 11、及び尿中 RBC 8 であった。尿培養ではグラム陽性細菌叢 3+ であった。しかし、尿検体中に扁平上皮細胞が認められるということは、中間尿ではなかったということになり、また被験者は尿路感染に特異的な症状は認められなかった。2007 年 10 月 23 日、被験者は処置後血腫の診断で入院した。2007 年 10 月 24 日、腎臓の超音波検査で、左腎前部の中程度の大きさの血腫（13×5.5×4.5 cm）が認められ、実質的には増大していなかった。骨盤に少量の遊離液体が認められたが、水腎症は認められなかった。Hb は 10.4 に低下し、その後入院中は安定していた。血中尿素窒素、及び血清クレアチニンも安定していた。血腫が原因の疼痛に対して、オキシコドン及びモルヒネが投与された。2007 年 10 月 25 日、被験者は安定した状態で退院した。2007 年 10 月 29 日の臨床検査では、WBC $11.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb 12.6 g/dL、血小板 $321 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血清クレアチニン 0.9 mg/dL、尿蛋白 30 mg/dL、尿中 WBC 10/hpf 及び尿中赤血球 10/hpf であった。処置後血腫は 2008 年 2 月 1 日までに回復とみなされた。ベリ

ムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、処置後血腫（中等度）はベリムマブと関連なく、左腎生検が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、処置後血腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US022-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01251
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	せつ（感染性せつ）

被験者 US022-006 は 44 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 5 月 6 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回及び唯一の投与を受けた。2008 年 7 月 29 日、この重篤な有害事象のために、ベリムマブの投与を中止した。被験者の病歴には、胃潰瘍、再発性皮膚感染、交通事故、喘息、子宮摘出、及び脾臓摘除が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、リンパ節腫脹、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、変形性関節症、片頭痛、及びうつ病が含まれていた。被験者の併用薬には、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、フェキソフェナジン、デュロキセチン、葉酸、オメプラゾール、アセチルサリチル酸、カルシウム、魚油、イチョウ葉、及びトピラマートが含まれていた。ベリムマブの 2 回目の投与は 2008 年 5 月 16 日に発現した副鼻腔感染のため中止された。

ベリムマブの初回かつ唯一の投与から 21 日後の 2008 年 5 月 27 日、被験者はせつで入院した。せつは除去され、スルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された。2008 年 5 月 30 日、被験者は退院した。2008 年 6 月 27 日、被験者はせつの外科的除去後の開放創が依然として認められ、さらにせつが出現していることに気付いた。2008 年 7 月 3 日にスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与が再開された。すべてのせつは 2008 年 7 月 8 日に回復とみなされた。ベリムマブの投与はせつのため中止された。被験者の最終投与は 2008 年 5 月 6 日であった。治験責任医師は、せつ（中等度）はベリムマブと多分関連なく、アザチオプリンが原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、せつと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01693
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸部不快感（非定型の非心臓性胸部不快感）

被験者 US024-005 は 52 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 9 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 12 月 3 日に最終投与を受け、計 16 回投与を受けた。被験者の病歴には、子宮平滑筋腫及び子宮摘出、並びに鼻中隔彎曲及び鼻中隔形成が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、鉄欠乏性貧血、狭心症、冠動脈疾患、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、肥満、2 型糖尿病、シェーグレン症候群、免疫グロブリン血症、軸索型ニューロパチー、認知傷害、片頭痛、末梢性運動ニューロパチー、不安、うつ病、睡眠時無呼吸、脂漏性皮膚炎、骨減少症、及び高血圧が含まれていた。被験者の併用薬には、リシノプリル、ベンラファキシン、トピラマート、トリアムシノロン、メロキシカム、メトホルミン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/オキシコドン、リドカイン、プレガバリン、フロセミド、トラゾドン、口腔用製剤、スマトリプタン、メトカルバモール¹、及びワルファリンが含まれていた。

2009 年 3 月 1 日、被験者は疲労及び発汗が増加し、これに伴う全身の脱力感、運動時の前胸部の不快感、及び背部に放散する両側顎痛に気付いた。痛みは断続的で、2009 年 3 月 1 日は一日中痛みがあった。2009 年 3 月 2 日、動悸が発現し、2009 年 3 月 3 日、息切れの増加が認められた。2009 年 3 月 3 日、被験者はベリムマブの 9 回目の投与を受けた。身体診察にて、足及び手の関節の腫脹が認められた。背部痛は悪化し、筋痙攣が伴っていた。定期的な臨床検査では特に異常は認められなかった。抗 DNA は <30 IU/mL、補体 C3 は 160 mg/dL、及び C4 は 43 mg/dL であった。心電図（ECG）では、洞調律正常で、2008 年 12 月の ECG と比較して変化はなかった。ベリムマブの 9 回目の投与から 6 日後の 2009 年 3 月 9 日、被験者は、同様の胸部不快感を訴えて、緊急治療室を受診した。被験者は観察のため、同日入院となった。ECG では特に異常はなく、前回の ECG と変化はなかった。心筋梗塞は除外された。治療の詳細は不明であった。胸部不快感は 2009 年 3 月 10 日に回復し、被験者はその日の後になって退院した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、胸部不快感（軽度）はベリムマブと関連なく、最も可能性が高い原因は不明であると判断した。

これとは別に、被験者は重篤な有害事象である別の胸部不快感を発現した。これについては、SAE 報告番号 HGS1006-SL-01932 で詳しく説明する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸部不快感と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US024-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01932
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸部不快感（労作性及び非労作性胸部不快感）

被験者 US024-005 は 2009 年 3 月 9 日、胸部不快感で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01693 参照）。その時点以降報告されたその他の病歴には、胸椎骨折及び背部痛が含まれていた。被験者の併用薬には、リシノプリル、ベンラファキシン、トピラマート、トリアムシノロン、メロキシカム、メトホルミン、アセトアミノフェン/hydrocodone、アセトアミノフェン/オキシコドン、リドカイン、プレガバリン、フロセミド、トラゾドン、ワルファリン、テトラサイクリン/ナイスタチン/ヒドロコルチゾン/ジフェンヒドラミン（Powell 溶液）、スマトリプタン、メトカルバモール、アルプラゾラム、及びプラバスタチンが含まれていた。

ベリムマブの 14 回目の投与から 9 日後の 2009 年 8 月 14 日、被験者は、胸部不快感を訴えて主治医のクリニックを受診した。被験者は非特異的な気分の悪さがあり、断続的な悪心を訴えた。胸部不快感は急性発症ではなかったが、運動という誘発因子があり、これが状態を悪化させた。身体診察にて、血圧は両腕 150/100 mmHg で、脈拍は 100 bpm で正常であった。両側に頸動脈雑音が認められた。心尖拍動は孤立性で位置正常、及び非持続性であった。I 音は正常、II 音は顕著、及び IV 音が認められた。軽度のびまん性腹部不快感及び四肢の肉眼的リンパ節腫脹が認められた。足脈拍は触診不能であった。被験者は同日、評価のため入院した。被験者の心電図は正常であった。入院日の臨床検査では、クレアチンキナーゼ（CK）145 U/L（正常範囲：35～200）、CK-MB 分画 1.4 ng/mL（正常範囲：0.0～5.0）、及びトロポニン <0.10 ng/mL（正常範囲：0.00～0.10）であった。心エコー検査では、安静時頻脈（心拍数 >100 bpm）及び左室機能亢進が認められた。駆出率（EF）は 70～75%で、壁運動正常及び左室の軽度求心性肥大が伴っていた。胸部 X 線検査では、左肺門リンパ節の石灰化が認められ、心臓の大きさは正常であり、浸潤は認められず、2009 年 3 月 9 日の前回の検査から変化はなかった。

さらに行われた臨床検査では、WBC は 12.4 k/μL とわずかに上昇しており（正常範囲：4.5～11.0）、好中球 89.9%（正常範囲：39.0～69.0）、リンパ球 9.0%（正常範囲 25.0～45.0）、プロトロンビン時間 34.3 秒（正常範囲：12.0～15.0）、国際標準化比 3.3、B-ナトリウム利尿ペプチド 15 pg/mL（正常範囲：0～100）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）1.03 μIU/mL（正常範囲：0.35～4.50）、及び血糖 480 mg/dL（正常範囲：65～110）であった。尿検査では、尿は透明かつ黄色で、グルコース 3+、ケトン陰性、潜血微量、亜硝酸塩陰性、WBC 5/HPF、RBC 0/HPF、及び細菌、酵母菌又は菌糸を伴う酵母菌は認められなかった。中間採取尿の培養では、大腸菌及びグラム陽性混合細菌叢が検出された。グラム染色では、グラム陰性桿菌は中等であった。2009 年 8 月 15 日に再度行った血糖測定では 438 mg/dL であった。心筋酵素は依然として正常範囲内であった。被験者は軽度の尿路感染に対してレボフ

ロキサシンの投与を、また血糖値上昇に対してスライディングスケール法による低用量インスリンの投与を受けた。

2009年8月15日の心臓単光子放出コンピューター断層撮影（SPECT）では結論は得られなかった。安静時の画像及び負荷時の画像で、定着した、又は可逆的な血流欠損は認められなかった。心臓壁運動に異常は認められず、ゲート SPECT 法による EF は 66%であった。負荷試験は、下肢に不快感があり、可逆性虚血の検査の感度に影響があった可能性があるため、終了となった。2009年8月17日までに断続的な悪心は回復したが、断続的な胸部圧迫感は継続していた。血圧は 110/70 mmHg、脈拍は 85 bpm で正常であった。胸部は清澄で、IV 音はなかった。著しく異常な圧痛は認められなかった。血液培養では菌は検出されなかった。2009年8月18日、被験者は退院し、レボフロキサシンは5日間継続された。被験者に、2日間ワルファリンを中止し、糖尿病の管理として追跡調査のため来院するよう指示した。胸部不快感は2009年8月18日までに回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、胸部不快感（中等度）はベリムマブと関連なく、最も可能性の高い原因は不明であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸部不快感と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US025-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01840
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腿動脈塞栓症（右総大腿動脈血栓塞栓症）

被験者 US025-005 は 37 歳黒人女性の SLE 患者であった。被験者は 2008 年 7 月 30 日にベリムマブ 10.0 mg/kg の初回投与を受け、2009 年 12 月 22 日に最終投与を受け、計 20 回投与を受けた。被験者の病歴には、リンパ節腫脹、靱帯断裂、肉離れ、乳房腫瘍、及びび瘡が含まれていた。被験者の継続中の疾患には、溶血性貧血、チアノーゼ、僧帽弁閉鎖不全症、甲状腺腫、肢端硬化症、子宮平滑筋腫、健忘、うつ病、パニック発作、月経困難症、月経過多、間質性肺疾患、大腿動脈狭窄、左親指下の真菌感染¹、及び片頭痛が含まれていた。被験者の併用薬には、マルチビタミン、カルシウム／ビタミン D、葉酸、硫酸鉄、ナプロキセン、fluoxetine、ミコフェノール酸、ダブソン、prednisone、アセトアミノフェン、アセトアミノフェン／hydrocodone、及びエノキサパリンが含まれていた。

被験者は、両側ふくらはぎの痛み及び歩行に伴う脱力の問題を抱えていた。2008 年 6 月 3 日、胸部、腹部、骨盤、及び下肢の CT 血管造影では、近位浅大腿動脈の閉塞が約 7 cm 広がっていた。右腓骨動脈は遠位ふくらはぎで減衰しており、左腓骨動脈は正常な径であった。また、右足へは 2 本の血管の血流があり、又は左足へは正常な 3 本の血管の血流が認められた。2009 年 4 月 10 日、両側下肢動脈のドプラ検査で、右足関節上腕血圧比（ABI）が 0.44 であり、重度末梢血管閉塞性疾患が示唆されたが、前回の結果から大きな変化はなかった。安静時の左 ABI は正常範囲内であった。被験者は、歩行時の問題は比較的变化がないと述べた。同日、両側浅静脈マッピングにて、静脈が導管として使用していたために小さすぎるということが明らかとなった。2009 年 7 月 15 日、臨床検査では、プロトロンビン時間（PT）10.8 秒、INR 1.0、部分トロンボプラスチン時間（PTT）35.1 秒、及び血小板 532 であった。ベリムマブの 14 回目の投与から 29 日後の 2009 年 7 月 23 日、被験者は右下肢虚血のため入院し、右大腿深動脈に対して、ウシ心膜パッチを用いた右総大腿動脈内膜切除（パッチ血管形成術）が実施された。被験者は手術に対して忍容性良好で、合併症はなかった。2009 年 7 月 24 日の術後臨床検査は特に異常はなかったが、Hb 10.8 g/dL、Hct 32.6%、及びカルシウム 7.7 mg/dL であった¹。脳卒中の予防として、アセチルサリチル酸の投与が開始された。処置時に組織検体を採取し、顕微鏡的検査では、部分的に構造化した血栓塞栓が認められた。2009 年 7 月 24 日、追跡調査として行った動脈ドプラ検査にて、安静時右 ABI の著明な増加が認められた。退院前、臨床検査結果は特に異常はなかったが、Hb は 8.8 g/dL、Hct は 26.6%、及び血小板数は 457 k/mm³ であった。2009 年 7 月 25 日、被験者は安定した状態で自宅に退院となった。エノキサパリンの使用は継続することとなった。

2009 年 8 月 14 日、被験者は血管手術の追跡調査のため来院した。被験者は、夜間安静時の疼痛はもうなく、歩きたい速さで歩くことができると述べた。被験者は右大腿内側に軽度のしびれ感があると訴えた。これは、鼠径部の手術を関連しており、これが浅大腿神経感覚枝に続く大腿内側までの一過性又は可変性のしびれ感及びビリビリ感の原因であった可能性

がある。下肢の検査では、後脛骨動脈及び前脛骨動脈に非常に強い信号が認められた。足指にレイノー現象が認められた。感覚は正常であった。下肢動脈ドプラ検査では、右 ABI は 0.76 であった。パッチ血管形成術のデュプレックススキャンを実施し、外腸骨動脈及び総大腿動脈は広く開存していた。パッチに狭窄のエビデンスは認められなかった。被験者はワルファリンの投与を開始した。追跡調査来院は 6 ヶ月以内に計画された。大腿動脈塞栓症は 2009 年 11 月 13 日に回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、大腿動脈塞栓症（重度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大腿動脈塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US033-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01176
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 US033-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 56 歳の白人女性であった。2007 年 7 月 30 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 2 月 18 日で、総投与回数は 9 回であった。治験薬の投与は、効果欠如と感じられるという被験者からの申し出により、2008 年 6 月 3 日に中止された。病歴は、胃食道逆流性疾患、肺炎及び月経過多＋子宮摘出であった。合併症は、高コレステロール血症、高血糖、肋軟骨炎、骨減少症、関節リウマチ、血管腫、脱髄（脳）、シェーグレン症候群、線維筋痛及びタバコ乱用であった。併用薬は、ノルトリプチリン、グリセルル、メトトレキサート、lovastatin、ブラックコホシュ、亜麻仁、葉酸、オメガ 3、ビタミン B12、アセチルサリチル酸、トリアムシノロン、prednisone 及びリセドロン酸であった。

2008 年 5 月 5 日（9 回目（最後）の治験薬投与から 77 日後）、被験者は、発熱、疲労、悪寒、乾性咳嗽、咽喉痛及びびまん性身体痛を来して治験実施施設に来院した。心拍数 120～130 bpm で頻脈が認められた。肺炎が疑われ、被験者は救急外来に紹介された。到着時、被験者は、非心臓性胸痛（非放散性）、疲労、ごく少量の痰を伴う咳嗽及び悪心（嘔吐なし）も訴えた。また、息切れの訴えもあった。胸部 X 線検査で右上葉浸潤が認められ、被験者は肺炎で入院した。入院時、被験者は覚醒状態ではあったが言語緩慢が見られ、記憶障害も伴っていた。身体的診察で右肺にラ音が聴取された。正常洞調律の頻脈が認められた。入院時の臨床検査値は、WBC 数が 18.8 K/MCL、好中球が 92%、リンパ球が 3%、単球が 5%、ナトリウムが 133 mmol/L、カリウムが 3.3 mmol/L、クロールが 96 mmol/L、ブドウ糖が 202 mg/dL、総蛋白が 7.7、アルブミンが 3.5、総ビリルビンが 1.6、HbA1C が 7.1 であった。心筋酵素は増加していなかった。静注用ピペラシリン／タゾバクタム、アジスロマイシン、静脈内輸液、モルヒネ及びグリピジドが投与された。Prednisone の投与は継続された。この治療後、心拍数は減少し、発熱は消失した。2008 年 5 月 6 日、被験者は、体調はかなり良くなり、胸痛や咳嗽は減少したと述べた。再胸部 X 線検査で、右上葉肺炎所見と右下葉の早期浸潤と思われる所見が認められた。腹部超音波検査では、肝脂肪浸潤と総胆管拡張が認められた。2008 年 5 月 9 日、胸痛はほぼ消失し、呼吸に著しい改善が見られた。被験者の精神状態はベースラインの状態に戻った。被験者は肺炎から回復したと判断され、2008 年 5 月 9 日に退院した。治験薬の投与はこの事象の発現前に終了していたため、治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、肺炎（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であるが、この事象は併存疾患（詳細不明）が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US033-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01507
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	間質性肺疾患（両側性間質性肺炎） 喘息（喘息） 肺炎（肺炎） 気管支炎（気管支炎）

被験者 US033-006 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 57 歳の白人女性であった。2008 年 6 月 17 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 9 月 10 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は、被験者からの申し出（効果欠如と感じられる）により、2008 年 11 月 10 日に中止された。病歴は、眼乾燥、胆嚢炎＋胆嚢切除、虫垂炎、肺炎、背部痛、腔出血及び子宮摘出であった。合併症は、動悸、便秘、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、変形性関節症、脊椎すべり症、錯感覚、不安、うつ病、不眠症、閉経期症状、喘息、矯正レンズ使用及び薬物過敏症（ペニシリン及びテオフィリン）¹。併用薬は、プラバスタチン、クロナゼパム、エストラジオール、ヒドロキシクロロキン、omeprazole、bupropion、ジクロフェナク、葉酸、メトトレキサート及びトラマドールであった。

2008 年 10 月 3 日（6 回目の治験薬投与当日）、被験者は治験薬が効いていないと感じ、注入を拒否した。被験者は治験を継続したいかどうかわからなかった。2008 年 10 月 15 日（5 回目の治験薬投与から 35 日後）、発熱、悪寒、咳嗽及び痰が発現した。胸部 X 線検査で軽度の右下葉肺炎が認められた。セフジニル及びアジスロマイシンによる治療が開始された。

2008 年 10 月 25 日、被験者は再診察を受けた。被験者は、持続する咳嗽、痰のからみ、息切れの増加及び疲労を訴えた。使用中の抗生物質がレボフロキサシンに変更され、グアイフェネシン／コデインの投与が開始された。2008 年 10 月 29 日、症状が悪化し、主に呼吸困難の増加、労作時呼吸困難、頭部ふらふら感、咳嗽及び痰のからみが見られた。被験者はさらなる評価のため入院した。入院時、咳嗽及び呼吸困難による中等度の呼吸窮迫が認められた。呼吸数は 16 回/分、脈拍数は 78 bpm、体温は 97.8° F、血圧は 120/70 mmHg であった。肺の診察で両側性の喘鳴、低音性連続性ラ音及び右肺底部ラ音が認められ、呼気に困難を伴い、空気の移動が減少していた。入院時の胸部 X 線検査では肺に異常はなく、右下葉肺炎は消失していたが、入院時の診断は、気管支痙攣と低酸素血症の可能性を伴う右葉肺炎であった。静注用セフトリアキソン、アジスロマイシン、メチルプレドニゾロン及び albuterol ネブライザーによる治療が行われた。心電図は正常であった。2008 年 10 月 30 日の痰グラム染色でわずかな白血球、わずかなグラム陽性桿菌、まれな酵母菌、わずかな上皮細胞、そして中等度の正常な口腔咽頭細菌叢が認められた。血液培養の結果は陰性であった。レジオネラ抗体は認められず、マイコプラズマ抗体は陽性で過去の感染が明らかになった。2008 年 10 月 31 日の胸部 X 線検査では肺に問題はなく、胸膜異常も見られず、2008 年 11 月 1 日の胸部 X 線検査では気管支炎及び間質性肺疾患と一致する所見が認められた。被験者の状態

は徐々に改善し、2008年11月1日に退院した。被験者は2008年11月10日にはいずれの事象からも回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、間質性肺疾患（重度）、肺炎（重度）及び気管支炎（重度）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」、喘息（重度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、いずれの事象も併存疾患（治験薬に起因する免疫抑制によるものと考えられる細菌性又はウイルス性感染）が原因で発現した可能性が最も高く、間質性肺疾患は肺炎に伴うものであると報告された。

治験依頼者の見解：

間質性肺疾患、肺炎及び気管支炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、喘息と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US037-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01298
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

被験者 US037-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 45 歳の黒人女性であった。2008 年 5 月 27 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 20 日で、総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は効果欠如により 2008 年 11 月 17 日に中止された。病歴は、淋疾、骨壊死（大腿骨頭）、卵巣嚢胞、女性不妊手術及び股関節形成であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（モルヒネ及びビコデイン）、尿路感染、関節脱臼、骨壊死（両側股関節及び右肩関節）、シェーグレン症候群、不眠症、間質性膀胱炎、間質性肺疾患及び肺高血圧症であった。併用薬は、ボセンタン、鉄、タダラフィル、ジゴキシン、カルシウム、ビタミン D、フロセミド、アレンドロン酸、メチルプレドニゾロン、omeprazole 及びセファレキシンであった。

2008 年 7 月 1 日（2 回目の治験薬投与から 21 日後）、被験者は胸痛及び息切れを訴えて救急外来を受診した。被験者は、朝、激しい痛み（10 点満点中 10 点の強度）と、背部に広がる右肋骨縁の痛みで目が覚めたと述べた。痛みは体位によって変動し、深呼吸をすると痛みが増した。このような痛みはこれまでに経験したことがないとのことであった。今回の痛みは過去の SLE 再燃や過去の腎盂腎炎とは違っていた。また、悪心や嘔吐も見られた。体温が救急治療室にて 100.8° F であった。hydromorphone、アセトアミノフェン及び docusate が投与された。2008 年 7 月 2 日、心電図（ECG）は正常であった。2008 年 7 月 3 日、被験者はさらなる評価のため入院した。入院時、トロポニン値の測定が 3 回行われたが、結果は陰性であった。急性冠動脈症候群の可能性は除外された。ECG では、左右の心室の収縮機能、大きさ及び厚さは正常で、わずかな心嚢液貯留が認められ、駆出率が 60～65% であった。腹部の超音波検査及び CT スキャンの結果は正常であった。臨床検査値は、WBC が 2.8、RBC が 4.20、Hb が 12.1、Hct が 37.1、血小板が 147、C-反応性蛋白（CRP）が 56.8、ナトリウムが 135、カリウムが 4.1、クロールが 100 であった。尿検査では、混濁した淡黄色の尿と大量の白血球が認められ、上皮細胞が 30 超、ビリルビンが陰性、ウロビリノーゲンが 0.2、ケトン体が 15、pH が 6.5、蛋白が 30、硝酸が陰性で、粘液細胞及び円柱は見られなかった。身体的診察では、体温が 100.8° F、血圧が 100/56 mmHg、脈拍数が 83 bpm であった。触診で胸骨下に圧痛があり、右胸郭の中央部に軽く触れる程度で圧痛が見られた。両肺底部に軽度の吸気性ラ音が聴取された。血液培養の結果は陰性であった。被験者は胸膜炎と診断された。メチルプレドニゾロンの経口投与が継続され、24 時間にわたる疼痛コントロール下で改善の有無が確認された。2008 年 7 月 4 日、改善がほとんど見られなかったため、メチルプレドニゾロンの静脈内投与が開始された。しかし、痛みの症状はごくわずかに改善したにすぎなかった。2008 年 7 月 7 日、イブプロフェンが 1 回投与された。被験者はイブプロフェンの投与後に痛みが大いに改善したと述べた。発熱は消失し、悪心及び嘔吐は改善した。被験者は 2008 年 7 月 7 日に退院し、prednisone は徐々に減量するよう指示された。被験者は 2008 年 7 月 22 日には胸膜炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られ

なかった。治験責任医師からは、胸膜炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00812
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	膜性糸球体腎炎（膜性-限局性混合型ループス糸球体腎炎）

被験者 US041-009 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 21 歳の白人女性であった。2007 年 6 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2007 年 9 月 25 日で、総投与回数は 6 回であった。治験薬の投与は、治験責任医師の判断（治験実施計画書で禁止されている薬剤による治療を要する腎炎の悪化）により、2007 年 10 月 23 日に中止された。病歴は、細菌性関節炎、膀胱炎、帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛、排尿困難、鼻中隔形成、植皮及び高血圧であった。合併症は、眼乾燥、心雑音、高コレステロール血症、関節硬直、筋痙縮、蛋白尿、鼻中隔彎曲及び腎炎であった。被験者は 9 歳時に SLE と静注用シクロホスファミドを投与された可能性による腎炎／蛋白尿の疑いで腎生検を受けた（結果不明）。併用薬は、メドロキシプロゲステロン、アセトアミノフェン、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ビタミン C 及びミコフェノール酸モフェチルであった。

2007 年 7 月 31 日（4 回目の治験薬投与当日）の臨床検査の結果、尿蛋白／クレアチニン比が 3.326 mg/mg、血清クレアチニン値が 0.7 mg/dL であった。同日、ミコフェノール酸モフェチル及び prednisone が増量された。蛋白尿は治療下でも増加し続けた。2007 年 8 月 28 日（5 回目の治験薬投与当日）の臨床検査の結果、尿蛋白／クレアチニン比は 4.026 mg/mg であった。2007 年 9 月 25 日（6 回目の治験薬投与当日）の臨床検査値の結果、尿蛋白／クレアチニン比は 5.391 mg/mg であった。体重が 3 週間で 20 ポンド増加したため、フロセミドの投与も行われた。prednisone は 2007 年 8 月 29 日に減少された。2007 年 9 月 30 日の 24 時間尿蛋白は、前回（日付不明）が 6120 mg/24h であったのに対し、2927 mg/24h であった。被験者は腎臓専門医に紹介され、腎生検が予定された。2007 年 10 月 11 日（6 回目の治験薬投与から 16 日後）、被験者は入院し、経皮的左腎生検が行われた。術前の身体的診察で、血圧が 130/80 mmHg、四肢浮腫が 2+ であった。生検の結果は膜性糸球体腎炎（分類 V 及び III [A]）であった。手術中、特記すべき問題は起こらなかった。術後、最初の 2 回の排尿検体で褐色尿が認められたが、その後はきれいな尿になった。被験者は痛みはないと述べた。入院前に使用されていた薬剤に加え、コレステロール値増加（304）及び低比重リポ蛋白（203）に対してアトルバスタチンの投与が開始された。被験者は 2007 年 10 月 12 日に退院した。膜性糸球体腎炎は新たなベースラインで安定し、被験者は 2007 年 8 月 28 日には膜性糸球体腎炎から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、膜性糸球体腎炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膜性糸球体腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US041-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00751
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 肺塞栓症（肺塞栓症）

被験者 US041-013 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人男性であった。2007 年 8 月 3 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 1 月 11 日で、総投与回数は計 6 回であった。治験薬の投与は、治験実施計画書違反（Day 112 後における治験実施計画書で制限されている薬剤［アンギオテンシン受容体阻害薬］の投与開始）により、2008 年 2 月 15 日に中止された。病歴は、胸腔吸引、心電図 ST-T 変化、蛋白尿、胸膜線維症（X 線写真上の瘢痕）、肺塞栓症及び深部静脈血栓症であった。合併症は、リン脂質抗体症候群、膜性糸球体腎炎及び胸膜線維症（胸膜肥厚）であった。併用薬は、カルシウム、ビタミン D、ビタミン E、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン及び hydrocodone／アセトアミノフェンであった。被験者は抗凝固剤の投与を 6 ヶ月以上受けた。外来でのワルファリン療法に対する被験者の服薬遵守不良により、アスピリン療法が開始された。

2007 年 8 月 19 日（2 回目の治験薬投与から 2 日後かつ prednisone の増量 [20 mg/日から 60 mg/日] から 2 日後）、増加する息切れ、咳嗽及び発熱が発現した。2007 年 8 月 21 日、被験者は呼吸困難を訴え、会話にはひどく息切れが伴った。これらの症状は 3 日間続いていた。また、週末にかけて最高 104° F の発熱も見られた。被験者は評価のため救急外来を受診するよう指示された。被験者は 2007 年 8 月 21 日に入院した。被験者は、咳嗽や息切れは動くとも増すとも訴えた。入院時、心拍数が 120 bpm で、右側胸痛の疼痛強度の自己評価スコアは 10 点満点中 8 点であった。体温は救急治療室にて 101.7° F であった。酸素飽和度は室内空気で 94%、呼吸数は 16～20 回/分であった。胸部 X 線検査で、両側肺浸潤（右のほうが左よりも顕著）及び少量の右側胸水が認められた。CT 血管造影では、わずかな亜区域性の左肺塞栓が認められた。このスキャンでは無気肺も認められた。臨床検査値は、D-ダイマーが 3.3、国際標準比（INR）が 1.1 で、プロトロンビン時間が 39 でわずかに増加していた。WBC は 4.1、Hb は 13.2 で、左方移動（92%が分葉核好中球、4%がリンパ球）が認められた。両下肢静脈二重超音波検査では、両下肢近位部に深部静脈血栓症の所見は認められなかった。呼吸器科医の診断は、無気肺と少量の胸水を伴う右下葉肺炎及び左下葉肺塞栓症であった。低分子ヘパリン、ワルファリン及びレボフロキサシンによる治療が行われた。被験者は、両手、両足及び両足関節の関節痛も来していた。治療薬が静注用メチルプレドニゾロンに切り替えられ、関節炎症状が改善した。

2007 年 8 月 24 日の再胸部 X 線検査で、右肺底部の浸潤／無気肺にわずかな改善が認められ、右胸水は減少したが、左肺底部の無気肺には変化は見られなかった。胸痛は軽減され、経口麻薬性鎮痛剤でコントロールされていた。胸膜炎は肺炎によるものである可能性が最も高いと判断された。被験者の抗凝固状態は依然として十分でなく、INR は 1.8 であったが、

全体的には改善したと医師は判断した。被験者は2007年8月24日に退院し、被験者はこの時点でこれらの事象から回復したものと判断された。

2007年8月31日、被験者は救急外来を受診し、高熱（最高103°F）、胸痛及び咳嗽の再発、速くて浅い呼吸並びに労作時の息切れを訴えて再入院した。体温は院内にて100°Fで、咳嗽、息切れ及び軽度の頻呼吸が認められた。酸素飽和度は室内空気中で96%、呼吸数は18回/分であった。疼痛強度の自己評価スコアは10点満点中5点であった。関節痛の訴えはなかった。臨床検査値は、WBC正常、Hbが14で、引き続き左方移動（93%が分葉核好中球）が認められ、ナトリウム及びクロールがやや低値であった。INRは1.8であった。入院前の胸部X線写真は無気肺及び低肺活量を示していた。2007年8月31日の胸部CTスキャンの結果は、CT肺血管造影正常で、肺動脈塞栓症の所見なし、両肺に板状無気肺あり、肺胞浸潤又は腫瘍なし、間質性肺疾患の所見なしであった。肺聴診で両肺底部にわずかな低音性連続性ラ音が聴取されたが、それ以外は両肺とも異常なしであった。尿培養の血液培養の結果は陰性であった。外来で行われていた内科治療（ワルファリン及びレボフロキサシンを含む）は継続された。わずかな脱水が認められたため、静脈内輸液も投与された。入院中、抗生物質の投与は一時中断された。methylprednisoneが増量され、発熱は高用量ステロイド投与下で急速に消失した。2007年9月1日、感染症専門医から、日和見感染も含め、活動性感染の徴候はないと報告された。抗生物質の投与はこの時点で中止された。2007年9月2日の痰培養でニューモシスチス・カリニや真菌の増殖は認められず、悪性細胞も認められなかった。この日に行われた胸部X線検査で両側性下葉無気肺が認められたが、融合性の肺胞性肺炎や胸水は認められなかった。臨床検査の結果、WBCは3.1であった。退院当日、INRは3.8であった。この日、ワルファリンの投与は一時中断されることとなり、その後は連日継続された。被験者の状態は著しく改善し、さらなる発熱は見られなかった。被験者は2007年9月5日にこれらの事象から回復し、退院した。治験責任医師からは、発熱は肺炎によるものであり、肺炎はウイルス性であると報告された。治験薬の投与はこれらの事象により一時中断され、2007年10月26日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、肺塞栓症（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患であるSLEが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。また、肺炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は免疫抑制が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎及び肺塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US042-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01556
投与群	ペリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	狭心症（心臓性胸痛）

被験者 US042-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 43 歳の黒人女性であった。2008 年 3 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 7 月 17 日で、総投与回数は 20 回であった。病歴は、高血圧性腎症、腔出血及び子宮摘出であった。合併症は、狭心症、関節炎、線維筋痛、関節可動域減少、片頭痛、錯感覚、呼吸困難、ほてり及び高血圧であった。併用薬は、カリウム、ヒドロキシクロロキン、テルミサルタン／ヒドロクロチアジド、複合ビタミン剤、oxymorphone、クロニジン、メトプロロール、prednisone、アムロジピン、コルヒチン、スピロノラクトン、フェンタニル、ビタミン E 及びエスシタロプラムであった。

2008 年 11 月 11 日（10 回目の治験薬投与から 27 日後）、被験者は胸痛を来し、地域の救急外来に搬送された。12 時 33 分の心電図（ECG）で発症時期不明の中隔心筋梗塞が認められた。胸部 X 線写真は正常であった。胸部 CT 血管造影で、肺動脈塞栓症や胸部大動脈異常の所見は認められなかった。両肝葉に及ぶ多数の小さな（5 mm 以下の）血管過多増強領域が肝臓全体に認められた。肝臓は特に硬変を呈しているようには見受けられなかった。20 時 46 分の再 ECG で著明な変化は見られなかった。被験者は一晩、院内にて観察下に置かれた。

2008 年 11 月 12 日、左心カテーテル法、冠動脈造影及び左室造影が行われ、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝及び右冠動脈に問題とはならない冠動脈疾患が認められた。2008 年 11 月 12 日、再 ECG で左房拡大と一致する P 波所見が認められた。前日の結果と比較して、前胸部誘導に STT 変化が認められた。被験者は 2008 年 11 月 12 日には狭心症から回復したと判断された。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、狭心症（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、狭心症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00852
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	頭痛（SLE 性頭痛）

被験者 US046-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 22 歳のアジア人女性であった。2007 年 10 月 17 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 8 月 26 日で、総投与回数は計 11 回であった。治験薬の投与は、別途報告された胸膜炎の SAE（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01437 参照）により、2008 年 9 月 22 日に中止された。病歴は片頭痛であった。合併症は、鉄欠乏性貧血、 α 地中海貧血、うつ病及び不眠症であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、prednisone、カルシウム／ビタミン D、methylsulfonylmethane、ナプロキセン、デュロキセチン及び筋骨格系障害に対するその他の薬剤（関節緩和サプリメント）であった。

2007 年 11 月 9 日（2 回目の治験薬投与から 9 日後）、被験者は「これまでの人生で最悪の頭痛」及び左前頭部腫脹を来した。被験者は同日入院した。2007 年 11 月 9 日の臨床検査値は、Hb が 9.6 g/dL、Hct が 31.1%、血小板が $516 \times 10^9/L$ 、WBC が $7.2 \times 10^9/L$ （92%が好中球、6%がリンパ球）であった。血沈検査は 48 mm/時間、C-反応性蛋白は 16 mg/L、補体 C3 値は 84 mg/dL、補体 C4 値は 11 mg/dL であった。2007 年 11 月 9 日の頭部 CT スキャンで頭蓋内異常は認められなかった。左前頭部には限局的な軟部組織腫脹が認められた。頭痛はモルヒネである程度緩和され、SLE 性頭痛であると判断された。被験者にその他の SLE 症状はなかった。静注用及び経口メチルプレドニゾロン並びにアセトアミノフェン／オキシコドンが投与され、被験者は 2007 年 11 月 10 日に退院した。2008 年 2 月 23 日、脳 MRI で、急性感染による泡状残屑と思われるものを伴う右蝶形骨洞粘膜肥厚が認められた。頭蓋内異常は報告されなかった。治験責任医師は、被験者は副鼻腔感染を来しているのではないと判断した。今後は神経科にて経過観察されることとなった。被験者は 2008 年 3 月 12 日に頭痛から回復したと判断された。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、頭痛（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には脳圧低下及び胸膜炎の SAE も発現した。これらについては、それぞれ SAE 報告番号 HGS1006-SL-01105 及び HGS1006-SL-01437 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01105
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	脳圧低下（CSF 漏出）

被験者 US046-003 は頭痛で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00852 参照）。その他の病歴は、腔カンジダ症及び発熱であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、prednisone、デュロキセチン、オキシコドン／アセトアミノフェン、カルシウム／ビタミン D、methylsulfonylmethane、ナプロキセン、筋骨格系障害に対するその他の薬剤（関節緩和サプリメント）、Forac、ニフェジピン、frovatriptan 及びゾルピデムであった。

2008 年 2 月 20 日（6 回目の治験薬投与から 13 日後）、頭痛及び発熱が続いていたため、腰椎穿刺が行われた。ループス脳炎の可能性を考慮し、被験者は神経科を受診した。脳 MRI で異常は認められず、腰椎穿刺の結果も正常であった。2008 年 2 月 22 日、被験者は、腰椎穿刺後に頭痛がひどくなり、浮動性めまい、悪心及び嘔吐（透明な液体）が現れたとして、救急外来を受診した。頭痛は体位によって変動し、立位や座位で悪化し、横になると完全にはないもののいくらか軽減した。視覚障害、脱力、しびれ感、随意運動不能及び膀胱機能障害はなかった。被験者はさらなる検査のため入院した。診察時、被験者はひどく苦しんだ状態で、動くことを嫌がり、協調性に欠けていた。頸部にはやや受動運動に対する抵抗が見られたが、頸部硬直はなかった。神経学的検査の結果は正常であった。頭部 CT スキャンで頭蓋内異常は認められなかった。胸部 X 線検査でも異常は認められなかった。2008 年 2 月 22 日の臨床検査の結果は、Hb が 8.9 g/dL、Hct が 30.7%、平均赤血球容積が 56.1 FL、平均血球 Hb（MCH）が 16.2 pg、赤血球分布幅（RDW）が 21.8%、血小板が $507 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、平均血小板容積（MPV）が 5.23 FL、WBC が $7.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ （93%が好中球、5%がリンパ球、1%が単球）¹であった。2008 年 2 月 23 日、脳 MRI で問題となる頭蓋内異常は認められなかった。血液培養で菌増殖は認められなかった。中枢神経系（CNS）紅斑性狼瘡の所見は見られず、被験者は、腰椎穿刺後の脳圧低下（CSF 漏出）による頭痛及び緊張型頭痛と診断された。硬膜外血液パッチが行われ、頭痛は著しく改善した。被験者は 2008 年 2 月 24 日に脳圧低下から回復し、2008 年 2 月 25 日に退院した。この事象の発現後に治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、脳圧低下（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は腰椎穿刺が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には胸膜炎の SAE も発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-01437 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脳圧低下と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01437
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胸膜炎（胸膜炎）

被験者 US046-003 は頭痛（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00852 参照）で入院し、これとは別に脳圧低下（SAE 報告番号 HGS1006-SL-01105 参照）でも入院した。その他の病歴は、漿膜炎、関節炎、重度の貧血、線維筋痛、左肋骨骨折及び帯状疱疹であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、ナプロキセン、プレガバリン、デュロキセチン、カルシウム／ビタミン D、methylsulfonylmethane、筋骨格系障害に対するその他の薬剤（関節緩和サプリメント）、ニフェジピン及びゾルピデムであった。

2008 年 9 月 12 日（11 回目の治験薬投与から 17 日後）、発熱、胸痛及び呼吸困難が出現した。被験者は、左下側胸部の鋭い胸膜炎の増大と、活動が制限されるほどの労作時呼吸困難の増加を自覚した。胸痛は絶えず存在し、最も楽なのは仰向けの状態のときであった。夜間の発熱は最高 102° F に達したとも報告された。2008 年 9 月 16 日、被験者は救急外来を受診し、入院した。身体的診察により、左肺基底部分で呼吸音の減弱、打診で濁音、左腋窩線の触診で圧痛が確認された。胸部 X 線検査では少量の左胸水が認められたが、これは治験開始前と比べて改善していた。また、左肺底部無気肺も認められたが、気胸は見られなかった。胸部造影 CT で、少量の左胸水と左下葉無気肺の存在が確認され、上葉にコンソリデーション巣又は梗塞巣である可能性のある末梢の楔形陰影が見られた。肺塞栓症の可能性は除外された。臨床検査値は、血沈検査が 55、C-反応性蛋白が 173、二重鎖 DNA（DSDNA）抗体が 792、抗核抗体（ANA）が 640、補体 C3 因子及び補体 C4 因子が正常、ループス抗凝固因子及び抗カルジオリピン抗体が陰性¹であった。診断と治療のための胸腔穿刺が 2008 年 9 月 16 日に行われ、胸水 350 mL が吸引された。これは滲出性と判定された。胸水の臨床検査の結果は、RBC が $29 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、有核細胞が $16.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、多核細胞が 82%、リンパ球が 4%、単球が 10%、好酸球が 2%、中皮細胞が 2%、壊死細胞あり、乳酸脱水素酵素が 2819 U/L、総蛋白が 4.7 gm/dL、ブドウ糖が 29 mg/dL¹であった。胸水培養の結果、4 日後時点で菌の増殖は認められなかった。胸水の ANA 検査値は 64 を超えていた。被験者にはループス胸膜炎と最も一致する新たな左滲出性胸水が存在すると考えられた。経口 prednisone¹の投与が開始された。また、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの経験的投与と、胸膜炎による非心臓性胸痛に対するアセトアミノフェン／オキシコドン及びメロキシカムの投与も行われた。2008 年 9 月 17 日、臨床検査値は、WBC が $5.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC が $5.09 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb が 8.6 g/dL、Hct が 29.3%、血小板が $457 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。依然として発熱は見られなかった。1 コースのセフポドキシム＋アジスロマイシン投与後、被験者は 2008 年 9 月 19 日に状態が改善し、退院した¹。退院後、被験者は口唇腫脹のためセフポドキシムを使用することができなかったが、アジスロマイシンのコース投与は完了した。退院後、被験者は、次第に呼吸困難（特に労作時）が悪化しており、左側胸痛が前回の入院時と同様の状態で持続しているのを自覚した。2008 年 9 月 22 日、被験者は再入院した。身体的診察時、肺に異常は見られず、喘鳴やラ音は聴取されなかった。胸部 X 線検査では胸水の増加が示唆されたが、CT スキャ

ンでは左肺の胸水及び無気肺は減少していることが確認された。今回、再胸腔穿刺は不要であると判断された。prednisone の投与は中止され、経口メチルプレドニゾロンの投与が開始された。被験者は 2008 年 9 月 23 日に退院した。被験者は 2008 年 11 月 16 日には胸膜炎から回復したと判断された。治験薬の投与は胸膜炎により中止された。2008 年 8 月 26 日が 11 回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、胸膜炎（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01636
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	重症筋無力症（重症筋無力症） 胸腺腫大（胸腺濾胞性肥大）

被験者 US046-004 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 29 歳の白人女性であった。2007 年 10 月 18 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 9 日で、総投与回数は計 15 回であった。治験薬の投与は、今回の重症筋無力症の SAE により、2009 年 1 月 13 日に中止された。病歴は腹膜炎であった。合併症は痔核であった。併用薬は、ミコフェノール酸モフェチル、イブプロフェン、ヒドロキシクロロキン及びメチルプレドニゾンであった。

2009 年 1 月 9 日、被験者は Day 448 の治験来院で診察を受け、このときは臨床的に安定していたが、1 日が終わる頃に脱力が生じると訴えた。被験者は神経科に紹介された。2009 年 1 月 13 日（15 回目かつ最後の治験薬 10 mg/kg の投与から 4 日後）、被験者はかかりつけのリウマチ専門医を再受診し、上肢の脱力を伴う顔面筋力低下が急性発現したと訴えた。筋力低下は反復運動をすると悪化した。被験者は救急外来を紹介され、そこで不明瞭発語の増加、嚥下困難、そして話しているときの息切れ感を訴えた。被験者は、左側頭部に 10 点中 5 点の頭痛があり、イブプロフェンで軽減したと述べた。複視やその他の視覚障害はないとのことであった。被験者は、1 年ほど前からにっこりするのが困難になることがあり、また約 6 ヶ月前から不明瞭発語、よだれ、疲労が見られると述べた。これらの症状は通常、午後に現れ、安静にしていると改善した。また、筋力低下のため、文字を書いたり、髪の毛をポニーテールにしたりするといったことが困難な状態であった。被験者は重症筋無力症の除外診断のため入院した。入院時、身体的診察で、笑顔に伴う筋肉疲労、右眼瞼下垂及び四肢脱力が認められた。臨床検査では異常は認められなかった。胸部 X 線検査で、急性の心臓疾患や胸膜実質疾患の所見は見られなかった。2009 年 1 月 13 日の頭部 CT で、卒中やその他の急性頭蓋内異常は認められなかったが、蝶形骨洞内の少量の分泌物と、急性副鼻腔炎と考えられる軽度の篩骨蜂巣粘膜肥厚が認められ、これらは臨床的に相互に関連していた。2009 年 1 月 13 日の脳 MRI で、右尾状核に、FLAIR 画像上の点状の非増強輝度信号が認められた。2009 年 1 月 14 日、脳の造影及び非造影 MRI で、脳は正常であることが確認され、左蝶形骨洞に泡状の分泌物が認められた。右尾状核体部の前方に認められた FLAIR 信号異常を呈する小さな点状巣は、T2 強調画像上には見られず、アーチファクトである可能性が最も高いと考えられた。2009 年 1 月 14 日の筋電図検査（EMG）の結果、重症筋無力症である可能性が 25～50%であると判定された。治療として、5 日間に及ぶ 1 コースの静注用免疫グロブリン（IVIG）投与が行われ、ピリドスチグミンの投与が開始された。2009 年 1 月 15 日、ミコフェノール酸モフェチルの投与が中止された。さらなる臨床検査の結果、抗核抗体価が 160（核小体パターン）であった。抗アセチルコリン受容体抗体及びアセチルコリン受容体調節抗体の検査も行われたが、結果は得られなかった。2009 年 1 月 15 日、胸部 CT で境界明瞭な 1.6 cm×1.3 cm の前縦隔病変が認められ、残存胸腺組織と融合すると思われた。限局性胸

腺腫が疑われた。後日、胸腺摘除術が行われることとなった。2009年1月21日、被験者は重症筋無力症と最終診断されて退院した。

2009年2月4日、被験者は胸腺摘除術のため入院した。胸腺摘除術とともに気管支鏡検査及び胸骨上部切開が行われた。手術中、合併症は生じず、特記すべき問題は起こらなかった。痛みは自己調節鎮痛法によりコントロールされ、その後に経口 hydromorphone に切り替えられた。外科病理報告書によると、重症筋無力症と一致する胸腺濾胞性過形成であった。被験者の状態は改善し、2009年2月7日には退院した。被験者は2009年2月7日に胸腺腫大（胸腺濾胞性過形成）の事象から回復したと判断された。治験薬の投与は重症筋無力症により2009年1月13日に中止された。2009年1月9日が15回目かつ最後の治験薬投与日となった。治験責任医師からは、重症筋無力症及び胸腺腫大の事象（いずれも重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象はSLEが原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

2009年3月31日に追加情報を受領し、医薬品安全性データベースに入力した。その情報によると、被験者は2009年1月21日に重症筋無力症の事象から回復したと判断された¹。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、重症筋無力症及び胸腺腫大と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US046-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01260
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（腰痛 [注入反応]） 注入に伴う反応（息切れ [注入反応]）

被験者 US046-007 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 57 歳の黒人女性であった。2008 年 5 月 27 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 10 月 17 日で、総投与回数は 7 回であった。治験薬の投与は被験者からの申し出により 2008 年 12 月 23 日に中止された。病歴は、痙攣、全身病状による精神病性障害及び子宮摘出であった。合併症は SLE 以外にはなかった。併用薬は、コンドロイチン、魚油、グルコサミン、複合ビタミン剤、prednisone、リセドロン酸、アセチルサリチル酸、カルシウム、エソメプラゾール、ラクトフェリン及びビタミン D であった。

2008 年 5 月 27 日に治験薬の初回投与が行われ、特に問題は起こらなかった。治験薬の注入前に予防のための投薬は行われなかった。2008 年 6 月 12 日、2 回目の治験薬の注入開始から 20 分後に、乾性咳嗽を伴う息切れと腰痛が出現した。この時点ですでに約 80 mL が注入されていた。初回注入では特に問題は起こらなかったため、注入反応予防のための投薬は行われなかった。診察で、両上肺野に喘鳴が聴取された。血圧が 130/74 mmHg、体温が 98.6° F であった。治験薬の注入は一時中断され、メチルプレドニゾロン及びアセトアミノフェンが投与された。症状は 25 分以内に改善した。約 1 時間後、被験者はこれらの事象から回復し、治験薬の注入が注入速度を落として（速度不明）再開された。10 mL が注入された時点で、被験者症状が再発し、血圧が上昇して（140/90 mmHg）、微熱（100.0° F）が認められた。注入は中止された。メチルプレドニゾロンが投与され、症状は 30 分以内に消失した。これらの注入反応は、発現から約 3.5 時間後のその日のうちに消失した。治験薬の投与は一時中断され、2008 年 6 月 24 日に次の投与が行われた。2008 年 6 月 24 日の注入前には、ジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンが投与された。注入は問題なく完了した。治験責任医師からは、注入に伴う反応（息切れ [重度]）及び注入に伴う反応（腰痛 [軽度]）と治験薬との因果関係は「多分関連あり」と報告された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	US048-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00823
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	痙攣（薬剤誘発性発作） 薬物乱用（多剤薬物乱用）

被験者 US048-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2007 年 6 月 28 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2007 年 9 月 20 日で、総投与回数は 5 回であった。治験薬の投与は、今回の痙攣の SAE により、2007 年 10 月 20 日に中止された。病歴は、手根管症候群＋除圧術、女性不妊手術及び脂肪腫切除であった。合併症は、線維筋痛（2004 年より）、麻薬乱用（2005 年より）、関節炎、骨減少症及び不眠症であった。麻薬の使用は過去 2 年半行っていなかった。治験責任医師は、過去の薬物乱用は 2005 年 10 月の治療後に消失したと判断した。薬物乱用治療期間中及び治験参加中に再発は認められなかった。併用薬は、トラマドール、ガバペンチン、メロキシカム、cyclobenzaprine 及びアセトアミノフェン／hydrocodone であった。

2007 年 10 月 18 日（5 回目の治験薬投与から 28 日後）、被験者は痙攣が生じて救急外来を受診した。被験者は来院前 24 時間以内にトラマドール 50 mg を約 15 錠とアセトアミノフェン／hydrocodone を約 6～7 錠服用したことが確認された。このほか、処方されていないアルプラゾラム¹も服用しており（服用量不明）、これは被験者が家族及び／又は友人から入手したものであった。被験者は 2007 年 10 月 18 日に入院した。痙攣は薬剤誘発性で、薬剤過量投与と薬物離脱によるものであると考えられた。治験責任医師の理解では、これは自殺企図ではなかった。入院中の経過や処置内容は得られなかった。被験者は 2007 年 10 月 20 日に退院し、その後の 2007 年 10 月 24 日に薬物乱用治療施設に入院した。被験者は 2007 年 10 月 20 日に痙攣から回復したと判断された。薬物乱用の転帰は、被験者が 2007 年 11 月 14 日以降追跡不能であるため不明であった。治験薬の投与は痙攣により 2007 年 10 月 20 日に中止された。治験責任医師からは、痙攣（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象はトラマドール及びアセトアミノフェン／hydrocodone の過量投与が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。また、薬物乱用（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は薬物乱用の既往歴が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、痙攣及び薬物乱用と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01161
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性肺炎（細菌性肺炎）

被験者 US048-005 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 49 歳の白人女性であった。2007 年 9 月 5 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 1 月 21 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、胃潰瘍、胆石症＋胆嚢切除、虫垂炎＋虫垂切除、半月板損傷、手首関節骨折、関節周囲炎、軟骨形成術、卵巣嚢胞、女性不妊手術及び卵巣摘除であった。合併症は、胃食道逆流性疾患、片頭痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、喫煙及び高脂血症であった。併用薬は、アセトアミノフェン、セレコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ロスバスタチン、cyclobenzaprine、omeprazole、葉酸、メトトレキサート及びチオトロピウムであった。

2008 年 3 月 27 日（8 回目の治験薬投与から 23 日後）、被験者は、悪寒、発熱、全身の痛み及び咳嗽を訴えて治験実施施設に来院した。胸部 X 線検査で、右肺中央の肺門部周囲に肺炎と思われる気腔疾患が認められた。レボフロキサシンが投与された。症状が 3～4 時間で消失しなかったため、被験者は救急外来を受診した。被験者は、悪心及び嘔吐のほか、発熱、咳嗽及び息切れを訴えた。被験者は 2008 年 3 月 28 日に入院した。入院時の身体的診察では、血圧が 120/67 mmHg、心拍数が 107 bpm、呼吸数が 22 回/分、酸素飽和度が室内空気中で 98%であった。被験者に発熱は見られず、急迫症状もなかった。両肺とも聴診で異常なしであった。心電図で正常洞調律が確認された。臨床検査値は、WBC が 39.7×10^3 と高値で、ナトリウムが 132 mEq/L、カリウムが 3.1 mEq/L、クロールが 97 であった。血液培養の結果は陰性であった。まずバンコマイシンが投与され、レボフロキサシンの投与も継続された。痰培養で中程度量のカンジダ属の増殖が認められ、バンコマイシンはフルコナゾールに切り替えられた。肝酵素増加が認められた（ALT が 86 U/L、AST が 133 U/L）。また、アルブミン値が 3.2 g/dL、総ビリルビンが 1.5 mg/dL、アルカリホスファターゼが 125 U/L であった。腹部超音波検査の結果は、1.5 cm の総胆管拡張が認められた以外は正常であった。2008 年 3 月 30 日、WBC は 9.6×10^3 で、肝酵素は正常範囲内に戻った。被験者は同日退院した。被験者は 2008 年 4 月 5 日には肺炎から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2008 年 4 月 30 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、細菌性肺炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は細菌が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、細菌性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US048-018
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01984
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	視床梗塞（左視床 CVA） 脳幹虚血（脳幹・脳橋の慢性微小血管虚血）

被験者 US048-018 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 64 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 29 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 12 月 16 日で、総投与回数は 19 回であった。この被験者の治験は、後述の視床梗塞により、2010 年 2 月 11 日に中止された。病歴は、大腸炎、痔核＋痔核手術、バニオン＋バニオン手術、乳房の良性新生物及び月経過多＋子宮摘出であった。合併症は、回転性めまい、甲状腺機能低下症、過敏性腸症候群、ビタミン D 欠乏、線維筋痛、変形性関節症、骨減少症、脳ニューロパチー、うつ病及び高血圧であった。併用薬は、レボチロキシン、ヒヨスチアミン、sulfasalazine、セレコキシブ、ビタミン D、エスシタロプラム、ヒアルロン酸、ジクロフェナク、プレガバリン及びカルシウム錠剤であった。

2010 年 1 月 6 日（19 回目かつ最後の治験薬投与から 21 日後）、上下口唇の右側にしびれ感が現れた。また、被験者は右の人差し指及び親指のしびれ感も自覚した。しびれ感は徐々に進行して手全体に広がり、手指に異常な疲労感が生じた。しびれ感にはピリピリ感が伴った。その後、顔面右側にしびれ感が現れたが、脱力や顔面下垂の自覚はなかった。2010 年 1 月 7 日、症状は起床時の浮動性めまいを伴って悪化した。被験者は浮動性めまいのため不安定で、家の中を動き回る際には壁や家具につかまらなければならなかった。また、被験者は両下肢脱力も来していた。一度、歩行中に足がもつれて床に転倒したことがあった。しかしながら、損傷は負わなかった。ソファに横になると浮動性めまいはいくらか改善したが、立ち上がるとまためまいがした。しびれ感及び錯感覚は持続した。右手の脱力感はなかったが、右手には持っている物に対する感覚がないため、物を運ぶときは主に左手を使った。さらに、2010 年 1 月 7 日には悪心と 3～4 回の軟便も見られ、被験者は自分が食べた物と関係があるのではないかと思った。

2010 年 1 月 8 日、被験者はかかりつけ医の診察を受けた。被験者は嗜眠状態で、頭痛を訴えた。かかりつけ医は救急車を呼び、被験者を救急治療室に搬送した。到着時、被験者は覚醒状態で意識清明であった。被験者は、口唇及び顔面のしびれ感は改善したが、両手には依然として軽度のしびれ感があると述べた。嘔吐はないとのことであった。救急治療室にて血圧は 209/118 mmHg、心拍数は 112 bpm、呼吸数は 18 回/分、酸素飽和度は室内空気では 98%であった。身体的診察で著しい異常は認められなかった。瞳孔は正円同大で対光反射は迅速であった。第 II～第 XII 脳神経に異常は認められず、四肢の局所運動障害や局所感覚障害は見られなかった。臨床検査値は WBC が 7.2 K/uL（正常範囲：4.0～12.0 K/uL）、Hb が 12.0 g/dL（正常範囲：12.0～15.0 g/dL）、Hct が 35.9%（正常範囲：36.0～45.0%）、血小板が 348 K/uL（正常範囲：150～400 K/uL）、ブドウ糖が 86 mg/dL、クレアチニンが 0.69 mg/dL（正常範囲：0.60～1.40 mg/dL）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が 55 U/L（正常

範囲：0～155 U/L）、トロポニン-I が 0.02 ng/mL 未満（正常範囲：0.00～0.04 ng/mL）、プロトロンビン時間（PT）が 10.3 秒（正常範囲：9.0～11.5 秒）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が 25.3 秒（正常範囲：25.0～35.0 秒）であった。生化学パネルには問題は見られず、肝機能検査値は正常であった。脂質パネルは、コレステロールが 218 mg/dL（正常範囲：200 mg/dL 未満）、HDL が 54 mg/dL（正常範囲：39 mg/dL 超）、LDL が 141 mg/dL（正常範囲：130 mg/dL 未満）であった。単一面胸部 X 線写真は正常であった。脳の非造影 CT スキャン像を 2009 年 7 月 1 日のものと比較したところ、急性障害の所見は認められなかった。慢性所見として、両側大脳基底核の石灰化と、わずかな血管虚血性変化を示唆する左前頭葉の斑状白質低密度領域が認められた。被験者にはコントロール不良の高血圧があり、ヒドララジンの頓用による治療が行われた¹。被験者は卒中の評価のため同日入院した。

2010 年 1 月 9 日、甲状腺機能検査で甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 0.35 uIU/mL（正常範囲：0.35～5.50 uIU/mL M3）、T3 取り込み量が 39.9%、T4 合計値が 0.1 mcg/dL M3（正常範囲：4.5～10.9 mcg/dL M3）であった。高感度 C-反応性蛋白（CRP）は 0.658 mg/dL M3 であった。心エコー検査では、左室のサイズは正常で、駆出率は 65～70%であった。頸部 CT 血管造影では、頸動脈や椎骨動脈の血管閉塞は認められず、頭蓋内動脈瘤や動静脈奇形も認められなかった。脳磁気共鳴画像検査では、急性梗塞の所見は認められなかった。両側大脳白質と脳幹（特に脳橋）に限局的な T2 信号増強領域が複数認められ、その根底には慢性微小血管虚血性変化が存在すると考えられた。神経科チームは、被験者に左視床ラクナ梗塞が存在すると判断した。クロピドグレル及びシンバスタチンによる治療が行われた。被験者は 2010 年 1 月 10 日に退院した。退院時、被験者は自力で歩行することができたものの、正常な歩行状態にはまだ戻っていないと感じた。錯感覚は完全に消失した。被験者は 2010 年 1 月 10 日には視床梗塞及び脳幹虚血から回復（後遺症あり）したと判断された。不安定歩行を伴う根強い諸障害が持続したため、被験者は理学療法を受けた。治験薬の投与は視床梗塞により中止された。治験責任医師からは、視床梗塞（重度）及び脳幹虚血（重度）の両事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、これらの事象はいずれも被験者の基礎疾患である SLE が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、視床梗塞及び脳幹虚血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US053-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01164
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	処置後血腫（腎生検後血腫） 貧血（貧血） 蛋白尿（蛋白尿）

被験者 US053-002 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 37 歳の黒人女性であった。2007 年 11 月 13 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 3 月 31 日で、総投与回数は 7 回であった。治験薬の投与は、蛋白尿の AE により、2008 年 4 月 25 日に中止された。病歴はなしと報告された。合併症は高コレステロール血症であった。併用薬は、鉄、ヒドロキシクロロキン、レボフロキサシン、prednisone 及び cortisporin であった。

2008 年 3 月 3 日（6 回目の治験薬投与当日）、重度の蛋白尿が認められた。2008 年 4 月 15 日（7 回目の治験薬投与から 15 日後）、血圧の悪化を伴う下肢浮腫及びネフローゼ症候群が認められたため、CT ガイド下腎生検が行われた。24 時間尿採取で 3 g の蛋白尿が確認された。腎生検実施前、Hct が 40.9、国際標準比（INR）が 1.091、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が 25.1 であった。腎超音波検査で、皮質のエコー輝度が両側とも増加しており、腎皮質疾患と一致していた。不連続の腫瘍や水腎症は認められなかった。両下肢静脈ドップラースキャンで異常は認められなかった。腎生検は無事完了した。腎生検終了時に CT スキャンでわずかな血腫が認められた。Hct は 35.8 まで減少し、その後に 28.7 と低値を示した。被験者は状態を安定させるため 2008 年 4 月 15 日に入院した。入院中、低血圧及び頻脈（値の記載なし）が時折認められた。2008 年 4 月 15 日の心エコー検査で、左室収縮機能は正常であり、ごくわずかな三尖弁逆流が認められたが肺動脈圧は正常であった。2008 年 4 月 15 日の尿培養で表皮ブドウ球菌の増殖が認められ、汚染菌であると考えられたが、バンコマイシン、フロセミド、カリウム及び propoxyphene／アセトアミノフェンの投与が開始された。脂質プロファイルは、コレステロールが 426、低比重リポ蛋白が 279 であった。被験者に食事指導が行われ、高コレステロール血症治療のためアトルバスタチンの投与が開始された。Hct は 28～31.7%で安定した。2008 年 4 月 18 日、尿培養の結果は陰性で、臨床検査の結果は Hct が 36%であった。2008 年 4 月 19 日、血圧は 102/72 mmHg、心拍数は 83 bpm であった。被験者は 2008 年 4 月 19 日には処置後血腫及び貧血から回復したと判断された¹。被験者は最終追跡調査来院の時点で蛋白尿からは回復していなかった。治験薬の投与は蛋白尿により 2008 年 4 月 25 日に中止された。治験責任医師からは、蛋白尿（重度）、処置後血腫（中等度）及び貧血（軽度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、これらの事象は腎生検が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

医薬品安全性データベースに入力された追加情報によると、被験者は 2008 年 4 月 19 日に貧血の事象から回復したと判断された¹。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、処置後血腫、貧血及び蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00729
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	食中毒（食中毒）

被験者 US055-003 は全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 65 歳の白人女性であった。2007 年 5 月 1 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2008 年 9 月 22 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は白血球破壊性血管炎であった。合併症は、胃炎、変形性関節症、シェーグレン症候群、不安、不眠症及び閉経であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、魚油、メチルプレドニゾロン、omeprazole、ジクロフェナク及びアセトアミノフェン／ジフェンヒドラミンであった。

2007 年 7 月 9 日（4 回目の治験薬投与から 14 日後）、被験者は休暇でメキシコに滞在中に食中毒で入院した。処置として、pantoprazole、ブチルスコポラミン、メトクロプラミド、シプロフロキサシン、magaldrate 及び静脈内輸液が投与された。被験者は 2007 年 7 月 10 日に回復し、退院した。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、食中毒（中等度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象は汚染された食物が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

上記とは別に、この被験者には胆石症の SAE も発現した。これについては SAE 報告番号 HGS1006-SL-00863 に詳述する。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、食中毒と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US055-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00863
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	胆石症（胆石症）

2007 年 7 月 9 日、被験者 US055-003 は食中毒で入院した（SAE 報告番号 HGS1006-SL-00729 参照）。この事象の発現以降の病歴は、肛門そう痒症であった。併用薬は、ヒドロキシクロロキン、アルプラゾラム、魚油、メチルプレドニゾロン、omeprazole、ジクロフェナク、アセトアミノフェン／ジフェンヒドラミン及びシクロスポリンであった。

2007 年 11 月 8 日（8 回目の治験薬投与から 23 日後）、被験者は、間欠的な上腹部中央の不快感が 2 週間続いているため来院した。この心窩部痛はより持続的かつ重度なものとなり、悪心も伴った。この痛みは左下腹部痛となり、左背部にも広がった。被験者は hydrocodone／アセトアミノフェン及び omeprazole を服用したが、症状はまったく緩和されなかった。2007 年 11 月 8 日、被験者は腹痛のため入院した。入院時の身体的診察で、右上腹部及び上腹部中央に圧痛が認められ、筋性防御や反跳痛はなかった。黄疸は見られなかった。臨床検査値は、AST が 34、ALT が 47、総ビリルビンが 0.62、アミラーゼが 35、リパーゼが 26、WBC が 5.2 であった。腹部超音波検査で胆石及び総胆管拡張が認められた。腹部 CT スキャンでは、軽度の総胆管拡張（約 8 mm）を伴う胆石症が確認された。憩室炎の所見を伴わない結腸憩室症も認められた。2007 年 11 月 9 日の肝胆道シンチグラフィ（HIDA）スキャンで、総胆管又は胆嚢管の閉塞の所見は認められなかった。待機的腹腔鏡下胆嚢切除術が 2007 年 11 月 11 日に行われた。手術は問題なく完了した。胆嚢生検の結果、2 個の結石の存在と慢性胆嚢炎が確認された。被験者は 2007 年 11 月 11 日には胆石症から回復したと判断された。治験薬の投与はこの事象により一時中断され、2007 年 12 月 11 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、胆石症（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、この事象の原因は不明と報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US061-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01224
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）

被験者 US061-007 全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 44 歳の白人女性であった。2007 年 11 月 15 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 3 月 31 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、特発性血小板減少性紫斑病、片側失明、経口真菌感染、外陰腔真菌感染、関節脱臼、骨盤骨折、肋骨骨折、上肢骨折、肝機能検査値異常、くも膜嚢胞、認知障害及び心臓アブレーションであった。合併症は、心筋症、僧帽弁・三尖弁閉鎖不全症、片側性難聴、クッシング様症状、下痢、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、爪真菌症、靱帯断裂、筋膜疼痛症候群、骨粗鬆症、健忘、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、下肢静止不能症候群、うつ病、水疱性皮膚炎、特発性蕁麻疹及び内出血発生の増加傾向であった。併用薬は、カルベジロール、フロセミド、ファモチジン、ヒドロキシクロロキン、シタロプラム、葉酸、セチリジン、リシノプリル、リセドロン酸、アセチルサリチル酸、ジフェンヒドラミン、エソメプラゾール、カルシウム／ビタミン D、複合ビタミン剤、cyclobenzaprine、prednisone、アルプラゾラム、ゾルピデム、メトトレキサート、ロイコボリン及び薬用石鹼であった。

2008 年 5 月 22 日（8 回目の治験薬投与から 21 日後）、被験者は両眼の黄変を自覚し、右上腹部痛が現れるようになった。2008 年 5 月 22 日の臨床検査の結果、アルカリホスファターゼ（ALP）が 629 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 145 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 248 U/L、総ビリルビンが 2.6 mg/dL、直接ビリルビンが 2.3 mg/dL、アルブミンが 2.8 g/dL であった。被験者は閉塞性黄疸のため 2008 年 5 月 24 日に入院した。2008 年 5 月 24 日、ALP は 683 U/L、AST は 67 U/L、ALT は 173 U/L、総ビリルビンは 4.2 mg/dL、直接ビリルビンは 3.7 mg/dL、アルブミンは 3.0 g/dL であった。2008 年 5 月 26 日、ALP は 626 U/L、AST は 121 U/L、ALT は 202 U/L、総ビリルビンは 2.8 mg/dL、アルブミンは 2.7 g/dL、γ グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）は 632 U/L であった。2008 年 5 月 27 日の肝胆イミノ二酢酸スキャンで正常な総胆管と腸運動が確認され、肝臓でのトレーサーの取り込み及び排泄も正常であった。胆嚢は 1 時間又は 4 時間の画像上で視覚的に捉えることができなかったことから、急性胆嚢疾患であると考えられた。2008 年 5 月 28 日、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）で軽度の管拡張が認められた。肝酵素が異常値を示したこと、そして胆石が存在したこと、括約筋小切開術と胆管バルーン掃引が行われた。ERCP 及び磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）の結果、胆嚢切除が必要であると考えられた。2008 年 5 月 29 日、腹腔鏡下胆嚢切除が行われた。術後に急性胆嚢炎と診断された。黄疸は減少し、肝機能値は改善した。被験者は 2008 年 5 月 30 日に退院した。その時点で被験者は急性胆嚢炎から回復（後遺症あり）したと判断された。2008 年 6 月 2 日の臨床検査値は、ALP が 851 U/L、AST が 260 U/L、ALT が 333 U/L、総ビリルビンが 4.1 mg/dL、アルブミンが 4.2 g/dL であった。2008 年 6 月 12 日、AST は 28 U/L と正常値に戻り、ALT は 45 U/L、総ビリルビンは 1.5 mg/dL、ALP は 246 U/L であった。2008 年 7 月 22 日、

総ビリルビンは0.5と正常値に戻った。その他の臨床検査値も正常値に戻り、ALPは97 U/L、ALTは23 U/Lとなった。GGTは108 U/Lに減少した。2009年3月4日、GGTは44 U/Lと正常範囲内に戻った。治験薬に対する措置は特に取られなかった。治験責任医師からは、急性胆嚢炎（中等度）と治験薬との因果関係は「多分関連なし」で、この事象は胆石が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性胆嚢炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	US062-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01569
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	子宮腔脱（子宮腔脱の悪化） 膀胱瘤（膀胱瘤） 滑液嚢腫（T9～T10 硬膜外滑液嚢腫）

被験者 US062-010 全身性エリテマトーデス（SLE）を有する 48 歳の白人女性であった。2008 年 7 月 22 日に治験薬（10.0 mg/kg）の初回投与が行われた。最終投与日は 2009 年 12 月 8 日で、総投与回数は 19 回であった。病歴は、椎間板突出＋脊椎椎弓切除、乳房生検＋乳房の良性新生物、食道の良性新生物＋切除、子宮平滑筋腫＋筋腫核出術、月経過多、子宮内膜アブレーション、女性不妊手術及び出産（×3）であった。合併症は、耳鳴、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、非心臓性胸痛、脂肪肝、肋軟骨炎、筋痙縮、変形性脊椎関節症、片頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、不安、錯乱状態、うつ病、膀胱瘤、子宮腔脱、運動誘発性喘息及び脊髄腫瘍（日付不明）¹であった。併用薬は、魚油、ロラゼパム、セルトラリン、アセチルサリチル酸、ヒドロキシクロロキン、albuterol、フルチカゾン／サルメテロール、hydrocodone、プレガバリン、prednisone、propoxyphene、pantoprazole、スマトリプタン及びガバペンチンであった。

2008 年 9 月、被験者は子宮腔脱の悪化と診断された。2008 年 11 月 24 日（6 回目の治験薬投与から 13 日後）、腹腔鏡補助下腔式子宮摘除術と膀胱瘤修復術（外科的膀胱固定）が行われた。また、卵管及び卵巣も摘除された。手術は全身麻酔下で行われ、推定失血量は 150 mL であった。術後は meperidine を用いた自己調節鎮痛法が行われたが、これにより著しい頻度の悪心と嘔吐が生じた。その後、筋注用 meperidine 及びヒドロキシジンが投与された。その後もかなりの痛みが続き、麻薬性鎮痛剤の静脈内投与を要した。

術後 1 日目の深夜から翌朝にかけて、被験者は、著しいしびれ感と、両下肢を下方に走る電撃痛を訴え始めた。また、脱力の悪化、運動失調及び頭痛も見られた。被験者は歩くことができないと感じた。両下肢ドップラー検査で異常は認められなかった。磁気共鳴画像検査で、滑液嚢腫肥大が認められた。2008 年 12 月 1 日、T8～T9 及び T10 の背側椎弓切除術、滑液嚢腫切除術及び脊髄除圧術が行われた。手術は問題なく完了した。術後、被験者は両下肢の感覚を取り戻し、脱力は改善した。しびれ感は消失し、頭痛は完全に消失した。2008 年 12 月 2 日、エストラジオールパッチの投与が開始された。被験者は理学療法を開始し、2008 年 12 月 4 日に退院してリハビリテーション施設に入所した。被験者は 2008 年 12 月 4 日に子宮腔脱、膀胱瘤及び滑液嚢腫から回復したと判断された。治験薬の投与はこれらの事象により一時中断され、2009 年 1 月 13 日に次の投与が行われた。治験責任医師からは、子宮腔脱（重度）、膀胱瘤（重度）及び滑液嚢腫（重度）と治験薬との因果関係は「関連なし」で、子宮腔脱及び膀胱瘤は複数の出産、滑液嚢腫は変形性関節症が原因で発現した可能性が最も高いと報告された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮腔脱、膀胱瘤及び滑液嚢腫と本剤との関連性は否定できると考える。

BEL110752試験（旧番号：HGS1006-C1057）

BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）

1. 試験の標題

A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

2. 報告書番号

なし

3. 試験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（アジア太平洋地域 41 施設、ラテンアメリカ 38 施設、欧州 11 施設の合計 90 施設）

4. 公表文献

総括報告書作成時点でなし

5. 試験期間

- 最初の被験者の無作為化日：2007 年 5 月 25 日
- 最終の被験者の 8 週間のフォローアップ完了日：2009 年 5 月 19 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

- 全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブの有効性を評価する。
- SLE の被験者を対象にベリムマブの安全性及び忍容性を評価する。
- SLE の被験者を対象にベリムマブの生活の質（QOL）への影響を評価する。

8. 試験方法

試験デザインを図 1 に示す。

BEL110752 試験は、臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する SLE の被験者を対象にベリムマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、52 週間の試験であった。

安定した標準的な SLE 治療に加え、被験者を 1:1:1 の比で 3 群（ベリムマブ 1 mg/kg 群、10 mg/kg 群又はプラセボ群。いずれも静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以

上)、スクリーニング時の尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上) 及び人種 [アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 (AIA) vs. その他] とした。

治験薬は Day 0 (初回投与日)、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで投与した。スクリーニング期は安定した SLE の標準治療を継続することとした。また、中止例も含め全例が治験薬の最終投与 4 週後にフォローアップ来院をすることとした。有効性の主要評価は 52 週時点 (治験薬の最終投与 4 週後) とした。48 週の治療を完了した被験者は、治験責任医師の判断で継続投与試験である BEL112234 試験 (旧番号: HGS1006-C1074) へ移行し同用量 (ただし、プラセボ群の被験者はベリムマブ 10 mg/kg 投与に切り替え) での投与継続が可能であった。中止例及び 48 週の治療を完了したが継続試験に移行しなかった被験者は、治験薬の最終投与 8 週後にもフォローアップ来院をすることとした。

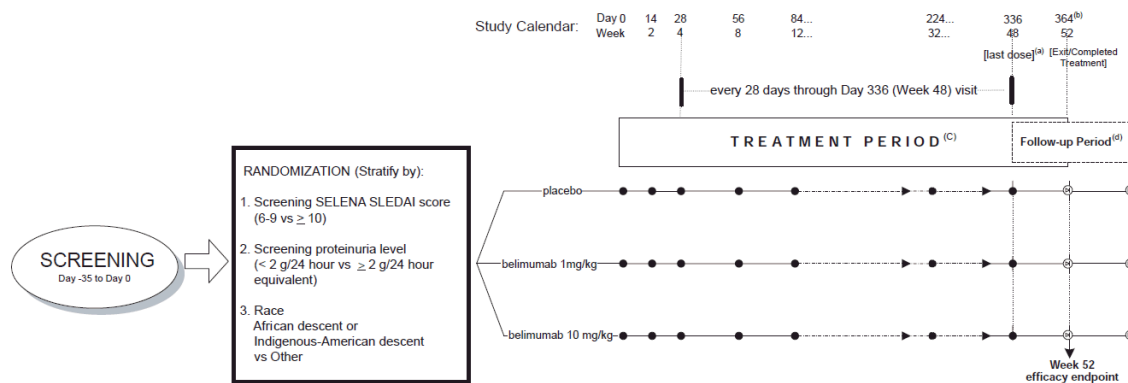


図 1 試験デザイン

- (a) 継続試験に移行しない被験者の治験薬の最終投与は Day 336 (48 週時) 来院時とした。
- (b) 継続試験に移行する被験者の Day 364 (52 週時) の投与は、継続試験の初回投与 (Day 0) とした。継続試験に移行しない被験者の Day 364 (52 週時) は、最終来院日とした。
- (c) 治療期は、48 週間の治験薬投与期間 [Day 0～336 (48 週時)] 及び 52 週目のフォローアップ来院時 [Day 364 (52 週時)] までとした。
- (d) 継続試験に移行しない被験者のフォローアップ期間には、治験薬最終投与 (Day 336、48 週時) の 4 及び 8 週間後も含めた。

9. 診断及び主要な組入れ基準

米国リウマチ学会 (ACR) 基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する被験者 (スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上) を組み入れた。また、被験者は抗核抗体 (ANA) 検査で 2 回 (少なくともスクリーニング期に 1 回) 陽性が確認されていることとした。スクリーニング期は、ANA 力価 80 倍以上及び/又は、抗 2 本鎖 DNA 抗体 (抗 dsDNA 抗体) 30 IU/mL 以上の場合を ANA 検査陽性と判定した。被験者は、Day 0 の 30 日以上前から安定した SLE 治療を受けていることとした。

主な除外基準は、重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は中枢神経ループス、妊娠、他の B 細胞標的薬の治療歴とした。また、他の治験薬 [非生物学的製剤 (初回投与前 60 日以内) 及び生物学的製剤 (1 年以内)]、アバタセプト (1 年以内)、シクロホスファミド静脈内投与 (6 ヶ月以内)、抗腫瘍壊死因子療法 (抗 TNF 療法)、Anakinra、免疫グロブリン

ン静脈内投与、ステロイド¹100 mg/日超又は血漿交換（3 ヶ月以内）、生ワクチン（1 ヶ月以内）の治療歴も除外とした。

10. 治療及び投与

ベリムマブ（単回投与バイアルに充てんされた含有量 120 又は 400 mg の凍結乾燥製剤）は注射用滅菌水を加えて溶解し 80 mg/mL とし、静脈内投与した。ロット番号は 120 mg バイアルが 71032、400 mg バイアルが 71023、71024、71070 であった。プラセボ（単回投与バイアルに充てんされた凍結乾燥製剤）のロット番号は、71003、71005 及び 71041 であった。

投与群は実薬 2 群（ベリムマブ 1 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群）とプラセボ群であり、いずれの群でも SLE の標準治療への追加投与とした。治験薬（ベリムマブ又はプラセボ）は 1 時間かけて静脈内投与することとした。治験薬は、Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 48 週時まで投与した（合計 14 回投与）。

併用薬

被験者は、Day 0 の 30 日以上前から以下の薬剤（単剤又は併用）による安定した SLE 治療を受けていることとした。

- 抗マラリア薬
- ステロイド（他の SLE 治療薬と併用の場合は 0～40 mg/日、単独の場合は 7.5～40 mg/日）
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）
- 免疫抑制療法（例：メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン又はサリドマイド）

無作為化され Day 0 に初回の治験薬投与を受けた後も、治験責任医師による臨床症状に伴う併用薬の調整（追加、中止、用量／投与頻度の変更）は可能であった。ただし、治験実施計画書の規定（以下参照）を超えた SLE 治療の変更を行った被験者は Treatment failure と判定し、試験を中止することとした。

- 抗マラリア薬：16 週時以降の開始又は増量を禁止
- ステロイドの増量：最初の半年間（24 週時まで）は用量変更が可能（ただし 24 週時点の投与量は、ベースラインから 25%以内又は 5 mg/日以内の増量の範囲内であること）。24～44 週時はベースラインから 25%超又は 5 mg/日超の増量を禁止し、44～52 週時は新たな増量を禁止
- NSAID（アスピリンを含む）の 7 日以上の使用：44 週時以降の開始を禁止
- 免疫抑制／調整剤：Day 0 以降の開始及び 16 週時以降の増量を禁止
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬：24 週時以降の開始を禁止
- アンジオテンシン系降圧薬：16 週時以降の開始を禁止

¹ ステロイドの投与量は predonizon で換算した。

また、他の治験薬、抗 TNF 療法（例：アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ）、その他の生物学的製剤（例：リツキシマブ、アバタセプト、Anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、シクロホスファミド静脈内投与、血漿交換の併用は禁止した。

免疫グロブリンの静脈内投与の治療歴又はアレルギーの病歴（食物、薬剤、昆虫アレルギー又は蕁麻疹の既往）のある被験者には、治験薬投与前にジフェンヒドラミン（臨床的判断により 12.5～50 mg）又は同等の薬剤、及びアセトアミノフェンを予防的に投与することとした。同様に H2 受容体拮抗薬（ラニチジン等）の投与も可能であった。

11. 評価基準

有効性

有効性の評価基準は、疾患活動性の各種基準 [SELENA SLEDAI、British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics Index (BILAG)、SLE Flare Index (SFI)、医師による全般的評価 (PGA) 及び SLICC/ACR Damage Index (SLICC 障害指数)] 及びステロイド投与量（ベースラインからの変化率）とした。

患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの評価基準は、36-Item Short Form Health Survey (SF-36) version 2、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-F) version 4、EQ-5D Health Questionnaire (EQ-5D)、職場生産性調査及び緊急受診回数とした。

バイオマーカー

バイオマーカーの評価基準は、免疫グロブリン (IgG、IgM 及び IgA)、自己抗体 (抗 dsDNA 抗体及び ANA 等)、補体 (C3 及び C4)、C 反応性蛋白質 (CRP)、薬理遺伝学的解析 (インターフェロン誘導遺伝子) 及び B-リンパ球刺激因子 (BLyS) とした。なお、ベリムマブの血中濃度が高くなると正確な BLyS 濃度の測定は困難なため、投与期のデータは有益なデータとして取り扱わず統計解析はしていない。

安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、免疫原性、身体所見及びバイタルサインを評価した。

薬物動態

薬物動態 (PK) は、血清中ベリムマブ濃度を評価した。また、本試験から得られた血清中ベリムマブ濃度データを他試験のデータと併合し、ポピュレーション PK 報告書で別途報告することとした。

12. 統計手法

12.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

約 810 例（各群 270 例）を無作為化し、治験薬を投与することとした。ベリムマブ 10 mg/kg 群（又はベリムマブの各用量群）の 52 週時のレスポンス率をプラセボ群と比べ

て絶対値として少なくとも 14%の改善と仮定すると、この被験者数での有意水準 5%での検出力は 90%以上となる。改善値 14%は、第 II 相 LBSL02 試験の結果 [試験中止を Treatment failure と取り扱った場合 13% (プラセボ群 28% vs. ベリムマブ群 41%)、Last Observation Carried Forward (LOCF) 法で補完した場合 17% (プラセボ群 29% vs. ベリムマブ群 46%)] に基づき設定した。プラセボ群及びベリムマブ群のレスポnder率をそれぞれ 43% 及び 57%と仮定し、全体の標準偏差は最も保守的な推定値である 50% (帰無仮説下での全体のレスポnder率が 50%の場合) を用いて、被験者数を算出した。

12.2. 中間解析

中間解析は計画しなかった。本試験は独立データモニタリング委員会 (IDMC) による安全性のモニタリングを受けて実施した。

12.3. 各解析対象集団とその定義

Intention-to-treat (ITT) 集団は、実際に治療を受けたどうかに関わらず、治験薬の投与を受ける予定であった全ての被験者と定義した。ITT 集団を対象とした解析は、割り付けられた治療を受けたかどうかに関係なく、無作為化された群に基づいて行った。

Modified intention-to-treat (MITT) 集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者と定義した。MITT 集団を対象とした解析は、実際に受けた治療に関わらず無作為化された群に基づいて行った。

As-treated 集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者と定義した。As-treated 集団を対象とした解析は、無作為化された群に関わらず実際に受けた治療に基づいて行った。

特記のない限り、全ての解析は MITT 集団を対象とした。ただし、全体で 5%を超える被験者が割り付けられた治験薬と異なる治療を受けた場合は、As-treated 集団を対象とした安全性の解析も実施することとした。

なお、PK 解析ではベリムマブを 1 回以上投与され投与後の血清中薬物濃度の測定が可能な検体が採取された被験者を対象とした。

12.4. 解析方法

特記のない限り、全ての検定は両側検定で有意水準を 5%とした。ベースライン値は Day 0 の投与前値とし、Day 0 の値が利用できない場合は Day 0 より前で直近の値を使用した。

12.4.1. 有効性

主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目、治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目を以下に示す。いずれも事前に解析計画書に規定された項目であった。

主要評価項目

主要評価項目は、52 週時の SLE Responder Index (SRI) のレスポnder率とした。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす被験者を SRI レスポnderと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善
- PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）
- BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ロジスティック回帰モデルを用いた。独立変数は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）とした。

第 1 種の過誤をコントロールするため、有効性の主要評価項目の主要な解析にはステップダウン逐次検証法を用いた。まず、ベリムマブ 10 mg/kg 群をプラセボ群と比較した（両側検定 $\alpha=0.05$ ）。統計学的に有意な結果が得られ、プラセボ群に対するベリムマブ 10 mg/kg 群の優越性が検証された場合に、ベリムマブ 1 mg/kg 群をプラセボ群と比較することとした（両側検定 $\alpha=0.05$ ）。この結果が統計学的に有意であった場合、プラセボ群に対するベリムマブ 1 mg/kg 群の優越性が検証されることとした。

主要評価項目の感度分析を以下に示す。プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ロジスティック回帰モデルを用いた。

- 共変量で未調整の解析
- 完了例を対象とした解析
MITT 集団のうち、48 週間以上の治療を完了し 52 週時（ ± 28 日間）の評価を受けた被験者のみを対象とした。
- Per-protocol 解析
無作為化された治験薬の治療を実際に受け（規定量の 50%超）、以下の主な組入れ基準に合致する被験者を対象とした。
 - 1) ACR 基準による SLE の臨床診断を受けている
 - 2) SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の臨床的に疾患活動性を有する SLE である
 - 3) 独立した 2 回の ANA 検査で陽性が確定されている
 - 4) ベースラインに安定した SLE の標準治療を受けている
 - 5) Day 0 以前に併用禁止薬の投与を受けていない
 - 6) 連続して 2 回を超える治験薬の未投与がない
 - 7) 52 週時評価まで、治験責任医師に対する盲検性が保たれている
- LOCF 解析
52 週来院時前に Treatment failure と判定され試験を中止した被験者及び 52 週時に来院しなかった被験者の 52 週時のデータを LOCF 法で補完した。ただし、52 週来院時前の SLE 治療の規定を超えた変更によって Treatment failure と判定された被験者は、ノンレスポnderとして取り扱った。

重要な副次評価項目

- 52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合
プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善しなかった被験者は、Treatment failure と判定した。
- 24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率
プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの PGA スコア及び層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。
- 40～52 週時に、ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合
プラセボ群とベリムマブの各用量群間の比較には、ベースラインのステロイド投与量及び層別因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。この解析は、ベースラインのステロイドが 7.5 mg/日を超える被験者を対象とした。
なお、重要な副次評価項目の解析では、多重比較の調整は行わなかった。

その他の副次評価項目

【SRI レスポンス】

- 12 及び 24 週時の SRI レスポンダー率
- 最初の SRI レスポンスまでの期間
- 最初の SRI レスポンスの持続期間

なお、最初の SRI レスポンスの持続期間として、最初のレスポンスの持続日数（連続したレスポンスが示された最初の来院日から最後の来院日まで）に 1 日加えた期間を集計し、最長で 52 週時までとした。

【SELENA SLEDAI】

- 12、24 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合
- 12、24、52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率
- 52 週間の SELENA SLEDAI スコアの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）

【PGA】

- 12、52 週時の PGA スコアの平均変化量
- 12、24、52 週時に PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合

【BILAG】

- 各評価時点（12、24、52 週時）に、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合

- 28～52 週時に、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
- 各評価時点（12、24、52 週時）に、カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合
- 12、24、52 週時の BILAG レスポンダー率
- 最初の BILAG レスポンスまでの期間

なお、BILAG レスポンダーは、評価時点に以下の 2 点をいずれも満たす被験者と定義した。BILAG レスポンダーの評価は、ベースラインにカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上の被験者を対象とした。

- 1) カテゴリーA であった臓器系が B、C 又は D に改善、又はカテゴリーB であった臓器系が C 又は D に改善した被験者
- 2) ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者

【SLICC 障害指数】

- 52 週時の SLICC 障害指数の変化

【SLE flare】

SLE flare は、以下の 2 通りの方法を用いて評価した。

- 1) SFI で定義した SLE flare
SELENA SLEDAI ではスコアが 12 点を超えると重度の Flare と判定されるが、SELENA SLEDAI を一部改変した SFI では更にその他の基準も 1 項目以上満たした場合、SLE flare と判定した。
- 2) BILAG で定義した SLE flare
ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上の被験者を、SLE flare と判定した。

SFI 又は BILAG で評価した SLE flare それぞれについて、下記の集計を行った。

- 52 週間における最初の SLE flare までの期間
- 24 週以降の最初の SLE flare までの期間
- 52 週間の SLE flare 割合、及び人年当たりの SLE flare 率
- 24～52 週時の SLE flare 割合、及び人年当たりの SLE flare 率

【ステロイド投与量】

- 試験期間に、ステロイドを 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量できた日数
- 52 週間における、初めてステロイドを 7.5 mg/日以下又はベースラインから 50%以上減量するまでの期間

- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、試験期間に 7.5 mg/日以下に減量となった被験者の割合
 - ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、試験期間に 7.5 mg/日超に増量となった被験者の割合
 - 12、24、52 週時のステロイド投与量のベースラインからの変化率
- 最初の 3 項目はベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者、次の 1 項目はベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者、最後の 1 項目はベースラインにステロイドの投与を受けている被験者を対象とした。

【腎炎 Flare 又は寛解】

- 腎炎 Flare の割合及び最初の腎炎 Flare までの期間
- 腎炎寛解の割合及び持続期間、最初の腎炎寛解までの期間
- 尿蛋白量の変化の割合

なお、2 回以上の連続した来院で以下の 1 項目以上に該当する場合を腎炎 Flare と定義した。

- 1) 24 時間尿蛋白が、以下のいずれかに該当する再現性のある増加を示した場合
 - i) ベースライン値が 0.2 g/24 hr 未満の場合、1 g/24 hr 超
 - ii) ベースライン値が 0.2～1 g/24 hr の場合、2 g/24 hr 超
 - iii) ベースライン値が 1 g/24 hr 超の場合、ベースライン値の 2 倍超
- 2) 血清クレアチニン値が 20%超又は 0.3 mg/dL 以上の再現性のある増加を示し、以下のいずれかを伴った場合
 - i) 24 時間尿蛋白が 1 g/24 hr 超
 - ii) 血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 4 個以上）
 - iii) 赤血球円柱
- 3) 治験薬投与中に再現性のある血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 11～20 個）、又は血尿がベースラインと比べて再現性のある 2 グレードの増加（腎糸球体由来の変形赤血球が 25%超、月経時を除く、24 時間尿蛋白が 0.8 g/24 hr 以上増加又は新たな赤血球円柱を伴う）

腎炎寛解は、赤血球が 400 倍鏡検で 10 個未満、細胞性円柱が認められず、24 時間尿蛋白が 1 g/24 hr 未満で血清クレアチニン値の倍増がない場合と定義した。腎炎寛解が認められた後の連続した来院時にも再度確認された場合、腎炎寛解（確定）とした。

尿蛋白量の解析は、ベースラインの 24 時間尿蛋白が 0.5 g/24 hr を超える被験者を対象にした。

治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目

- 52 週時までの SRI レスポンスの持続期間
- 12、24、52 週時に PGA スコアのベースラインからの改善が 0.3 点以上の被験者の割合

- 24、52 週間におけるステロイドの持続的な減量が可能であった被験者の割合
- 52 週間におけるステロイドの持続的な減量が可能であった期間及び減量までの期間
- 腎炎寛解（確定）の割合及び持続期間、最初の腎炎寛解（確定）までの期間

なお、52 週時までの SRI レスポンスの持続期間として、52 週時点に開始又は持続していたレスポンスの持続日数（最初の来院日から 52 週時点での間で、連続したレスポンスが示された期間）に 1 日加えた期間を集計した。

データの取扱い方法

レスポnder解析（SRI レスポnder、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者、PGA の悪化がない被験者、BILAG レスポnder、ステロイドを減量した被験者）では、以下の被験者を Treatment failure と判定しノンレスポnderとして取り扱った。SLE flare の解析では、以下の被験者を Treatment failure と判定し SLE flare に該当した被験者として取り扱った。

- 評価時点の来院前に試験を中止した被験者
- 評価時点の来院前に併用禁止薬の投与を受け、Treatment failure と判定された被験者
- 評価時点の来院前に SLE の標準治療の規定を超えた変更を行い、Treatment failure と判定された被験者
- 評価時点の来院日の±28 日以内に来院しなかった被験者

なお、SRI レスポnderでは、構成要素の一部が欠測となった場合は LOCF 法で補完した。

最初のイベントまでの期間の解析では、評価時点までに試験を中止した被験者又はイベントが認められなかった被験者は、最終評価時点で打ち切りとした。ただし、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合は Treatment failure と判定し、以下のように取り扱った。

- SRI レスポンス、BILAG レスポンス、ステロイド減量までの期間の解析：併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた時点で打ち切りとした。
- SLE flare までの期間の解析：SLE flare として取り扱った。
- 腎炎寛解までの期間の解析：評価期間に腎炎寛解なしとして取り扱った。
- 腎炎 Flare までの期間の解析：打ち切りとし、感度解析として腎炎 Flare として取り扱う解析も行った。

最初の SRI レスポンスの持続期間の解析では、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合は Treatment failure と判定し、持続期間はその時点で終了とした。

ステロイド投与量のベースラインからの変化率の解析では、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた被験者も対象とした。ただし、感度分析としてこれらの被験者を除外した解析も行った。

尿蛋白の解析では欠測値は補完しなかった。

上記以外の解析では、欠測値を LOCF 法で補完した。また、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合はその時点より前の最終のデータを用いた。

12.4.2. 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの重要な副次評価項目、その他の副次評価項目及び治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目を以下に示す。いずれも事前に解析計画書に規定された項目であった。

重要な副次評価項目

重要な副次評価項目の解析では、多重比較の調整は行わなかった。

- 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量
プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの身体的健康サマリースコア及び層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

その他の副次評価項目

- 12、52 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 週時の SF-36 のその他のスコア（8 つの下位尺度及び精神的健康サマリー）のベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量
- 12、24、52 週時の EQ-5D スコア
- 12、24、52 週時の職場生産性調査
- Day 0 から 12、24 又は 52 週来院時までの緊急受診回数

治験実施計画書の完成後に追加した副次評価項目

QOL の改善と有効性の結果の相関性を検討するため、SLE の疾患活動性（SRI レスポンス、SLE Flare、PGA 等）のサブグループ別〔改善した（又は悪化していない）被験者 vs. 改善していない（又は悪化した）被験者〕に下記の集計を行った。

- 12、24、52 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコア
- 52 週時の SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化

データの取扱い方法

健康全般についての 1 年間の変化の解析では、以下の被験者を Treatment failure と判定しノンレスポnder（変化なし又は悪化）として取り扱った。

- 52 週時の来院前に試験を中止した被験者
- 52 週時の来院前に併用禁止薬の投与を受け、Treatment failure と判定された被験者
- 52 週時の来院前に SLE の標準治療の規定を超えた変更を行い、Treatment failure と判定された被験者

EQ-5D スコア、職場生産性調査、緊急受診回数の解析では、欠測値は補完しなかった。

上記以外の解析では、欠測値を LOCF 法で補完した。また、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合はその時点より前の最終のデータを用いた。

12.4.3. バイオマーカー

バイオマーカーの評価項目（その他の副次評価項目）を以下に示す。バイオマーカーの結果は投与群及び来院日別に要約し、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には Wilcoxon 検定を用いた。欠測値は補完しなかった。

- 試験期間におけるベースラインからの変化率
 - 免疫グロブリン値（IgG、IgM 及び IgA）
 - 自己抗体価 [抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン（aCL）抗体、抗リボソーム P 抗体] 及び補体（C3 及び C4）
 - インターフェロン誘導遺伝子

また、ベースラインからの変化量（絶対値）も要約し、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較にはベースラインの該当するバイオマーカー値と層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

更に、Day 0～52 週時の自己抗体価の変化（陽性 vs. 陰性）、C3 及び C4 の変化（低値 vs. 基準範囲内／高値）を、投与群別にシフトテーブルで要約した。

ただし、変化率及び変化量のいずれの解析も、自己抗体価はベースラインに陽性であった被験者を対象とし、補体はベースラインに低値であった被験者を対象とした。

52 週時のレスポンス率に対する、52 週間の抗 dsDNA 抗体、ANA、C3 及び C4 のベースラインからの変化率の推定 AUC の解析には、ベースラインの該当するバイオマーカー値と SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。

12.4.4. 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサイン及び免疫原性を用いて評価した。

有害事象のコーディングは、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.0 を用いた。有害事象及び臨床検査値の重症度は、Adverse Event Severity Grading Tables²又は治験実施計画書で規定した定義に従って治験責任医師が 4 段階（Grade 1～4）で評価した。治験薬との因果関係は治験責任医師が 5 段階（関連あり／多分関連あり／関連あるかもしれない／多分関連なし／関連なし）で判断し、関連あり／多分関連あり／関連あるかもしれないと判断された有害事象を因果関係のある有害事象として集計した。有害事象は、各被験者で最大のグレー

² 米国 National Institutes of Health（NIH）の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）が作成した Adult Toxicity Tables（2001 年版）を改変。なお、リンパ球減少に関しては 2004 年版を使用した。

ド及び因果関係を1回のみカウントして要約した。また、注目すべき有害事象として、悪性新生物、注入後全身性反応（過敏症を含む）及び感染症を評価した。

12.4.5. 薬物動態

血清中ベリムマブ濃度データは、平均値、中央値、標準誤差、標準偏差、変動係数（%CV）、幾何平均値、95%信頼区間及び被験者数を要約し、図及び表を作成した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表1に示す。合計で867例が無作為化され、865例（プラセボ群287例、ベリムマブ1 mg/kg 群288例、10 mg/kg 群290例）が治験薬の投与を受けた。

52週間の治療を終了した被験者は707例（81.7%）であった。治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群21%、ベリムマブの各用量群はいずれも17%であった。全体で多かった治験薬の投与中止理由は、有害事象（5.8%）、有効性欠如（4.6%）であり、発現割合は各群で同様であった。

表 1 被験者の内訳（52 週時、MITT 集団）

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

Data Source: BEL110752 CSR T4, L1-5

1. 3 群間を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いて算出した。

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

試験中止までの期間を Kaplan-Meier 曲線で図2に示す。

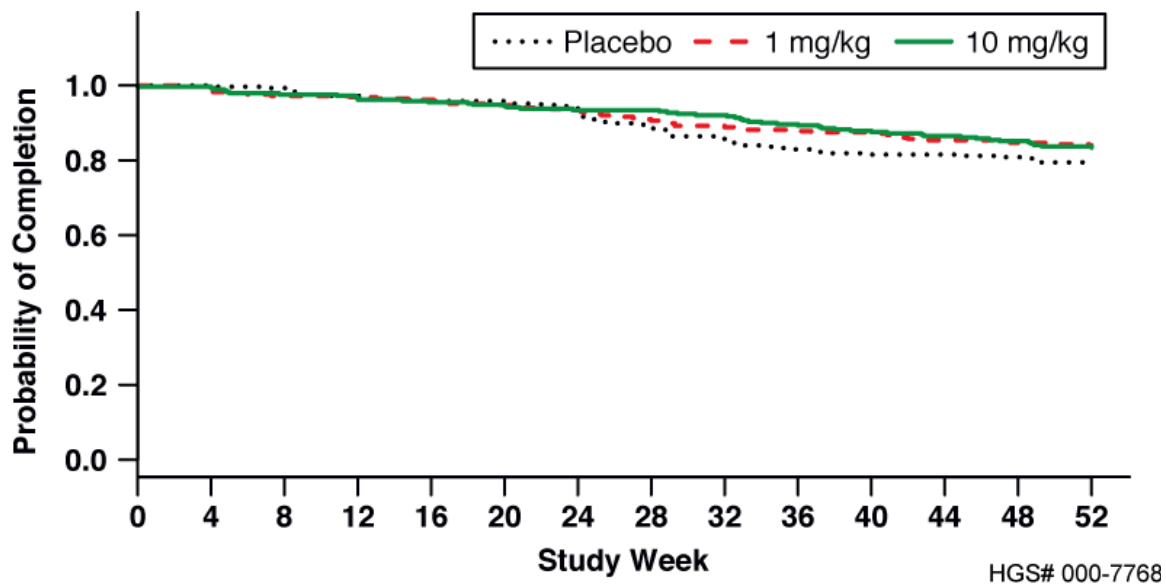


図 2 試験中止までの期間 (MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR Figure 6-2

13.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。無作為化され治験薬の投与を受けた MITT 集団は合計 865 例（プラセボ群 287 例、ベリムマブ 1 mg/kg 群 288 例、10 mg/kg 群 290 例）であった。

実薬投与群のうち、投与後に測定可能な PK 検体が採取されなかった 4 例（1 mg/kg 群 3 例、10 mg/kg 群 1 例）を PK 解析から除外した。PK 解析の対象とした被験者は、合計 574 例（1 mg/kg 群 285 例、10 mg/kg 群 289 例）であった。また、PK 解析では誤投与が確認された時点の検体は解析から除外した。

表 2 解析対象集団

	プラセボ群	1 mg/kg 群	10 mg/kg 群	合計
ITT 集団	288	289	290	867
MITT 集団	287	288	290	865
As-treated 集団	287	288	290	865
PK 集団	NA	285	289	574

Data Source: BEL110752 CSR T2, CPSR Table 3-1

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

MITT 集団の人口統計学的特性を表 3 に示す。人口統計学的特性は群間で同様であった。人種の大部分がアジア人（38%）又はアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン（32%）であり、次いで白人（27%）、少数の黒人－アフリカ系アメリカ人（4%）であった。ほとんどの被験者が女性（95%）であった。平均年齢は 36 歳であり、45 歳以下の被験者の割合（81%）が最も高かった。65 歳以上の被験者の割合は 1.3%であった。

表 3 人口統計学的特性 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR T7

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。

2. 症例報告書で複数の人種にチェックされた被験者は、Mixed race に加え事前に規定した優先順位に従い個々の人種でもカウントした。3 群比較の p 値は 5 グループの人種間で算出した。

ベースラインの疾患特性を表 4 に示す。SLE の平均罹病期間は、ベリムマブの各用量群の 5.0 年に対しプラセボ群では 5.9 年であった。一方で、ベースラインの SLE の疾患活動性は各群で同様であった。全体的にベースラインの SLE の疾患活動性は高く、SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者が約 53%を占め、平均スコアは 9.8 点であった。

表 4 ベースラインの疾患特性 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR T10, TA81

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。

2. SLE 診断から同意取得までの期間

3. カテゴリ A の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリ B の臓器系が 2 つ以上

4. カテゴリ A の臓器系が 1 つ以上

5. カテゴリ B の臓器系が 1 つ以上

6. 3 群比較の p 値は、尤度比検定で算出した。

7. ベースライン時点 (スクリーニング時との比較)

ベースラインのバイオマーカーの特性を表 5 に示す。Day 0 に ANA 陽性であった被験者の割合は全体で 94%であったが、抗 dsDNA 抗体では 75%であった。ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者の割合は 98%であった。補体が基準値下限 (LLN) より低値であった被験者の割合は、C3 が 49%及び C4 が 59%であった。検出限界以上の BLYS 濃度を示した被験者の割合は全体で 97%であった。

表 5 ベースラインのバイオマーカーの特性 (MITT 集団)

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

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

Data Source: BEL110752 CSR T13, T14, T15, Table 6-6

1. 3 群比較の p 値は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定で算出した。
2. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
3. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び／又は ANA 力価 80 倍以上
4. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM のいずれかが陽性の場合、aCL 抗体陽性とした。
5. 連続データの 3 群比較の p 値は分散分析で算出した。

13.4. 前治療及び併用療法

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

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

14. 有効性の結果

14.1. 52 週時の SRI レスポンダー率（主要評価項目）

52 週時の SRI レスポンダー率を表 6 に示す。主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率において、ベリムマブ 10 mg/kg 群（58%）のプラセボ群（44%）に対する優越性が検証された（ $p=0.0006$ ）。このため、ステップダウン逐次検証法に従い 1 mg/kg 群とプラセボ群の比較を行った。10 mg/kg 群とプラセボ群の差より小さかったが、1 mg/kg 群（51%）でもプラセボ群（44%）に対する優越性が検証された（ $p=0.0129$ ）。ロジスティック回帰モデルを用いた主要評価項目のオッズ比はベリムマブの各用量群で 1 を超えており、52 週時にプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が優れたレスポンスを示す可能性が高いことが示された。

表 6 52 週時の SRI レスポンダー率 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR TE1.1

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs.

2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 7 に示す。52 週時の SRI レスポンダーの構成要素である 3 つの評価基準において、1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のいずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い改善を示した。ただし、1 mg/kg 群は、BILAG でベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系がない、かつカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.1064)。

表 7 52 週時の SRI レスポンダーの構成要素 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR TE1.3

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs.

2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

2. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。

3. ベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系がない、かつカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者

4. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。脚注 1 の共変量にベースラインの BILAG (カテゴリー A の臓器系が 1 つ以上、及び/又はカテゴリー B の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリー B の臓器系が 1 つ以下) を加えた。

ノンレスポナーの内訳

52 週時の SRI ノンレスポナーの内訳を表 8 に示す。レスポンスに至らなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止」、併用禁止薬の投与又は SLE の標準治療の規定を超えた変更による「Treatment failure」であった。各内訳の被験者の割合には用量依存性の傾向 (プラセボ群で高く、10 mg/kg 群で低い) が認められた。

表 8 52 週時の SRI ノンレスポnderの内訳 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR TE1.4

1. 試験を中止し、Day 364 (±28 日)来院データのない被験者

2. 52 週時にレスポnderの 3 つの構成要素を満たすが、併用禁止薬又は SLE の標準治療の基準を超えた変更により試験を中止した被験者

3. 併用禁止薬又は SLE の標準治療の基準を超えた変更はなく、試験中止に至らなかった被験者

4. 1A/2B の悪化:ベースラインからカテゴリー A に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び/又はカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上

52 週時の SRI レスポnder率の感度分析

52 週時の SRI レスポnder率の感度分析を表 9 に示す。全ての感度分析で、10 mg/kg 群の SRI レスポnder率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった (いずれも $p<0.003$)。1 mg/kg 群では、Per-protocol 解析及び LOCF 解析でプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い SRI レスポnder率を示し (いずれも $p<0.05$)、共変量で未調整の解析及び完了例を対象とした解析でも同様の傾向が示された (いずれも $p<0.07$)。完了例を対象とした解析では、試験を中止した被験者及び Treatment failure の被験者を除外しているため、レスポnder率はいずれの群でも高かった。

表 9 52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析 (MITT 集団)

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

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

1. ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析 (共変量で未調整)

2. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs. 10 点以上)、ベースラインの尿蛋白 (2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上) 及び人種 (AIA vs. その他) を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

14.2. 52 週間の SRI レスポンス

SRI レスポンダー率の推移を図 3 に示す。ベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率はプラセボ群と比べて高く、10 mg/kg 群では 24～52 週時、1 mg/kg 群では 28～52 週時に統計学的に有意な差が示された ($p < 0.05$)。

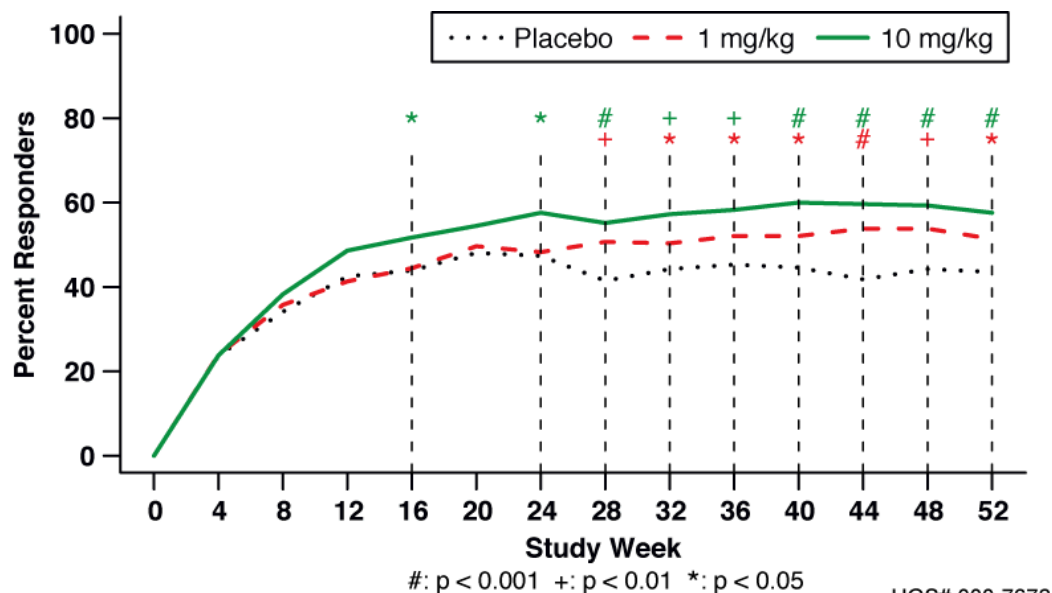


図 3 SRI レスポンダー率の推移 (MITT 集団)

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

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

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

	プラセボ群 N=287	1 mg/kg 群 N=288	10 mg/kg 群 N=290
52 週時までの SRI レスポンスの持続期間			
52 週時の SRI レスポンダー	125	148	167
平均値 (SE), 日	181.63 (11.25)	206.59 (9.62)	215.56 (8.32)
p 値 ¹	-	0.0730	0.0194

Data Source: BEL110752 CSR TE3.2

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

14.3. SELENA SLEDAI

疾患活動性

SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及びベースラインからの変化率の推移を図 4 に示す。なお、52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合の詳細は、表 7 に記載した。

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

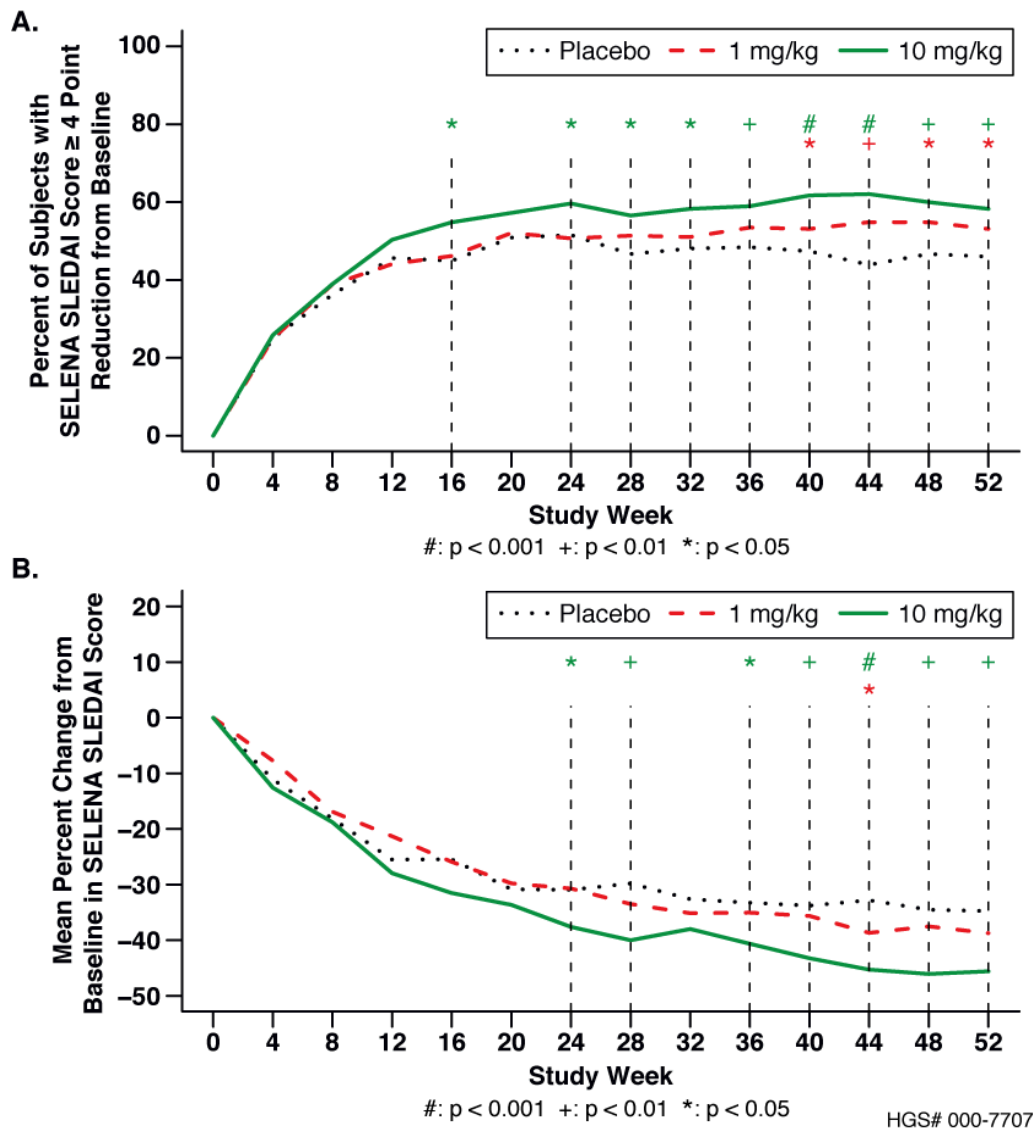


**図 4 SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及び
ベースラインからの変化率の推移**

Data Source: BEL110752 CSR TE7.1, TE7.12, Figure 7-6

A: SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合

B: SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率

SLE flare

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

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

表 11 SFI で定義した SLE flare の要約 (MITT 集団)

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

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

- 最終来院時で打ち切りとした。死亡した 9 例のうち SLE flare が認められなかった被験者は、死亡時点で打ち切りとした。SELENA SLEDAI スコアが 3 点以上悪化した被験者は軽度／中等度の SLE flare とした。
- 52 週間に 1 回以上の SLE flare が認められた被験者数 (%)
- 25%点及び／又は 75%点が算出不能であったため、範囲 (最小値、最大値) を示した。また、重度の SLE flare を発現した被験者の割合は 50%未満であったため、中央値は算出不能であった。
- プラセボ群とベリムマブの各用量群との比較は、ベースラインの層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。
- Day 28 より前に試験中止に至っていない被験者又は併用禁止薬や SLE の標準治療の変更により Treatment failure と判定されていない被験者を含めた。試験中止又は Treatment failure より前の欠測は SLE flare なしとして取り扱った。
- ベリムマブの各用量群とプラセボ群との比較は、ベースラインの層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

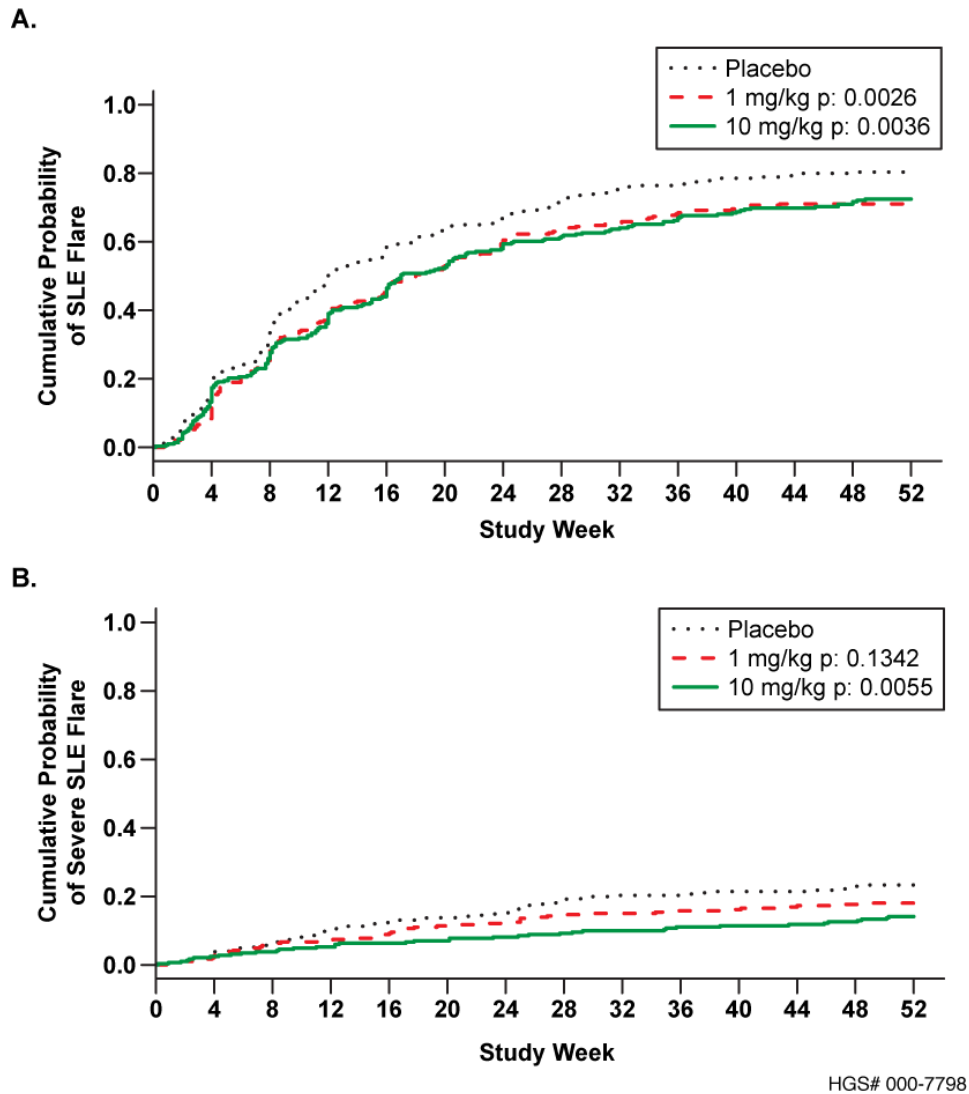


図 5 SFI で定義した最初の SLE flare までの期間 (MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR TE7.2.1, TE7.3, Figure 7-7

A: SLE flare、B: 重度の SLE flare

14.4. PGA

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率を表 12 に示す。52 週時に PGA が悪化していない (スコアの増加が 0.3 点未満) 被験者の割合は、表 7 に記載した。

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化率は、プラセボ群 (22%減少) と比べて 1 mg/kg 群 (30%減少、 $p=0.0342$) 及び 10 mg/kg 群 (37%減少、 $p<0.0001$) の方が統計学的に有意な改善を示した。

**表 12 24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率
(MITT 集団)**

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

Data Source: BEL110752 CSR TE8.1, TE8.2

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較には、ベースラインの PGA スコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

PGA が悪化していない被験者の割合、PGA スコアのベースラインからの平均変化率及び変化量の推移を図 6 に示す。PGA スコアのベースラインからの平均変化率の統計学的に有意な改善は、ベリムマブの各用量群で 4～8 週時までに認められ、52 週時まで持続した（いずれも $p<0.05$ ）。

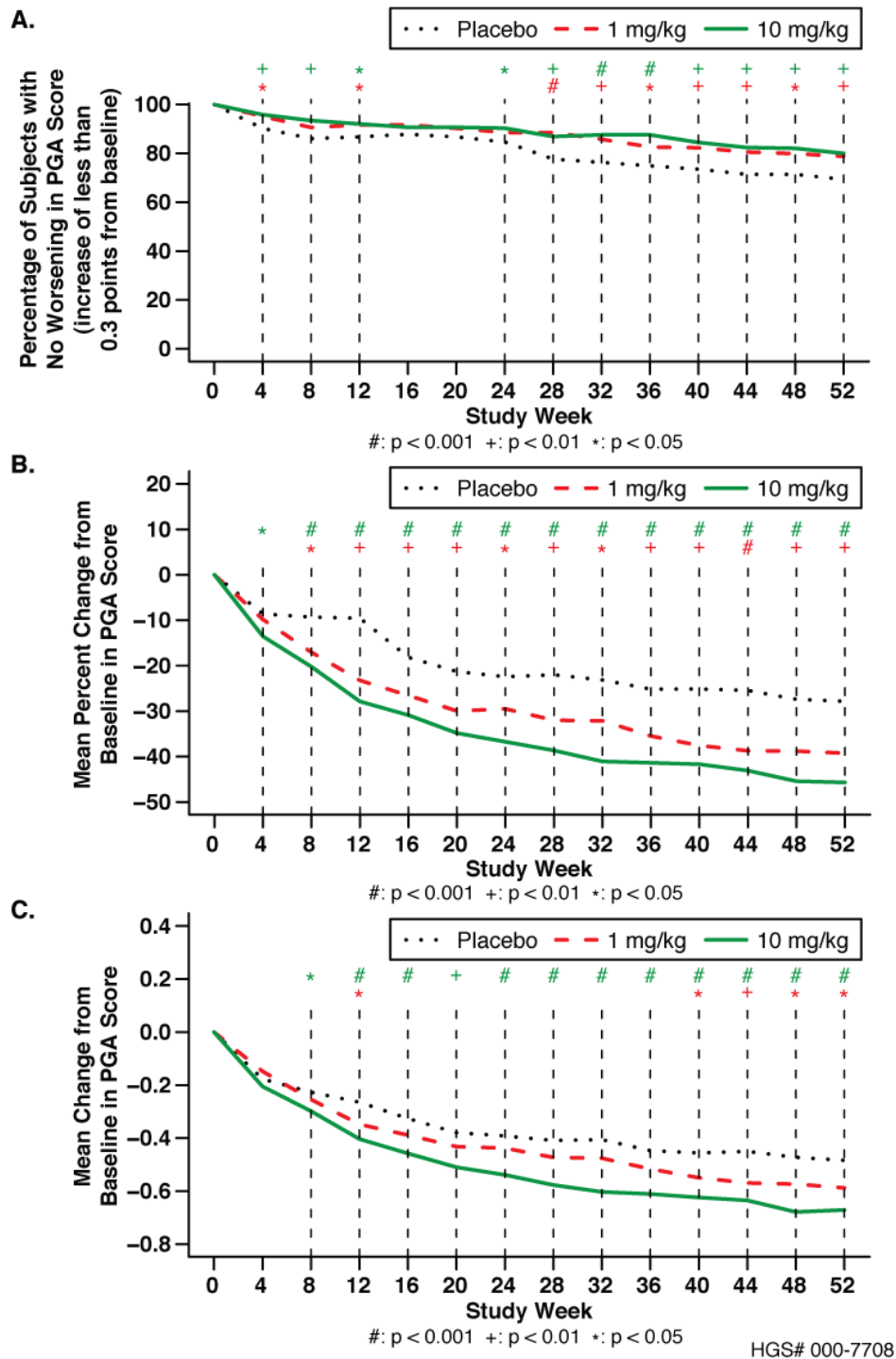


図 6 PGA が悪化していない被験者の割合、PGA スコアのベースラインからの平均変化率及び変化量の推移 (MITT 集団)

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

A: PGA が悪化していない (スコアの増加が 0.3 点未満) 被験者の割合、B: PGA スコアのベースラインからの平均変化率
C: PGA スコアのベースラインからの平均変化量

14.5. BILAG

疾患活動性

BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合、カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合、BILAG レスポンダー率の推移を図 7 に示す。52 週時にベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合の詳細は、表 7 に記載した。

ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合は、4 週時までにはプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が高くなり、28～52 週時には統計学的に有意な差が示された ($p < 0.05$)。1 mg/kg 群は、20 週時までにはプラセボ群と比べて数値的に高くなり、28 及び 44 週時に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$)。

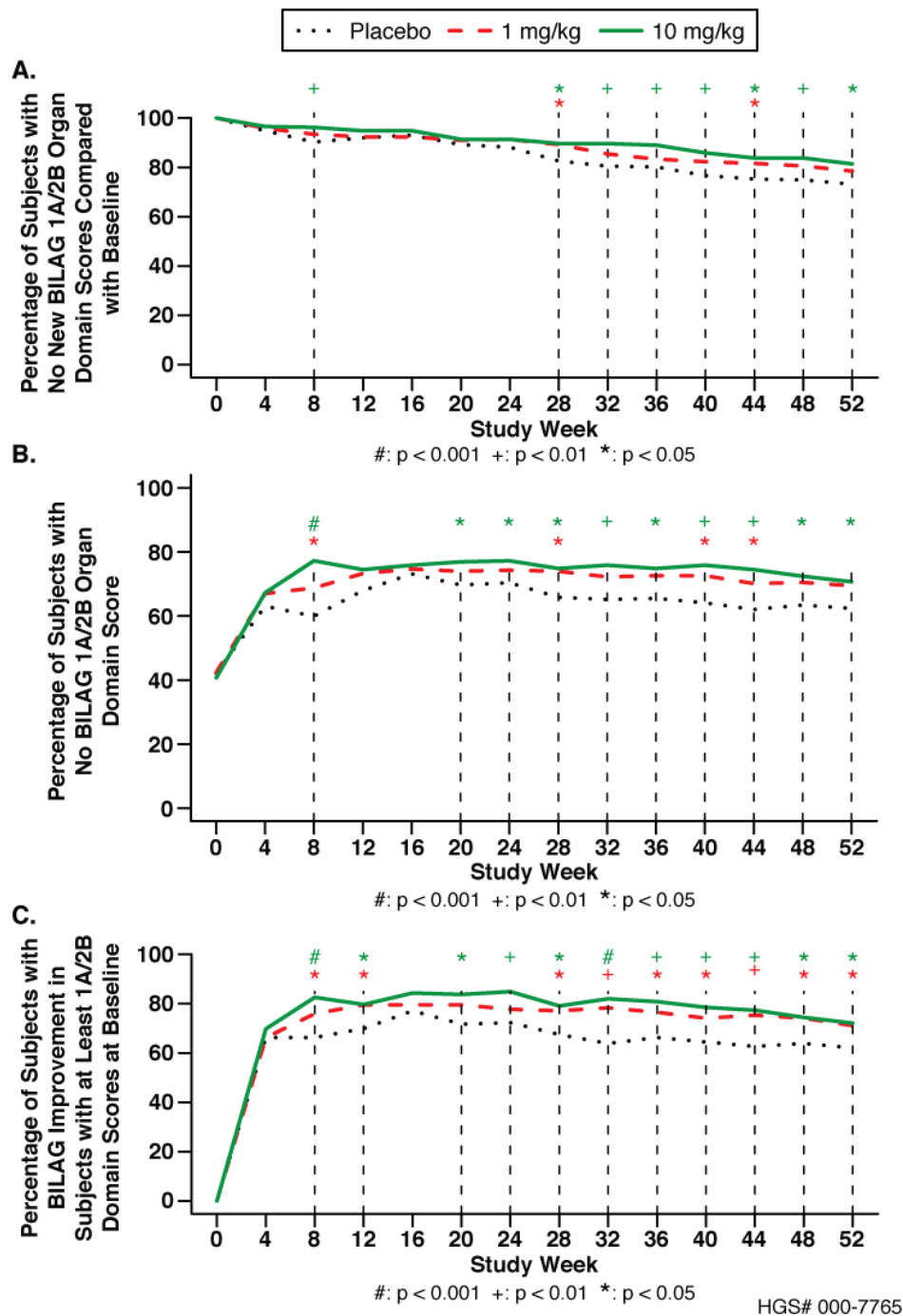


図 7 BILAG で 1A/2B の悪化がない被験者の割合、1A/2B のない被験者の割合、BILAG レスポンダー率の推移 (MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR TE9.1, TE9.2, TE9.3, Figure 7-10

A: ベースラインからカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない被験者の割合

B: カテゴリーAの臓器系がない、かつカテゴリーBの臓器系が2つ以上ない被験者の割合

C: BILAG レスポンダー率。BILAG レスポンダーは、ベースラインと評価時点の比較で、カテゴリーA からカテゴリーB、C 又は D に改善したかカテゴリーB から C 又は D に改善した被験者のうち、カテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が2つ以上ない被験者と定義した。

SLE flare

52 週間における BILAG で定義した SLE flare を表 13 に示す。SLE flare（BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上）の発現リスクは、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群で 42%（ $p=0.0016$ ）及び 1 mg/kg 群で 11%（ $p=0.4804$ ）低下した。

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

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

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

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

14.6. ステロイド投与量

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者（プラセボ群 192 例、1 mg/kg 群 204 例、10 mg/kg 群 204 例）のうち、40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合を表 14 に示す。

40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ群（12%）と比べて 1 mg/kg 群（21%、 $p=0.0252$ ）及び 10 mg/kg 群（19%、 $p=0.0526$ ）の方が高かった。

表 14 40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合 (MITT 集団、ベースラインに 7.5 mg/日超の被験者)

	プラセボ群 N=192	1 mg/kg 群 N=204	10 mg/kg 群 N=204
ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者, n (%)	23 (12.0)	42 (20.6)	38 (18.6)
プラセボ群との差 (%)	-	8.61	6.65
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) ¹	-	1.89 (1.08, 3.31)	1.75 (0.99, 3.08)
p 値 ¹	-	0.0252	0.0526

Data Source: BEL110752 CSR TE11.1

注：解析に用いた 1 日当たりのステロイド投与量は、40～52 週時の累積投与量を日数で割って算出した。ベースラインのステロイド投与量は、Day 0 以前の 7 日間における 1 日当たりの平均投与量とした。

1. ベースラインのステロイド投与量及び層別因子を共変量とした、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移を図 8 に示す。ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者のうち 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合は、24 週時までにプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が数値的に高くなり、52 週時まで維持された。プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が示されたのは、1 mg/kg 群では 48 週時 ($p=0.0652$) を除く 32～52 週時 ($p<0.05$) であり、10 mg/kg 群では 36 及び 52 週時 ($p<0.05$) であった (図 8 の A)。なお、ステロイドの減量が 52 週時まで持続する可能性は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった [52 週時まで持続するステロイド減量の発現までの時間のハザード比は 1 mg/kg 群 1.60 ($p=0.0465$) 及び 10 mg/kg 群 1.96 ($p=0.0032$)]。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は、32～52 週時にはプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が統計学的に有意に低くなった ($p<0.05$)。1 mg/kg 群でも、32～52 週時にはプラセボ群と比べて 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合が低かったが、統計学的に有意な群間差は認められなかった (図 8 の B)。52 週時に 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は、プラセボ群の 36%と比べて 1 mg/kg 群では 30% ($p=0.5576$) 及び 10 mg/kg 群では 20% ($p=0.0196$) であった。

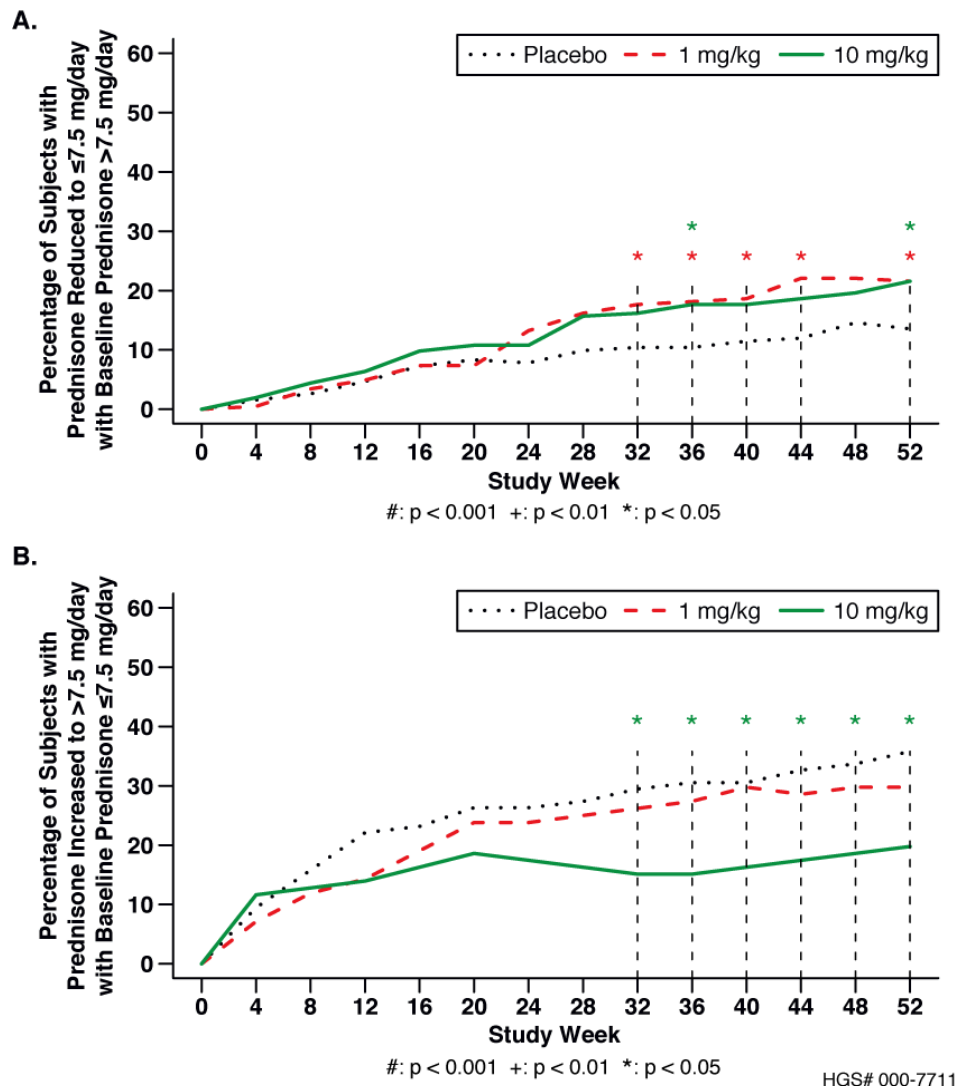


図 8 ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移 (MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR TE12.6, TE12.7, Figure 7-13

注：規定来院日の前 7 日間のステロイド投与量（1 日当たりの平均値）を解析に用いた。

A. ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者対象）。B. ステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者対象）

14.7. SLICC 障害指数

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

14.8. 腎炎 Flare

10 mg/kg 群では腎炎 Flare の発現リスクがプラセボ群と比べて 70%低下したが（ハザード比 0.30、 $p=0.0333$ ）、1 mg/kg 群ではプラセボ群と同程度であった（ハザード比 0.87、 $p=0.7190$ ）。52 週間に腎炎 Flare を発現した被験者は少なく、プラセボ群 13 例、1 mg/kg 群 12 例、10 mg/kg 群 4 例であった。このため、腎炎 Flare までの期間の中央値は算出不可能であった。最初の腎炎 Flare までの期間や最初の腎炎 Flare の期間の解析結果では、群間に差は認められなかった。

14.9. サブグループ解析

治療、サブグループ、治療及びサブグループの交互作用を主効果としたロジスティック回帰分析を用いて、サブグループ間の治療効果の一貫性を評価した。サブグループ解析では、ベースラインの層別因子による調整は行わなかった。

事前に規定した主なサブグループを以下に示す。

- 国又は地域（欧州 vs. ラテンアメリカ vs. アジア vs. オーストラリア）
- ベースラインの補体 C4（基準範囲内／高値 vs. 低値）
- ベースラインの補体 C3（基準範囲内／高値 vs. 低値）
- ベースラインのステロイド投与量（7.5 mg/日以下 vs. 7.5 mg/日超）
- ベースラインの抗 dsDNA 抗体価（30 IU/mL 未満 vs. 30 IU/mL 以上）
- ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）：層別因子
- 人種（AIA vs. その他）：層別因子
- ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）：層別因子

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比を、サブグループ別に図 9 及び表 15 に示す。主要評価項目の結果は全体集団と各サブグループで概ね同様であり、ほとんどのサブグループの 95%信頼区間は全体集団のオッズ比を含んでいた。

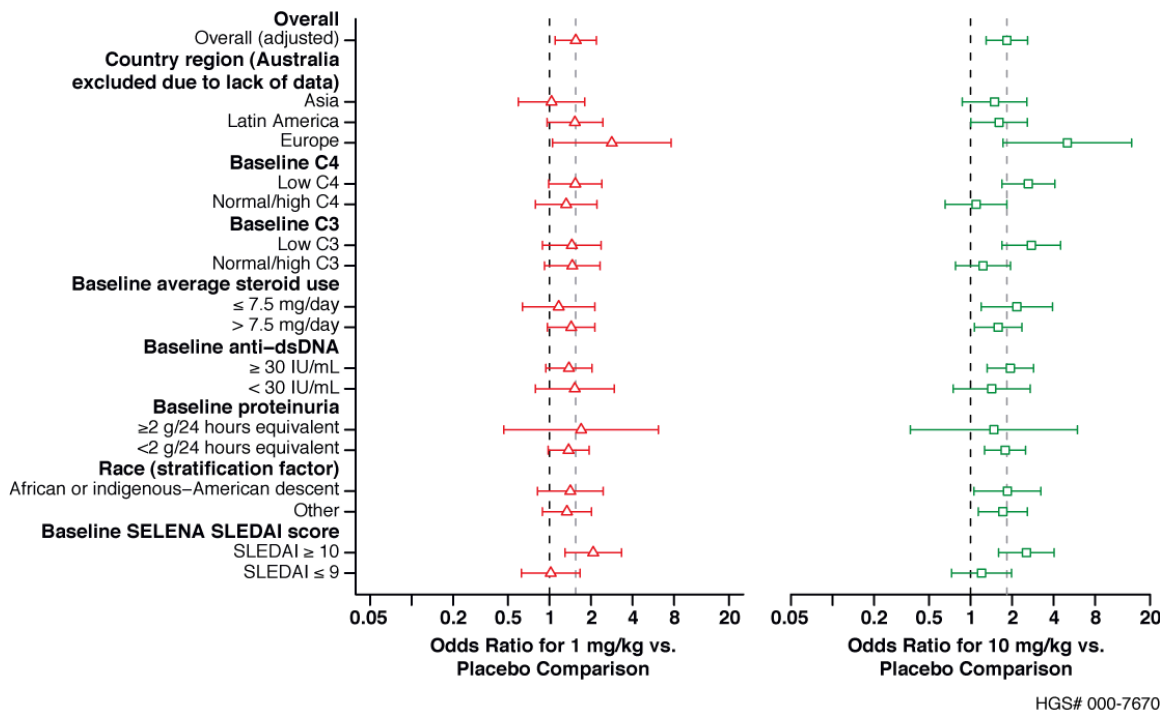


図 9 サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比 (MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR Figure 7-1

注：マーク及び水平線は、プラセボ群に対するベリムマブ群のオッズ比及び 95%信頼区間を示す。薄グレーの垂直破線は全体集団のオッズ比を示し、サブグループの 95%信頼区間が全体集団のオッズ比を含む場合は、そのサブグループと全体集団で差はないことを示す。濃グレーの垂直破線はオッズ比 1 (ベリムマブ群とプラセボ群で同等) を示し、その右側がプラセボ群よりベリムマブ群の方が高い効果、左側がベリムマブ群よりプラセボ群の方が高い効果であることを示す。

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

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

1 mg/kg 群 41%、10 mg/kg 群 57%であった。10 mg/kg 群とプラセボ群の SRI レスポンダー率の差は、ベースラインの C3 が基準範囲内／高値の被験者集団（5.1%）と比べて低値の被験者集団（25%）の方が大きく、統計学的に有意な交互作用が示された（ $p=0.0183$ ）。

10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率は、ベースラインの C3 が基準範囲内／高値（58%）及び低値（57%）の被験者集団で同様であったことから、この交互作用はプラセボ群のサブグループ間の SRI レスポンダー率の差（C3 が基準範囲内／高値 53%、低値 33%）に起因すると考えられた。

同様に、ベースラインの C4 が基準範囲内／高値の被験者集団の SRI レスポンダー率はプラセボ群 56%、1 mg/kg 群 63%、10 mg/kg 群 58%であり、低値の被験者集団ではプラセボ群 34%、1 mg/kg 群 44%、10 mg/kg 群 57%であった。10 mg/kg 群とプラセボ群の SRI レスポンダー率の差は、ベースラインの C4 が基準範囲内／高値の被験者集団（2.3%）と比べて低値の被験者集団（23%）の方が大きく、統計学的に有意な交互作用が示された（ $p=0.0118$ ）。

10 mg/kg 群の SRI レスポンダー率は、ベースラインの C4 が基準範囲内／高値（58%）及び低値（57%）の被験者集団で同様であったことから、この交互作用はプラセボ群のサブグループ間の SRI レスポンダー率の差（C4 が基準範囲内／高値 56%、低値 34%）に起因すると考えられた。

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

表 15 サブグループ別の 52 週時の主要評価項目（MITT 集団）

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

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

Data Source: BEL110752 CSR TE1.5, TE1.16, TE1.15, TE1.14, TE1.13, TE1.12, TE1.11, TE1.10, TE1.9

1. ロジスティック回帰分析

2. Day 0 以前の 7 日間における 1 日当たりの平均投与量とした。

15. 患者報告アウトカムの結果

15.1. SF-36

身体的健康サマリー

24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化量を表 16 に示す。重要な副次評価項目である 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化では、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較で有意な差は認められなかった。しかし 52 週時には、プラセボ群 (3.0 点改善) と比べて 1 mg/kg 群 (4.2 点改善、 $p=0.0272$) 及び 10 mg/kg 群 (4.2 点改善、 $p=0.0247$) で統計学的に有意な改善が示された (図 10)。

**表 16 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアの
ベースラインからの変化量 (LOCF 解析、MITT 集団)**

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

Data Source: BEL110752 CSR TE18.1

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの身体的健康サマリースコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

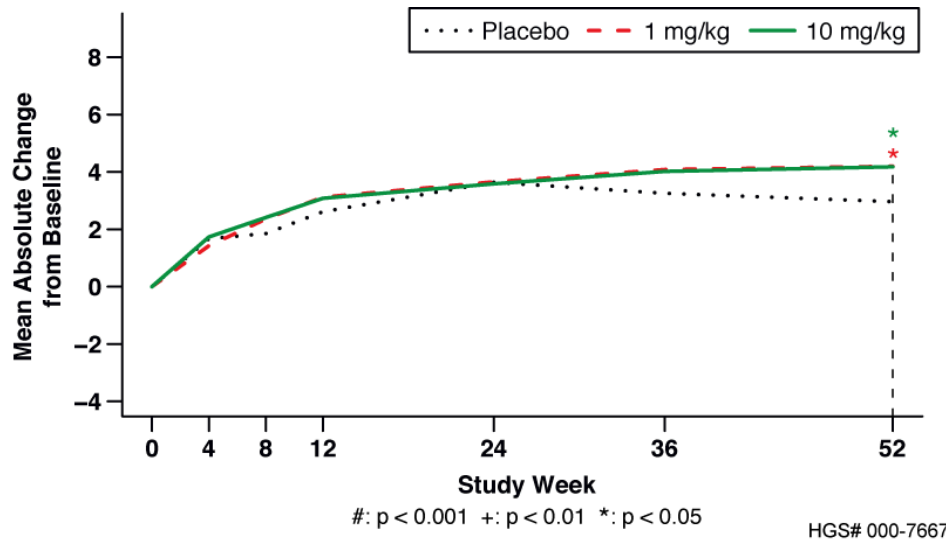


図 10 SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量の推移 (LOCF 解析、MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR TE19.1, Figure 8-1

健康全般についての 1 年間の変化

SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化を表 17 に示す。SF-36 で、健康全般について 1 年前との比較を被験者自身が 5 段階（1 年前よりはるかに良い／やや良い／ほぼ同じ／良くない／はるかに悪い）で評価した。52 週時に健康全般についての 1 年間の変化で改善（はるかに良い／やや良い）を示した被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意に高かった。

表 17 52 週時の SF-36 の健康全般についての 1 年間の変化 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR TE19.20

1. 「やや良い」又は「はるかに良い」を改善とした。

2. ベースラインの身体的健康サマリースコアと層別因子を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

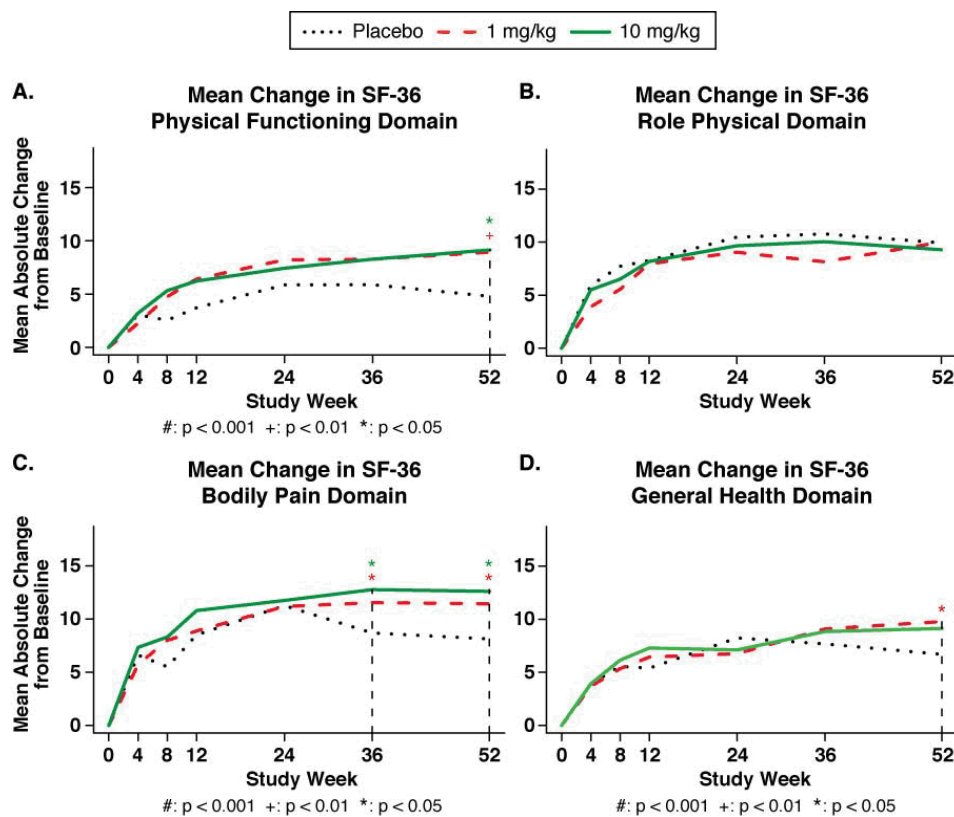
疾患活動性の改善と身体的健康サマリースコアの改善との関係

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

下位尺度及び精神的健康サマリー

SF-36 の下位尺度のベースラインからの平均変化量を図 11（身体的健康スコア）及び図 12（精神的健康スコア、サマリーを含む）に示す。SF-36 の下位尺度スコアのうち、52 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示されたのは、10 mg/kg 群では身体機能、体の痛み、活力、日常役割機能（精神）であった。心の健康、社会生活機能、全体的健康感のスコアもプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が数値的に高かったが、統計学的有意差は認められなかった。日常役割機能（身体）ではプラセボ群と比べて治療効果は認められなかった。精神的健康サマリーでは、52 週間にわたりプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が数値的に良好な改善を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった。

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

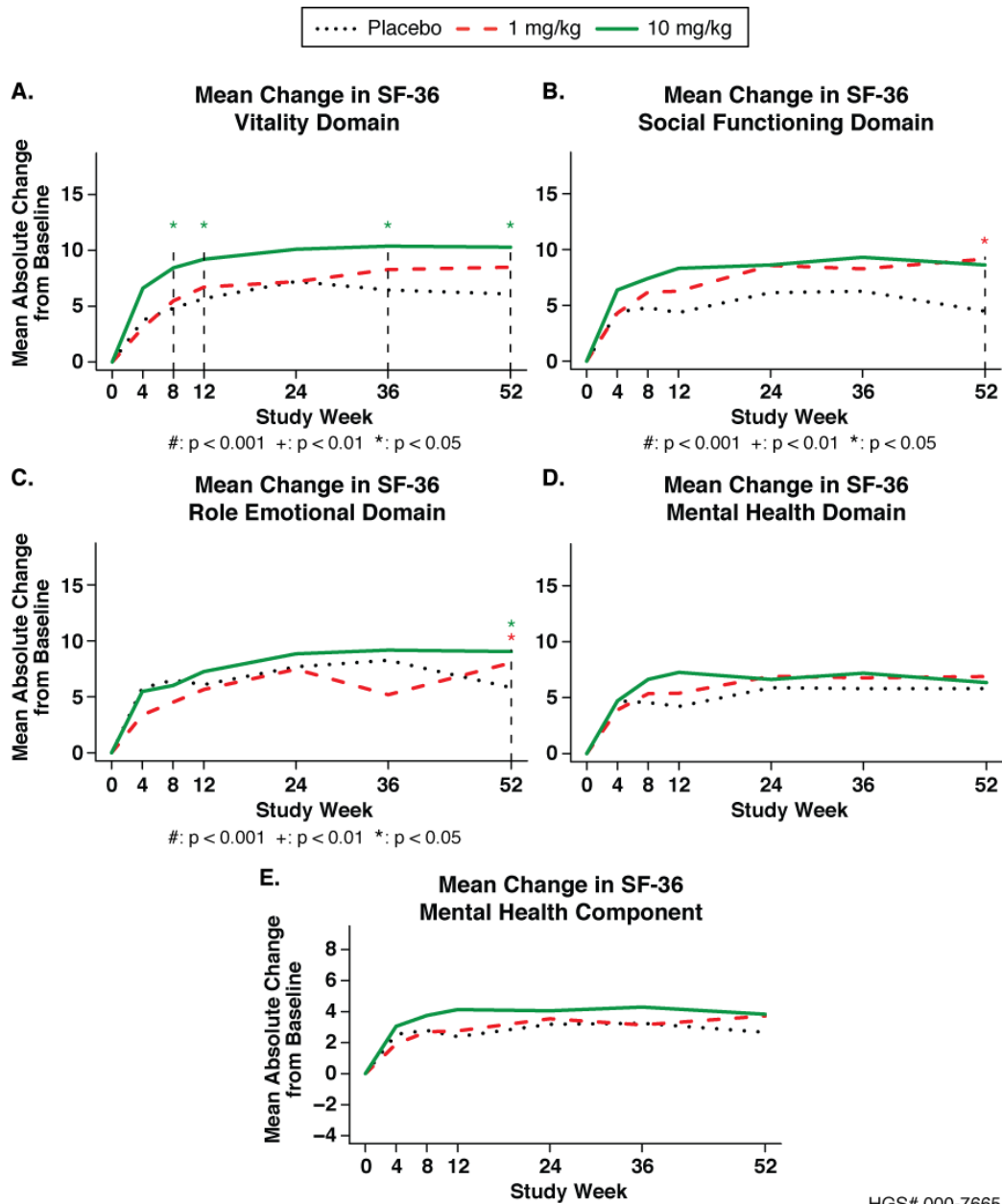


HGS# 000-7663

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

Data Source: BEL110752 CSR TE19.27, TE19.28, TE19.29, TE19.30, Figure 8-3

A.身体機能、B.日常役割機能（身体）、C.体の痛み、D.全体的健康感



HGS# 000-7665

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

Data Source: BEL110752 CSR TE19.31, TE.19.32, TE19.33, TE19.34, TE19.35, Figure 8-4

A. 活力、B. 社会生活機能、C. 日常役割機能 (精神)、D. 心の健康、E. 精神的健康サマリー

15.2. FACIT-F

FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量を図 13 に示す。FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、10 mg/kg 群では 8 週時までに疲労の速やかな改善が示され、試験期間を通して持続した。また、8、36、52 週時にはプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された。

1 mg/kg 群でも同様の反応曲線が示されたが 10 mg/kg 群と比べて改善は小さく、プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が示されたのは 52 週時のみであった。

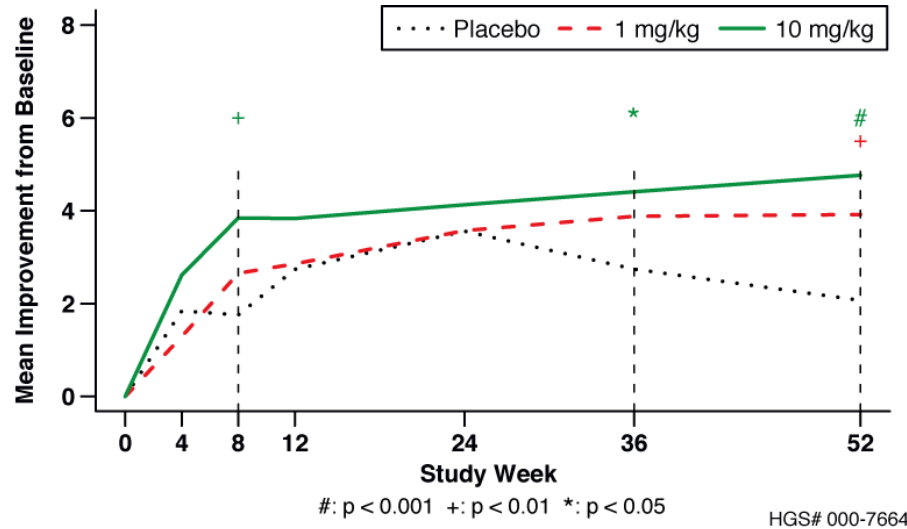


図 13 FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF 解析、MITT 集団）

Data Source: BEL110752 CSR TE20.1, Figure 8-5

15.3. EQ-5D、職場生産性及び緊急受診回数

EQ-5D

EQ-5D スコアのベースラインからの平均変化量を図 14 に示す。視覚的評価スコア（10 mg/kg 群の 12 週時を除く）及び効用値では、ベリムマブの各用量群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

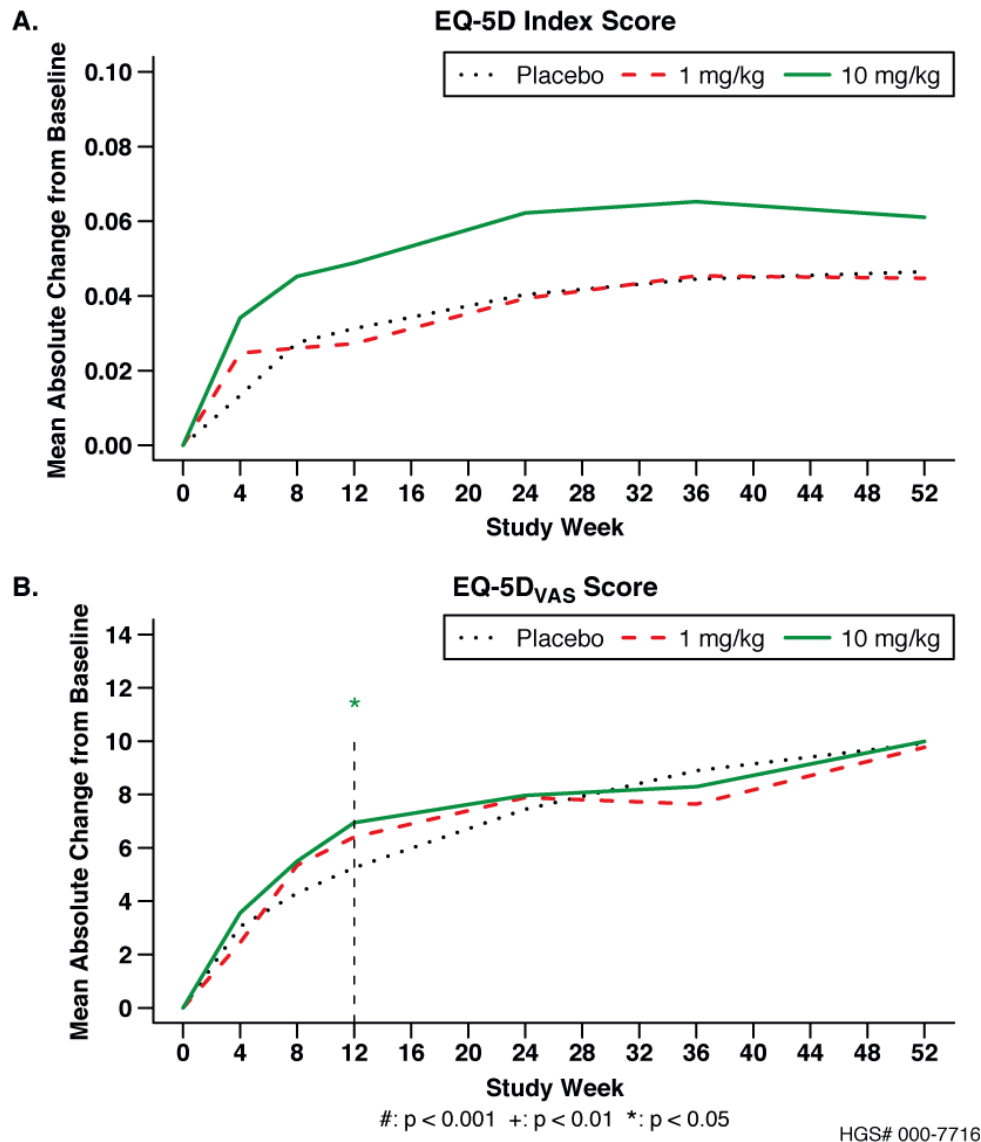


図 14 EQ-5D スコアのベースラインからの平均変化量 (MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR TE21.1, TE21.7, Figure 8-6
 A. 効用値、B. 視覚的評価スコア

職場生産性及び緊急受診回数

職場生産性及び緊急受診回数では、プラセボ群とベリムマブの各用量群との間に明らかな差は認められなかった。

16. バイオマーカーの結果

16.1. 免疫グロブリン

IgG

IgG 値の推移を図 15 に示す。IgG 値のベースラインからの変化率（中央値）及び変化量（平均値）は、8 週時にはプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意に減少し 52 週時まで持続した（いずれの時点も $p < 0.0001$ ）。52 週時の変化率（中央値）は、プ

ラセボ群 3.6%、1 mg/kg 群 14%、10 mg/kg 群 16%であった。また、IgG 値がベースラインに高値だったが 52 週時に基準値又は低値に変化した被験者の割合は、プラセボ群（19%）と比べて 1 mg/kg 群（50%）及び 10 mg/kg 群（49%）の方が統計学的に有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$ ）。

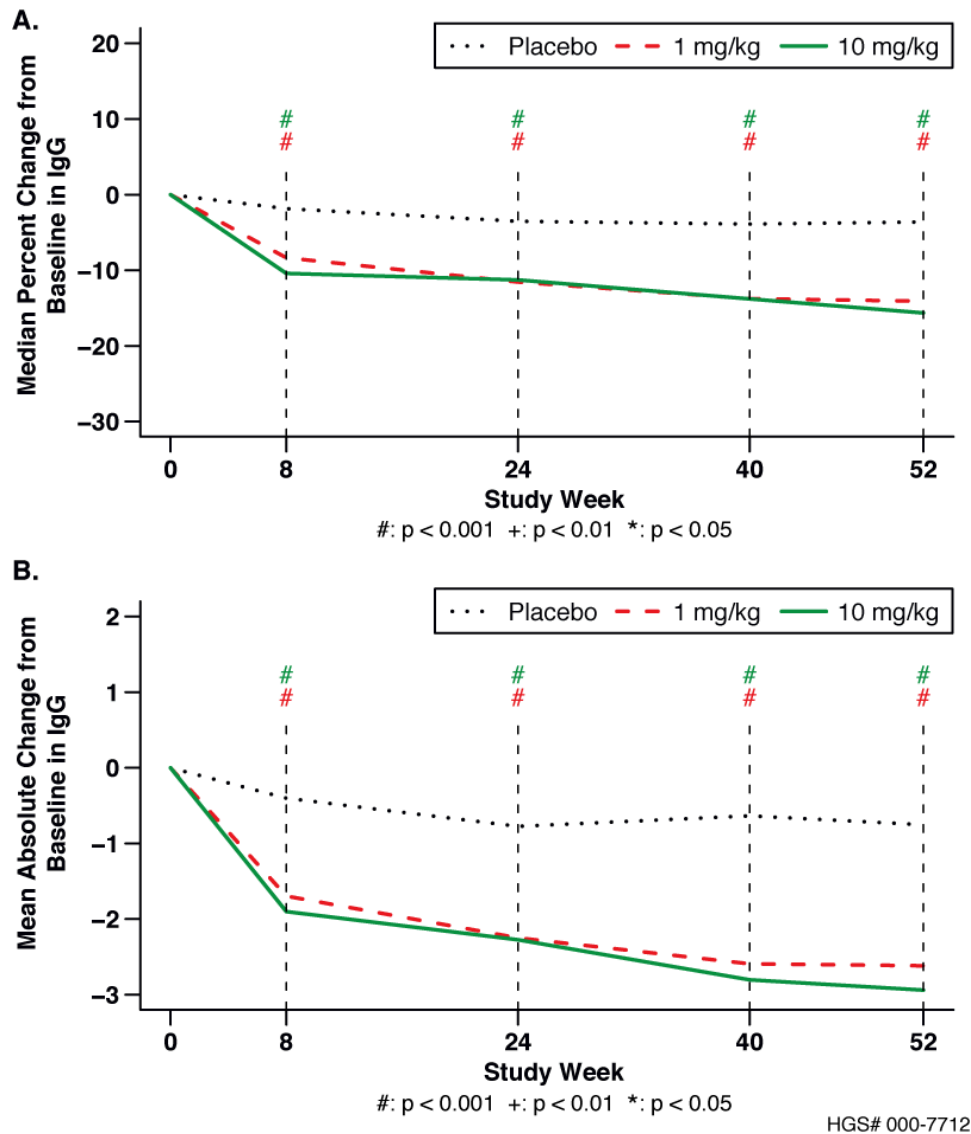


図 15 IgG 値の推移 (MITT 集団)

Data Source: BEL110752 CSR TE23.1, TE23.4, Figure 9-1

A. IgG 値のベースラインからの変化率（中央値、%）、B. IgG 値のベースラインからの変化量（平均値、g/L）

IgA 及び IgM

IgA 及び IgM 値のベースラインからの変化率（中央値）及び変化量（平均値）でも、52 週時にプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な減少が示された（いずれも $p < 0.0001$ ）。

16.2. 自己抗体

抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者を対象にした、抗 dsDNA 抗体価の推移を図 16 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者は、ベリムマブの投与により 8 週時には明らかな抗体価の低下を示し 52 週時まで持続した。52 週時の抗体価のベースラインからの減少率（中央値）は、プラセボ群（0%）と比べて 1 mg/kg 群（14%、 $p=0.0044$ ）及び 10 mg/kg 群（18%、 $p<0.0001$ ）で統計学的に有意に高かった。

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

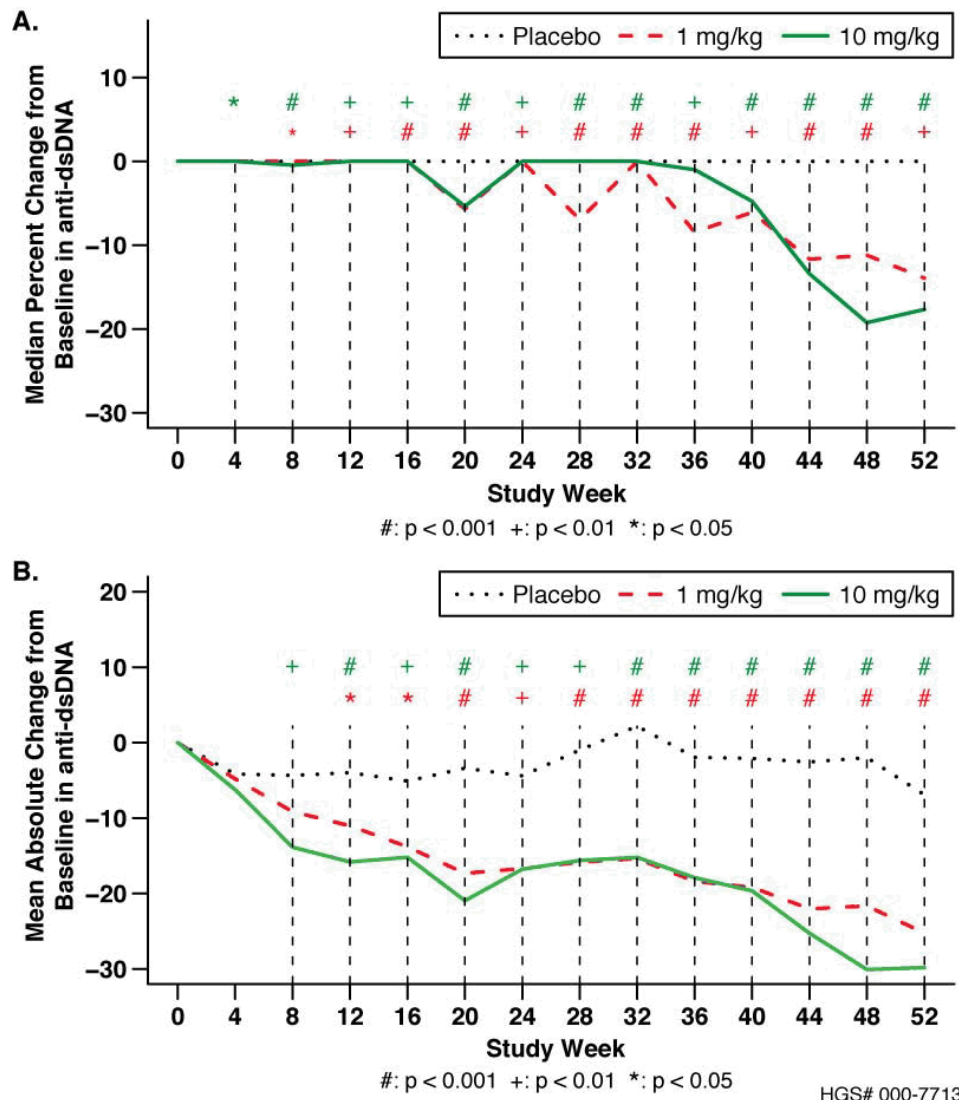


図 16 抗 dsDNA 抗体価の推移 (MITT 集団のうちベースラインに陽性の被験者)

Data Source: BEL110752 CSR TE24.6, TE24.8, Figure 9-2

A. 抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率 (中央値, %)。抗 dsDNA 抗体の変化率の分布の検定には、Wilcoxon 検定を用いた。

B. 抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化量 (平均値, IU/mL)

ANA

ベースラインに ANA 陽性 (抗体価 80 倍以上) であったが 52 週時に陰性 (抗体価 80 倍未満) に転じた被験者の割合は、プラセボ群 (2.4%) と比べて 1 mg/kg 群 (4.4%, $p=0.2408$) 及び 10 mg/kg 群 (4.8%, $p=0.1732$) の方が高かった。同様に、ベースラインに ANA 陰性であったが 52 週時に陽性に転じた被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が低かった [プラセボ群 53%、1 mg/kg 群 54% ($p=0.9784$)、10 mg/kg 群 36% ($p=0.3389$)]。

抗 Sm 抗体、aCL 抗体、抗リボソーム P 抗体

ベースラインに抗 Sm 抗体、aCL 抗体 (IgG、IgM 及び IgA)、抗リボソーム P 抗体が陽性であったが 52 週時に陰性に転じた被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。プラセボ群と比べて統計学的な有意差が示されたのは、1 及び 10 mg/kg 群の抗リボソーム P 抗体、aCL 抗体 IgG (いずれも $p<0.05$)、10 mg/kg 群の抗 Sm 抗体 ($p=0.0252$) であった。

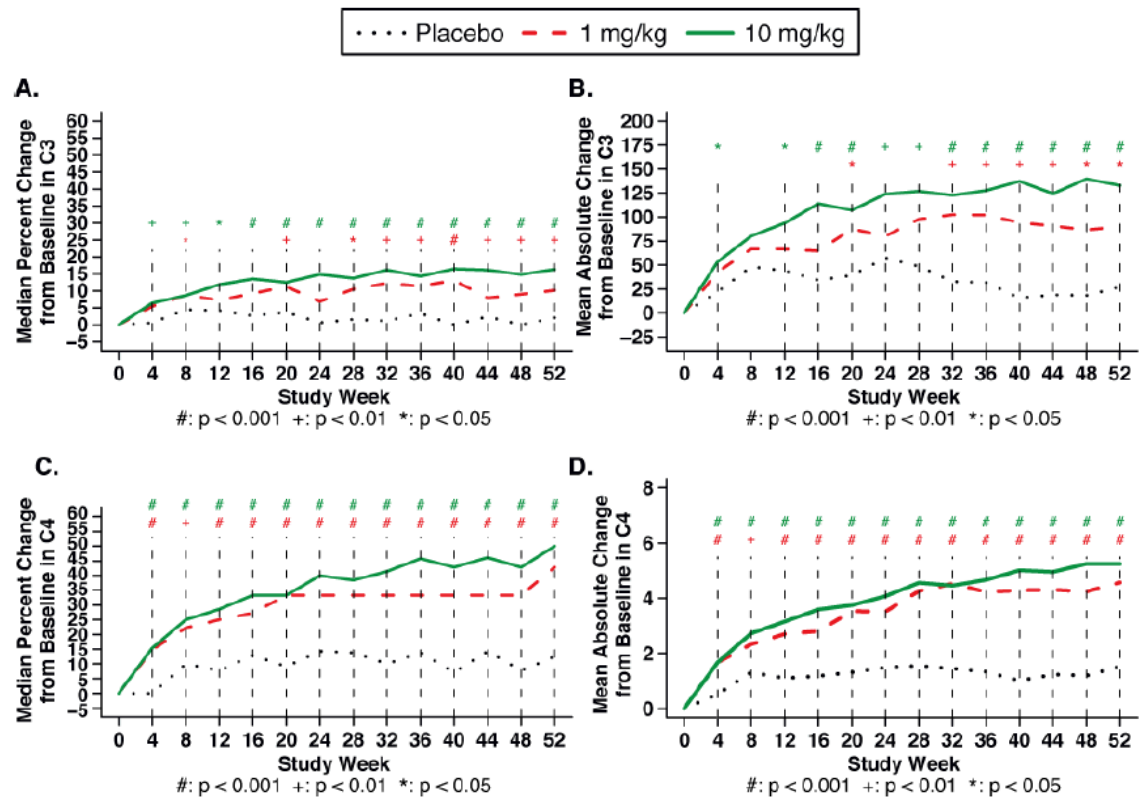
16.3. 補体 (C3 及び C4)

ベースラインに補体 (C3 及び C4) が低値であった被験者での補体の変化率及び変化量の推移を図 17 に示す。ベースラインに C3 が低値 (900 mg/L 未満) であった被験者では、ベースラインからの C3 の変化率 (中央値) の上昇幅は、8 週時までにベリムマブの各用量群の方がプラセボ群より大きくなり 52 週時まで持続した。プラセボ群と比べて統計学的に有意な差が持続的に認められたのは、1 mg/kg 群で 28 週時以降、10 mg/kg 群で 4 週時以降であった。

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

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

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



HGS# 000-7714

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

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

A. C3 のベースラインからの変化率 (中央値、%)、B. C3 のベースラインからの変化量 (平均値、mg/L)

C. C4 のベースラインからの変化率 (中央値、%)、D. C4 のベースラインからの変化量 (平均値、mg/dL)

16.4. CRP

Post-hoc 解析で、ベースラインから 8、24、40 又は 52 週時に CRP が陰性又は陽性に転じた被験者の割合を評価した。ベースラインに CRP が陽性 (3 mg/L 超) であったが 52 週時に陰性 (3 mg/L 以下) に転じた被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。同様に、ベースラインに CRP が陰性であったが 52 週時に陽性に転じた被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が低かった。

17. 安全性の結果

17.1. 治験薬の曝露

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

表 18 治験薬の曝露状況（MITT 集団）

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

Data Source: BEL110752 CSR T3

1. 3 群比較の p 値は、カテゴリカルデータの場合は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定、連続データの場合は一元配置分散分析で算出した。

2. 曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。

3. 被験者 AR003-001（プラセボ群）、被験者 AR005-007 及び KR006-001（1 mg/kg 群）、被験者 BR009-001 及び PH006-001（10 mg/kg 群）は、52 週時に誤って治験薬の投与を受けた（治験実施計画書では最終投与は 48 週時）。

薬物動態解析の結果、プラセボ群で検出可能なベリムマブ濃度が 1 検体以上確認された被験者が 31 例認められた。SLE 患者の 2～5%が有するとされている内因性の抗 BLys 抗体を、薬物動態の測定で低値として検出した可能性も考えられた。この 31 例の安全性は、17.10.で検討した。

17.2. 有害事象

有害事象の概略を表 19 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1、全ての有害事象を付録表 2 に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

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

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

表 19 有害事象の概略（MITT 集団）

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

Data Source: BEL110752 CSR T22

1. ベリムマブの各群とプラセボ群を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定から算出した。
2. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象
3. 重度（Grade 3 又は 4）
4. 最終来院日又は試験中止日（8 週間のフォローアップ期を除く）に有害事象が持続中の被験者
5. 試験を終了したが継続試験に移行していない被験者（分母）のうち、最終連絡時に有害事象が持続中の被験者

17.2.1. 有害事象

器官別大分類（SOC）別の有害事象を表 20 に示す。全体で 20%以上の発現割合であった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（66%）、「筋骨格系および結合組織障害」（36%）、「胃腸障害」（35%）、「神経系障害」（34%）、「皮膚および皮下組織障害」（30%）、「全身障害および投与局所様態」（23%）であった。

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

表 20 有害事象の SOC (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR T22, T29

MedDRA 12.0/J 12.0

1. ベリムマブの各群とプラセボ群を比較した p 値は、尤度比検定又は Fisher の直接確率検定から算出した。

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

表 21 いずれかの群で 5%超に発現した有害事象 (MITT 集団)

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

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

17.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

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

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

**表 22 いずれかの群で 2%超に発現した治験薬との因果関係がある有害事象
(MITT 集団)**

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

Data Source: BEL110752 CSR T22, T39

MedDRA 12.0/J 12.0

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

17.2.3. 重度の有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した重度 (Grade 3 又は 4) の有害事象を表 23 に示す。大部分の有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は全体で 12%であり各群で同程度であった。重度の有害事象の発現割合に、ベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった。

いずれかの群で 3 例以上に発現した重度の有害事象は発熱であり、10 mg/kg 群の 3 例に発現したがプラセボ群及び 1 mg/kg 群では認められなかった。大部分の重度の有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された (表 19)。

**表 23 重度 (Grade 3 又は 4) の有害事象 (いずれかの群で 2 例以上に発現)
(MITT 集団)**

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

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

Data Source: BEL110752 CSR T22, T41
MedDRA 12.0/J 12.0

17.2.4. 発現時期別の有害事象

治験薬の曝露期間の延長に伴う有害事象の増加がないかを検討した。6 ヶ月毎（前半及び後半の 6 ヶ月間）の有害事象の発現率及び有病率を算出した。また、累積での有害事象の発現率〔最初の 6 ヶ月間、試験期間全体（最終来院日まで）〕も算出した。各期間の比較を可能にするため、治験薬の曝露量で調整した人年当たりの発現率及び有病率を算出した。

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

17.3. 死亡

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

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

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

表 24 死亡の一覧 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR Listing L20-4

MedDRA 12.0/J 12.0

1. フォロアップ情報に基づき、安全性データベースにのみ記録されている。

17.4. 重篤な有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 25 に示す。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 13%、1 mg/kg 群 16%、10 mg/kg 群 14%であった。よく見られた重篤な有害事象の SOC（いずれかの群で 2%超）は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 5.9%、1 mg/kg 群 7.6%、10 mg/kg 群 4.5%）、「全身障害および投与局所様態」（それぞれ 1.0%、1.7%、2.1%）、「腎および尿路障害」（それぞれ 0.3%、2.1%、1.0%）であった。

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

表 25 いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象 (MITT 集団)

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

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

Data Source: BEL110752 CSR T22, T49
MedDRA 12.0/J 12.0

フォローアップ期間（治験薬の最終投与後 8 週間）後に発現し、治験責任医師により治験薬との因果関係がある（関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれか）と判断された重篤な有害事象を、安全性データベースの情報をもとに検討した（このデータは症例報告書では報告されていない）。フォローアップ期間後に、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は認められなかった。なお、治験薬との因果関係のない重篤な有害事象は 2 例の被験者で報告され、その内訳は悪性新生物 1 例（プラセボ群）及び死亡 1 例（1 mg/kg 群）であった。

17.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 26 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象は 865 例中 50 例（5.8%）に発現し、ベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった（表 19）。よく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は、「腎および尿路障害」11 例（1.3%）、「感染症および寄生虫症」6 例（0.7%）、「全身障害および投与

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

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

表 26 治験薬の投与中止に至った有害事象（MITT 集団）

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

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

Data Source: BEL110752 CSR T22, T81
MedDRA 12.0/J 12.0

17.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を表 27 に示す。

表 27 注目すべき有害事象（MITT 集団）

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

Data Source: BEL110752 CSR T60

17.6.1. 悪性新生物

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

17.6.2. 注入後全身性反応

注入後全身性反応の概要を表 28 に示す。注入後全身性反応の発現に対する治験薬投与の影響やベリムマブの用量依存性は認められなかった。過半数の注入後全身性反応は、治験責

任医師により治験薬との因果関係があると判断された。よく見られた注入後全身性反応（いずれかの群で2%超）は、頭痛、高血圧、低血圧、悪心、及び浮動性めまいであった。

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

表 28 注入後全身性反応の概要（MITT 集団）

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

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

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

2. 重度（Grade 3 又は 4）

3. 注入後全身性反応による死亡

注入後全身性反応を投与回別（投与1～6回目）に表29に示す。投与1回目に注入後全身性反応を発現した被験者は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が多かった。注入後全身性反応を発現した全ての被験者のうち、投与1回目に発現した被験者がプラセボ群では約1/4、ベリムマブの各用量群では約半数を占めていた。投与1回目に発現した注入後全身性反応の大部分が治験薬との因果関係があると判断され、処置を必要としたのは半数以下であった。投与1回目に発現した重篤及び／又は重度の注入後全身性反応は、ベリムマブの各用量群のみに認められた〔1 mg/kg 群5例（1.7%）及び10 mg/kg 群4例（1.4%）〕。これら9例のうち、治験薬との因果関係があると判断されたのは10 mg/kg 群の1例を除く8例であり、処置を必要としたのは1 mg/kg 群の1例を除く8例であった。

注入後全身性反応の発現割合は、投与2又は3回目以降低下傾向を示した。投与2～6回目の重篤及び／又は重度の注入後全身性反応は少なかった。その内訳は、プラセボ群1例（投与6回目に注入に伴う反応）、1 mg/kg 群1例（投与2回目に筋肉痛、頭痛及び紅斑性皮疹）、10 mg/kg 群1例（投与4回目に高血圧）であった。

表 29 投与回別（投与 1～6 回目）の注入後全身性反応（MITT 集団）

	投与 1 回目 n/N (%)	投与 2 回目 n/N (%)	投与 3 回目 n/N (%)	投与 4 回目 n/N (%)	投与 5 回目 n/N (%)	投与 6 回目 n/N (%)	全ての 投与回 n/N (%)
プラセボ群	12/287 (4.2)	9/287 (3.1)	6/280 (2.1)	8/274 (2.9)	5/275 (1.8)	6/271 (2.2)	49/287 (17.1)
1 mg/kg 群	21/288 (7.3)	10/278 (3.6)	4/279 (1.4)	4/278 (1.4)	4/276 (1.4)	2/269 (0.7)	47/288 (16.3)
10 mg/kg 群	24/290 (8.3)	8/284 (2.8)	9/279 (3.2)	8/279 (2.9)	9/274 (3.3)	4/274 (1.5)	48/290 (16.6)

Data Source: BEL110752 CSR T107, T108, T109

17.6.2.1. 過敏症

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

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

17.6.3. 感染症

感染症の概略を表 30 に示す。大部分の被験者が感染症を発現した。感染症の発現割合は、各群で同程度であった（プラセボ群 64%、1 mg/kg 群 68%、10 mg/kg 群 67%）。治験薬との因果関係がある感染症、重篤又は重度の感染症、治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合も、各群で同様であった。重篤及び／又は重度の感染症のうち、プラセボ群の約 2/3、ベリムマブの各用量群の約半数が治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。治験薬の投与中断に至った感染症の発現割合は、プラセボ群（3.1%）と比べて 1 mg/kg 群（6.6%）及び 10 mg/kg 群（4.5%）の方が高かった。死亡に至った感染症はプラセボ群 1 例（敗血症による心停止）、1 mg/kg 群 1 例（敗血症）、10 mg/kg 群 2 例（細菌性敗血症 1 例及び感染性下痢 1 例）に認められた（表 24）。

表 30 感染症の概略 (MITT 集団)

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

Data Source: BEL110752 CSR T61, L21-26

1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象
2. 重度 (Grade 3 又は 4)
3. 最終来院日又は試験中止日 (8 週間のフォローアップ期を除く) に有害事象が持続中だった被験者
4. 試験を終了したが継続試験に移行していない被験者のうち (分母)、最終連絡時に有害事象が持続中
5. 感染症が死因の死亡。本表には敗血症による心停止で死亡したプラセボ群の 1 例は含まれていない。

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

特に重要な感染症

特に重要な感染症として、蜂巣炎、真菌感染、ヘルペスウイルス感染、敗血症、気道感染、日和見感染疑いを評価した。特に重要な感染症を表 31 に示す。特に重要な感染症の発現割合に、ベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった。しかし、下気道感染 (肺炎を含む) の発現割合は、プラセボ群 (5.9%) と比べてベリムマブの各用量群 (1 mg/kg 群 11%、10 mg/kg 群 7.9%) の方が高かった。肺炎のみの場合、発現割合が最も高かったのはプラセボ群であった。

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

表 31 特に重要な感染症（MITT 集団）

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

Data Source: BEL110752 CSR T68

1.丹毒、膿痂疹、膿瘍のような類似事象も含む。

2.この他にプラセボ群の1例が敗血症による心停止で死亡した。

3.MedDRA 高位語（HLT）の「気道感染 NEC」でコードされる気道感染は部位が特定（下部又は上部）されていないため、全ての気道感染のみに含まれる。

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

感染症の 100 人年当たりの発現率及び有病率

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

17.7. 臨床検査値の評価

臨床検査値は、Adult Toxicity Tables に従って 4 段階（Grade 1～4）で評価した。臨床検査値のグレード別の集計には最悪値を用いた。

血液学的及び凝固系検査で最も多く認められた Grade 3 又は 4 の異常はリンパ球減少症であったが、発現割合は各群で同程度であった（プラセボ群 25%、1 mg/kg 群 28%、10 mg/kg 群 26%）。この他に、いずれかの群で被験者の 5%以上に発現した Grade 3 又は 4 の異常はプロトロンビン時間延長のみであり、発現割合はプラセボ群 4.2%、1 mg/kg 群 6.0%、10 mg/kg 群 5.6%であった。ただしこれらの被験者の多くが、試験期間に抗凝固剤の投与を受けていた（プラセボ群 12 例中 10 例、1 mg/kg 群 17 例中 8 例、10 mg/kg 群 16 例中 11 例）。血液学的及び凝固系検査の結果に対するベリムマブ投与の影響や用量依存性は認められなかった。

血液生化学検査及び尿検査で、Grade 3 又は 4 の異常を示した被験者は少なかった。また、ベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合にもベリムマブ投与の影響や用量依存性は認められなかった。

免疫グロブリン値の低下は、予想されるベリムマブの薬理作用である。IgG 値が Grade 0 から 2 に悪化した被験者の割合は各群で同程度であり、いずれも 2%未満であった。IgG 値が LLN 未満となった被験者（Grade 3 の IgG 低値を示した 1 例を含む）のうち、重度の感染症を発現した被験者は認められなかった。IgG 及び IgM 値が、ベースラインに高値／基準値

であったが 52 週時までに LLN 未満になった被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。IgA 値がベースラインに高値／基準値であったが 52 週時までに LLN 未満になった被験者の割合には、ベリムマブ投与の影響又は用量依存性は認められなかった。

17.8. その他の安全性評価

バイタルサイン

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

Post-hoc 解析のベースラインからの体重変化では、試験期間に明かな差は認められなかった。

妊娠

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 20 例の妊娠が報告された（プラセボ群 5 例、1 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 11 例）。転帰が報告された妊娠のうち、自然流産又は死産であった被験者の割合は、プラセボ群 60%（3/5 例）、1 mg/kg 群 33%（1/3 例）、10 mg/kg 群 56%（5/9 例）であった。死産は 2 例（プラセボ群 1 例及び 10 mg/kg 群 1 例）であった。このうち、自然流産及び死産のリスク上昇と関連している aCL 抗体がベースラインに陽性であった被験者は、プラセボ群の 2 例（被験者 BR001-005 及び PH001-007）、1 mg/kg 群の 1 例（被験者 CO001-006）、10 mg/kg 群の 3 例（被験者 AR005-001、CO004-005 及び CO009-030）であった。この他に、1 mg/kg 群の 2 例（被験者 PH002-004 及び RO001-001）がベースラインに aCL 抗体陽性を示したが、1 例は生児出産し、1 例は中絶を選択した。

17.9. 免疫原性

ベリムマブに対する免疫原性応答で 2 回以上の陽性又は最終評価時点で陽性を示した被験者を、持続性の陽性に分類した。なお、本試験ではプラセボ群の 10 例にベリムマブに対する免疫原性応答で一過性又は持続性の陽性が認められており、このうち 6 例で検出可能なベリムマブの血清中濃度が確認された。

試験期間にベリムマブに対する免疫原性応答で持続性の陽性を示した被験者の割合は、プラセボ群 9 例（3.1%）、1 mg/kg 群 9 例（3.1%）、10 mg/kg 群 3 例（1.0%）であった。このうち 1 mg/kg 群の 2 例はベースラインにも陽性を示していた。いずれの群でも、持続性の陽性を示した被験者に重度及び／又は重篤な有害事象は認められなかった。

持続性の陽性を示した被験者のうち、プラセボ群の 9 例、1 mg/kg 群の 5 例、10 mg/kg 群の 1 例で中和抗体検査の実施が可能であった。そのうち、試験期間にベリムマブに対する中和抗体反応で陽性を示した被験者はプラセボ群の 6 例及び 1 mg/kg 群の 2 例であった。1 mg/kg 群の 2 例は、有効性欠如、アレルギー又は過敏症とは関連のない理由により試験を中止した。これら 2 例に重度又は重篤な有害事象は認められなかった。

17.10. ベリムマブの誤投与を受けた可能性のあるプラセボ群 31 例の安全性

薬物動態解析の結果、プラセボ群で検出可能なベリムマブ濃度が 1 検体以上確認された被験者が 31 例認められた。この 31 例での安全性を検討した結果、有害事象の発現割合はプラセボ群（ベリムマブの誤投与を受けた可能性のある被験者を除く）及びベリムマブの各用量群と比べても低い又は同様であった。有害事象のカテゴリー別（治験薬との因果関係、重篤度／重症度、治験薬の投与中断、治験薬の投与中止）でも同様の結果が示された。同じく、SOC 別の有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、特に重要な感染症の発現割合も、プラセボ群（ベリムマブの誤投与を受けた可能性のある被験者を除く）及びベリムマブの各用量群と比べて全般的に低いか類似していた。

18. 薬物動態の結果

本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度は第 I 相試験（SLE 患者を対象とした LBSL01 試験）の結果に基づく予測のほぼ範囲内であった。第 II 相試験（LBSL02 試験）での結果と比べると、本試験の方が 1 及び 10 mg/kg 群の血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は高かった（平均最高値は 1 mg/kg 群で 21%増加及び 10 mg/kg 群で 39%増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群で 66～93%及び 10 mg/kg 群で 61～87%増加）。

血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は、1 及び 10 mg/kg 群の用量範囲間でほぼ用量比例性を示すと考えられた。

本試験のベリムマブの用法・用量では、投与開始後 1 ヶ月以内に血清中濃度は定常状態に達し、1 及び 10 mg/kg 群共に試験期間を通して定常状態が維持された。

抗ベリムマブ抗体の有無は、血清中ベリムマブ濃度に影響を及ぼさなかった。

19. 薬理遺伝学的解析の結果

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

20. 結論

有効性、バイオマーカー及び健康関連 QOL

- 本試験の有効性の主要評価項目には、第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果に基づく新たな評価基準である SRI を用いた。SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上

改善し、BILAG に臨床的な悪化が認められず（カテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が2つ以上ない）、PGA スコアに臨床的な悪化が認められない（スコアの増加が0.3点未満）被験者を SRI レスポンダーと定義した。

- SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg 群を追加投与した結果、主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ 10 mg/kg 群（58%）の方がプラセボ群（44%）と比べて統計学的に有意に優れていた（ $p=0.0006$ ）。ベリムマブ 1 mg/kg 群のレスポンダー率（51%）もプラセボ群（44%）と比べて統計学的に有意に優れていたが（ $p=0.0129$ ）、プラセボ群との差は 10 mg/kg 群よりも小さかった。SRI レスポンダー率は、1 mg/kg 群では 28 週時以降、10 mg/kg 群では 24 週時以降、いずれも 52 週時までプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.05$ ）。各サブグループでも概ね同様の結果が示された。
- ベリムマブ投与による SLE の疾患活動性の低下は、以下の有効性の 3 つの評価項目（重要な副次評価項目を含む）からも示された。
 - 1) 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が統計学的に有意に高かった（10 mg/kg 群 $p=0.0024$ 、1 mg/kg 群 $p=0.0189$ ）
 - 2) 24 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（10 mg/kg 群 $p<0.0001$ 、1 mg/kg 群 $p=0.0342$ ）
 - 3) 試験終了前の 12 週間（40～52 週時）に、ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった（10 mg/kg 群 $p=0.0526$ 、1 mg/kg 群 $p=0.0252$ ）。
- SFI を用いた評価では、52 週間における最初の SLE flare までの期間（中央値）はプラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が長く、SLE flare のリスクも統計学的に有意に低下した（10 mg/kg 群 $p=0.0036$ 、1 mg/kg 群 $p=0.0026$ ）。BILAG を用いた評価では、SLE flare（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が1つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が2つ以上）のリスクはプラセボ群と比べて低下した（10 mg/kg 群 $p=0.0016$ 、1 mg/kg 群 $p=0.4804$ ）。
- ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者で、ステロイドの減量に対するベリムマブの効果が認められた。ステロイドの減量が 52 週時まで持続する可能性は、プラセボ群と比べて 1 mg/kg 群で 60%高く、10 mg/kg 群で 96%高かった。また、52 週時にステロイドを増量（7.5 mg/日超）した被験者の割合（ベースライン 7.5 mg/日以下の被験者対象）は、プラセボ群（36%）より 1 mg/kg 群（30%、 $p=0.5576$ ）及び 10 mg/kg 群（20%、 $p=0.0196$ ）の方が低かった。
- 重要な副次評価項目である 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの改善のプラセボ群との比較において、ベリムマブの両群共に統計学的に有意な差は示されなかった。しかし 52 週時には、プラセボ群（3.0 点改善）と比べて 1 mg/kg 群（4.2 点改善、 $p=0.0272$ ）及び 10 mg/kg 群（4.2 点改善、 $p=0.0247$ ）で統計学的に有意な改善が示された。

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

安全性

- SLE の標準治療にベリムマブの各用量（1 及び 10 mg/kg）を追加投与した結果、概ね良好な忍容性を示した。52 週時の有害事象、重度又は重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合にベリムマブの各用量群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は見られず、ベリムマブの明らかな用量依存性は認められなかった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。
- 試験期間中の死亡例数は 9 例であり、各群で同程度であった（プラセボ群 3 例、1 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 4 例）。問題となるシグナルは検出されなかった。
- 重篤又は重度の注入後全身性反応は少なく、過敏症の発現割合も 1%未満と低かった。感染症の発現割合に明らかな用量依存性は見られず、重篤及び／又は重度の感染症の発現割合にベリムマブ投与の影響は認められなかった。
- 最も多く発現した重度（Grade 3 又は 4）の臨床検査値異常はリンパ球減少症であり、発現割合は群間で同程度であった。IgG 値が Grade 0 から 2 に変化した被験者の割合は各群で同程度であり、いずれも 2%未満であった。IgG 値が LLN 未満となった被験者のうち、重度の感染症を発現した被験者は認められなかった。IgG 及び IgM 値が、ベースラインに高値／基準値であったが 52 週時までに LLN 未満になった被験者の割合は、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。その他の臨床検査値異常の発現割合は、ベリムマブの各用量群とプラセボ群で同程度であった。

- 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の感染症の 100 人年当たりの発現率及び有病率は、いずれの群でも前半の 6 ヶ月間と比べて後半の 6 ヶ月間の方が低かった。
- 特に重要な感染症のうち、重篤、重度又は治験薬の投与中止に至った事象の発現割合に、ベリムマブ投与の明らかな影響及び用量依存性は認められなかった。日和見感染疑いの被験者が、ベリムマブの投与を受けた 2 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。
- 悪性新生物の発現は認められなかった。
- 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 20 例の妊娠が報告された。転帰が報告された妊娠のうち、自然流産又は死産であった被験者の割合に大きな群間差は認められなかった。
- 試験期間にベリムマブに対する中和抗体陽性を示した被験者は、プラセボ群 6 例及び 1 mg/kg 群 2 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。1 mg/kg 群の 2 例は、有効性欠如、アレルギー又は過敏症とは関連のない理由により試験を中止した。

薬物動態

- 本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度は第 I 相試験（SLE 患者を対象とした LBSL01 試験）の結果に基づく予測のほぼ範囲内であった。第 II 相試験（LBSL02 試験）での結果と比べると、本試験の方が 1 及び 10 mg/kg 群の血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は高かった（平均最高値は 1 mg/kg 群で 21%増加及び 10 mg/kg 群で 39%増加、平均トラフ値は 1 mg/kg 群で 66～93%及び 10 mg/kg 群で 61～87%増加）。
- 血清中ベリムマブ濃度の最高値及びトラフ値は、1 及び 10 mg/kg 群の用量範囲間ではほぼ用量比例性を示すと考えられた。
- 本試験のベリムマブの用法・用量では、投与開始後 1 ヶ月以内に血清中濃度は定常状態に達し、1 及び 10 mg/kg 群共に試験期間を通して定常状態が維持された。
- 抗ベリムマブ抗体の有無は、血清中ベリムマブ濃度に影響を及ぼさなかった。

21. 報告書の日付

■年 ■月

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
C－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
補体成分C 3 減少 Complement factor c3 decreased	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
カルジオリピン抗体陽性 Cardiolipin antibody positive	0	0	2 (0.7%)	0	0	0
I N R 増加 International normalised ratio increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
尿中蛋白陽性 Protein urine present	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
赤血球数減少 Red blood cell count decreased	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

	有害事象（因果関係を問わない）			治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)	プラセボiv群 (N=287)	1 mg/kg-iv群 (N=288)	10 mg/kg-iv群 (N=290)
骨粗鬆症性骨折 Osteoporotic fracture	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
回帰性リウマチ Palindromic rheumatism	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
側弯症 Scoliosis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
変形性脊椎炎 Spinal osteoarthritis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腱痛 Tendon pain	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
斜頸 Torticollis	0	0	1 (0.3%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (3.5%)	8 (2.8%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0
外陰腔ヒト乳頭腫ウイルス感染 Vulvovaginal human papilloma virus infection	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頸管炎 Cervicitis human papilloma virus	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

付録表2 有害事象（BEL110752試験）

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

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

BEL110752 試験 症例の叙述

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

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

45 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン女性被験者（CL002-001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 8 月 22 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 6 月 26 日で、合計 13 回の投与を受けた。プラセボは、2008 年 7 月 15 日に心筋梗塞のため中止された。病歴には、シェーグレン症候群が含まれていた。合併症には、SLE 関連疾患が含まれていた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、ポリビニルアルコール、クロルフェニラミン、及びラニチジンが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CO001-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00993
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心停止（心停止）、細菌性胃腸炎（細菌性胃腸炎）、脱水（脱水）、胃腸管血管炎（腹部血管炎）

25 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン女性被験者（CO001-016）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 26 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 1 月 24 日で、合計 4 回の投与を受けた。プラセボは、重篤な本有害事象のため中止された。病歴には、膿皮症が含まれていた。合併症には、SLE 関連疾患が含まれていた。併用薬には、オメプラゾール、メトトレキセート、イブプロフェン、カルシトリオール、炭酸カルシウム、アセトアミノフェン、プレドニゾロン、及びジクロフェナクが含まれていた。

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

プラセボの 4 回目投与から 5 日後の 2008 年 1 月 29 日に、被験者は、悪心、腹痛、及び下痢を訴えた。メトクロプロミドによる治療が実施された。翌日、被験者によれば、気分が良くなり、痛みや下痢が消失したとのことであった。2008 年 2 月 1 日、被験者は、腹痛、悪心、及び臭いのきつい便を伴う下痢を訴えた。2008 年 2 月 3 日、症状が続いたため、被験者は細菌性胃腸炎及び脱水のため入院した。入院時、熱はなく、血圧は 45/30 mmHg、心拍数 112 bpm、及び呼吸数 28 回/分であった。心調律は正常であり、心音は正常であった。腹部は膨張し、触知により圧痛が認められた。静注輸液及び酸素による治療が実施された。血圧が 90/60 mmHg に上昇した。心拍数は 120 bpm、呼吸数は 30 回/分であった。手指のチアノーゼも認められた。同日実施された臨床検査では、ヘモグロビン 8 g/dL、ヘマトクリット 24.5%、WBC 2,400/mm³、リンパ球 35%、好酸球 64%、血小板数 78,000 /mm³、AST 166 U/L、ALT 121 U/L、アルカリホスファターゼ 234 U/L、クレアチニン 4.04mg%、血中尿素窒素 43.8 mg%、ナトリウム 123.8 mEq/L、及びカリウム 4 mEq/L であった。血液培養では、スタフィロコッカス・サプロフィチカスが陽性であった。同日の血液ガス検査では、pH 7.364、過剰塩基 -16.5、細胞外液過剰塩基 -18.2、pCO₂ 12.9、pO₂ 124.5 mmHg、緩衝塩基 28.1、重炭酸 7.2、CO₂ 総量 7.6、及び酸素飽和度 98.4%であった。胃腸感染、免疫抑制、及び SLE による敗血症（SAE とは見なさず）と診断された。

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心停止、細菌性胃腸炎、脱水、及び胃腸管血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IN005-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01599
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	死亡（原因不明の死亡）

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

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

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

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

治験責任医師は、敗血症（生命を脅かすもの）とベリムマブとは多分関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。また、動脈性低血圧（重度）とベリムマブとは多分関連なく、敗血症によるものである可能性が高いと述べた。更に、左腕の蜂巣炎（重度）とベリムマブとは多分関連なく、SLE によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、敗血症、動脈性低血圧、及び蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RU005-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01703
投与群	ベリムマブ 1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨端症（骨端症の増悪）、虚血性脳卒中〔急性卒中（原因不明、恐らく虚血性）〕

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

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

ベリムマブの投与は、骨端症により休止され、急性虚血性脳卒中により中止された。治験責任医師は、骨端症（中等度）及び虚血性脳卒中（重度）とベリムマブとは関連なしと述べた。また、骨端症は、合併症（SLE）によるものである可能性が高く、虚血性脳卒中は高血圧によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨端症の増悪及び虚血性脳卒中と本剤との関連性は否定できると考える。

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

53 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン女性被験者（CL001-024）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 3 月 14 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 1 月 14 日で、合計 13 回の投与を受けた。ベリムマブは、2009 年 2 月 6 日に带状疱疹のために中止された。病歴は報告されていない。合併症には、クッシング様肥満、肺線維症、及び閉経が含まれていた。併用薬には、カルシウム、アセチルサリチル酸、セルトラリン、サルブタモール、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、クロロキン、オメプラゾール、及び acenocoumarol が含まれていた。

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

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

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

治験依頼者の見解：

带状疱疹及び細菌性敗血症は、投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

また、得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、溶血性貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

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

20 歳のアジア人女性被験者 (IN004-002) は全身性エリテマトーデス (SLE) の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 9 月 17 日から開始した。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg 群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 7 月 21 日で、合計 13 回の投与を受けた。ベリムマブは、2008 年 8 月 22 日に有効性欠如のため中止された。病歴には、壊疽性膿皮症が含まれていた。合併症には、胃炎が含まれていた。併用薬には、カルシウム／コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、鉄、プレドニゾロン、アンブロキシソール／グアイフェネシン／テルブタリン、ドンペリドン、葉酸、レボフロキサシン、パラセタモール、ビタミン B1、及びビタミン B12 が含まれていた。

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

低色素性貧血、皮膚血管炎及び感染性下痢は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	KR008-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01480
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	自殺既遂（自殺）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自殺既遂と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PE002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01228
投与群	ベリムマブ 10.0 mg/kg
重篤な有害事象	呼吸不全（呼吸機能不全）

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

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

ベリムマブは、本事象により中止された。治験責任医師は、呼吸不全（重度）と治験薬とは多分関連なく、肺塞栓によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR002-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01706
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	うつ病（抑うつ症候群）

68 歳の白人女性被験者（AR002-012）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 11 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2009 年 2 月 20 日で、合計 11 回の投与を受けた。病歴には、末梢性感覚運動ニューロパチーが含まれていた。合併症には、消化不良、椎間板障害、骨粗鬆症、側弯症、変形性脊椎症、及びうつ病が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、アレンドロン酸、カルシウム、フルオキセチン、ヒドロキシクロロキン、メトクロプロミド、イバンドロン酸、及びパントプラゾールが含まれていた。

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

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

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	AR006-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00938
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胃腸炎（胃腸結腸炎）

54 歳の白人女性被験者（AR006-002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 11 月 1 日から開始した。

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

プラセボの 3 回目投与から 14 日後の 2007 年 12 月 13 日に、腹痛が発現した。ロペラミドによる治療が開始されたが、症状に改善は認められなかった。2007 年 12 月 23 日、被験者は入院し、胃腸結腸炎と診断された。入院時の臨床検査では、ヘマトクリット（Hct）21.1%、WBC 14.2 /mm³、血小板数 409,000 /mm³、グルコース 169 mg%、尿素 85 mg%、及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）58 秒であった。2007 年 12 月 24 日の潜血検査は陰性であった。水分補給、ナイスタチン、及び Bismuth Cream による治療が開始された。2007 年 12 月 25 日、臨床検査では、Hct 19.0%、WBC 8.2 /mm³、グルコース 77 mg%、尿素 56 mg%、クレアチニン 0.7 mg%、PTT 43 秒、及びプロトロンビン 48%であった。2007 年 12 月 26 日までに、胃腸結腸炎は回復したとみなされ、同日、被験者は退院した。2008 年 1 月 3 日、プラセボは、本事象のため中止となった。治験責任医師は、胃腸結腸炎（重度）とプラセボとは多分関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

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

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

31 歳の白人女性被験者（AR010-001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はプラセボの投与を 2007 年 7 月 25 日から開始した。被験者はプラセボ群に割り付けられた。最終投与日は 2008 年 1 月 10 日で、合計 8 回の投与を受けた。プラセボは、2008 年 2 月 7 日に有効性欠如のため中止された。病歴には、胆嚢炎及び胆嚢切除、虫垂炎及び虫垂切除、糞線虫症、滑液包炎、子宮平滑筋腫、子癰前症、及び帝王切開（3 回）が含まれていた。合併症には、鉄欠乏性貧血、ドライアイ、齲歯、胃炎、寄生虫性胃腸炎、尋常性白斑、高血圧、及び静脈瘤が含まれていた。医薬品安全性データベースに報告されたその他の合併症には、SLE 再燃及び抗カルジオリピン抗体陽性が含まれていた。併用薬には、ジクロフェナク、ラニチジン、アセチルサリチル酸、メトトレキセート、葉酸、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	AU002-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00908
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	パニック発作（パニック発作）、呼吸困難（呼吸困難）

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、パニック発作及び呼吸困難と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01521
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

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

2008 年 10 月 1 日の 9 回目のプラセボ投与前に行った尿妊娠検査では陰性であった。最終月経日は 2008 年 9 月 3 日であった。プラセボの最終投与となる 9 回目投与から 33 日後の 2008 年 11 月 3 日、軽度の出血が 7 日間続いた後、重度の子宮出血を発現した。2008 年 11 月 4 日、自然流産のため入院した。触診の結果、子宮が拡大し子宮頸部が開いていた。掻爬術が施行され合併症は認められなかった。被験者は同日退院した。自然流産は 2008 年 11 月 4 日までに回復したと判断された。治験責任医師は、自然流産（重度）はプラセボと多分関連なし、SLE が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	BR001-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01531
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胆石症（胆管結石症）

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

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

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	BR006-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01315
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎

被験者 BR006-008 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳の白人女性。被験者はプラセボの投与を 2008 年 4 月 9 日から開始し、2009 年 3 月 16 日の最終投与まで、合計 14 回の投与を受けた。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、上室性不整脈、右脚ブロック及び胃炎であった。併用薬には、prednisone、葉酸、メトトレキサート及びメドロキシプロゲステロンが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	BR007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01345
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	慢性中耳炎（慢性中耳炎）

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、表在性血栓性静脈炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、下痢及び細菌性胃腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO001-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01389
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	帯状疱疹（顔面帯状疱疹）、細菌性結膜炎（右眼の細菌性結膜炎）

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、帯状疱疹及び細菌性結膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO001-021
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01149
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	表在性血栓性静脈炎（表在性静脈血栓症 [右伏在静脈]）

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、表在性血栓性静脈炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

この時点で、被験者は高用量のグルココルチコイド及びミコフェノール酸の投与を受けていたが、急性ループスの徴候は認められなかった。被験者は抗高血圧薬の投与を受けており、血圧は正常であった。2008年8月20日までに、脳出血は回復（後遺症あり）したと判断された。本事象によりプラセボは中止した。治験責任医師は、脳出血（生命を脅かす）はプラセボと多分関連ありだが、高血圧が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CO003-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01142
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	SLE 関節炎（多発性関節炎 [SLE 再燃]）

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

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

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CO003-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01025
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	麻痺性イレウス（麻痺性イレウス）

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、麻痺性イレウスと本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

2008 年 8 月 7 日、プラセボの 11 回目投与から 9 日後、4 日間にわたる上腹部痛及び嘔吐により入院した。腹部 CT スキャンの結果、大量の腹水が確認された。被験者は腹膜炎と診断され、アルベンダゾール及びメチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療を受けた。2008 年 8 月 13 日、被験者は退院し、腹膜炎は回復したと判断された。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、腹膜炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、SLE が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CO003-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01458
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	食道炎（食道炎）、尿路感染（尿路感染）、消化性潰瘍（消化性潰瘍）

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、UTI、食道炎及び消化性潰瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO007-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01351
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	頭痛（頭痛）、失神（失神）

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

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

2008 年 7 月 20 日、頭痛は改善を示していたが、圧迫されるような左胸痛が継続しており、理学的検査を実施中に、胸郭の動悸時に痛みを感じた。バイタルサインは BP 120/80 mmHg、HR 62 bpm 及び RR 18/分であった。心電図は正常であった。この時点で、被験者は肋軟骨炎と診断され、metamizole による治療を受けた。2008 年 7 月 21 日、神経学的検査の結果は正常であった。2008 年 7 月 22 日、頸部の痙攣及び不規則の浮動性めまいを発現した。2008 年 7 月 23 日、理学療法によるリハビリテーションを開始した。2008 年 7 月 24 日、軽度の浮動性めまいを発現し、翌日改善した。2008 年 7 月 25 日、頭痛及び失神は回復したと判断され、退院した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、頭痛（重度）及び失神（重度）はプラセボと多分関連なし、SLE が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	CO008-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00783
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（市中肺炎）、ループス心膜炎（SLE 再燃、滲出性心膜炎）

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

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

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎及びループス心膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO009-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01216
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	注入に伴う反応 [失神 (注入反応)]

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、注入に伴う反応と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者 CO009-044 は全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 21 歳のアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンの女性。被験者はプラセボを 2008 年 4 月 10 日に開始し、合計 8 回の投与を受けた。2008 年 10 月 20 日、被験者は本 SAE によりプラセボを中止した。最終投与日は 2008 年 9 月 29 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は、エヴァンス症候群であった。併用薬には、カルシウム、ビタミン D、クロロキン及びプレドニゾロンが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、自己免疫性溶血性貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IN004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01438
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

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

2008 年 9 月 19 日、被験者は悪寒、排尿時の灼熱感及び全身の痛みを伴う発熱を訴えた。2008 年 9 月 23 日、プラセボの 14 回目投与から 25 日後、被験者は入院し、尿路感染と診断された。臨床検査の結果、Hb 11.6 g/dL、WBC 数 11,200/cmm で好中球 90%、クレアチニン 1.4 mg/dL（2008 年 9 月 24 日）、1.1 mg/dL（2008 年 9 月 25 日）及び 1.0 mg/dL（2008 年 9 月 29 日）、血小板数 2.04 lakh、赤血球沈降速度 60 mm/時及び空腹時血糖 149 mg/dL であった。尿検査の結果、膿尿、WBC10～15／強拡大視野、尿蛋白 3+、及び培養によりゲンタマイシン、ナタマイシン、アミカシン、コトリモキザール及びニトロフラントインに感受性を示す大腸菌が増殖した。被験者はセフトリアキソンの静脈内投与による治療を受けた。2008 年 9 月 29 日、尿路感染は回復したと判断され、経口セフィキシムを処方されて退院した。プラセボに関して実施された措置はなかった。治験責任医師は、尿路感染（重度）はプラセボと多分関連あり（既知）であるが、合併症（糖尿病）が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	IN004-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01324
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	適応障害（適応障害）、パーソナリティ障害（クラスターB パーソナリティ障害）、故意の自傷行為（故意の自傷行為）

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、適応障害、パーソナリティ障害及び故意の自傷行為と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、腎静脈血栓症、急性膵炎、吐血、メレナ、低血圧、溶血性貧血、及び大静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IN005-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01096
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腹痛（急性腹痛）

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

被験者 KR001-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 33 歳アジア人女性。2008 年 1 月 31 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、計 7 回投与された。2008 年 7 月 17 日、本 SAE のためにプラセボの投与が中止された。最終投与は 2008 年 6 月 19 日。病歴は、無力症、口腔カンジダ症、上気道感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、糖尿病（ステロイド誘発性）、筋炎、毛細血管拡張症であった。継続中の病状は、骨減少症であった。併用薬は、ロサルタン、ヒドロキシクロロキン、ミゾリビン、生薬製剤、プレドニゾロンであった。

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

2008 年 4 月 10 日、疼痛は軽減され、当初の皮膚病変は背部には広がらなかった。2008 年 4 月 14 日の臨床検査結果は、アルブミン尿（微量）以外は正常範囲内で、アルブミン尿は既存のループス腎炎が原因であった。2008 年 4 月 15 日、被験者は症状がかなり改善し退院した。その時点で、右下胸壁の帯状疱疹は回復と判断された。本事象のためにプラセボの投与が中断され、次回投与は 2008 年 5 月 7 日であった。治験責任医師は、帯状疱疹（中等度）はプラセボと関連あるかもしれず、プラセボが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	KR002-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01089
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	皮膚血管炎（皮膚粘膜血管炎）

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

2008 年 2 月 20 日、被験者は軽度の上気道感染を発現し、セファクロルによる治療を受けた。本事象は治験治療と関連なしと判断され、2008 年 3 月 17 日までに回復した。2008 年 3 月 20 日、プラセボの 3 回目の投与から 23 日後に、38℃の発熱、皮疹、発疹が発現した。2008 年 3 月 24 日、被験者は手と顔面の皮膚病変の悪化のために入院し、皮膚血管炎と診断された。ステロイドの用量が増量され、ミコフェノール酸も増量された。両手の皮膚病変に包帯が巻かれ、免疫抑制薬で疾患活動性がコントロールされた。2008 年 3 月 24 日、発熱に対してアンピシリンとスルバクタムによる治療が行われた。2008 年 3 月 24 日の臨床検査結果は、WBC $2.4 \times 10^9/L$ （基準範囲：5.0～10×10⁹/L）、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）985 IU/L（基準範囲：26～200 IU/L）、Hb 8.1 g/dL（基準範囲：14～18 g/dL）、Hct 24.1%（基準範囲 42～52%）、カルシウム 6.9 mg/dL（基準範囲：8.2～10.2 mg/dL）、トリグリセリド 539 mg/dL（基準範囲：42～168 mg/dL）、マグネシウム 1.6 mg/dL（基準範囲：1.9～3.1 mg/dL）、フィブリノーゲン 437.5 mg/dL（基準範囲：175～360 mg/dL）、国際標準比（INR）3.34（基準範囲 2.0～4.5）、プロトロンビン時間（PT）20.1%（基準範囲：80～120%）であった。2008 年 3 月 25 日、フェノフィブラート、ムピロシン、メチルプレドニゾン、desoxymethasone、ヒドロコルチゾン・ローション、タクロリムスによる治療が開始された。更に、INR 3.34 に対してワルファリン用量が調整された。

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

2008 年 10 月 11 日、セフトリアキソンの投与が中止された。2008 年 10 月 12 日の臨床検査結果は、Hb 9.3 g/dL、血沈 29 mm/h、脳性ナトリウム利尿ペプチド 1244 pg/ml（正常範囲：125 pg/ml）であった。2008 年 10 月 13 日、血圧が上昇し、フロセミドとアセチルカルニチンとともに nimodipine の投与が開始された。2008 年 10 月 14 日、ヘパリンの投与が中止され、翌日エノキサパリンの投与が開始された。2008 年 10 月 16 日の脳及び頸部の反復 MRI は、左近位 ICA の滑らかな漸減的狭窄及び閉塞を示した。T2WI で、左側基底核及び視床の梗塞範囲の増加が見られた。MRA に明確な変化はなかったが、被験者の臨床症状は改善していた。抗凝固薬で治療後、被験者の右側運動麻痺は回復中で（グレード IV からグレード V）、構語障害は回復した。2008 年 10 月 16 日の INR は 2.02、aPTT は 58.1 秒で、治療によってコントロールされていると考えられた。入院中に開始された薬剤は、異脂肪血症に対するアトルバスタチン、及び消化不良に対するトリメブチンであった。2008 年 10 月 18 日、被験者の状態は安定しており退院した。脳梗塞は回復（後遺症あり）と判断された。本事象のためにプラセボの投与は中止され、最終投与は 2008 年 9 月 19 日であった。治験責任医師は、脳梗塞（重度）はプラセボと関連あるかもしれないが、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	KR002-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01371
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 KR002-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳アジア人女性。2008 年 2 月 15 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 1 月 19 日で、計 14 回投与された。病歴は、溶血性貧血、睫毛乱生、肺炎、上気道感染、体重減少であった。継続中の病状は、消化不良、びらん性胃炎、痔核、逆流性食道炎、シェーグレン症候群、発声障害であった。併用薬に、レバミピド、葉酸、ミゾリビン、カルシウム、カルボキシメチルセルロース、ドンペリドン、アセトアミノフェン／トラマドール、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、プレドニゾロン、nimesulide が含まれていた。

2008 年 7 月 23 日、プラセボの 7 回目の投与から 5 日後に、悪心、嘔吐、呼吸困難が発現した。同日、被験者は入院した。胸部 CT スキャンは、右下葉の重度の浸潤影、右胸水、肝血管腫を示した。肺炎と診断され、アンブロキシソール、セフトロキム、セフトリアキソン、クラリスロマイシン、levodropropizine、ラニチジンによる治療が行われた。2008 年 7 月 25 日までに、被験者は改善し、退院した。2008 年 8 月 8 日（Day 168）、被験者は治験責任医師に上記の事柄を報告した。肺炎は回復と判断された。プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、肺炎（軽度）はプラセボと関連があるかもしれないが、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	KR004-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01088
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	蜂巣炎（右足首の蜂巣炎）

被験者 KR004-003 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳アジア人女性。2008 年 1 月 22 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 16 日、計 14 回投与された。病歴は、萎縮性胃炎、脂肪肝、带状疱疹、結核、上気道感染、発声障害であった。継続中の病状は、溶血性貧血であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、ミコフェノール酸、硫酸鉄が含まれていた。

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

2008 年 4 月 4 日、体幹及び上肢に皮疹が発疹し、原因としてアモキシシリン／クラブラン酸が疑われ、投与中止となった。2008 年 4 月 16 日、皮膚病変に分泌物が残っていたため右足首に消毒薬のついた包帯を巻いた。治療薬に、アモキシシリン／クラブラン酸、desonide、レボセチリジン、アゼラスチンが含まれていた。2008 年 3 月 25 日の臨床検査結果で注目すべきは、Hb 11.9 g/dL（基準範囲：12～16 g/dL）、LDH 501 U/L（基準範囲：200～400 U/L）、血沈 51 mm/h（基準範囲：0～20 mm/h）、C-反応性蛋白 2.02 mg/dL（基準範囲：0.01～0.47 mg/dL）であった。2008 年 5 月 25 日の臨床検査で、細菌培養陰性と血液同定が確認された。2008 年 5 月 14 日までに、蜂巣炎は回復と判断された。プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）はプラセボと多分関連があり、プラセボ又はひっかき傷が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	KR005-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01322
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	肺炎（肺炎） 関節痛（関節痛の悪化）

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

2008 年 7 月 15 日、プラセボの 7 回目の投与（最終投与）から 7 日後に、発熱及び膝関節痛が発現した。2008 年 7 月 19 日、デキストロース、セフトリアキソン、ロキシスロマイシンによる治療を受けた。2008 年 7 月 19 日、胸部 X 線フィルムは右下肺野の浸潤影とスリガラス様陰影を示し、肺炎を示唆していた。2008 年 7 月 20 日、被験者は入院した。2008 年 7 月 22 日の胸部 CT スキャンは、右下葉のエアブロンコグラムを伴う浸潤影と周囲に複数の小結節を伴うスリガラス様陰影を示し、細菌性肺炎を示唆していた。セフトリアキソンとロキシスロマイシンの用量が増量され、ナトリウム、デキストロメトर्फアン、メトクロプラミド、レボフロキサシン、ピロキシカムによる治療が開始された。発熱は回復し、関節痛は改善した。2008 年 7 月 29 日、被験者は退院し、肺炎と関節痛はどちらも回復と判断された。プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、肺炎（中等度）と関節痛（中等度）はどちらもプラセボと関連あるかもしれないが、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎及び関節痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	KR005-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01373
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	発熱（発熱） 全身性エリテマトーデス皮疹（皮疹 [SLE 再燃]）

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

2008 年 8 月 10 日、プラセボの 7 回目の投与から 33 日後に、発熱と皮疹が発現した。翌日、被験者は受診し、全身、特に顔面と手掌の皮疹を伴う断続的な発熱を訴えた。レボフロキサシン、デキストロース、クレマスチン、生理食塩水、プロパセタモール、カリウム、メトクロプラミド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、desonide ローション、ヒドロキシジン、ラニチジン、アセトアミノフェンによる治療が開始された。2008 年 8 月 11 日の臨床検査結果は、WBC $14.49 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲： $4.0 \sim 11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、C-反応性蛋白 2.19 mg/dL（正常範囲 0～0.5 mg/dL）、尿中蛋白+1、抗 dsDNA IgG > 200（正常範囲：0～25）、補体因子 C3 は 43.8（正常範囲：90～180）、補体因子 C4 は 3.6（正常範囲：10～40）であった。臨床検査と身体検査の結果、発熱と皮疹は、SLE の活性化又はレボフロキサシンが原因だったと疑われた。メチルプレドニゾロンパルス療法の開始及びレボフロキサシンの中止後に発熱及び皮疹は改善した。最終診断は薬物誘発性発熱及び SLE 皮疹であった。2008 年 8 月 12 日の臨床検査結果は、WBC $14.49 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、C-反応性蛋白 7.63 mg/dL、AST 75（正常範囲：10～40）であった。2008 年 8 月 14 日までに、発熱は回復と判断され、2008 年 8 月 20 日までに SLE 皮疹は回復と判断された。2008 年 8 月 12 日、SLE 皮疹のために、プラセボの投与が中止となった。治験責任医師は、発熱（中等度）はプラセボと関連があるかもしれないが、併用薬（レボフロキサシン）が原因であった可能性が最も高く、SLE 皮疹（中等度）はプラセボと関連があるかもしれないが、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、発熱及び全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PE002-016
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01201
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎）

被験者 PE002-016 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 37 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン人女性。2008 年 4 月 15 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 17 日で、計 13 回投与された。病歴は、溶血性貧血、胆石症、胆嚢摘出術、足指切断であった。継続中の病状は、尿路感染であった。併用薬に、prednisone、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ラニチジン、カルシウムが含まれていた。

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

本事象のためにプラセボの投与は中断され、次回投与は 2008 年 6 月 10 日であった。治験責任医師は、腎盂腎炎（重度）はプラセボと関連あるかかもしれず、プラセボが関連していた可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PH001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00948
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	胸水（SLE に続発した両側性胸水）

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

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

2008 年 1 月 1 日、右上背部痛が発現し、アセトアミノフェンでは緩和されず、被験者は入院した。セフトジジムが静脈内投与された。2008 年 1 月 2 日、熱は下がり、上背部痛は回復した。胸部 X 線フィルムは両側性胸水を示し、左側よりも右側で多く見られた。胸部超音波検査でも両側胸水が認められ、右側はオープンエンドの中隔形成を伴い容量は約 1200 cc で、左側の胸水容量は約 380 cc であった。超音波検査のエアブロンコグラムを伴う隣接する無気肺セグメントが両側で認められた（無気肺／浸潤影）。心電図で、洞頻脈と非特異的 ST-T 波変化が明らかになった。右胸水の診断的胸腔穿刺で、赤味がかった濁った胸水 25 cc が得られた。その後の臨床検査結果は、WBC $6.5 \times 10^9/L$ 、Hb 138 g/L、血小板 $356 \times 10^9/L$ 、好中球 63%、リンパ球 29%、単球 7.7%、好酸球 0.3%、好塩基球 0.2% であった。動脈血ガスは、pH 7.410、PCO₂ 28.6 mmHg、PO₂ 68 mmHg、HCO₃ 18.3 mEq/L、O₂ 飽和度 94.10% であった。空腹時血中ブドウ糖は 3.79 mmol/L、BUN 3.30 mmol/L、クレアチニン 65 $\mu\text{mol/L}$ 、ナトリウム 142 mmol/L、カリウム 4.7 mmol/L、クロール 105 mmol/L、カルシウム 1.71 mmol/L、マグネシウム 0.85（単位未報告）、総蛋白 74 g/L、アルブミン 26 g/L、LDH 139（単位未報告）であった。尿検査は黄色の清澄尿を示し、比重 1.005、pH 6.5、糖(-)、アルブミン(-)、RBC 0~1/hpf、WBC 0~1/hpf、円柱(-)、上皮細胞はまれ、細菌 1+8 であった。胸水検査は、ブドウ糖 3.05 mmol/L、LDH 440（単位未報告）、総蛋白 35.3（単位未報告）、赤色、濁り、赤血球 120,000/高倍率視野（hpf）、WBC 1120/hpf、多形核細胞 9%、リンパ球 91%、抗酸菌(-)であることを示した。グラム染色は微生物を示さなかった。

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、虫垂膿瘍（中等度）及び穿孔性虫垂炎（中等度）はプラセボと多分関連なし、感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、虫垂膿瘍及び穿孔性虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00976
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	食物アレルギー（食物アレルギー [エビペースト]）

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

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

プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、食物アレルギー（中等度）はプラセボと関連なし、食物（エビペースト）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、食物アレルギーと本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、深部静脈血栓症（生命を脅かす）はプラセボと関連なしとの見解を示した。被験者に凝固亢進状態発現の素因となる抗リ

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

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者 RU004-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 51 歳白人女性。2007 年 12 月 12 日、プラセボの 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 11 月 5 日で、計 12 回投与された。病歴は、閉経後であった。継続中の病状は、甲状腺炎、糖尿病、椎骨骨端症、変形性関節症、骨壊死、高血圧、腰髄神経根障害であった。併用薬には、ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、エナラプリル、カルシウム／コレカルシフェロール、クロロキン、イバンドロン酸、プレドニゾロン、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシドが含まれていた。

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

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

プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、骨端症（重度）及び椎間板突出（重度）はプラセボと関連なし、併存症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、骨端症及び椎間板突出と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RU005-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01036
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎の再発）

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

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、気管支痙攣（中等度）はプラセボと関連あるかもしれないが、ウイルス感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。治験責任医師は、ウイルス性上気道感染（中等度）はプラセボと関連なし、最も可能性の高い原因は不明との見解を示した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、ウイルス性上気道感染及び気管支痙攣と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01618
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	心嚢液貯留（心嚢液貯留） 上気道感染（上気道感染） 感染性静脈炎（左手静脈炎感染〔表在性、皮膚〕） 皮下組織膿瘍（左手膿瘍〔皮膚〕）

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

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

プラセボに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、心嚢液貯留（中等度）はプラセボと関連なし、上気道感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。上気道感染（中等度）はプラセボと関連なし、感染が原因であった可能性が最も高かった。感染性静脈炎（軽度）及び皮下組織膿瘍（軽度）はプラセボと関連なし、感染が原因であった可能性が最も高かった。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、心嚢液貯留、上気道感染、感染性静脈炎、及び皮下組織膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

¹ 治験後に発現した SAE。医薬品安全性データベースには表示されるが、臨床データベースには表示されない。

² 被験者は、最終来院時（2008 年 12 月 31 日）にこれらの薬剤の使用を継続していた。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、乳癌及びブドウ球菌性創感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR001-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01375
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	大動脈解離（大動脈解離）

被験者 AR001-005 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 40 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2008 年 1 月 21 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、計 9 回投与された。2008 年 12 月 17 日、本 SAE のために被験者は治験を中止し、ベリムマブの最終投与は 2008 年 8 月 6 日であった。病歴は大動脈瘤及び修復と大動脈炎であった。継続中の病状は高血圧であった。併用薬に、アザチオプリン、アレンドロン酸、アテノロール、カルシウム、ヒドロクロロチアジド、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、ロサルタンであった。

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大動脈解離と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR005-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01272
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎（肺炎）

被験者 AR005-010 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 46 歳白人男性。2008 年 3 月 12 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 2 月 17 日で、計 13 回投与された。病歴は、食道裂孔ヘルニア、肺炎、肺結核、股関節置換術であった。継続中の病状は、結節状潰瘍、静脈不全であった。併用薬に、ミコフェノール酸、シロスタゾール、ジクロフェナクが含まれていた。

2008 年 6 月 21 日、ベリムマブの 5 回目の投与から 18 日後に、被験者は「熱症候群」の発現を報告した。発熱に対してアセトアミノフェンを服用するよう助言された。2008 年 6 月 23 日、発熱が持続し、右側胸痛、乾性咳嗽、低血圧、めまいを伴った。被験者は緊急治療室を受診し、体温 38℃、頭痛、顕著な無力症を伴い、無力症は水様鼻漏とともに 1 週間前に始まったと被験者は述べた。被験者は市中肺炎と診断され、入院した。アセトアミノフェンとアンピシリン／スルバクタムによる治療を受けた。ミコフェノール酸の投与は中止された。胸部 X 線フィルムで、右肺陰影と傍心臓浸潤が認められた。2008 年 6 月 26 日、咽頭スワブは A 型インフルエンザ菌陽性で、血液培養は *Staphylococcus aureus* 陽性であった。この時点で、WBC は $10.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲： $4.1 \sim 9.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）であった。2008 年 6 月 26 日、他の抗生物質（未報告）に加えてセファゾリンの静脈内投与が開始された。2008 年 6 月 27 日の心エコー検査は、心内膜炎及び心臓弁膜症について陰性であった。入院中のその他の治療薬に、ラニチジン、シロスタゾール、サルブタモールネブライザー、水分補給が含まれていた。2008 年 6 月 28 日、被験者は退院し、2008 年 6 月 30 日、本事象は回復と判断された。アモキシシリン／クラブラン酸による治療が開始され、被験者は自宅で床上安静であった。本事象のためにベリムマブの投与は中断された。次回投与は 2008 年 7 月 29 日であった。治験責任医師は、肺炎（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

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

被験者 AR005-011 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 28 歳白人女性。2008 年 4 月 1 日、ベリムマブ 1.0 mg/kg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 2 日で、計 13 回投与された。病歴は、口腔単純ヘルペスと腓骨、橈骨、及び脛骨の骨折であった。継続中の病状は、脂質異常症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン、アザチオプリン、メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、シロスタゾールが含まれていた。

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、多神経分節性帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

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

30歳の白人女性被験者（AR005-012）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 4 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 2 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、臍ヘルニア／臍ヘルニア修復、高血圧（妊娠関連）が含まれていた。合併症には、翼状片（右眼）が含まれていた。併用薬には、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、クロロキン、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、甲状腺機能低下症と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

49 歳の Mixed race 女性被験者（AR009-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2007 年 8 月 24 日から開始した。最終投与日は 2008 年 7 月 25 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、喘息が含まれていた。合併症には、クッシング症候群、乾燥症候群、慢性副鼻腔炎、手足変形、多発性関節炎、及び閉経が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、及びオメプラゾールが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭位性回転性めまいと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR001-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01087
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹（右下肢の帯状疱疹）

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

ベリムマブの 8 回目投与から 7 日後の 2008 年 10 月 8 日に、腹痛が発現した。2008 年 11 月 18 日、腹部超音波検査で胆石症が認められた。ベリムマブの 13 回目投与から 20 日後の 2009 年 3 月 10 日、被験者は入院し、胆嚢切除を受けた。手術は奏効した。胆嚢の病理検査では、結石が認められ、最終診断は、慢性胆嚢炎及び胆石症であった。この日までに結石症は回復したとみなされた。2009 年 3 月 11 日、被験者は退院した。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、胆石症（中等度）とベリムマブとは関連なく、肥満によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR009-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01174
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	デング熱 [出血性発熱症候群 (デング)]

29 歳の白人女性被験者 (BR009-002) は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 8 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 17 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、腹水、胆石症、サイトメガロウイルス性食道炎、麻疹、耳下腺炎、水痘、及び運動低下が含まれていた。合併症には、眼部化学熱傷、過少体重、多発性関節炎、シェーグレン症候群、及びナプロキセン使用関連胃炎が含まれていた。併用薬には、クロロキン、アセトアミノフェン、デキストラン/hypromellose、メトクロプロミド、ラニチジン、硫酸鉄、及びアセトアミノフェンが含まれていた。

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

2008 年 5 月 5 日、胃腸出血のため入院した。初回臨床検査では、ナトリウム 135 mEq/L、カリウム 3.4 mEq/L、尿素 35 mg/dL、クレアチニン 1.7 mg/dL、ヘモグロビン (Hb) 13.1 g/dL、ヘマトクリット (Hct) 38.5%、総白血球数 4,600、血小板数 24,000 であった。晶質液、メトクロプロミド、及び hyoscine¹ の静注投与による治療が実施された。症状は改善し、胃腸出血は回復したとみなされた。尿検査では感染の徴候は認められなかったため、シプロフロキサシンによる治療は中止された。胃内視鏡検査は正常であった。デング熱が集団発生していたため、疑われた。グルコース、カリウム、ナトリウム、オメプラゾール、メタミゾール、生食、及びラニチジンの静注投与による治療が追加された。血小板数は 91,000 に増加した。2008 年 5 月 9 日、被験者は、良好な状態で退院した。2008 年 5 月 27 日、血清 IgM 及び IgG 検査にて、デング熱感染が陽性であった。さらに、血小板数が 225,000、総白血球数が 5,100 であった。治験責任医師は、血小板減少症及び胃腸出血はデング熱によるものであると考えた。デング熱は 2008 年 5 月 9 日までに回復したとみなされた。ベリムマブの投与は、本事象により休止された (再投与開始日 : 2008 年 6 月 3 日)。治験責任医師は、デング熱 (重度) とベリムマブとは関連なく、デングウイルスによるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解 :

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、デング熱と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

2007 年 5 月 16 日、高解像度超音波検査にて乳房の嚢胞、左乳房の良性と思われる充実性結節、及び両側性乳管拡張症が認められた。ベリムマブの 7 回目投与から 18 日後の 2008 年 7 月 25 日に、再度高解像度超音波検査が実施され、右乳房の上部外側に 2.8×1.9×1.22 cm の結節、左乳房にいくつかの小さな結節が認められた。2008 年 8 月 21 日、結節の大きさや癌の家族歴から、被験者は乳房結節切除のために入院した。切除部の生検で、結節は良性であることが確認された。2008 年 8 月 22 日、被験者は退院し、乳房の良性新生物は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、乳房の良性新生物（軽度）とベリムマブとは多分関連なく、既往疾患と関連している可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、乳房の良性新生物と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR011-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01407
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	眼血管炎（左眼の血管炎）、眼血管炎（右眼の血管炎）、網膜剥離（左眼の網膜剥離）、片側失明（左眼の視力 80%喪失）、網膜剥離（右眼の網膜剥離）

42 歳の女性被験者（BR011-011）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 3 月 10 日から開始した。最終投与日は 2008 年 9 月 1 日で、合計 8 回の投与を受けた。ベリムマブは 2008 年 9 月 25 日に右眼の眼血管炎のため中止された。病歴には、女性の不妊手術が含まれていた。合併症には、SLE 関節炎が含まれていた。併用薬には、カルシウム／ビタミン D、ヒドロキシクロロキン、オメプラゾール、及び prednisone が含まれていた。

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

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

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

性網膜剥離（重度）、及び片側失明とベリムマブとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、眼血管炎、片側失明、及び網膜剥離と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR012-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01498
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腎盂腎炎（腎盂腎炎）

27歳の白人女性被験者（BR012-002）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 24 日から開始した。最終投与日は 2008 年 10 月 6 日で、合計 11 回の投与を受けた。ベリムマブは、発熱のため、2008 年 12 月 22 日に中止された（下記 SAE 報告書 No. HGS1006-SL-1573 参照）。病歴には、亜急性肝不全、子宮内胎児死亡、子宮頸管拡張及び子宮内搔爬が含まれていた。合併症には、不安、高血圧、及び静脈瘤が含まれていた。併用薬には、クロロキン、フロセミド、アセチルサリチル酸、フルオキセチン、オメプラゾール、prednisone、カプトプリル、及びジルチアゼムが含まれていた。

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

37歳の白人女性被験者（BR012-003）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 24 日から開始した。最終投与日は 2008 年 12 月 18 日で、合計 12 回の投与を受けた。病歴には、薬物過敏症（ペニシリン）及び肺結核が含まれていた。合併症には、閉経（4 年前）及び骨粗鬆症が含まれていた。併用薬には、アセトアミノフェン、クロロキン、prednisone、サリドマイド、アレンドロン酸、カルシウム、及びビタミン D が含まれていた。

ベリムマブの 3 回目投与から 13 日後の 2008 年 3 月 5 日に、被験者は転倒し、右股関節及び右膝の脱臼を発現し、後に整復を受けた。2008 年 3 月 27 日、ベリムマブの 4 回目投与が実施された。ベリムマブの 5 回目投与から 17 日後の 2008 年 5 月 4 日に、仙骨部及び右股関節部の疼痛増悪が発現した。これに対して、アセトアミノフェン／コデイン¹にて治療が実施された。断続的な発熱（38～39℃まで）も認められた。2008 年 5 月 19 日、右股関節部脱臼が再度発現し、整復された。2008 年 6 月 12 日、被験者は、Day 140 にて受診した。臨床検査及び SLE 疾患の活動性評価が実施されたが、ベリムマブは投与されなかった。2008 年 6 月 24 日、股関節痛、発熱、及び右股関節部の可動域減少のため入院した。臨床検査では、白血球数 $8,390 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC $3.56 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン（Hb）8.9 g/dL、ヘマトクリット（Hct）29.5%、血小板数（Plt） $329 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。超音波検査では、右股関節部近辺の血腫感染が認められた。関節部や骨への侵襲はなかった。血腫から血性膿性液（55 mL）が吸引された。吸引された液体を解析したところ、サルモネラと思われるグラム陰性桿菌が検出された。シプロフロキサシン、oxacillin、ケトプロフェン、トラマドール、ラニチジン、prednisone、及びアセトアミノフェンによる治療が実施された。2008 年 6 月 26 日の臨床検査では、白血球数 $4,830 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC $3.77 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 9.6 g/dL、Hct 31.7%、Plt $380 \times 10^3/\mu\text{L}$ ¹ であった。2008 年 6 月 27 日、血腫感染は回復したとみなされ、被験者は退院した。ベリムマブの投与は、2008 年 6 月 12 日に休止された（Day 140 の受診時）。治験責任医師は、血腫感染（中等度）とベリムマブとは多分関連あるが、右股関節部脱臼によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

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

38歳の黒人ーアフリカ系アメリカ人女性被験者（BR012-012）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 15 日から開始した。最終投与日は 2009 年 2 月 16 日で、合計 12 回の投与を受けた。病歴には、貧血が含まれていた。合併症には、骨壊死（両股関節部）及び閉経が含まれていた。併用薬には、ファモチジン、コデイン、エナラプリル、アセトアミノフェン、クロロキン、prednisone、及び dapsone が含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 23 日後の 2008 年 7 月 3 日に、右股関節痛増悪が発現した。メタゾンの投与が開始され、アセトアミノフェンの投与量が増量された。2008 年 7 月 6 日、prednisone の投与が開始された。2008 年 8 月 4 日、メタゾンの投与量が増量された。2008 年 8 月 25 日、被験者は、右股関節部の骨壊死増悪の治療のため入院した。メタゾンの投与は中止された。2008 年 8 月 26 日、被験者は輸血を受け、右股関節部の人工股関節置換が実施された。合併症は発現しなかった。術中、X 線検査にて寛骨大腿の人工装具及び整列した骨片が認められた。パントプラゾール、bromopride、メタミゾール、エノキサパリン、セファゾリン、及びヒドロコルチゾンの投与が開始された。2008 年 8 月 27 日、術後合併症なく被験者の状態は安定していた。パントプラゾール、bromopride、エノキサパリン、及びセファゾリンの投与は中止された。Dapsone 及び prednisone の投与が開始された。2008 年 8 月 28 日、メタミゾールの投与は中止され、ケトプロフェン及びオメプラゾールの投与が開始された。2008 年 8 月 29 日、ケトプロフェン及びオメプラゾールの投与が中止された。2008 年 8 月 30 日、被験者は退院し、骨壊死は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、骨壊死（重度）とベリムマブとは関連なく、右股関節部無菌性骨壊死によるものである可能性が高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR012-013
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01610
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	足関節部骨折

43 歳の白人女性被験者（BR012-013）は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 1.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 15 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 16 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、ループス腎炎が含まれていた。合併症には、prednisone の長期使用、高血圧（動脈性）、甲状腺機能低下症、喘息、及び乾癬が含まれていた。併用薬には、prednisone、レボチロキシシン、エナラプリル、及びブデソニド／ホルモテロールが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、足関節部骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CL001-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01008
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ネフローゼ症候群（ネフローゼ症候群の悪化）、急性腎不全（急性腎不全）

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

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

急性腎不全によりベリムマブを中止した。治験責任医師は、急性腎不全（生命を脅かす）及びネフローゼ症候群の悪化（軽度）はベリムマブと関連なし、SLE が原因である可能性が高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ネフローゼ症候群の悪化及び急性腎不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CL006-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00999
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	心膜炎（心膜炎）、斑状丘疹状皮疹（皮膚病変 〔顔面及び頸部の重度及び軽度の斑状丘疹状発疹〕）、ループス腎炎（ループス腎炎〔ループス再燃〕）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心膜炎、ループス腎炎及び斑状丘疹状皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO001-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00909
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
延長試験の投与群	該当なし
重篤な有害事象	子宮出血（異常子宮出血）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮出血と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、膀胱炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然血管炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

気管支炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、高血圧と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

頭痛、筋肉痛及び紅斑性皮疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	IN005-012
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01323
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

ベリムマブの 6 回目の投与から 14 日後の 2008 年 3 月 12 日、被験者は最近の尿路感染の追跡調査のため、治験実施施設に来院した。診察では、知覚異常、顔面腫脹、及び全身性浮腫が認められた。被験者は重度の脱力及び失見当識を訴えた。被験者はループス腎炎の悪化の可能性で入院し、神経ループスが疑われた。メチルプレドニゾロンの静脈内投与、及びフルコナゾール、pantoprazole、並びにカリウムの投与が開始された。被験者は顕性精神病を発現しており、クエチアピン及びクロナゼパムの投与が開始された。2008 年 3 月 12 日、臨床検査結果では、総白血球数 5,840 個/mm³、赤血球数 4.17×10^6 /mm³、ヘモグロビン 11.4 g/dL、血小板 278,000/mm³、及び肝機能検査正常であった。2008 年 3 月 13 日、臨床検査結果では、赤血球沈降速度 55 mm/h、クレアチンホスホキナーゼ 115 IU/L、ナトリウム 131 mmol/L、カリウム 4.4 mmol/L、カルシウム 9.3 mg/dL、リン 4.4 mg/dL 及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）>100 µIU/mL であった。被験者は重度甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシンの投与が開始された。2008 年 3 月 15 日、シプロフロキサシン及びカリウムの投与は中止された。2008 年 3 月 16 日、フルコナゾールの投与は中止され、プレドニゾロン漸減が指示され、被験者は甲状腺ホルモン補充療法継続で退院となった。甲状腺機能低下症は 2008 年 6 月 18 日までに回復とみなされた。2008 年 6 月 19 日、追跡調査時の TSH は 0.007 µIU/mL であった。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、甲状腺機能低下症（重度）はベリムマブと関連なく、併存疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、甲状腺機能低下症と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

アナフィラキシー反応は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	KR001-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01325
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎の悪化）

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

治験期間中、被験者の血小板は変動していた（2007 年 12 月 20 日～2008 年 9 月 4 日）：治験前の血小板は $85 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、その後 $27 \times 10^3/\text{mm}^3$ （2008 年 2 月 11 日）、 $105 \times 10^3/\text{mm}^3$ （2008 年 2 月 19 日）、 $46 \times 10^3/\text{mm}^3$ （2008 年 7 月 3 日）、及び $57 \times 10^3/\text{mm}^3$ （2008 年 9 月 4 日、追跡調査来院）。2008 年 7 月 3 日の臨床検査結果で尿中蛋白／クレアチニン比 5.191、尿素窒素 12 mmol/L、及びクレアチニン 159 $\mu\text{mol/L}$ であり、被験者の腎機能は低下していた。ベリムマブの 8 回目かつ最終投与日である 2008 年 7 月 3 日、被験者はループス腎炎の悪化と診断された。2008 年 7 月 21 日、被験者はさらなる評価のため入院した。

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

2008 年 8 月 7 日、被験者はベリムマブの投与を中止し、高用量ステロイド療法を開始し、ステロイドは徐々に漸減された。被験者はミコフェノール酸、ramipril、及びアトルバスタチンの投与も受けた。追跡調査として 2008 年 9 月 27 日に行った臨床検査データでは、WBC $4.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、Hb 9.6 g/dL、血小板数 $29 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血中尿素窒素 53 mg/dL、クレアチニン 2.0 mg/dL、ナトリウム 142 mEq/L、カリウム 5.1 mEq/L、C3 62.4 mg/dL、C4 28.7 mg/dL、溶血性補体 50 26.1 単位/mL、抗二重染色 DNA 1:160 陽性、及び尿中蛋白／クレアチニン比 3.93 mg/mg であった。

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

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

2008 年 12 月 4 日、被験者は呼吸困難が悪化した。2008 年 12 月 8 日に被験者は入院した。入院時のバイタルサインは、血圧 110/80 mmHg、心拍数 84 bpm、及び呼吸数 26 回/min であった。発熱はなかったが、身体診察にて、全身性浮腫及び両脚の前脛骨圧痕浮腫が認められた。入院時の臨床検査データでは、WBC $4.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、Hb 5.1 g/dL、血小板数 $40 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血中尿素窒素 74 mg/dL、クレアチニン 4.2 mg/dL、ナトリウム 144 mEq/L、カリウム 5.9 mEq/L、クロール 118 mEq/L、尿中蛋白／クレアチニン比 8.91 mg/mg、及び CO₂ 14.8 mEq/L であった。動脈血ガス分析では pH 7.322、PaO₂ 133.2 mmHg、PaCO₂ 27.3 mmHg、O₂ 飽和度 98.5%、及び塩基過剰 11.3 mmol/L であった。

追跡調査として行った臨床検査（2008 年 12 月 9 日）では、WBC $2.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、Hb 6.7 g/dL、血小板数 $41 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血中尿素窒素 81 mg/dL、クレアチニン 4.4 mg/dL、ナトリウム 141 mEq/L、カリウム 6.6 mEq/L、クロール 118 mEq/L、CO₂ 14.5 mEq/L、C3 41.4 mg/dL、C4 16.8 mg/dL、溶血性補体 50 27.7 単位/mL、クレアチニークリアランス 9.3 mL/min、抗 ds DNA 1:640、総蛋白 5.2 g/dL、アルブミン 2.8 g/dL、コレステロール 257 mg/dL、及び尿酸 11.4 mg/dL であった。24 時間尿検査では、蛋白は 3682.8 mg/日であった。出血の徴候はなかったが、胸部 X 線検査にて、心拡大が認められ、心エコー検査では、心嚢液貯留が認められた。被験者はメチルプレドニゾロンの静脈内投与及び濃厚赤血球 1 単位の輸血を受けた。また、プレドニゾロンは増量された。被験者はカリウム低下療法及び利尿薬療法も受けた。ACE 阻害薬の投与は中止された。被験者の血圧は 180/100 mmHg に上昇し、被験者はジルチアゼムの投与を受けた。

2008 年 12 月 17 日までに、被験者の呼吸困難は著しく改善し、胸部 X 線検査では心臓の大きさは減少していた。被験者はその時点で退院となり、血液検査を頻回に受けるよう指導を受けた。追跡調査として 2009 年 1 月 30 日に行われた臨床検査の結果は、WBC $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、Hb 8.1 g/dL、血小板数 $49 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血中尿素窒素 73 mg/dL、クレアチニン 4.9 mg/dL、ナトリウム 139 mEq/L、カリウム 5.4 mEq/L、クロール 104 mEq/L、CO₂ 25.5 mEq/L、C3 90.8 mg/dL、C4 25.5 mg/dL、及び蛋白／クレアチニン比 4.87 mg/mg であった。プレドニゾロン及びミコフェノール酸は減量された。ループス腎炎の悪化は 2009 年 2 月 5 日に後遺症を伴って回復とみなされた。この事象のため、ベリムマブの投与は中止された。被験者の最終投与は 2008 年 7 月 3 日であった。治験責任医師は、ループス腎炎（重度）はベリムマブと多分関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

ベリムマブの初回投与から 15 日後の 2008 年 2 月 9 日、被験者は臀部痛を訴えた。2009 年 2 月 15 日、被験者は評価のため入院した。身体診察にて、左 S1、S2、及び右 S2 皮節に水痘発疹が認められた。ツェンク試験は陽性で、被験者は多神経分節性帯状疱疹と診断された。その他の臨床検査結果は、補体検査 C3 90.4、C4 14.6、CH50 49.8、抗核抗体 >200.0、及び抗 DS DNA 抗体 >200 であった。被験者は、アシクロビルの静脈内投与、トラマドール、コデイン、イブプロフェン／アセトアミノフェン、オキシコドン、アセトアミノフェン、ガバペンチン、ムピロシン、トラマドール／アセトアミノフェン、クロルフェニラミン、エバスチン、ヒドロキシジン、デソニド、及びジフルコルトロンが含まれていた。その他の臨床検査結果は、WBC $8.32 \times 10^9/L$ （2008 年 2 月 15 日）、 $3.42 \times 10^9/L$ （2008 年 2 月 20 日）、及び $4.63 \times 10^9/L$ （2008 年 2 月 22 日）、基準範囲： $5.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$ 、RBC $2.86 \times 10^{12}/L$ （2008 年 2 月 15 日）、 $2.91 \times 10^{12}/L$ （2008 年 2 月 20 日）、及び $3.50 \times 10^{12}/L$ （2008 年 2 月 22 日）、基準範囲： $4 \sim 5 \times 10^{12}/L$ 、Hb 8 g/dL（2008 年 2 月 15 日）、7.9 g/dL（2008 年 2 月 20 日）、及び 9.8 g/dL（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：12～16 g/dL、Hct 25.1%（2008 年 2 月 15 日）、25.8%（2008 年 2 月 20 日）、及び 31.0%（2008 年 2 月 22 日）基準範囲：37～47%、分葉核好中球 87.0%（2008 年 2 月 15 日）、55%（2008 年 2 月 20 日）、及び 61.4%（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：55～70%、リンパ球 7.8%（2008 年 2 月 15 日）、27.2%（2008 年 2 月 20 日）、及び 22.2%（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：20～44%、及び赤血球沈降速度 120 mm/h（2008 年 2 月 15 日）、74 mm/h（2008 年 2 月 20 日）、及び 72 mm/h（2008 年 2 月 22 日）、基準範囲：0～20 mm/h であった。

2008 年 2 月 22 日、身体診察にて下肢浮腫が認められた。リンパ管造影検査では、左下肢のリンパ流量減少が認められた。2008 年 2 月 22 日、被験者は入院中にベリムマブの 3 回目の投与を受けた。被験者は安定とみなされ、2008 年 2 月 22 日に退院した。多神経分節性帯状疱疹は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、

多神経分節性帯状疱疹（軽度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、被験者の併用薬であるミゾリビンが原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

多神経分節性帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	KR009-007
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01152
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛（腹痛） 血尿（血尿）

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

2008 年 3 月 11 日、被験者は右胸膜性胸痛を訴え始めた。X 線検査では「特に異常はなかった」。2008 年 3 月 27 日、腹部不快感（心窩部膨満感）及び軽度便秘が発現した。2008 年 4 月 3 日の胃内視鏡検査では、「びらん性胃炎」が認められた。腹部不快感は 2008 年 4 月 10 日にはまだ認められたが、腹部検査では特に異常はなかった。ベリムマブの 2 回目の投与から 12 日後の 2008 年 4 月 22 日までに、被験者は腹痛、血尿及び右胸痛を発現した。被験者は 1 ヶ月で体重が 4 kg 減少した。2008 年 4 月 24 日、被験者は Day 28 の投与のため、治験実施施設に来院したが、ベリムマブの投与は中止され、被験者は入院した。被験者は疼痛に対してアセトアミノフェンの投与を受けた。アセトアミノフェン投与後に腹痛は改善したため、被験者は 2008 年 4 月 25 日にベリムマブの 3 回目の投与を受けた。同日行った胸部 CT スキャンでは、肝蛭症又は膿瘍が認められた。2008 年 4 月 29 日の肝生検では、壊死性の結節が認められた。腹痛及び血尿はそれぞれ 2008 年 5 月 1 日及び 2008 年 5 月 2 日までに回復した。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、腹痛（重度）はベリムマブ又は肝梗塞と関連あるかもしれないが、ベリムマブが原因である可能性が最も高いと判断した。また、治験責任医師は、血尿（中等度）はベリムマブと関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、血尿と本剤との関連性は否定できると考える。腹痛は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	KR010-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01652
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	A 型肝炎（急性 A 型肝炎） 胆石症（胆嚢結石）

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

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

2009 年 2 月 3 日、被験者の AST 及び ALT は、それぞれ 1105 IU/L 及び 845 IU/L で、2009 年 2 月 13 日までに、それぞれ 111 IU/L 及び 55 IU/L に低下した。入院中、被験者の白血球は 3800 に増加し、好中球数は 2450 であった。2009 年 2 月 13 日、被験者は退院した。2009 年 2 月 19 日、被験者は外来で追跡調査のための検査を受け、検査では AST 値及び ALT 値がそれぞれ 55 IU/L 及び 22 IU/L までさらに低下していた。2009 年 2 月 19 日、A 型肝炎及び胆石症は回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、A 型肝炎（生命を脅かすもの）はベリムマブと多分関連なく、胆石症（重度）はベリムマブと関連ないと判断した。また治験責任医師は、A 型肝炎の最も可能性の高い原因は感染であり、胆石症の最も可能性の高い原因は不明であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、A型肝炎及び胆石症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PE005-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01491
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎（左腕の蜂巣炎〔感染の種類不明〕）

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

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

ベリムマブの投与はこの事象により中断された。被験者の次の投与は 2008 年 12 月 13 日であった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）はベリムマブと多分関連ありと判断した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PH001-017
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01123
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	蕁麻疹（治験薬に対する過敏症反応に続発した蕁麻疹）

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

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

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

ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）はベリムマブと関連なく、外傷が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH004-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01707
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎フレア）

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

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

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

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

ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、ループス腎炎（中等度）はベリムマブと多分関連なく、SLE が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

ベリムマブの初回投与日であった 2008 年 1 月 31 日、被験者は悪寒及び発熱を発現し、腹痛及び 4 回の緩い水様便が伴っていた。また、体の脱力及び呼吸困難を訴えた。2008 年 2 月 1 日、被験者は入院した。被験者のバイタルサインは安定していた（血圧 110/80 mmHg、脈拍 100 bpm、呼吸数 24 回/min、及び体温 38.7° C）。臨床検査では、白血球増加を伴うヘモグロビン減少、分葉核球優位、便検査正常、ナトリウム減少、カリウム減少、及び軽度の高窒素血症が認められた（臨床検査値は提供されず）。胸部 X 線検査では、左下肺野、心臓周囲に肺浸潤が認められた。被験者は細菌性肺炎と診断され、レボフロキサシンの静脈内投与、アセトアミノフェン、erdosteine の投与、及び酸素吸入が行われた。その後、冷湿な四肢、触診性血圧、頻呼吸、及び頻脈が認められた。被験者は敗血症性ショックの状態にあると評価され、直ちに集中治療室に転床となった。その後の臨床検査結果では、重度の代謝性アシドーシス、白血球増加（55,100）、及び高窒素血症が認められた。経鼻胃管

（NGT）からコーヒー残渣様の排液が認められ、また無尿であった（20 cc/日）。セフェピム、シプロフロキサシン、アジスロマイシン、及びフロセミドを含む薬剤の静脈内投与が開始された。レボフロキサシンの投与は中止された。静脈内投与されたその他の薬剤には、重炭酸ナトリウム、ドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリン、トラネキサム酸、ビタミン K¹、及びヒドロコルチゾンが含まれていた。アシドーシスの持続及び傾眠状態の発現のため、被験者は挿管され、フェノテロール／イプラトロピウムを用いた噴霧を伴う人工呼吸が開始された。血液培養は細菌発育陰性で、尿レジオネラ抗体検査は陰性であった。

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

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

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

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

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

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

ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、細菌性肺炎（生命を脅かすもの）及び敗血症性ショック（生命を脅かすもの）はベリムマブと関連ないが、これらの事象は脾摘による被験者の免疫抑制状態及びループス活動性に関連していると判断した。

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

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

この事象によりベリムマブの投与は中断された。被験者の次の投与は 2008 年 10 月 9 日であった。治験責任医師は、胃炎（重度）はベリムマブと多分関連なく、消化性潰瘍が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RO007-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01382
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	膿瘡（細菌性の病因を示唆する臨床検査報告を伴う左ふくらはぎ前面の膿瘡）

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

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

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

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

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

ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、膿瘡（軽度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、外傷後水疱性病変が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	RU005-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00962
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応（注入反応：肺のアレルギー性浮腫）

被験者 RU005-004 は 53 歳白人女性の SLE 患者であった。被験者は 2007 年 12 月 17 日にベリムマブ 1.0 mg/kg の初回投与を受け、計 3 回投与を受けた。被験者はこの重篤な有害事象のためベリムマブの投与を中止した。被験者の最終投与は 2008 年 1 月 16 日であった。被験者の病歴は報告されなかった。被験者の継続中の疾患には、骨粗鬆症が含まれていた。被験者の併用薬には、nimesulide が含まれていた。

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

2008 年 4 月 1 日、右肘関節の充血、疼痛、及び浮腫の症状が発現した。ベリムマブの 7 回目の投与から 13 日後の 2008 年 4 月 21 日、被験者は関節膿瘍（右肘）の治療のため、入院した。被験者は ketorolac tromethamine 及びセフトリアキソンの投与を受け、これにより右肘関節の疼痛及び腫脹は軽減した。関節膿瘍は 2008 年 5 月 4 日までに回復とみなされた。被験者は外科的治療を拒否し、退院した。

ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、関節膿瘍（中等度）はベリムマブと関連なく、被験者の SLE、及び尺骨の骨折並びに骨接合が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、関節膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。アナフィラキシー及び血管浮腫は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	TW005-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01534
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	出血性膀胱炎（出血性膀胱炎） 尿路感染（尿路感染）

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

ベリムマブの 11 回目の投与から 19 日後の 2008 年 11 月 12 日、出血性膀胱炎及び尿路感染の症状が発現した。血尿が認められ、被験者はさらなる管理のために入院した。臨床検査結果は、WBC 6.97 K/ μ L（正常範囲：5.0～1.0 K/ μ L）及びヘモグロビン 10.4 g/dL（正常範囲：12.2～18.1 g/dL）であった。尿検査では、蛋白 1+（正常値：陰性）、WBC > 100 HPF（正常範囲：0～5 HPF）、RBC 50～80 HPF（正常範囲：0～2 HPF）、及び潜血 5+（正常範囲：陰性）であった。被験者は、cephradine 静脈内投与、ゲンタマイシン静脈内投与、及びセファレキシン、phenazopyridine、並びにストロカインの投与を受けた。被験者の状態は改善し、2008 年 11 月 14 日にゲンタマイシンの投与は中止された。2008 年 11 月 15 日、尿検査では、蛋白陰性、WBC 2～5 HPF、RBC 0～2 HPF、及び潜血陰性であった。2008 年 11 月 17 日に cephradine の投与は中止され、2008 年 11 月 19 日に phenazopyridine 及び strocain の投与は中止された。2008 年 11 月 19 日、出血性膀胱炎は回復とみなされ、被験者は退院した。2008 年 11 月 22 日、尿路感染は回復とみなされた。

ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、出血性膀胱炎（中等度）及び尿路感染（中等度）はベリムマブと多分関連なく、性交経験のある女性でよくみられる感染性疾患が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、出血性膀胱炎及び尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW007-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01034
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱）

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

ベリムマブの 3 回目の投与から 12 日後の 2008 年 2 月 24 日、全身の疼痛が発現し、40℃ 以上の発熱が認められた。また、顔面紅斑、軽度頭痛、及び息切れも認められたが、上気道感染の症状はなかった。嘔吐及び下痢が 1 回あった。被験者は、アセトアミノフェンを服用し、体温は一時的に低下した。2008 年 2 月 25 日、熱が 39° C に達したため、被験者はクリニックを受診した。被験者はその時点で入院となった。入院時の臨床検査では、WBC 5900/μL、分葉核好中球 90%、C 反応性蛋白 37.31 mg/L、赤血球沈降速度 104 mm/hr、C3 80.6 mg/dL、及び C4 30.3 mg/dL であった。尿検査では、蛋白尿 500 mg/dL、RBC 18/μL、WBC 42/μL、及び上皮細胞 9/μL であった。2008 年 2 月 26 日のその他の臨床検査では、インフルエンザ B 抗体陽性であった。被験者はセフトリアキソンの投与を受け、解熱した。2008 年 2 月 27 日、被験者は退院し、発熱はその時点で回復とみなされた。ベリムマブに関する措置は講じられなかった。治験責任医師は、発熱（中等度）はベリムマブと多分関連なく、ウイルス感染が原因である可能性が最も高いと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW007-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01653
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（大腿骨頭の虚血性骨壊死、左股関節）

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

2009 年 1 月 11 日、ベリムマブの 14 回目の投与から 26 日後に、被験者は左股関節痛増悪を訴えた。ジクロフェナクで治療された。2009 年 1 月 15 日、骨盤の X 線フィルムで、左大腿骨頭の虚血性壊死（骨壊死）と一致する扁平化が明らかになり、アセトアミノフェンとメフェナム酸による治療が開始された。2009 年 2 月 1 日、被験者は入院し、2009 年 2 月 2 日、左人工股関節全置換術を受けた。入院時の臨床検査で、Hb 9.3 g/dL と Hct 28.1%以外に異常はなかった。被験者は本処置に十分耐えることができた。入院中、セファゾリン、濃厚赤血球、ビタミン K1、アセクロフェナク、アセトアミノフェン、アトロピン、シサトラクリウム、フェンタニル、リドカイン、メペリジン、メチルプレドニゾン、ネオスチグミン、プロポフォール、セボフルラン、ドキシラミンが投与された。2009 年 2 月 5 日、骨壊死は回復と判断され、被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、骨壊死（中等度）はベリムマブと関連なし、併用薬のメチルプレドニゾンが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW007-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01328
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	骨壊死（大腿骨頭の虚血性骨壊死、右股関節）

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

2008 年 6 月 1 日、被験者はここ 3～4 ヶ月間にわたる跛行、右股関節痛、両側の膝痛、右脚の筋力低下を報告した。2008 年 6 月 3 日、ベリムマブの 7 回目の投与日に、被験者は右股関節痛を訴えた。骨盤の X 線フィルムは、硬化変化を伴う大腿骨頭の扁平化及び右側の放射線透過性を示し、虚血性壊死（骨壊死）と一致していた。スリンダクの投与が開始され、手術が予定された。2008 年 7 月 20 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 19 日後に被験者は入院し、2008 年 7 月 21 日、骨壊死に対する右股関節の人工関節全置換術を受けた。被験者は本処置に十分耐えることができた。入院中、セファゾリン、濃厚赤血球、ケトロラク、ビタミン K1、アセクロフェナク、アセトアミノフェン、アトロピン、セファゾリン、フェンタニル、イソフルラン、メペリジン、メチルプレドニゾロン、ロクロニウム、スリンダク、トラマドール／アセトアミノフェンが投与された。2008 年 7 月 25 日、被験者は退院し、その時点で骨壊死は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、骨壊死（中等度）はベリムマブと関連なし、併用薬のメチルプレドニゾロンが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01039
投与群	ベリムマブ、1.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（熱）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者 TW009-008 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 42 歳アジア人女性。2008 年 4 月 1 日、ベリムマブ 1.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2009 年 3 月 3 日で、計 14 回投与された。病歴は、気管支炎、サルモネラ菌性胃腸炎、サルモネラ菌性敗血症、上気道感染、尿路感染、骨壊死、めまい、睡眠の質低下、股関節形成、高血圧であった。継続中の病状は、白内障、薬物過敏症（スルファメトキサゾール／トリメトプリム）、子宮平滑筋腫、不眠症、子宮内膜症であった。併用薬に、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ロラゼパム、アザペンタセン、プレドニゾロンが含まれていた。

2008 年 6 月 8 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 12 日後に、被験者は、倦怠感、発熱、全身の痛みを伴う悪寒、軽度の排尿困難、夜間頻尿を経験した。緊急治療室を受診し、SLE 再燃を評価するために入院した。臨床検査の結果、C-反応性蛋白 0.97 mg/dL、尿中 WBC 数は多数、尿中細菌は高倍率視野下で 2+、尿中潜血 4+、WBC 数は 8320/μL、桿状核好中球 6%、分葉核好中球 88%であった。*Escherichia coli* 尿路感染と診断され、セファゾリンの静脈内投与で治療された。2008 年 6 月 11 日、経口シプロフロキサシン¹とセファレキシンによる治療が開始された。2008 年 6 月 12 日の更なる臨床検査の結果は、尿中 WBC、尿中細菌、尿中潜血、血液中 WBC、桿状核好中球、分葉核好中球の各値が減少したことを示した。2008 年 6 月 12 日、被験者は退院した。尿路感染は 2008 年 6 月 24 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、尿路感染（重度）はベリムマブと多分関連なし、併発症（再発尿路感染）が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR003-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01528
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	該当なし
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

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

2008 年 11 月 4 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 14 日後に、被験者の妊娠検査の結果は血清中 β hCG 陽性であった。2008 年 11 月 6 日、被験者は軽度の子宮出血を経験し、2009 年 11 月 9 日、出血が悪化した。2008 年 11 月 10 日、被験者は受診し、自然流産が疑われたため入院した。2008 年 11 月 11 日、子宮搔爬を受け、合併症はなかった。入院中に、メチルエルゴメトリンとセファレキシシンによる治療を受けた、2008 年 11 月 12 日、被験者は退院し、2008 年 11 月 13 日、自然流産は回復と判断された。被験者は既に治験を中止していたため、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、自然流産（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれないとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	AR005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01554
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	自然流産（自然流産）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

SLE と診断されて以降、被験者は慢性疾患があることで気分が落ち込み苦悩していた。疲労、倦怠感、緊張性頭痛、非定型胸痛、手の重度の関節痛があり、それによって日常活動を行うのが難しかった。被験者は家族の問題も報告した。2008 年 1 月 12 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 8 日後に、被験者は反応性うつ病のために精神科施設に入院した。入院時、ナルブフィンに対する軽度の依存性が認められ、ナルブフィンは胸痛のために 2007 年 12 月 25 日から使用していた。入院中、被験者はクロナゼパム、レボメプロマジン、パロキセチンで治療された。2008 年 1 月 22 日、治療レジメンにとトピラメートが追加された。2008 年 1 月 28 日、被験者は退院し、反応性うつ病は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、反応性うつ病（中等度）はベリムマブと関連なし、被験者の SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、うつ病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	AR005-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01257
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	自然流産

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自然流産と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者番号	AU002-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00992
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	尿路感染（尿路感染）

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

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

2008 年 1 月 31 日、被験者は、尿路感染及び最近の血尿エピソードの原因を調べるため再入院し、膀胱鏡検査を受けた。被験者は 1 晩病院に留まり、2008 年 2 月 1 日に退院した。関連臨床検査結果として、中間尿の顕微鏡検査は、高白血球を示した。血液検査で、低 Hct と低リンパ球が認められ、白血球は軽度の好中球減少を示し、血清中 CRP は高かった。血清中 GGT、ALT、AST は高く、血清中リン酸塩は低かった。血清 eGFR は 69 mL/min/1.72 m²であった。腎臓及び膀胱上部の CT スキャンの結果から、髄質海綿腎が強く疑われた。尿路感染は 2008 年 2 月 1 日に回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、尿路感染（重度）はベリムマブと多分関連なし、以前のシクロホスファミドの使用が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、尿路感染と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者 BR007-002 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳白人女性。2008 年 2 月 26 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 11 回投与された。治験責任医師は、蛋白尿悪化（治療下発現 AE として報告されなかった）のために 2008 年 12 月 22 日に被験者の治験中止を決定した。ベリムマブの最終投与は 2008 年 12 月 9 日であった。病歴は報告されなかった。継続中の病状は薬物過敏症（ジクロフェナク）、肥満、変形性関節症、高血圧であった。併用薬に、カプトプリル、アザチオプリン、カフェイン／メタミゾール／クエン酸オルフェナドリン、プレドニゾン、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオールが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	BR007-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01261
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	非心臓性胸痛（胸痛〔非心臓性〕）

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

2008 年 6 月 14 日、ベリムマブの 4 回目の投与から 25 日後に、被験者は間欠性胸痛を発現した。胸痛は悪化し、2008 年 6 月 16 日、被験者は評価のために入院した。胸痛は呼吸と関連していたが、他の症状は伴わなかった。胸部 X 線フィルムの結果は正常であった。臨床検査結果は、Hb 8.8 g/dL、Hct 27%、WBC 5.100 mm³であった。フロセミドとスピロノラクトンで治療され、クロニジンとプロプラノロールの用量が増量された。検査結果から、胸痛の原因となる心臓又は肺の合併症はないことがわかった。非心臓性胸痛は 2008 年 6 月 22 日までに回復と判断され、同日被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、非心臓性胸痛（中等度）はベリムマブと多分関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、非心臓性胸痛と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

2009 年 4 月 28 日、被験者は精密検査のために入院した。臨床検査の結果は、RBC $3.51 \times 10^6/\text{mm}^3$ （正常範囲： $3.8 \sim 5.8 \times 10^6/\text{mm}^3$ ）、Hb 8.9 g/dL（正常範囲：11.5～16.5 g/dL）、Hct 29.5%（正常範囲：37～47%）、WBC $11.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ （正常範囲 $4000 \sim 11000/\text{mm}^3$ ）、クレアチニン 1 mg/dL（正常範囲：0.5～0.9 mg/dL）であった。尿検査の結果は、微量のヘモグロビン（正常結果：陰性）、白血球は強拡大視野（hpf）中 3～6（正常範囲：0～3/hpf）、RBC 9～12/hpf（正常結果：0～稀）であった。尿サンプルを採取し、尿路感染の推定診断に基づいて、シプロフロキサシンの投与が開始された。2009 年 4 月 29 日、血圧はコントロールされ、フロセミドとカプトプリルの投与が中止された。2009 年 5 月 6 日、被験者は退院し、高血圧クリーゼは回復と判断された。2009 年 5 月 7 日、尿培養陰性後に、シプロフロキサシンの投与が中止された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、高血圧クリーゼ（重度）はベリムマブと多分関連なし、ジクロフェナクが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、高血圧クリーゼと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR009-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01702
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	癒痕ヘルニア（癒痕ヘルニア）

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

2008 年 7 月 24 日、ベリムマブの 5 回目の投与から 15 日後に、癒痕ヘルニア及び腹水が発現した。2008 年 8 月 25 日、腹部超音波検査で癒痕ヘルニアが確定された。2008 年 9 月 7 日、被験者は癒痕ヘルニアの修復術を受けた。被験者は本処置に十分耐え、腹水に対してフロセミドによる治療を受けた。2008 年 9 月 11 日、被験者は退院し、癒痕ヘルニアは回復と判断された。治験責任医師は、癒痕ヘルニアに起因する腹水は非重篤であることを示した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、癒痕ヘルニア（中等度）はベリムマブと関連なし、結腸瘻造設が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、癒痕ヘルニアと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	BR011-010
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01193
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	心筋虚血（心筋虚血）

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

2008 年 4 月 1 日、ベリムマブの 3 回目の投与から 19 日後に、新たな心筋虚血が発現した。2008 年 4 月 17 日、被験者は入院し、回旋枝への冠動脈ステント留置術を伴う大腿動脈を介した冠動脈形成術を受けた。初期病変は 90%、残留病変は 0%であった。血栓症の予防のためにクロピドグレルによる治療を受けた。心筋虚血は 2008 年 4 月 18 日までに回復と判断され、被験者は同日退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、心筋虚血（生命を脅かすもの）はベリムマブと関連なし、脂質異常症が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、心筋虚血と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者 CO002-001 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 34 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2007 年 7 月 18 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 6 回投与された。2007 年 12 月 11 日、倫理委員会の勧告（溶血性貧血悪化の可能性についての懸念）によりベリムマブの投与が中止され、最終投与は 2007 年 11 月 13 日であった。病歴はプロラクチン産生腫瘍であった。継続中の病状は、溶血性貧血、クッシング症候群、多嚢胞性卵巣、高血圧であった。併用薬に、カルシウム、葉酸、エナラプリル、アザチオプリン、プレドニゾロンが含まれていた。

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、リンパ球減少症、腎感染、関節痛、発熱、溶血性貧血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO004-015
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01156
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	パニック発作（パニック発作）

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

2008 年 4 月 9 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 1 日後に、パニック発作の症状が出始めた。2008 年 4 月 22 日、被験者は不安、攻撃性、常時遊歩を伴う不穏、言葉もれ、神秘主義、不眠症を呈して緊急治療室を受診した。被験者は、精神病の症状を伴う双極性感情障害の初回診断で入院し、ループスクリーゼと関連があると考えられ、メチルプレドニゾンとデフラザコートによる治療が行われた。その後ループスクリーゼは除外され、すぐにメチルプレドニゾンの投与が中止された。それ以外の治療に、ハロペリドール、リチウム、ロラゼパム、ミダゾラム、オランザピンが含まれていた。2008 年 5 月 7 日までにパニック発作は回復し、同日被験者は退院した。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、パニック発作（中等度）はベリムマブと関連なし、気分の落ち込みが原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、パニック発作と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	CO006-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01090
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	頭痛（ループス頭痛）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

2007 年 11 月 23 日、被験者は蜂巣炎の悪化のために再入院した。膿瘍のドレナージが行われ、膿性分泌物が得られた。分泌物の培養は *Staphylococcus aureus* 陽性であった。セファゾリンの静脈内投与で治療され、その後経口セフラジンを投与された。入院中、モルヒネの静脈内投与も実施された。2007 年 11 月 30 日、被験者は退院し、蜂巣炎は 2007 年 12 月 20 日までに回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、蜂巣炎（中等度）はベリムマブと関連あるかもしれない、ベリムマブ又は SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎感染と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

2008 年 4 月 14 日、ベリムマブの 8 回目の投与から 27 日後に、腎感染が再発した。2008 年 4 月 26 日、被験者は入院し、シプロフロキサシンで治療された。2008 年 4 月 28 日、被験者は退院した。2008 年 5 月 13 日、追跡調査来院中に被験者に症状はなかった。2008 年 5 月 14 日までに腎感染は回復と判断された。被験者は既に治験薬を中止していたため、ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、腎感染（中等度）はベリムマブと多分関連なし、SLE が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎感染と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者 CO009-030 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 39 歳アラスカ人、又はアメリカインディアン女性。2008 年 1 月 16 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、計 12 回投与された。2008 年 11 月 10 日、妊娠検査結果陽性のためにベリムマブの投与が中止された。最終投与は 2008 年 10 月 22 日であった。産科病歴に、以前の自然流産（年月日不明）が含まれていた。SLE 以外の他の病歴又は継続中の病状はなかった。併用薬に、カルシウム、クロロキン、ビタミン D、プレドニゾロン、イブプロフェンが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

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

被験者 IN004-006 は、全身性エリテマトーデス（SLE）に罹患した 32 歳アジア人女性。2008 年 1 月 5 日、ベリムマブ 10.0 mg の 1 回目の投与を受け、最終投与は 2008 年 12 月 12 日で、計 14 回投与された。継続中の病状は、高血圧であった。併用薬に、アザチオプリン、カルシウム／コレカルシフェロール、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、アムロジピンが含まれていた。

2008 年 8 月 5 日、ベリムマブの 9 回目の投与から 11 日後に、被験者は頭痛と鼻感冒を経験した。2008 年 8 月 7 日、発熱、咳嗽、粘液性の喀痰がみられた。2008 年 8 月 11 日、被験者は入院した。検査で、副鼻腔の圧痛が見られ、胸部検査は正常、髄膜の徴候はなかった。副鼻腔の X 線フィルムは前頭洞炎を示唆していた。急性副鼻腔炎と診断され、パラセタモール、セフトリアキソン、セフィキシム、セチリジン、キシロメタゾリンによる治療が行われた。2008 年 8 月 14 日、被験者は退院し、急性副鼻腔炎は回復と判断された。ベリムマブに対する処置はとられなかった。治験責任医師は、急性副鼻腔炎（重度）はベリムマブと関連あるかもしれないが、介入性の感染が原因であった可能性が最も高いとの見解を示した。

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

月経過多、貧血、うっ血性心不全、及び血小板減少症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	IN004-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01565
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	躁病（急性躁病）

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

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

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

2009 年 6 月 26 日までに、被験者の精神状態は改善し、安定したとみなされたが、躁病は完全には回復していなかった。SLE は関節炎や皮膚徴候なく管理されていた。治験責任医師は、躁病（重度）とベリムマブとは多分関連ありとしたが、SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	IN005-003
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00742
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	注入に伴う反応 [注入に伴う反応 (蕁麻疹)]

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

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

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

治験依頼者の見解：

血管浮腫、アナフィラキシー反応及び低血圧は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	IN005-022
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00887
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	腓骨骨折（左腓骨の下 1/3 部での骨折） 足関節部骨折（左内果骨折）

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

ベリムマブの 3 回目投与から 8 日後の 2007 年 11 月 28 日に、痙攣発作を発現し、転倒した。2007 年 11 月 29 日、被験者は重度の痛みを訴え、整形外科医へ紹介された。診察時、腓骨骨折（左下 1/3 の所）及び足関節部骨折（左内果）があることがわかった。被験者は入院し、左腓骨及び内果の観血的整復及び内固定が実施された。術後、断続的な高熱が発現したが、自然に消失した。その他に術後合併症は認められなかった。2007 年 12 月 9 日、被験者の状態は安定し、同日、被験者は左下肢を焼き石膏で固定された状態で退院した。事象は後遺症を残して回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、腓骨骨折及び足関節部骨折（中等度）とベリムマブとは関連なく、痙攣発作による転倒によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腓骨骨折及び足関節部骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	IN005-031
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01350
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	緑内障（緑内障－右眼）、緑内障（緑内障－左眼）

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、緑内障（右眼）及び緑内障（左眼）と本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、骨壊死と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	KR007-004
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01597
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腸炎 [ループス腸炎 (ループス再燃)] 膀胱炎 [ループス膀胱炎 (ループス再燃)] ループス腎炎 [ループス腎炎 (ループス再燃)]

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

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

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

18 日となった。治験責任医師は、ループス腸炎、膀胱炎、及びループス腎炎（いずれも中等度）とベリムマブとは多分関連ありとしたが、SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

ループス腸炎、膀胱炎、及びループス腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	KR008-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01240
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎 [腎炎増悪 (SLE)]

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

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

治験依頼者の見解 :

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

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

37 歳のアジア人被験者（KR008-012）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 1 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 3 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴には、上腹部痛及び上気道感染が含まれていた。合併症には、深部静脈血栓症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、クロナゼパム、セレコキシブ、レバミピド、葉酸、leflunomide、cyclobenzaprine、メトトレキサート、及びメチルプレドニゾロンが含まれていた。

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

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮ポリープと本剤との関連性は否定できると考える。

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

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

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

ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、慢性胆嚢炎（中等度）とベリムマブとは関連あるかもしれないとしたが、合併症によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

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

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

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

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

ベリムマブの投与は、本事象のため中止された。治験責任医師は、呼吸不全（重度）とベリムマブとは多分関連なく、肺塞栓症によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、呼吸不全と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PE002-011
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01288
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
延長試験の投与群	該当なし
重篤な有害事象	虫垂炎（急性虫垂炎）

40 歳のアラスカ人、又はアメリカインディアン女性被験者（PE002-011）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 9 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 10 日で、合計 12 回の投与を受けた。病歴には、溶血性貧血、骨壊死、及び心臓粘液腫が含まれていた。合併症には、骨減少症が含まれていた。併用薬には、prednisone、クロロキン、アレンドロン酸、及びカルシウム／ビタミン D が含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 27 日後の 2008 年 7 月 1 日に、被験者は、腹痛、悪心、及び下痢を訴えて救急医療室を受診した。臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）12.3 g/dL、白血球数 17.9（単位報告なし）、グルコース 198（単位報告なし）、クレアチニン 0.85（単位報告なし）であった。腹部 X 線画像では異常は認められなかった。尿検査では、蛋白 2+、ケトン 3+であった。被験者は、外科で診察を受け、入院することになった。急性虫垂炎と診断され、腹腔鏡下虫垂切除術が実施された。合併症は発現しなかった。更なる治療として、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、ヒドロコルチゾン、ケトロラック、ラニチジンの静脈投与及び水分補給が実施された。2008 年 7 月 4 日までに、虫垂炎は回復したとみなされ、被験者は退院した。被験者は Day 84 にて受診したが、直近に外科手術を受けたことにより、ベリムマブは投与されなかった。

ベリムマブの投与は、本事象により休止された。次回投与予定は 2008 年 7 月 30 日であった。治験責任医師は、虫垂炎（重度）とベリムマブとは関連なく、合併症（非特定）によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH002-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00933
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	薬物過敏症（治験薬アレルギー）

35 歳のアジア人女性被験者（PH002-001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 12 月 20 日から開始した。病歴には、網膜炎が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、カルシウム／ビタミン D、硫酸鉄／葉酸、及びバルサルタン／ヒドロクロロチアジドが含まれていた。

2007 年 12 月 20 日、初回投与にて、ベリムマブを約 100 cc 注入開始して 15 分後に、そう痒性丘疹性皮疹及び呼吸困難が発現した（薬物過敏症）。発疹は最初、上肢及び腹部に発現し、その後、全身に広がった。これに続いて、冷感及び咳嗽が発現した。ベリムマブの投与は直ちに中止された。症状が増悪したため、ヒドロコルチゾン静脈投与による処置が実施された。症状は増悪し続けたため、ジフェンヒドラミン静脈投与及び酸素吸入による処置が実施された。さらに、下腹部痛及び嘔吐（唾液）も発現した。血圧は、90/70 mmHg と低下はわずかであったが、チアノーゼ状態となったため、被験者は経過観察のため入院した。2007 年 12 月 21 日、薬物過敏症は回復したとみなされ、被験者は退院した。腹部、上下肢のそう痒性発疹は消失し、バイタルサインは安定した。被験者の気分は良くなった。嘔吐や浮動性めまい、あるいは呼吸困難は再発しなかった。ベリムマブに対する薬物過敏症を発現した 4 週間後の 2008 年 1 月 22 日、顔面及び上肢に斑状丘疹状病変はまだ残存していた。

ベリムマブの投与は、本事象により中止された。治験責任医師は、薬物過敏症（重度）とベリムマブとは関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	PH005-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-00879
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	高血圧クリーゼ（高血圧切迫症）

32 歳のアジア人女性被験者（PH005-002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 15 日から開始した。最終投与日は 2008 年 7 月 24 日で、合計 11 回の投与を受けた。プロトコルで規定された以上の投与量で prednisone による治療を要したため、2008 年 8 月 27 日に被験者は治験から脱落した。病歴には、狭心症及び喘息が含まれていた。合併症には、高血圧が含まれていた。併用薬には、prednisone、ミコフェノール酸、カルシウム、ペリンドプリル、アテノロール、及びトリメタジジンが含まれていた。

ベリムマブの初回投与から 7 日後の 2007 年 11 月 22 日に、収縮期血圧が突然上昇し（160～170 mmHg）、頭痛及び胸痛も伴っていた。被験者は通常服用しているペリンドプリルに加えて、クロニジンを服用するように指導された。この日以降の 2 日間、血圧の変動が続いた。2007 年 11 月 23 日、ヒドロクロロチアジド／イルベサルタンによる治療が開始された。2007 年 11 月 24 日、血圧は 160/100～170/100 mmHg のままであり、頭痛、胸痛、心窩部痛、悪心、及び嘔吐を伴っていた。これらの症状を落ち着かせるために、被験者は救急医療室を受診した。最初の診察では、心電図や神経学的検査は正常であった。高血圧クリーゼと診断された。ニカルジピン静注投与が実施され、これにより血圧が 130/80 mmHg に落ち着いた。さらにトラマドール静注投与、カプトプリル、クロニジン、エソメプラゾール、オメプラゾール、カリウム静注投与〔低カリウム血症（3.3 mEq/L）補正のため〕、及びラニチジン静注投与による治療が実施された。被験者は 1～2 回嘔吐した。2007 年 11 月 25 日、頭痛に対して almitrine／raubasine が投与された。同日、低カリウム血症は、次第に補正されていった（カリウム値：3.9 mmol/L）。2 次元ドップラー心エコーでは、左室径は正常であり、安静時左室収縮機能は適正であった。左房に軽度拡張が認められたが、血栓はなく、わずかな僧帽弁逆流を伴う前僧帽弁逸脱及び主肺動脈の軽度拡張が認められた。ドップラーで、左室伸展性異常、三尖弁逆流、及び肺逆流（収縮期肺動脈圧は正常）が認められた。心臓専門医は、肺高血圧症のいかなる兆候もないとした。2007 年 11 月 26 日、高血圧クリーゼは回復し、被験者は退院した。

ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、高血圧クリーゼ（生命を脅かすもの）とベリムマブとは多分関連なく、既存の SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、高血圧クリーゼと本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH006-002
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01348
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚粘膜発疹（SLE 再燃：皮膚粘膜発疹） SLE 関節炎（SLE 再燃：筋骨格、関節炎） 緊張性頭痛（緊張性頭痛）

33 歳のアジア人女性被験者（PH006-002）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 11 月 26 日から開始した。最終投与日は 2008 年 7 月 11 日で、合計 10 回の投与を受けた。ベリムマブは、薬効欠如（SLE 再燃発現）のため、2008 年 7 月 11 日に中止された。病歴には、卵管結紮が含まれていた。合併症には、骨粗鬆症が含まれていた。併用薬には、prednisone、メフェナム酸、アセトアミノフェン、マルチビタミン、及びカルシウム／ビタミン D 複合体が含まれていた。

ベリムマブの 10 回目投与から 16 日後の 2008 年 7 月 27 日に、断続的な発熱（温度未入手）及び関節痛と関連して右前頭部頭痛が発現した。メフェナム酸にて頭痛はわずかに緩和された。悪心、嘔吐、霧視、痙攣発作や行動の変化はなかった。2008 年 7 月 31 日、この状態が続いたため、被験者は入院した。発熱を認め、弱々しかったが、覚醒しており、反応もあった。身体検査では、顕著な紅斑性斑点（部位特定されず）が認められたが、神経学的検査では、特筆すべき所見はなかった。脳神経障害や運動障害、髄膜徴候はなかった。当初の診断は、ループス頭痛（「CNS ループス」）であった。トラマドール／アセトアミノフェン及びランソプラゾールにて治療を受け、prednisone の投与量が増量された。腰椎穿刺では脳脊髄液は清明で、圧力は、100 cm H₂O（正常範囲：100～120 cm H₂O）、3 細胞/cm³（正常範囲：0～5 細胞/cm³）（分葉核球 1 細胞/cm³、リンパ球 2 細胞/cm³）、赤血球 12 細胞/cm³、蛋白質 884.3 mg/dL（正常範囲<500 mg/dL）、グルコース 3.3 mmol/L（正常範囲：2.2～3.9 mmol/L）、培養検査陰性、墨汁染色検査陰性であった。尿検査では、色は黄色、混濁あり、比重 1.010（正常範囲：1.010～1.020）、pH 6.0、アルブミン及び糖陰性、赤血球 1～2/hpf、上皮扁平細胞+2 であった。同日の頭部 CT では異常なく、胸部 X 線検査では、右基底部に陰影疑いが認められた。2008 年 8 月 1 日、頭痛は継続していたため、dolcet¹ 及びセレコキシブによる治療が実施された。2008 年 8 月 2 日、頭痛は軽快し、セレコキシブは中止された。Prednisone の投与量はさらに増量された。2008 年 8 月 3 日、頭痛は消退し、被験者の状態は改善傾向にあった。インプレッションが変わり、緊張性頭痛が発現しているように思われた。2008 年 8 月 4 日、再度の胸部 X 線検査にて、左頸部にわずかに軟部組織陰影が認められた。また、気管が右側にわずかに偏っていたが、これは甲状腺肥大によるものである可能性があった。2008 年 8 月 5 日、頭痛は改善し続けており、神経学的所見は何もなかった。同日、SLE 関節炎、皮膚粘膜発疹、及び緊張性頭痛との最終診断にて、被験者は退院した。退院時、SLE 関節炎及び皮膚粘膜発疹は改善傾向にあった。Prednisone 漸減は継続していた。この日までに、緊張性頭痛は回復したとみなされた。Prednisone 及び dolcet による治療は継

続された。2008 年 10 月 10 日までに、治験責任医師は、SLE 関節炎及び皮膚粘膜発疹は回復したとみなした。

ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、緊張性頭痛（中等度）とベリムマブとは関連なく、筋肉の凝りによるものである可能性が最も高いと述べた。また、治験責任医師は、SLE 関節炎（中等度）及び皮膚粘膜発疹（中等度）とベリムマブとは関連なく、既存の SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、SLE 関節炎、皮膚粘膜発疹、及び緊張性頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	PH006-014
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01266
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	虫垂炎（虫垂炎）

43 歳のアジア人女性被験者（PH006-014）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 12 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 17 日で、合計 14 回の投与を受けた。病歴や合併症は報告されていない。併用薬には、prednisone、カルシウム／ビタミン D、セレコキシブ、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

ベリムマブの 4 回目投与から 9 日後の 2008 年 6 月 16 日に、重度の腹痛、食欲不振、及び 2 回の嘔吐が発現した。その後、夜間には疼痛は右下腹部に集中していった。発熱は認められなかった。2008 年 6 月 18 日、被験者は受診した。身体検査では、腹部の直接的なリバウンドや圧痛を右下腹部に認め、右側腹部に直接的なキドニーパンチを伴っていた。ベリムマブの 4 回目投与から 11 日後の 2008 年 6 月 18 日に急性虫垂炎と診断され、虫垂切除術が実施された。術中所見では、虫垂が化膿し、蜂巣炎が形成されていることが分かった。同日の臨床検査結果は、ヘモグロビン（Hb）143 g/dL（正常範囲：120～160 g/dL）、白血球数 $9.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ （正常範囲： $5 \sim 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）、分葉核球 0.63%（正常範囲：0.55～0.75%）、リンパ球 0.36%（正常範囲：0.20～0.35%）、及び好酸球 0.07%（正常範囲：0.01～0.05%）であった。尿検査では、微量アルブミン（正常範囲：検出なし）、化膿性細胞 0～3/毎野（hpf）（正常範囲：0～5 /hpf）、RBC 0～2 /hpf（正常範囲：0～5 /hpf）、粘液糸陽性（正常範囲：検出なし）、上皮細胞陽性（正常範囲：検出なし）、酵母細胞陽性（正常範囲：検出なし）であった。cefoxitin 静注投与、ヒドロコルチゾン静注投与、ケトロラック静注投与、ファモチジン静注投与、オメプラゾール、トラマドール、及びメトクロプロミドによる治療が実施された。2008 年 6 月 19 日、発熱は認められず、創部に紅斑や圧痛もなかった。2008 年 6 月 20 日、被験者は退院した。2008 年 7 月 6 日までに、虫垂炎は回復したとみなされた。

ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、虫垂炎（中等度）とベリムマブとは関連なく、感染症によるものである可能性が最も高いと述べた。

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	RO005-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01326
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	貧血 [貧血 (SLE 再燃)] 口腔内潰瘍形成 [広範な口腔内潰瘍形成 (SLE 再燃)] ループス心膜炎 [心膜炎 (SLE 再燃)] 発熱 [発熱 (SLE 再燃)] SLE 関節炎 [関節炎 (SLE 再燃)] 体重減少 [10%以上の体重減少 (SLE 再燃)]

18歳の白人女性被験者（RO005-006）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 4 日から開始した。最終投与日は 2008 年 6 月 19 日で、合計 8 回の投与を受けた。ベリムマブは、ループス心膜炎のため中止された。病歴は報告されていない。合併症には、片頭痛及び水疱性皮膚炎が含まれていた。併用薬には、nifuroxazide、メチルプレドニゾロン、アルファカルシドール、カルシウム、ファモチジン、及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

2008 年 6 月 19 日、非重篤な SLE 再燃が発現したが、治験責任医師は、メチルプレドニゾロンの投与量を増量する必要はないと考えた。被験者は、2008 年 7 月 16 日に予定された受診日に現れなかった。被験者は、治験責任医師に電話し、町にいないこと、下痢が 1 日続いていることを話した。治験責任医師は、経口 nifuroxazide による治療を勧めた。翌日、被験者は、治験責任医師に電話し、下痢が軽快傾向にあると話した。ベリムマブの 8 回目投与から 33 日後の 2008 年 7 月 22 日、被験者は、発熱（39℃）及び広範な口腔内潰瘍形成のため受診した。バイタルサイン、臨床検査、及びその他の特殊検査にて、ループス心膜炎（心エコーにて）、低血圧（血圧：70/30 mmHg）、貧血（Hb 8 g/dL）、及び SLE 関節炎が認められた。水電解再平衡化、メチルプレドニゾロンの静注投与及び経口投与、アセトアミノフェン、及びオメプラゾールによる治療が実施された。2008 年 7 月 22 日、臨床検査結果では、Hb 8.3 g/dL（正常範囲：11.7～15 g/dL）、血小板 145,000（正常範囲：150,000～450,000、単位報告なし）、C 反応性蛋白（CRP）79.96 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）48 UI/mL（正常範囲：10～31 UI/mL）、総蛋白 6.56 g/dL（正常範囲：6.6～8.7 g/dL）、血清アルブミン 2.94 g/dL（正常範囲：3.4～4.8 g/dL）、補体 C3 0.49 g/L（正常範囲：0.9～1.8 g/L）、補体 C4 0.08 g/L（正常範囲：0.1～0.49 g/L）であることが分かった。再平衡化の 3 日後、血圧は 90/70～100/70 mmHg となった。

2008 年 7 月 26 日までに、発熱は回復したとみなされた。2008 年 7 月 28 日、臨床検査結果は、Hb 7.67 g/dL、CRP 15.21 mg/dL、AST 25 UI/mL であった。2008 年 9 月 2 日、熱はなく、広範な口腔内潰瘍形成もなくなった。斑状丘疹状皮疹及び脱毛が継続していた。超音波検査では、心膜は正常であり、その他に変化は認められなかった。血液検査の結果、貧血（Hb 8.5 g/dL）が認められた。被験者の体重は、体重減少が続いたため、35 kg になってい

た。血圧は 100/60 mmHg であった。同日、ループス心膜炎、口腔内潰瘍形成、及び SLE 関節炎は回復したとみなされた。

2009 年 5 月 30 日、臨床検査で、Hb 9.02 g/dL、単球数 $0.56 \times 1000/\mu\text{L}$ （正常範囲：0.20～1.00×1000/μL）、単球百分率 12.41%（正常範囲：2.00～10.00%）であることが分かった。血液塗抹検査では、正色素性及び単球増加症（SLE 関連）が認められた。2009 年 1 月 10 日までに、被験者の体重は 42 kg まで増加し、体重減少は回復したとみなされた。2009 年 6 月 15 日、貧血は、後遺症（正色素性、単球増加症）を残して回復したとみなされた。

ベリムマブの投与は、ループス心膜炎のために中止された。最終投与は、2008 年 6 月 19 日であった。治験責任医師は、SLE 再燃の症状である、ループス心膜炎（中等度）、発熱（重度）、貧血（中等度）、口腔内潰瘍形成（重度）、体重減少（重度）、及び SLE 関節炎（重度）とベリムマブとは多分関連あるが、既存の SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

貧血、口腔内潰瘍形成、ループス心膜炎、発熱、SLE 関節炎、及び体重減少は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	RU005-001
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01204
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	SLE 関節炎 [SLE 再燃 (関節炎増悪)] 腹膜炎 (漿液性腹膜炎)

26歳の白人女性被験者（RU005-001）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2007 年 12 月 5 日から開始した。最終投与日は 2008 年 7 月 23 日で、合計 7 回の投与を受けた。ベリムマブは、3 回続けて投与されなかったため 2008 年 8 月 13 日に中止された。病歴には、クローン病、胆道ジスキネジア、尿路結石、月経障害、及び血栓症が含まれていた。合併症には、重複腎、バセドー病、胃炎、腎盂腎炎、関節可動域減少、及び変形性脊椎症が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸、ファモチジンが含まれていた。

ベリムマブの 6 回目投与から 49 日後の 2008 年 5 月 14 日に、被験者は、関節炎、関節痛、筋肉痛、及び発熱（38.1℃）を訴えた。臨床検査の結果、SLE の高活動性が認められたが、それは、抗核抗体の値（数値不明）、C 反応性蛋白、dsDNA、血沈 59 mm/時等によって裏付けられていた。その他の臨床検査結果では、蛋白尿（0.995 g/L）、尿沈渣異常値、及び貧血（Hb 91 g/L）が認められた。2008 年 5 月 14 日、SLE 関節炎と診断され、被験者は入院した。メチルプレドニゾロン静注投与が開始された。2008 年 5 月 15 日、心電図では、洞性頻脈、局所性心室内ブロック、及び左室下部の再分極異常が認められた。2008 年 5 月 16 日、2 回目の心電図が実施された（結果未入手）。メチルプレドニゾンの投与量が減量された。2008 年 5 月 19 日、ワルファリンによる治療が開始された。2008 年 5 月 20 日までに、SLE 関節炎は回復したとみなされた。

同日、腹部及び腎超音波検査で、肝のびまん性変化、胆嚢ジスキネジア、脾腫大、及び腹水が認められた。食道胃十二指腸内視鏡検査では、胃前庭部の急性浸食及び慢性表在性胃炎の合併が認められた。内視鏡検査が実施され、200 mL の漿液滲出液が吸引された。内視鏡検査前投薬として、ケトロラック静注投与及びケトプロフェンが投与された。臨床検査では、抗核抗体が認められた。アモキシシリン／クラバン酸静注投与、フルコナゾール、及びミコフェノール酸による治療が実施された。SLE 活動性により、腹膜炎の感染源は除外された。2008 年 5 月 31 日、被験者は退院し、漿液性腹膜炎は回復したとみなされた。

ベリムマブの投与は、これらの事象により休止された。次回投与は 2008 年 7 月 23 日であった。治験責任医師は、SLSE 関節炎（中等度）及び漿液性腹膜炎（重度）とベリムマブとは関連なく、SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、SLE 関節炎及び腹膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW005-008
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01582
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	大腿骨頸部骨折（右大腿骨頸部骨折）

30 歳のアジア人女性被験者（TW005-008）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 1 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 2 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、痛風、高プロラクチン血症、胃潰瘍、急性副鼻腔炎、蜂巣炎、上気道感染、手関節部骨折（右手）、顎骨折、下肢骨折（左膝）、腱鞘炎、不規則月経、鼻中隔彎曲／鼻中隔手術、人工流産、篩骨洞手術、前頭洞手術、及び副鼻腔手術が含まれていた。合併症には、脂肪肝、骨粗鬆症、側弯症、及びシェーグレン症候群が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、ブロムヘキシシ、ベタメタゾン、プレドニゾロン、クロルフェニルアラミン／リドカイン、及びセレコキシブが含まれていた。

ベリムマブの 10 回目投与から 24 日後の 2008 年 12 月 4 日に、被験者は交通事故を起こし、病院へ搬送された。被験者は疼痛を伴う右股関節部変形及び右股関節部可動域減少のため救急医療室に入院した。骨盤部及び右大腿部の X 線画像では、右大腿骨頸部、転子間、及び骨患部骨折が認められた。同日、ダイナミック股関節部スクリーを使用した観血的整復と内固定が実施された。術後の創部ケアが実施され、セファゾリン、シメチジン、ジクロフェナク、及びヘパリン類クリームによる治療が実施された。2008 年 12 月 14 日、被験者は、安定した状態で退院した。2009 年 2 月 4 日及び 2009 年 3 月 2 日、再診での X 線検査画像では、創部は徐々に治癒していることが分かった。2009 年 4 月 27 日、再診での X 線検査画像にて、大腿骨頸部の骨折は治癒傾向が認められた。さらに、X 線検査画像で、内固定後の右大腿骨骨幹部骨折部でのカルス形成が確認された。2009 年 6 月 22 日までに、被験者の状態は安定しているため、外来にてフォローを受けることとなった。大腿骨頸部骨折は、後遺症を残して回復したとみなされた。ベリムマブの投与は、本事象により休止された。次回投与は 2009 年 1 月 5 日であった。治験責任医師は、大腿骨頸部骨折（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、事故によるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、大腿骨頸部骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW009-005
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01135
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎（ループス腎炎増悪） せん妄（ステロイド誘発性せん妄）

24 歳のアジア人女性被験者（TW009-005）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 29 日から開始した。最終投与日は 2008 年 3 月 24 日で、合計 4 回の投与を受けた。ベリムマブは、薬効欠如のため、2008 年 4 月 22 日に中止された。病歴には、下痢、歯の沈着物、歯痛、口腔膿瘍、急性副鼻腔炎、蜂巣炎、上気道感染、皮膚乳頭腫、及びざ瘡が含まれていた。合併症には、歯周炎、変形性関節症、及び骨壊死（両股関節）が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、シメチジン、アザチオプリン、プレドニゾロン、クロナゼパム、アモキシシリン、ナプロキセン、トリアムシノロン、カルシウム、及びプロプラノロールが含まれていた。

ベリムマブの 2 回目投与から 4 日後の 2008 年 2 月 16 日に、身体検査にて腫れ及び脚浮腫再発が認められた。フロセミドによる治療が実施され、症状は回復した。2008 年 3 月 9 日、血清アルブミンが 2.3 g/dL に減少した。アルブミン及びフロセミドによる治療が実施され、その後、遊走性テタニー様痙縮が両手足に認められた。発熱、頭痛、呼吸困難、胸痛、重度の脱毛、口腔内潰瘍、血管炎性皮疹、脚潰瘍、痙攣発作はなかった。その頃に倦怠感再発、手指の蒼白、中等度の脚浮腫、不眠症や不安定な気分が発現していた。これらの症状は、2008 年 3 月 24 日の 24 時間蓄尿蛋白 3.315 g/24 時間と同時期に発現していた。ベリムマブの 4 回目投与から 24 日後の 2008 年 4 月 17 日、被験者は、ループス腎炎増悪のため入院した。入院時の臨床検査結果は、カルシウム 1.93 mmol/L、血中尿素窒素（BUN）19 mg/dL、クレアチニン 0.6 mg/dL、クレアチニンキナーゼ 219 IU/L、アミラーゼ 130 IU/L 以外は特筆すべき所見はなかった。最初にメチルプレドニゾロンのパルス療法が実施され、その後、プレドニゾロン、シクロホスファミド、及びアルプラゾラムの投与を受けた。入院中、高血圧が発現し（値未入手）、プロプラノロール及びカプトプリルによる治療が実施された。2008 年 4 月 22 日、被験者は退院した。

2008 年 4 月 23 日、被験者の母親が、頭部傾斜を伴う不随意閉眼の突然の発現に気が付いた。意識喪失、痙攣発作、その他の不快感はなかった。疾患進行を懸念して、被験者は精査のため外来を受診し、ステロイド誘発性せん妄が発現していることが確認された。臨床検査では、ヘモグロビン（Hb）11.1 g/dL、ヘマトクリット（Hct）31.6%、WBC $3.24 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、リンパ球 11%であることが分かった。生化学検査値では、低比重リポ蛋白 309 IU/L、総蛋白 3.2 g/dL、アルブミン 1.9 g/dL が異常値であった。2008 年 4 月 24 日、被験者は再入院した。脳 MRI では病変は認められなかった。入院中、尿蛋白が 8.6 g/24 時間であり、これは、2008 年 3 月 24 日の尿蛋白 3.315 g/24 時間よりも増加していた。さらに、アルブミンが 2.3～2.8 g/dL、蛋白尿 3+、BUN 22～29 mg/dL であった。クレアチニンは正常であった。治療レ

ジメンにミコフェノール酸が追加された。2008年5月20日、シクロホスファミド¹注射が実施された。2008年5月21日、尿中総蛋白 3.622 g/24 時間、総蛋白 4.8 g/dL、アルブミン 2.8 g/dL、BUN 29 mg/dL、血清カルシウム 2.07 mmol/L であった。被験者の状態は安定しているとみなされた。2008年5月22日、被験者は退院し、ループス腎炎及びせん妄は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は継続した。治験責任医師は、ループス腎炎（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、SLE によるものである可能性が最も高いと述べた。また、治験責任医師は、せん妄（中等度）とベリムマブとは多分関連なく、併用薬のステロイドによるものである可能性が最も高いと述べた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎及びせん妄と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW009-009
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01133
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	急性胆管炎（急性胆管炎） 胆管拡張（総胆管拡張） 胆石症（胆石） アシネトバクター性菌血症〔敗血症（MDRAB）〕

26 歳のアジア人女性被験者（TW009-009）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 4 月 1 日から開始した。最終投与日は 2009 年 3 月 3 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、腹部癒着、下痢、びらん性十二指腸炎、胃出血、麻痺性イレウス、大腸穿孔、食道炎、膵炎、上部消化管出血、末梢性浮腫、胆管拡張、胆石症、胆嚢ポリープ、脂肪肝、口腔カンジダ症、咽頭炎、敗血症性ショック、尿路感染、肝臓血管腫、質性膀胱炎、水腎症、神経因性膀胱、急性腎不全、褥瘡性潰瘍、感覚鈍麻、虫垂切除、胆嚢切除、腸管癒着部剥離、腸切除、及び四肢静脈血栓症が含まれていた。合併症には、鉄欠乏性貧血及びサラセミアが含まれていた。併用薬には、ジピリダモール、ヒドロキシクロロキン、鉄、シメチジン、ワルファリン、アザチオプリン、及びプレドニゾロンが含まれていた。

ベリムマブの 2 回目投与から 2 日後の 2008 年 4 月 16 日に、悪心に伴う腹痛及び心窩部痛が発現した。重症度は変化していたが痛みが続くと訴えて、被験者は受診した。身体検査で背部へ放射状に広がる心窩部痛、及び右上腹部の圧痛が認められた。マーフィ徴候は認められなかった。また、腸音は正常であったがほんのわずかに認められた。タール便、便秘、発熱、悪寒、排尿困難、咳嗽はなかった。胸部 X 線画像では、右肺下葉の浸潤影が認められた。腎、尿管、及び膀胱の X 線画像では、イレウスが認められた。臨床検査データでは、重度のリパーゼ及びアミラーゼの上昇、白血球減少症、及び血小板減少症が認められた。病院職員が、被験者がショックを発現していることに気が付いた。同日、被験者は、急性膵炎疑い、ショック、及び SLE 再燃の精査のため入院した。入院後、脱水及び腹痛が認められた。水分補給のため生理食塩水が投与され、低血圧（値報告なし）に対してノルエピネフリンが投与された。さらに、メチルプレドニゾロン静注投与、イミペネム、アセトアミノフェン、カルシウム、マグネシウム、及びペチジンが開始された。血小板輸血も実施された。

同日の臨床検査結果は、リン酸カルシウム 1.15 mg/dL（正常範囲＜0.071～0.05 mg/dL）、乳酸 4.4 mmol/L（正常範囲：0.5～2.2 mmol/L）、カリウム 3.0 mg/dL（正常範囲：3.3～4.8 mg/dL）、アミラーゼ 2109 IU/L（正常範囲：28～100 IU/L）、リパーゼ 7680 IU/L（正常範囲：13～60 IU/L）、血中尿素窒素（BUN）24 mg/dL（正常範囲：6～20 mg/L）、尿酸（UA）6.7 mg/dL（正常範囲：2.6～5.7 mg/dL）、総コレステロール 118 mg/dL（正常範囲：130～200 mg/dL）、トリグリセリド 116 mg/dL（正常範囲：35～200 mg/dL）、総ビリルビン 3.9 mg/dL（正常範囲：0.4～1.0 mg/dL）、直接ビリルビン 1.5 mg/dL（正常範囲：0～0.2 mg/dL）、AST 305 IU/L（正常範囲：10～32 IU/L）、ALT 186 IU/L（正常範囲：3～31

IU/L)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 411 IU/L (正常範囲 : 135~214 IU/L)、WBC 3.31 GI/L (正常範囲 : 3.5~11.0 GI/L)、血小板数 111 GI/L (正常範囲 : 150~400 GI/L)、プロトロンビン時間 (PT) 20.5 秒 (正常範囲 : 9.9~11.6 秒、コントロール値 : 10.4 秒)、国際標準化比 (INR) 2.01、フィブリン D ダイマー 1194.21 ng/mL (正常範囲 : 0~500 ng/mL) であった。

2008 年 4 月 18 日の動脈血ガス分析では、代謝性アシドーシスが認められた。胸部 X 線画像では、急性呼吸窮迫症候群及び肺水腫が認められた。被験者は挿管され、人工呼吸器が設置された。エコーでは胸水が認められた。フロセミドによる治療が開始された。内視鏡で活動性胃潰瘍が認められ、経鼻十二指腸チューブが留置された。磁気共鳴胆道膵管造影で拡張した腸管ループ及び拡張した総胆管が認められた。低アルブミン血症に対してアルブミン、低カリウム血症に対してカリウムが投与された。膵臓鏡検査では、止血のために実施された手術の後に、50 cm の所に 1 ヶ所の活動性潰瘍、48 cm、53 cm、70 cm の所にそれぞれ毛細血管性出血が認められた。さらに、新鮮凍結血漿 3 単位の輸血が実施された。2008 年 4 月 23 日、治療により、また状態が改善したことにより、気管内チューブは除去された。

2008 年 4 月 24 日、内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (ERCP) が実施され、十二指腸内憩室、憩室及び総胆管間の瘻孔形成疑いが認められた。そのため、総胆管を通じての挿管は実施されなかった。ERCP による結石除去及び内視鏡的乳頭切開術の失敗により、結石除去のため外科的処置が推奨された。被験者は、腹痛を訴え続けており、ペチジン及びフェンタニルにて治療を受けていた。その直後、意識変容状態 (意識障害) にあることが分り、ナロキソン注が投与された。その後、意識が戻った。頭痛、悪心、及び嘔吐が発現した。収縮期気圧は、ドパミン投与にて維持されていた。血液培養では、多剤耐性アシネトバクター・バウマンニイ (MDRAB) の増殖が認められたため、2008 年 5 月 1 日、メロペネム及びスルバクタムによる治療が実施された。

2008 年 5 月 7 日、胆管内視鏡検査が実施され、総胆管の炎症が認められた。総胆管は、病理検査のため切除された。端側のルーワイ肝管-空腸吻合術が実施された。手術は成功した。術後、cegradine 静注投与及び新鮮凍結血漿が投与された。感染は管理され、血液培養の再検では細菌感染は陰性であった。2008 年 5 月 7 日、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は 23.8 秒 (正常範囲 : 23.9~74.7 秒) であった。

2008 年 5 月 12 日の臨床検査では、総ビリルビン 1.1 mg/dL (正常範囲 : 0.4~1.0 mg/dL)、WBC $7.86 \times 10^3/\mu\text{L}$ (正常範囲 : $3.5 \sim 11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$)、Hb 9.1 g/dL (正常範囲 : 12~16 g/dL) であった。手術 8 日後の 2008 年 5 月 15 日、臍部痛及び時々軽度創部痛以外は被験者の全身状態は安定していた。同日、被験者は退院した。経口鎮痛剤 (詳細不明) 及びワルファリンの服用は継続された。2008 年 5 月 22 日、創部は治癒し、抜糸された。

当初診断された急性膵炎は、新たな臨床検査データに基づき、破棄された。急性胆管炎、胆管拡張、胆石症、及びアシネトバクター菌血症と診断された。胆管拡張及び胆石症は

2008年5月7日までに回復したとみなされた。アシネトバクター菌血症は2008年5月13日までに回復したとみなされた。急性胆管炎は、2008年5月15日までに回復したとみなされた。

追加された臨床検査データは以下の通りであった：2008年5月26日、アミラーゼ 187 IU/L、血沈 15 mm/時（正常範囲：0～15 mm/時）。2008年6月23日、アミラーゼ 115 IU/L、血沈 12 mm/時。ベリムマブはこれらの事象のため中止された。次回投与は、2008年5月22日であった。治験責任医師は、急性胆管炎（重度）、胆管拡張（重度）、及びアシネトバクター菌血症（重度）とベリムマブとは多分関連なく、胆石症によるものである可能性が最も高いと述べた。胆石症（重度）とベリムマブとは多分関連なく、胆管感染によるものである可能性が最も高かった。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性胆管炎、胆管拡張、胆石症、及びアシネトバクター菌血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	TW010-006
SAE 報告番号	HGS1006-SL-01186
投与群	ベリムマブ、10.0 mg/kg
重篤な有害事象	発熱（発熱） 尿路感染（尿路感染） 大腸菌性敗血症（大腸菌性菌血症）

52歳の白人女性被験者（TW010-006）は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 10.0 mg/kg の投与を 2008 年 1 月 4 日から開始した。最終投与日は 2008 年 12 月 2 日で、合計 13 回の投与を受けた。病歴には、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、前庭障害、子宮頸管炎、上気道感染、脳梗塞、虚血性脳卒中、逆行性健忘、不安、炎症（生殖器、子宮、及び膣）、月経過多、及び閉経が含まれていた。合併症には、高血圧性心疾患、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、肝の良性新生物、子宮平滑筋腫、複雑部分発作、腎動脈狭窄症、腺筋症、及び高血圧が含まれていた。併用薬には、ニコランジル、ワルファリン、プロプラノロール、バルサルタン／ヒドロクロロチアジド、アムロジピン、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、バルプロ酸、プレドニゾン、及びアルジオキサ／アルミニウム／マグネシウムが含まれていた。

2008 年 5 月 5 日、悪寒、浮動性めまい、回転性めまい、及び両側性手指しびれ感を伴う断続的な高熱が発現し始めた。翌日には断続的な頭痛が発現し始めた。薬物（詳細不明）使用後、症状は悪化した。ベリムマブの 6 回目投与から 9 日後の 2008 年 5 月 8 日までに、断続的な悪寒、40.7℃まで上昇した発熱、浮動性めまい、及び全身倦怠は発現し続けていた。被験者は、救急医療室を受診し、入院した。入院時、尿検査で血尿、膿尿、及び細菌尿が認められた。当初、尿路感染症に対して、アセトアミノフェン、イセパマイシン、レボフロキサシン、及びピペラシリンによる治療が実施された。事前血液培養検査でグラム陰性桿菌が認められたため、ピペラシリンは中止され、フロモキシセフが開始された。アザチオプリンは、菌血症で入院した日に中止されていた。2008 年 5 月 10 日、血液培養で第一世代のセファロスポリンにやや感受性のある大腸菌（E.coli）が検出された。その時、セフメタゾールによる治療が開始された。発熱は消失し、悪寒は軽快した。

入院中の 2008 年 5 月 8 日、被験者は軽度の下腹部痛を訴えた。入院前に月経があり、入院中も続いていた。婦人科の受診にて、大きな粘液腫（6.7×4.8 cm）及び腺筋症が認められた。子宮摘出が勧められ、危険性について議論された。膣点状出血を止めるために methylergonovin による治療が実施された。また、症候性貧血（臨床検査値報告なし）に対して、輸血（総量：8 単位）が実施された。

2008 年 5 月 21 日、子宮全摘が実施された。2008 年 5 月 27 日、比較的安定した状態で、被験者は退院した。退院日に、アザチオプリン及びプレドニゾロンは再開された。

2008年5月27日までに、発熱、尿路感染、大腸菌性敗血症は回復したとみなされた。ベリムマブの投与は、これらの事象のため休止された。次回投与は、2008年6月19日であった。治験責任医師は、発熱（中等度）、尿路感染（重度）、及び大腸菌性敗血症（重度）とベリムマブとは多分関連ありと述べた。

治験依頼者の見解：

発熱、尿路感染、大腸菌性敗血症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。