BEL113750試験（二重盲検期）

BEL113750 試験

1. 治験の標題

GSK1550188.　A 52 week study of belimumab versus placebo in the treatment of subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) located in Northeast Asia – Double-Blind Endpoint Analysis.

2. 報告書番号

2014N216965_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（日本：15 医療機関、韓国：9 医療機関、中国：24 医療機関）

4. 公表文献

総括報告書作成時点でなし

5. 治験期間

治験開始日：2011 年 5 月 23 日
最後の被験者の 52 週時来院日：2015 年 6 月 24 日
最後の被験者の二重盲検期の最終評価日（16 週後のフォローアップ来院含む）：2015 年 9 月 15 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

7.1.　主要目的

北東アジアの全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対し、52 週間の二重盲検期に SLE の標準治療に加えて 10 mg/kg を投与した時の有効性［SLE responder index（SRI）を指標とする］及び安全性をプラセボと比較することを主要目的とした。また、中国の被験者では、オープンラベル期において長期投与時の安全性及び忍容性も評価することとした。

7.2.　副次目的

52 週間の二重盲検期に、10 mg/kg の治療効果について、その他の疾患活動性に関する指標、経口ステロイド減量、自己免疫反応、安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を用いてプラセボと比較し評価することを副次目的とした。また、中国の被験者では、オープンラベル期において長期投与時の有効性も評価することとした。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、北東アジア（日本、韓国、中国）の疾患活動性を有する成人の SLE 患者を対象に、ベリムマブ静脈内投与の有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。スクリーニング期（最大 5 週間）及び二重盲検下での治療期（52 週間）から構成され、中国ではその後に続くオープンラベル期も設定された（治験実施計画書 Amendment 4 にて追加規定）。日本及び韓国では、二重盲検期を完了し適格性を満たした被験者については、別途規定する BEL114333 試験のオープンラベル期に移行可能とした。

安定した SLE 標準治療を受けていて適格性を満たした SLE 患者を、2:1 の比で 10 mg/kg 群又はプラセボ群に無作為割付けした。無作為化する目標被験者数は少なくとも約 630 例（10 mg/kg 群に 420 例、プラセボ群に 210 例）と計画したが、治験実施中に二重盲検期の盲検下のデータに基づき被験者数の再設定をし、無作為化する目標被験者数は少なくとも約 702 例（10 mg/kg 群に 468 例、プラセボ群に 234 例）へ変更した。無作為化時には層別因子として、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（≤9 点 vs. ≥10 点）、補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び国を用いた。

二重盲検期では、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与し、52 週時に最終評価（最終投与から 4 週後）をした。中止例についても、中止から 1～4 週間後に最終評価を行った。スクリーニング期間中の安定した標準治療は継続することとし、標準治療薬の種類により規定した基準に従い変更可能とした。なお、試験を中止した被験者又はオープンラベル期に移行しない被験者については、最終投与から 8 週後及び 16 週後にフォローアップを行った。また、少なくとも最終投与 6 ヵ月後に免疫原性の評価（抗ベリムマブ抗体）を行うこととした。

二重盲検期で規定した全ての期（スクリーニング期、治療期、フォローアップ期）を完了した被験者を二重盲検期の完了例とした。二重盲検期の試験期間は、フォローアップ期まで含めて約 69 週間であり、オープンラベル期に移行する場合は 57 週間であった。中国では、本試験のオープンラベル期に移行し、ベリムマブが市販されるまで、又は依頼者により試験中止が決定される本試験で規定した全ての治療及び評価をした被験者を完了例とした。

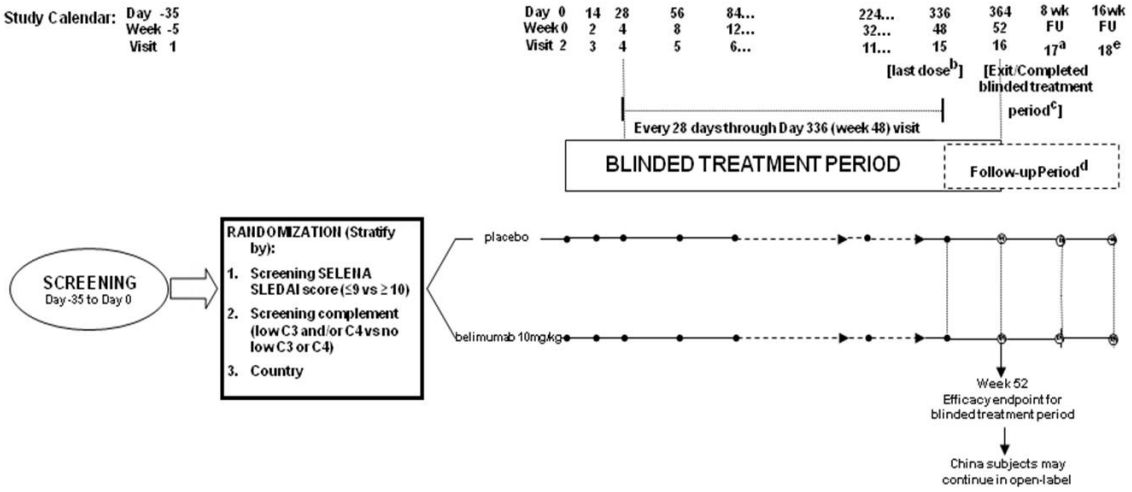


図 1　　試験デザイン

a. 中止した被験者又は BEL113750 試験及び BEL114333 試験のオープンラベル期に移行しない被験者については、少なくとも治験薬最終投与 6 ヵ月後に免疫原性の評価（抗ベリムマブ抗体）を行う。
b. オープンラベル期に移行しない場合の治験薬最終投与。
c. オープンラベル期に移行しない場合の二重盲検期の最終評価時。本試験のオープンラベル期に移行する場合は、オープンラベル期の Day 0（初回投与日）となる。
d. オープンラベル期に移行しない場合、フォローアップ期を規定する。
e. 中止した被験者又は本試験のオープンラベル期に移行しない被験者に対して実施する。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の組入れ対象は、18 歳以上で、米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断（11 項目のうち 4 項目以上に該当）された疾患活動性を有する患者（スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上）とした。また、自己抗体検査で 2 回の陽性判定（スクリーニング期で 2 回陽性、もしくは過去 1 回の陽性歴とスクリーニング期で 1 回陽性）を受けた患者とし、陽性判定基準は抗核抗体（ANA）力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上とした。また、初回投与の 30 日以上前から、次の SLE 治療を単独又は併用で安定的に受けていることとした：ステロイド（prednisone 換算で、併用では 0～40 mg/日、単独では 7.5～40 mg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制薬・免疫調整薬（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸、ミゾリビン、カルシニューリン阻害薬、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン、サリドマイド）。

主要な除外基準は、治験実施計画書の規定で使用が認められていない急性期治療を必要とする重症ループス腎症又は急性ループス腎炎を合併している患者（初回投与前 90 日以内）、新たな SLE 治療薬（ステロイドを除く）を投与された患者（60 日以内）、治療を要する CNS ループスを合併している患者（60 日以内）とした。その他にも、B 細胞標的治療（時期問わず）、アバタセプト（1 年以内）、シクロホスファミド静脈内投与（180 日以内）、抗腫瘍壊死因子（TNF）療法、抗インターロイキン（IL）-6 療法、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、高用量ステロイド（prednisone 100 mg/日超又は同等薬剤）、血漿交換療法を受けた患者（以上いずれも 90 日以内）、生ワクチン（30 日以

内）を接種した患者も除外とした。また、漢方薬及びハーブ療法については、SLE 治療を目的としない局所投与を受けている患者であれば本試験の対象とした（治験実施計画書 Amendment 2 で変更）。

10. 治療及び投与

二重盲検期の治療薬として、ベリムマブ（単回投与バイアルに充てんされた含有量 400 mg の凍結乾燥製剤）は注射用滅菌水を加えて溶解して 80 mg/mL とし、識別不能なプラセボを用意した。ベリムマブは 5 種類、プラセボは 3 種類のバッチ番号の治験薬を用いた。二重盲検期では SLE の標準治療に加えて、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 48 週時まで投与した（合計 14 回投与）。治験薬は 1 時間かけて静脈内投与することとした。

SLE 標準治療薬の併用規定

被験者は、少なくとも治験薬初回投与（Day 0）の 30 日前より以下の SLE 標準治療を変更せず、60 日前よりステロイド以外の新たな SLE 治療薬は追加しないこととした。

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

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

- ステロイド［全身投与の総投与量（投与理由を問わず、静脈内、皮内、筋肉内及び経口投与される全ステロイドの 1 日平均量）として］：24 週時までは増量可能だが、24 週時の来院までに増量幅をベースラインの 25%以内又は 5 mg/日以内（いずれか高い用量まで）に戻さなければならない（24 週時に規定内用量を満たさない被験者は Treatment failure とみなす）。24 週時以降は、SLE 治療目的でのベースラインの 25%超又は 5 mg/日超の増量（いずれか高い用量まで）をした被験者は Treatment failure とみなす（SLE 治療以外の目的ならば短期間での高用量投与は可）。44～52 週時は、ベースライン又は 44 週時の投与量（いずれか高い用量）を超える新たな増量はしない。なお、ステロイドの減量は SLE 治療における重要な目標の一つであるため、SLE 疾患活動性の改善が少なくとも 4 週間みられる被験者は、24 週時以降、治験責任（分担）医師の判断で 7.5 mg/日以下を目標に減量する。
- 抗マラリア薬：16 週時以降の投与開始又は増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）はしない。

- その他の免疫抑制薬・免疫調整薬：16 週時までは増量は可能。16 週時以降の増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）及び Day 0 以降の投与開始はしない。
- NSAID 及びアスピリン：44 週時以降の開始、7 日間以上の使用期間での新たな投与開始（アスピリンは 1000 mg/日を超える場合のみ）はしない。

併用禁止薬・併用禁止療法

治験期間中（オープンラベル期を含む）、以下の薬剤及び療法は禁止した。

- 他の治験薬（生物学的製剤又は非生物学的製剤）
- 他の治験（本試験の実施を妨げうる治験薬又は併用療法）への二重登録
- 抗 TNF 療法又は抗 IL-6 療法（アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ等）
- 他の生物学的薬剤［リツキシマブ、アバタセプト、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）等］
- 静注免疫グロブリン
- 静注シクロホスファミド
- 血漿交換療法、白血球除去療法

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

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

11. 評価基準

二重盲検期では、有効性、安全性、PK 及びバイオマーカーについて評価した。

有効性

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

＜主要評価項目＞

主要評価項目は、二重盲検期 52 週時の SRI のレスポンダー率とした（SRI レスポンダーの割合）。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。

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

主要評価項目を支持するために、主要評価項目の 3 つの構成要素それぞれに該当した被験者の割合を評価した。また、52 週間のレスポンスの推移を評価するため、SRI レスポンダー率及び各構成要素に該当した被験者の割合を各評価時点で評価した。

＜副次評価項目＞

二重盲検期（52 週間）において、以下の副次評価項目を設定した。

1. 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合
2. 52 週時の SRI7 レスポンダー率（SRI7：SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上として評価）
3. ステロイド 1 日平均量が 7.5 mg/日以下に減少、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数
4. 初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間

＜その他の有効性評価項目＞

二重盲検期（52 週間）において、以下のとおりその他の有効性評価項目を設定した。

疾患活動性：

1. 52 週時にみられた SRI レスポンスの持続期間
2. 52 週時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化
3. BILAG 臓器系スコアが改善した被験者の割合
4. BILAG 臓器系スコアが悪化した被験者の割合
5. SELENA SLEDAI 臓器系スコアが改善した被験者の割合
6. SELENA SLEDAI 臓器系スコアが悪化した被験者の割合
7. 52 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率

SLE flare：

1. 初回の SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間
2. 初回の SLE flare（BILAG 1A/2B*で定義）が発現するまでの時間
   *：BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上
3. 初回の SLE flare（BILAG 1A**で定義）が発現するまでの時間
   **：BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上

臓器特異的：

1. 腎炎 flare がみられた被験者の割合
2. 初回の腎炎 flare が発現するまでの時間
3. 尿蛋白のベースラインからの変化率（各評価時点）

ステロイド：

1. ステロイド 1 日投与量のベースラインからの変化率（各評価時点）

2. 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg 以下となった被験者の割合
3. ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 以下から 7.5 mg 超に増量した被験者の割合（各評価時点）
4. ステロイド 1 日平均量がベースライン 7.5 mg 超から 7.5 mg 以下に減量した被験者の割合（各評価時点）

安全性

安全性は、有害事象、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び免疫原性を評価した。

薬物動態

中国及び日本（中国では一部の医療機関）において、血清中ベリムマブ濃度を評価した。目標被験者数は約 100 例（二重盲検期の 10 mg/kg 群から約 70 例）とした。

バイオマーカー

以下のバイオマーカーを評価した。なお、B 細胞サブセットの評価は日本の医療機関のみとし、目標被験者数は約 60 例（二重盲検期の 10 mg/kg 群から約 40 例）とした。

- B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、メモリー、ナイーブ、活性化、形質細胞様細胞、SLE サブセット、形質細胞、短寿命形質細胞）のベースラインからの変化量及び変化率
- 血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgM）のベースラインからの変化率
- 自己抗体（抗 dsDNA 抗体、ANA）及び補体（C3、C4）のベースラインからの変化率

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

本試験の目標被験者数は、統計学的側面及び中国規制当局からの要求事項の両方を考慮し設定した。無作為化する目標被験者数は少なくとも約 630 例（10 mg/kg 群に 420 例、プラセボ群に 210 例）と計画したが、治験実施中に被験者数の再設定を行い、無作為化する目標被験者数は少なくとも約 702 例（10 mg/kg 群に 468 例、プラセボ群に 234 例）へ変更した。

当初の目標被験者数は、BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）の 52 週時の SRI レスポンダー率の結果から得られた群間差 14%（10 mg/kg 群 57.6%、プラセボ群 43.6%）に基づき設定した。この仮定に基づき、10 mg/kg 群及びプラセボ群を 2:1 の比で被験者を 630 例（10 mg/kg 群 420 例、プラセボ群 210 例）と設定し、Fisher の直接確率検定（有意水準 5%）を用いた場合、少なくとも 14%の治療効果（群間差）が検出力 93%で検出可能であった。しかし、本試験開始後に、BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）の結果が得られたことと、本試験で 420 例が組み入れられた時点でベースラインの SELENA SLEDAI スコアの中間データを盲検下でレビューした結果より、被験者数の再設定を行った。52 週時の SRI レスポンスの差の検出力は、シミュレーションにより評価した。BEL110751 試験及び

BEL110752 試験の併合解析をした結果、52 週時の SRI レスポンダー率の群間差は 12%（10 mg/kg 群 50.6%、プラセボ群 38.6%）であった。また、シミュレーションでは、本試験の中間レビューのデータが得られた下での被験者数 630 例とした時のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの分布の仮定、及び BEL110751 試験及び BEL110752 試験から推定されるベースラインの SELENA SLEDAI スコアと SRI レスポンダー率との関係を考慮した。このシミュレーションに基づくと、12%の治療効果（群間差）を検出するために、被験者数 630 例（10 mg/kg 群 420 例、プラセボ群 210 例）では検出力は 80%であり、702 例（10 mg/kg 群に 468 例、プラセボ群に 234 例）とすると検出力は 85%であった。

12.2. 計画された解析

二重盲検期の最終解析は、全ての治療期及びフォローアップ期（BEL113750 試験又は BEL114333 試験のオープンラベル期に移行しない被験者）のデータが固定された時点で、盲検性を解除し実施した。オープンラベル期の解析は分けて実施し、別途報告することとした。

12.3. 解析計画の重要な変更

中国の医療機関 086485 の全ての被験者は、当該施設における原資料及び疾患評価に問題があったため、Modified Intention-to-treat（MITT）集団から除外した。

また、データベースが固定され解析が完了した後に、Per Protocol 集団に関するエラーが見つかり、Per Protocol 集団に除外されるべき被験者が計 5 例含まれていることが判明した。当該 5 例の主要評価項目の結果は、1 例（10 mg/kg 群）は SRI レスポンダーであり、4 例（プラセボ群 1 例、10 mg/kg 群 3 例）はノンレスポンダーであった。しかし、少数例であり主要評価項目の結果より導かれる本試験の結論への影響がないことは明瞭であったため、データベース固定は解除せず Per Protocol 集団の解析から当該 5 例の除外も行わなかった。

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

12.4. 各解析対象集団とその定義

治験薬の投与を受けたかどうかにかかわらず、無作為化された全ての被験者を無作為化された被験者集団とした。

MITT 集団は、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団のうち、医療機関 086485 の被験者を除いた集団と定義した。MITT 集団を対象とした解析は、割り付けられた治療を受けたかどうかに関わらず無作為化された群に基づき行った。特記のない限り、全ての有効性の解析は MITT 集団を対象とした。

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

Completers 集団は、MITT 集団のうち 52 週間の二重盲検期を完了した集団と定義した。Completers 集団を対象として感度分析を行った。

As-treated 集団は、Safety 集団に含まれる被験者集団と同じとした。As-treated 集団を対象とした解析は、割付け群に関わらず全治療期間のうち 50%超の期間で実際に受けた治療に基づき行うこととした。安全性解析は Safety 集団を対象としたが、割り付けられた治療と異なる治療を受けた被験者が 5%を超えた場合は、As-treated 集団を対象とすることとした。

Per Protocol 集団は、MITT 集団のうち治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した被験者を除いた集団と定義した。主要評価項目において、Per Protocol 集団を対象として感度分析を行った。

Medications 集団は、MITT 集団のうち漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）をベースライン後に増量した被験者を除外した集団とした。主要評価項目において、Medications 集団を対象とした解析も行った。

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

12.5. 有効性の解析方法

有効性の評価項目については、事前に規定した順序に基づく階層的な評価を行うこととし、以下のとおり 3 つのファミリーに分けた。

1. 主要評価項目：52 週時の SRI レスポンダー率
2. 副次評価項目（疾患活動性の評価）：
    - 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合
    - 52 週時の SRI7 レスポンダー率（SRI7：SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上として評価）
3. 副次評価項目（疾患コントロールの評価）：
    - ステロイド 1 日平均量が 7.5 mg/日以下に減少、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数
    - 初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間

主要及び副次評価項目について 10 mg/kg 群とプラセボ群の有意差検定（有意水準 0.05）を行うにあたり、多重比較による第 1 種の過誤をコントロールするため、上記のファミリーの検定順序で統計学的な有意性を解釈することとした（次のファミリーでの解釈に進む前に、前のファミリーで p 値が 0.05 以下で有意であることが必要）。ファミリーの中の多重性については Hochberg 法で p 値を調整したうえで有意水準 0.05 で有意差が示された場合（すなわち、ファミリーの中の少なくとも 1 つの評価項目で調整済み p 値が 0.05 以下であれば）、統計的な有意性の解釈は次のファミリーに進む。Hochberg 法は p 値を大きい値から小さい値へ順番付けする。ファミリーあたり 2 つの検定がある場合、最大 p 値は有意水準 0.05 で評価される。最大 p 値が有意である場合は残りの p 値も有意であるとみなされ、最大 p 値が有意でない場合は残りの p 値は 2 倍に調整され有意水準 0.05 で評価する。有意性の確認を

容易にするため、全ての p 値を有意水準 0.05 で評価できるよう解析帳票では調整後の p 値で表示する。

なお、ベースライン値は、特記のない限り Day 0 の投与前値とした。

12.5.1. 主要評価項目

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

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

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

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

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

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

主要評価項目を支持する解析

主要評価項目を支持する解析として、52 週時の SRI レスポンダーを構成する 3 つの構成要素（SELENA SLEDAI、PGA、BILAG）それぞれについて、レスポンスを示した被験者の割合を算出した。主要評価項目の解析と同様に、同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデルにて 10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較した。共変量は、PGA の解析ではベースラインの PGA も、BILAG の解析ではベースラインの BILAG（1A/2B 以上 vs. 1B 以下）もモデルに含めた。各構成要素の 52 週時のレスポンスが得られた被験者数とその割合を投与群別に集計し、プラセボ群との群間差、並びにプラセボ群に対するオッズ比とその 95%信頼区間（CI）及びオッズ比の p 値を算出した。

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

主要評価項目の感度分析

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

サブグループ解析

52 週時の SRI レスポンダーについてサブグループ解析を実施した。解析したサブグループは、性別、国、ステロイドの使用、標準治療薬、SELENA SELEDAI スコア、抗 ds-DNA 抗体、補体（C3、C4）であった。独立変数として投与群、各サブグループ因子及び投与群とサブグループ因子の交互作用を含むロジスティック回帰モデルを用いて、10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較しオッズ比を求めた。

12.5.2. 副次評価項目

副次評価項目については、12.5.項に記載するとおり多重性を考慮して段階的に解析を行うこととし、Hochberg 法で調整した p 値を解析帳票に提示した。

52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合

52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合を算出した。主要評価項目の解析と同様に、同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデルにて 10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較した。

52 週時の SRI7 レスポンダー率（SRI7：SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上として評価）

SRI において、構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上とした場合を SRI7 とし、52 週時に SRI7 レスポンダーを示した被験者の割合を算出した。主要評価項目の解析と同様に、同じ独立変数を用いたロジスティック回帰モデルにて 10 mg/kg 群及びプラセボ群を比較した。

ステロイド 1 日平均量が 7.5 mg/日以下に減少、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数

ベースライン時のステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超であった被験者を対象として、ステロイド平均投与量が 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから 50%以上減少した日数を算出した。本解析では、順序共分散分析（rank ANCOVA）を用いて 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較した。同モデルでは独立変数として、投与群、ベースライン時のステロイド投与量、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、ベースライン時の補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs それ以外）及び国を用いた。

初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間

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

12.6. 安全性の解析方法

安全性は、有害事象、C-SSRS、臨床検査、バイタルサイン及び免疫原性により評価した。本報告書で述べる二重盲検期の安全性評価には、52 週時までのデータを含めた（中止した被験者又はオープンラベルへ移行しなかった被験者の 16 週間のフォローアップ期のデータも含む）。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.1 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（治験薬との合理的な関連性がある／ない）で判定した。有害事象の重症度は、Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき治験責任医師が 4 段階［軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］で判定し、Grade 3 及び 4 を重度の有害事象として集計した。同一被験者で複数回発現した有害事象は、最も重い重症度で 1 回のみカウントした。また、注目すべき有害事象として悪性新生物、注入後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷、死亡を評価した。

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

バイタルサインについてベースラインからの変化を要約した。

免疫原性検査において、結合抗体陽性となった被験者について要約した。

12.7. 薬物動態の解析方法

二重盲検期の血清中ベリムマブ濃度について要約統計量を算出した。本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度データは北東アジアの SLE 患者から得られたヒストリカルデータ

---

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

[Report HGS1006-POPPK, 2010]と比較することとした。また、モデルパラメータを用いて、血清中ベリムマブ濃度のシミュレーション解析を行うこととした。

12.8. バイオマーカー

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

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

本試験では 1116 例がスクリーニングされた。そのうち 707 例が無作為化され、705 例（プラセボ群 235 例、10 mg/kg 群 470 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。中国の 1 施設の被験者 28 例を除いた 677 例（プラセボ群 226 例、10 mg/kg 群 451 例）を MITT 集団とした。MITT 集団の被験者は北東アジア（中国、日本、韓国）から組み入れられており、国別の被験者の割合は両群間で均衡していた（表 1）。

表 1　国別の被験者の組入れ状況（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226 n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)
中国	171 (75.7)	346 (76.7)	517 (76.4)
日本	21 (9.3)	39 (8.6)	60 (8.9)
韓国	34 (15.0)	66 (14.6)	100 (14.8)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08

二重盲検期（52 週）の被験者の内訳を表 2 に示す。被験者の多く（80.1%）は二重盲検期を完了した。中止例は 10 mg/kg 群（17.5%）に比べてプラセボ群（24.8%）で多かった。両群ともに最も多かった中止理由は有害事象であった。

二重盲検期を完了した被験者の割合は、Safety 集団でも同様であった（プラセボ群 76.2%、10 mg/kg 群 82.6%、合計 80.4%）。

表 2　被験者の内訳（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226 n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)
完了（52 週まで）	170 (75.2)	372 (82.5)	542 (80.1)
中止（52 週まで）	56 (24.8)	79 (17.5)	135 (19.9)
有害事象	22 (9.7)	27 (6.0)	49 (7.2)
有効性欠如	11 (4.9)	7 (1.6)	18 (2.7)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.4)	5 (1.1)	6 (0.9)
治験実施計画書の中止基準に該当	6 (2.7)	1 (0.2)	7 (1.0)
追跡不能	3 (1.3)	8 (1.8)	11 (1.6)
治験責任医師による判断	4 (1.8)	12 (2.7)	16 (2.4)
被験者の希望	9 (4.0)	19 (4.2)	28 (4.1)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.04

13.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。無作為化された 707 例のうち治験薬の投与を受けなかった 2 例を除いた 705 例を Safety 集団とした。中国の 1 施設で原資料及び疾患評価に問題があったため、Safety 集団から当該施設の被験者 28 例を除いた 677 例を MITT 集団とした。安全性の解析は、実際に受けた治療に基づく As-treated 集団も事前に設定したが、割付けと異なる

治療を受けた被験者が少数であったため（5%未満）、As-treated 集団での解析は実施しなかった。

表 3　解析対象集団（二重盲検期）

	プラセボ群 n (%)	10 mg/kg 群 n (%)	合計 n (%)
無作為化	236	471	707
解析対象集団			
Safety 集団 [1]	235 (99.6)	470 (99.8)	705 (99.7)
MITT 集団 [1, 2]	226 (95.8)	451 (95.8)	677 (95.8)
Completers 集団 [1]	170 (72.0)	372 (79.0)	542 (76.7)
As-treated 集団 [1]	235 (99.6)	470 (99.8)	705 (99.7)
Per-protocol 集団 [1]	214 (90.7)	424 (90.0)	638 (90.2)
Medications 集団 [1, 3]	221 (93.6)	431 (91.5)	652 (92.2)
PK 集団 [1]	0	80 (17.0)	80 (11.3)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.02
1. 各群に割り付けられた被験者の割合とした。
2. MITT 集団は Safety 集団から中国の 1 施設の被験者 28 例を除いた集団。
3. Medications 集団は MITT 集団から漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）を服用している被験者（GSK による判定）を除いた集団。

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は全体的に両群間で均衡していた（表 4）。被験者のほとんどは女性（92.9%）であった。平均年齢は 32.1 歳で、1 例（0.1%）が 65 歳以上であった。人種は、東アジア人の割合が 88.3%と高く、日本人が 9.5%、東南アジア人が 1.0%、中央／南アジア人が 0.9%、アジア人の mixed race が 0.3%であった。

表 4　人口統計学的特性（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
実施国, n (%)			
中国	171 (75.7)	346 (76.7)	517 (76.4)
日本	21 (9.3)	39 (8.6)	60 (8.9)
韓国	34 (15.0)	66 (14.6)	100 (14.8)
性別, n (%)			
女性	210 (92.9)	419 (92.9)	629 (92.9)
男性	16 (7.1)	32 (7.1)	48 (7.1)
年齢（歳）			
平均値（SD）	31.7 (9.18)	32.3 (9.65)	32.1 (9.50)
Age Group (years), n (%)			
45 歳以下	207 (91.6)	407 (90.2)	614 (90.7)
45 歳超～65 歳未満	19 (8.4)	43 (9.5)	62 (9.2)
65 歳以上	0	1 (0.2)	1 (0.1)
65 歳以上～75 歳未満	0	1 (0.2)	1 (0.1)
75 歳以上	0	0	0
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
ヒスパニック／ラテン民族以外	225 (99.6)	450 (99.8)	675 (99.7)

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
人種, n (%)			
アジア人			
中央／南アジア人	2 (0.9)	4 (0.9)	6 (0.9)
東アジア人	195 (86.3)	403 (89.4)	598 (88.3)
日本人	24 (10.6)	40 (8.9)	64 (9.5)
東南アジア人	4 (1.8)	3 (0.7)	7 (1.0)
アジア人の Mixed Race	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
BMI (kg/m^2), n	225	451	676
平均値（SD）	22.287 (4.0387)	22.261 (3.4161)	22.270 (3.6322)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08, Table 1.12

被験者のベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表わしており、全体的に両群間で均衡していた（表 5）。被験者のベースラインの疾患活動性は参加国間で同様であった。

表 5　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
SLE 罹病期間（年）[1], n	226	451	677
平均値（SD）	5.97 (5.191)	6.07 (5.038)	6.04 (5.086)
BILAG[2], n (%)			
1A 以上及び／又は 2B 以上	108 (47.8)	204 (45.2)	312 (46.1)
1A 以上	24 (10.6)	40 (8.9)	64 (9.5)
1B 以上	174 (77.0)	361 (80.0)	535 (79.0)
0A かつ 0B	46 (20.4)	79 (17.5)	125 (18.5)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)			
9 点以下	102 (45.1)	218 (48.3)	320 (47.3)
10 点以上	124 (54.9)	233 (51.7)	357 (52.7)
SELENA SLEDAI スコア, n	226	451	677
平均値（SD）	10.2 (4.11)	9.8 (3.83)	9.9 (3.93)
SLE flare[2], n (%)			
1 回以上の SLE flare	28 (12.4)	53 (11.8)	81 (12.0)
1 回以上の重度の SLE flare	10 (4.4)	15 (3.3)	25 (3.7)
PGA スコア, n (%)			
0～1 点	8 (3.5)	26 (5.8)	34 (5.0)
1 点超～2.5 点	209 (92.5)	413 (91.6)	622 (91.9)
2.5 点超	8 (3.5)	11 (2.4)	19 (2.8)
欠測値	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
SLICC 障害指数, n	226	451	677
平均値（SD）	0.3 (0.61)	0.2 (0.55)	0.2 (0.57)
中央値（Min, Max）	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 4)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.14
1. SLE 罹患期間＝（投与開始日-SLE と診断された日+1）/365.25
2. 被験者は 1 つ以上のカテゴリーに含まれている。

SELENA SLEDAI でベースライン時にみられた臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは免疫系（90.4%）、粘膜皮膚症状（81.7%）であった。

BILAG でベースライン時に中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系は両群間で同様であり、多かったのは粘膜皮膚症状、筋骨格系及び腎症であった。

ACR の SLE 分類基準でベースラインに 50%以上の被験者でみられたものは、ANA 陽性（99.9%）、免疫異常（94.2%）、抗 DNA 抗体（86.7%）、頬部紅斑（69.9%）、関節炎（66.9%）、腎障害（57.2%）及び持続性蛋白尿（55.8%）であった。

ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 6 に示す。ANA 陽性（力価 0.8 以上）及び／又は抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）であった被験者は 99.9%であった。補体（C3、C4）が基準値より低値であった被験者は、それぞれ 71.9%及び 30.6%であった。

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

	プラセボ群 N=235	10 mg/kg 群 N=470	合計 N=705
抗 dsDNA 抗体, n	235	470	705
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	186 (79.1)	385 (81.9)	571 (81.0)
平均値（SD）, IU/mL	385.4 (612.63)	514.6 (1527.57)	472.5 (1302.89)
ANA, n	235	470	705
陽性（力価 0.8 以上）, n (%)	234 (99.6)	470 (100.0)	704 (99.9)
平均値（SD）,倍	14.112 (5.9339)	13.936 (6.0446)	13.994 (6.0044)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性 [1], n	235	470	705
陽性, n (%)	234 (99.6)	470 (100.0)	704 (99.9)
aCL 抗体 [2], n	192	383	575
陽性, n (%)	27 (14.1)	54 (14.1)	81 (14.1)
IgG 抗体, n	235	470	705
平均値（SD）, g/L	14.227 (4.6988)	14.295 (5.2232)	14.273 (5.0512)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	11 (4.7)	22 (4.7)	33 (4.7)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	81 (34.5)	157 (33.4)	238 (33.8)
IgA 抗体, n	235	470	705
平均値（SD）, g/L	2.944 (1.3301)	2.788 (1.1854)	2.840 (1.2368)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	1 (0.4)	7 (1.5)	8 (1.1)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	21 (8.9)	31 (6.6)	52 (7.4)
IgM 抗体, n	235	470	705
平均値（SD）, g/L	0.968 (0.6088)	0.911 (0.5715)	0.930 (0.5844)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	44 (18.7)	111 (23.6)	155 (22.0)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	4 (1.7)	7 (1.5)	11 (1.6)
補体（C3）, n	235	470	705
平均値（SD）, mg/dL	78.5 (25.49)	77.8 (23.92)	78.0 (24.44)
低値（90 mg/dL 未満）, n (%)	163 (69.4)	344 (73.2)	507 (71.9)
補体（C4）, n	235	470	705
平均値（SD）, mg/dL	14.7 (9.94)	14.5 (8.05)	14.6 (8.72)
低値（10 mg/dL 未満）, n (%)	77 (32.8)	139 (29.6)	216 (30.6)
BLyS, n	232	469	701
平均値（SD）, ng/mL	1.076 (0.8388)	1.157 (1.1843)	1.130 (1.0823)
<LOQ (0.061 ng/mL), n (%)	0	0	0
≥LOQ, n (%)	232 (100.0)	469 (100.0)	701 (100.0)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.18, Table 1.19, Table 1.21

LLN：基準値下限、ULN：基準値上限、LOQ：定量限界値

1. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び／又は ANA 力価 0.8 以上。

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

13.4. 前治療及び併用療法

SLE 標準治療薬のベースライン時の使用状況は、両群間で同様であった（表 7）。ステロイド投与量（中央値）は 12.50 mg/日であり、ステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超（prednisone として換算）であった被験者の割合は 79.2%であった。

Safety 集団における SLE 標準治療薬のベースライン時の使用状況も、両群間で同様であった。

表 7　SLE 標準治療薬のベースライン時の使用状況（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
ステロイド平均投与量[1],n (%)			
0 mg/日	3 (1.3)	8 (1.8)	11 (1.6)
0 超～7.5 mg/日以下	39 (17.3)	91 (20.2)	130 (19.2)
7.5 mg/日超	184 (81.4)	352 (78.0)	536 (79.2)
ステロイド平均投与量(mg/日)[1], n	226	451	677
平均値（SD）	17.15 (10.816)	16.03 (10.656)	16.41 (10.715)
中央値 (25 点, 75 点)	15.00 (10.00, 25.00)	12.50 (10.00, 20.00)	12.50 (10.00, 20.00)
使用中であった被験者の割合, n			
ステロイド	223 (98.7)	443 (98.2)	666 (98.4)
抗マラリア薬	157 (69.5)	320 (71.0)	477 (70.5)
免疫抑制剤	146 (64.6)	292 (64.7)	438 (64.7)
漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）	31 (13.7)	59 (13.1)	90 (13.3)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.23
1. ステロイド量は prednisone として換算。

13.5. 治療の遵守状況

二重盲検期（52 週）に治験薬を連続して 3 回投与しなかった被験者は、非遵守例として試験を中止することとしていたが、非遵守例はいなかった。

14. 有効性の結果

14.1. 主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）

52 週時の SRI レスポンダー率を表 8 に示す。52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群（40.1%）と比べて 10 mg/kg 群（53.8%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。

表 8　52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SRI レスポンダー, n/n (%)	87/217 (40.1)	240/446 (53.8)
プラセボ群との差, %	-	13.72
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	1.99 (1.40, 2.82)
p 値[1]	-	0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.01
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.2. 主要評価項目に関連する解析

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 9 に示す。SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が統計学的に有意に高かった（p<0.0001）。ベースラインから PGA が悪化していない被験者（スコアの増加が 0.3 点未満）の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の被験者の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0149）。同様に、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の被験者の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0007）。

表 9　52 週時の SRI レスポンダーの構成要素（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	91/217 (41.9)	249/446 (55.8)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	2.01 (1.42, 2.86)
p 値 [1]	-	<0.0001
PGA の悪化なし	149/217 (68.7)	345/446 (77.4)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.57 (1.09, 2.27)
p 値 [2]	-	0.0149
BILAG で 1A/2B の悪化なし [3]	148/217 (68.2)	358/446 (80.3)
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[4]	-	1.91 (1.32, 2.77)
p 値 [4]	-	0.0007

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.03

1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。
2. 脚注 1 のモデルの共変量にベースラインの PGA を加えた。
3. ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。
4. 脚注 1 のモデルの共変量にベースラインの BILAG（カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）を加えた。

SRI ノンレスポンダーの内訳

52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 10 に示す。SRI レスポンスが得られなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止」、「Treatment failure」であった。

表 10　52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226 n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n (%)
n	217	446
SRI レスポンダー, n (%)	87 (40.1)	240 (53.8)
SRI ノンレスポンダー, n (%)	130 (59.9)	206 (46.2)
試験中止（Treatment failure による試験中止を除く）[1]	30 (13.8)	58 (13.0)
Treatment failure[2]	31 (14.3)	23 (5.2)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [3]	65 (30.0)	116 (26.0)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [3]	4 (1.8)	9 (2.0)
PGA の悪化あり [3]	2 (0.9)	5 (1.1)
BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	2 (0.9)	3 (0.7)
PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.04

1. 早期に試験中止し 52 週時のウインドウ内データ（Day 364 ± 28 days）もない被験者
2. 併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者
3. 試験中止した被験者、及び併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者は含まない。
4. BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析を表 11 に示す。事前に計画したすべての感度分析の結果は主要解析の結果と整合しており、10 mg/kg 群のレスポンダー率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（共変量で未調整の解析 p=0.0010、調整済みの LOCF 解析 p<0.0001、完了例を対象とした解析 p=0.0008、Per-protocol 解析 p=0.0001、Medications 集団を対象とした解析 p=0.0006）。

表 11　52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SRI レスポンダー（共変量で未調整の解析）,（MITT 集団）, n/n (%)	87/217 (40.1)	240/446 (53.8)
プラセボ群との差（%）	-	13.72
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	1.74 (1.25, 2.42)
p 値 [1]	-	0.0010
SRI レスポンダー（LOCF 解析、調整済み）,（MITT 集団）, n/n (%)	97/217 (44.7)	267/446 (59.9)
プラセボ群との差（%）	-	15.17
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	2.20 (1.54, 3.15)
p 値 [2]	-	<0.0001
SRI レスポンダー（完了例を対象とした解析、調整済み）, n/n (%)	86/161 (53.4)	238/367 (64.9)
プラセボ群との差（%）	-	11.43
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	2.09 (1.36, 3.22)
p 値 [2]	-	0.0008
SRI レスポンダー（Per-protocol 解析、調整済み）, n/n (%)	84/208 (40.4)	229/420 (54.5)
プラセボ群との差（%）	-	14.14
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	2.01 (1.40, 2.88)
p 値 [2]	-	0.0001
SRI レスポンダー（Medications 集団を対象とした解析、調整済み）, n/n (%)	86/212 (40.6)	226/426 (53.1)
プラセボ群との差（%）	-	12.49
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.87 (1.31, 2.67)
p 値 [2]	-	0.0006

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.05, Table 2.06, Table 2.07, Table 2.56
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量による調整は行っていない。
2. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

52 週間における SRI レスポンスの推移

52 週間における SRI レスポンスの推移を図 2 に示す。プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群のレスポンダー率は 12 週時（p=0.0068）より統計学的に有意に高くなり、52 週時（p=0.0001）まで一貫した効果の持続が示された。

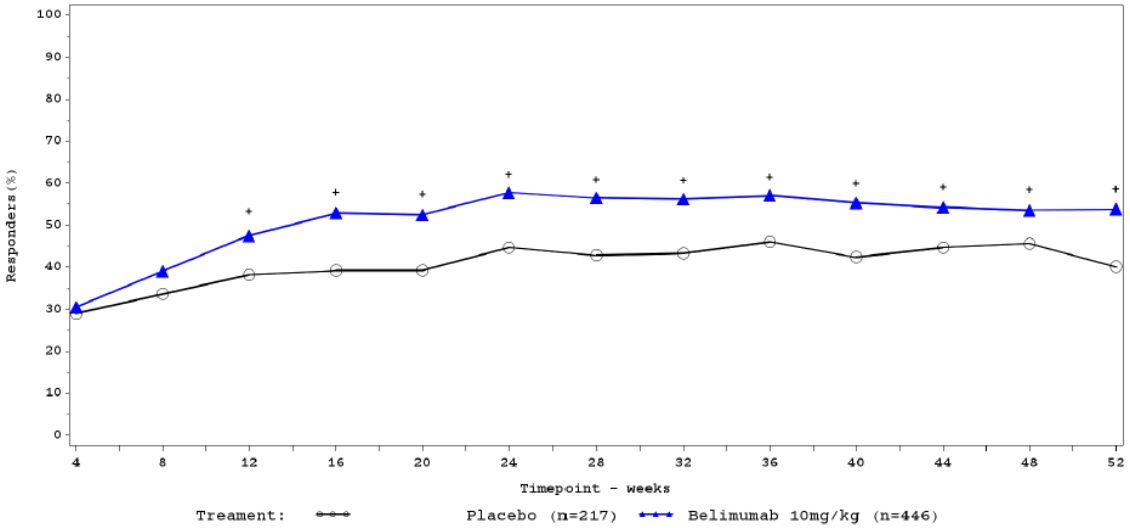


図 2　52 週間における SRI レスポンスの推移（MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.07
+: p 値<0.05
注：10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析の p 値。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.3. 副次評価項目

14.3.1. 52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合

52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合を表 12 に示す。なお、本解析と SRI レスポンダーの構成要素（14.2.項）の解析は対象集団が若干異なる。ベースラインの PGA スコアの欠測により 2 例の被験者（各群 1 例）が主要評価項目及び SRI レスポンダーの構成要素の解析から除外されているが、本解析には含まれている。SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（42.2%）と比べて 10 mg/kg 群（55.7%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 2.00、95%信頼区間：1.41～2.83、p=0.0001）。

表 12　52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n/n (%)	92/218 (42.2)	249/447 (55.7)
プラセボ群との差, %	-	13.50
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	2.00 (1.41, 2.83)
p 値 [1]	-	0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.14
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.3.2. 52 週時の SRI7 レスポンダー率

52 週時の SRI7 レスポンダー率を表 13 に、SRI7 レスポンダー率の推移を図 3 に示す。52 週時の SRI7 レスポンダー率は、プラセボ群（23.5%）と比べて 10 mg/kg 群（32.4%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95% 信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。この結果は主要評価項目の結果と整合していた。

表 13　52 週時の SRI7 レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
SRI7 レスポンダー, n/n (%)[1]	43/183 (23.5)	119/367 (32.4)
プラセボ群との差, %	-	8.93
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.76 (1.13, 2.74)
p 値 [2]	-	0.0116

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.15
1. SRI7 レスポンダーは、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 7 点以上改善、PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）かつ BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者と定義した。
2. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

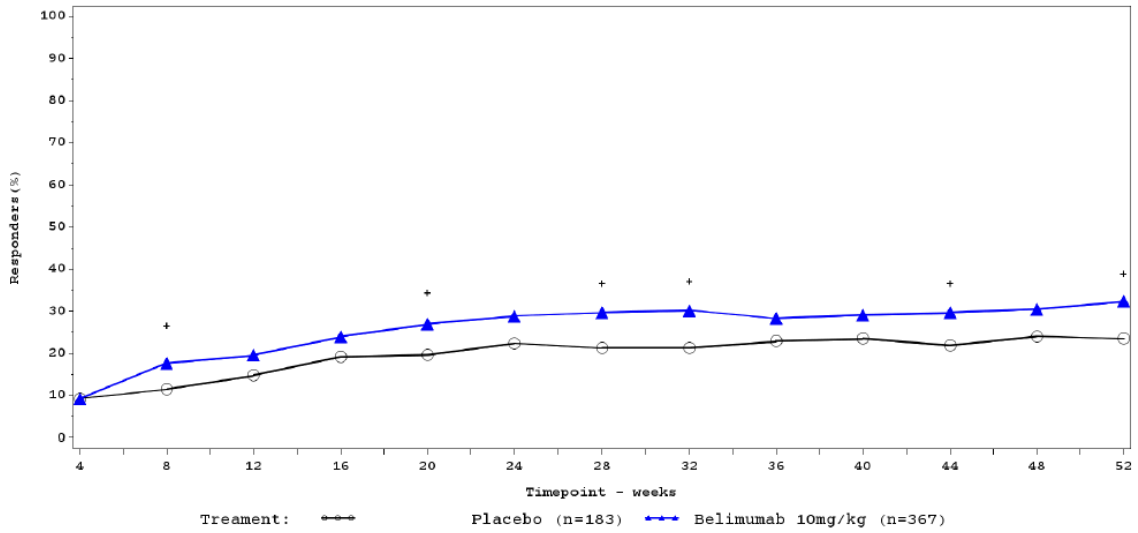


図 3　SRI7 レスポンダー率の推移（MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.13
+: p 値<0.05
注：10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、国、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

14.3.3. 52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数

52 週間のうち、ステロイドの投与量が 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから 50% 以下に減量した日数を表 14 に示す。ベースラインにステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者は、合計 536 例（プラセボ群 184 例、10 mg/kg 群 352 例）であった。これらの被験者が、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量し

た日数の範囲は各群で同様であった。しかし、プラセボ群より 10 mg/kg 群の方がより長い日数減量できた被験者が多かった［減量した日数の中央値（25%点、75%点）：プラセボ群 0.0 日（0.0 日、172.0 日）、10 mg/kg 群 0.0 日（0.0 日、213.5 日）］。減量した日数が 0 日の被験者が、各群で約 60%を占めていた（図 4）。

表 14　52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数（MITT 集団、ベースラインに 7.5 mg/日超の被験者）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451
n	184	352
中央値	0.0	0.0
範囲	0, 365	0, 364
25%点, 75%点	0.0, 172.0	0.0, 213.5
p 値 [1]	-	0.0288

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.20
1. 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較した Rank ANCOVA モデル。共変量に投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

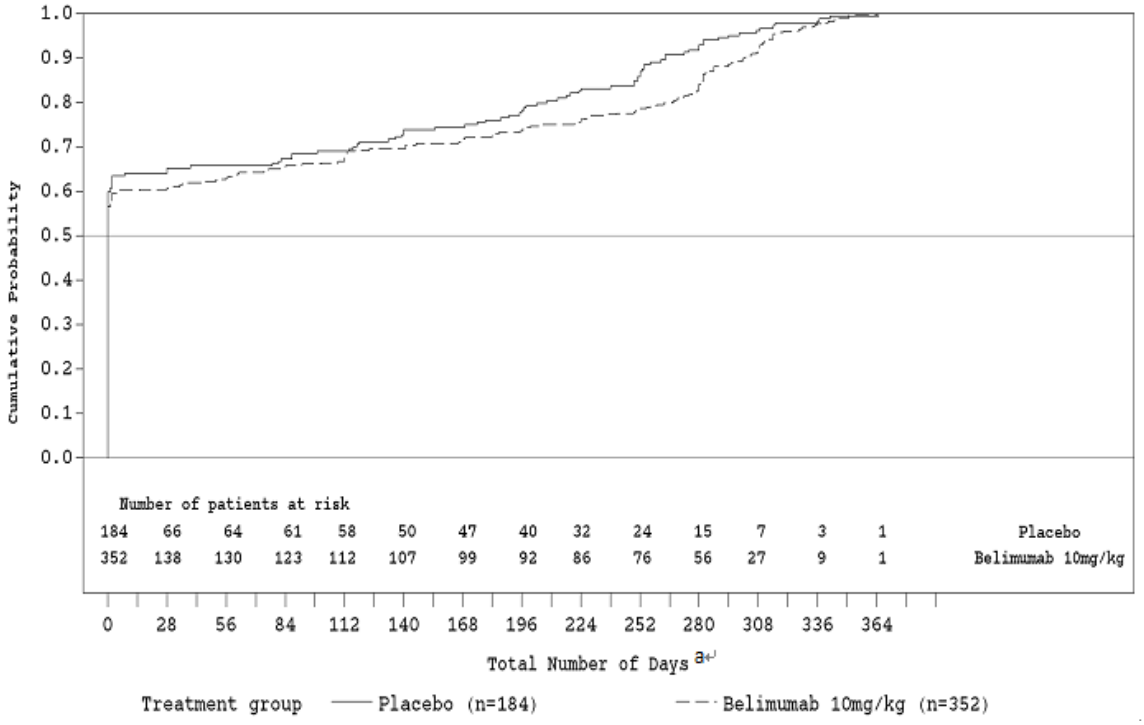


図 4　52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数（MITT 集団、ベースラインに 7.5 mg/日超の被験者）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.17
a. 52 週間のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数の合計

14.3.4. 初回の重度 SFI flare

初回の重度 SFI flare までの時間を図 5 に示す。重度の SFI flare を発現した被験者の割合は、プラセボ群（22.1%）と比べて 10 mg/kg 群（12.0%）の方が少なかった。プラセボ群に

対する 10 mg/kg 群の重度 SFI flare のハザードは、50%の低下を示した（52 週時のハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。重度の SLE flare を発現した被験者を対象とした初回の重度 SFI flare 発現までの時間（中央値）は、プラセボ群（113.0 日）と比べて 10 mg/kg 群（85.5 日）の方が早かった。

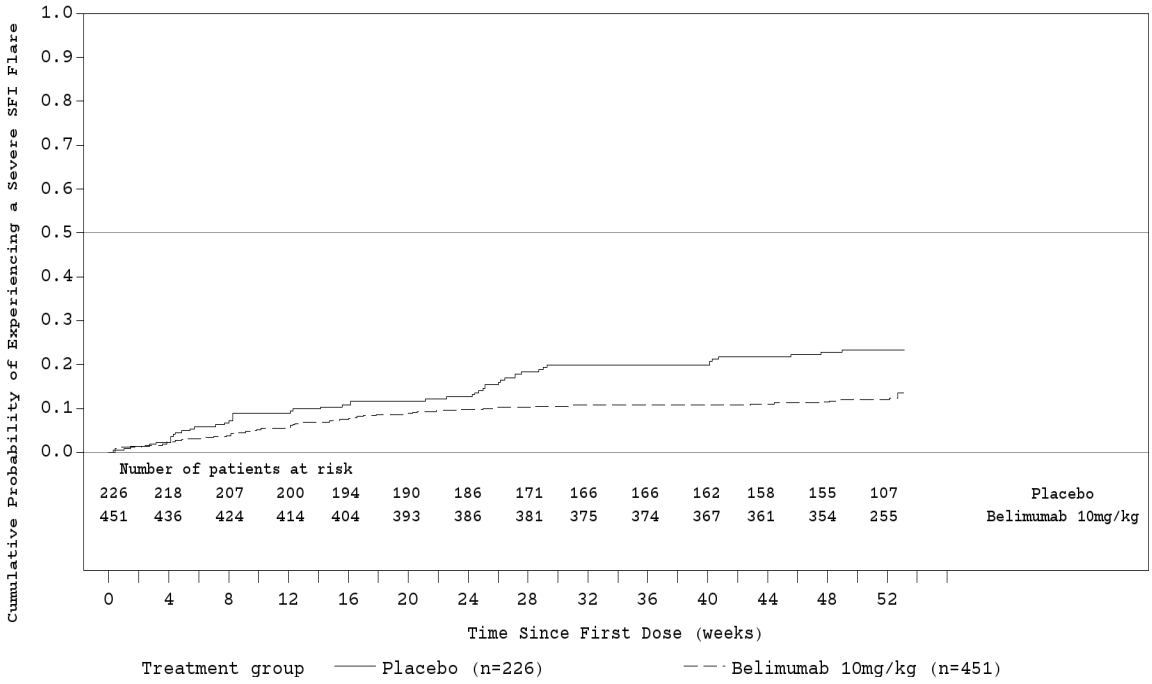


図 5　　初回の重度 SFI flare までの時間（52 週時まで）（MITT 集団）

Data source: BEL113750 CSR Figure 2.18

14.4. サブグループ解析

サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 15 に示す。全般的に、各サブグループの SRI レスポンダー率は全体集団での結果と整合していた。

表 15　サブグループ別の 52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

52 週時の SRI レスポンダー率	プラセボ群 N=226 n/n (%)	10 mg/kg 群 N=451 n/n (%)
MITT 集団全体	87/217 (40.1)	240/446 (53.8)
性別		
男性	5/14 (35.7)	19/32 (59.4)
女性	82/203 (40.4)	221/414 (53.4)
実施国		
中国	74/163 (45.4)	187/341 (54.8)
日本	5/20 (25.0)	18/39 (46.2)
韓国	8/34 (23.5)	35/66 (53.0)
日本及び韓国	13/54 (24.1)	53/105 (50.5)
ベースラインのステロイド投与量		
0 mg/日	0/3	6/8 (75.0)
0 mg/日超～7.5 mg/日以下	9/39 (23.1)	36/91 (39.6)
7.5 mg/日超	78/175 (44.6)	198/347 (57.1)
ベースラインの SLE 治療薬 [1]		
なし	45/127 (35.4)	129/246 (52.4)
あり	42/90 (46.7)	111/200 (55.5)
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア		
9 点以下	29/94 (30.9)	76/213 (35.7)
10 点以上	58/123 (47.2)	164/233 (70.4)
ベースラインの補体 C3 又は C42		
C3 及び／又は C4 の低値なし	31/61 (50.8)	63/115 (54.8)
C3 及び／又は C4 低値	56/156 (35.9)	177/331 (53.5)

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.01, Table 2.57, Table 2.58, Table 2.60, Table 2.61, Table 2.62, Table 2.63
1. ベースラインにステロイド、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤を使用していた被験者を、SLE 治療薬ありのサブグループに含めた。その他の被験者を SLE 治療薬なしとした。
2. C3 低値：0.9 g/L 未満、C4 低値：0.1 g/L 未満

治療とサブグループの統計学的に有意な交互作用（有意水準 0.10）が示されたのは、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別のサブグループ（交互作用 p=0.0302）のみであった。SRI レスポンダー率（プラセボ群及び 10 mg/kg 群）は、全体集団（40.1%及び 53.8%）と比べてベースラインに SELENA SLEDAI スコア 9 点以下のサブグループ（30.9%及び 35.7%）では低く、10 点以上のサブグループ（47.2%及び 70.4%）では高かった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上のサブグループでは、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された（p<0.0001）。このように、疾患活動性の高い被験者ではベリムマブの効果がより頑健であることが示唆された。

この他のサブグループでは統計学的に有意な治療との交互作用は認められなかった。しかし、ベースラインの高い疾患活動性に関連した一部のサブグループ（ベースラインのステロイド 7.5 mg/日超、ベースラインの C3 及び／又は C4 低値）では、プラセボ群と比べて 10 mg/kg 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された。

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

二重盲検期（52 週）における治験薬への曝露期間は両群間で同様であった（表 16）。曝露期間（中央値）は、プラセボ群 364.0 日（範囲 28～371 日）及び 10 mg/kg 群 364.0 日（範囲 28～372 日）であった。投与回数は、11～14 回（82.6%）の被験者が多かった。

Safety 集団の二重盲検期における治験薬の曝露期間も両群間で同様であった。

表 16　曝露状況（二重盲検期）（MITT 集団）

	プラセボ群 N=226	10 mg/kg 群 N=451	合計 N=677
曝露期間（日）[1], n	226	451	677
平均値（SD）	316.3 (94.58)	330.1 (85.53)	325.5 (88.82)
中央値	364.0	364.0	364.0
（範囲）	(28, 371)	(28, 372)	(28, 372)
投与回数（回）[1], n	226	451	677
平均値（SD）	12.0 (3.42)	12.5 (3.13)	12.4 (3.24)
中央値	14.0	14.0	14.0
（範囲）	(1, 14)	(1, 14)	(1, 14)
投与回数, n (%)			
1～5 回	22 (9.7)	33 (7.3)	55 (8.1)
6～10 回	29 (12.8)	34 (7.5)	63 (9.3)
11～14 回	175 (77.4)	384 (85.1)	559 (82.6)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.28

1. 曝露期間=最終投与日－初回投与日+28。投与終了日は曝露期間の計算のみに使用した。初回投与日及び最終投与日は注入の失敗があったかどうかにかかわらず使用した。

15.2. 有害事象

15.2.1. 有害事象の概略

有害事象の概略を表 17 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1、すべての有害事象を付録表 2 に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

本試験の二重盲検期（52 週）に有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群 75.7%、10 mg/kg 群 74.9%であった。

表 17　有害事象の概略（二重盲検期）（Safety 集団）

	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	178 (75.7)	352 (74.9)
治験薬との因果関係がある有害事象	55 (23.4)	136 (28.9)
重篤な有害事象	43 (18.3)	58 (12.3)
重度の有害事象	25 (10.6)	39 (8.3)
重篤及び／又は重度の有害事象	47 (20.0)	64 (13.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	22 (9.4)	29 (6.2)
死亡	1 (0.4)	0

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.02
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.2.2.　有害事象

SOC

二重盲検期（52 週）にみられた有害事象の SOC を表 18 に示す。発現割合が全被験者で 20%を超えていた SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 50.6%、10 mg/kg 群 51.1%、以下同順）、「胃腸障害」（21.7%、21.7%）であった。10 mg/kg 群でみられた有害事象の発現割合は、すべての SOC においてプラセボ群と同程度又は低かった。発現割合に 5%以上の差がみられた SOC は神経系障害（15.7%、10.6%）であった。

表 18　有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	178 (75.7)	352 (74.9)
感染症および寄生虫症	119 (50.6)	240 (51.1)
胃腸障害	51 (21.7)	102 (21.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (13.6)	64 (13.6)
皮膚および皮下組織障害	33 (14.0)	61 (13.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (15.3)	54 (11.5)
神経系障害	37 (15.7)	50 (10.6)
筋骨格系および結合組織障害	29 (12.3)	47 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	16 (6.8)	42 (8.9)
臨床検査	20 (8.5)	34 (7.2)
代謝および栄養障害	15 (6.4)	30 (6.4)
腎および尿路障害	16 (6.8)	24 (5.1)
眼障害	13 (5.5)	21 (4.5)
生殖系および乳房障害	14 (6.0)	19 (4.0)
心臓障害	8 (3.4)	20 (4.3)
血管障害	11 (4.7)	16 (3.4)
血液およびリンパ系障害	16 (6.8)	9 (1.9)
精神障害	7 (3.0)	15 (3.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (2.1)	11 (2.3)
肝胆道系障害	5 (2.1)	10 (2.1)
免疫系障害	4 (1.7)	8 (1.7)
耳および迷路障害	1 (0.4)	9 (1.9)
内分泌障害	0	3 (0.6)

SOC	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)
社会環境	1 (0.4)	0

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.03
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.2.3. 比較的よくみられた有害事象

二重盲検期（52 週）に比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で 3%以上）を表 19 に示す。プラセボ群と比較して 1%以上高かった有害事象（PT）は、帯状疱疹（プラセボ群 5.1%、10 mg/kg 群 6.2%、以下同順）、細菌性尿路感染（0.9%、4.3%）、悪心（1.7%、3.6%）であった。発現割合がプラセボ群で高くかつ 10 mg/kg 群と比較して 1%以上高かった有害事象は、上気道感染（16.6%、13.8%）、発熱（8.9%、6.4%）、頭痛（6.8%、4.9%）、細菌性上気道感染（5.5%、3.4%）、低カリウム血症（3.4% 、2.3%）、口腔咽頭痛（4.3%、1.5%）、ループス腎炎（3.0%、1.5%）であった。発現割合が高かった有害事象において、両群間で臨床的に問題となる差異はなかった。

表 19 よくみられた有害事象（いずれかの群で 3%以上）（二重盲検期）（Safety 集団）

PT[1]	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	178 (75.7)	352 (74.9)
上気道感染	39 (16.6)	65 (13.8)
鼻咽頭炎	26 (11.1)	56 (11.9)
発熱	21 (8.9)	30 (6.4)
ウイルス性上気道感染	15 (6.4)	34 (7.2)
咳嗽	16 (6.8)	30 (6.4)
下痢	14 (6.0)	28 (6.0)
帯状疱疹	12 (5.1)	29 (6.2)
頭痛	16 (6.8)	23 (4.9)
尿路感染	11 (4.7)	21 (4.5)
細菌性上気道感染	13 (5.5)	16 (3.4)
腹痛	8 (3.4)	17 (3.6)
細菌性尿路感染	2 (0.9)	20 (4.3)
上腹部痛	6 (2.6)	15 (3.2)
浮動性めまい	7 (3.0)	14 (3.0)
悪心	4 (1.7)	17 (3.6)
低カリウム血症	8 (3.4)	11 (2.3)
口腔咽頭痛	10 (4.3)	7 (1.5)
ループス腎炎	7 (3.0)	7 (1.5)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.05
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.2.4. 治験薬と因果関係のある有害事象

二重盲検期（52 週）における治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 23.4%、10 mg/kg 群 28.9%であった。発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 11.9%、10 mg/kg 群 17.7%、以下同順）であった。10 mg/kg 群がプラセボ群より 1%以上高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（11.9%、17.7%）、「心臓障害」（0.9%、1.9%）であった（表 20）。発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象（PT）は、上気道感染（2.6%、4.0%）であった。治験薬との因果関係がある有害事象の大部分の発現割合は、10 mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。10 mg/kg 群がプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった治験薬との因果関係がある有害事象は、上気道感染（2.6%、4.0%）、細菌性尿路感染（0.9%、2.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0, 1.5%）であった（表 21）。治験薬との因果関係がある有害事象において、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 20　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	55 (23.4)	136 (28.9)
感染症および寄生虫症	28 (11.9)	83 (17.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.4)	13 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.1)	13 (2.8)
臨床検査	8 (3.4)	10 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.4)	9 (1.9)
胃腸障害	5 (2.1)	11 (2.3)
神経系障害	4 (1.7)	11 (2.3)
心臓障害	2 (0.9)	9 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.1)	6 (1.3)
腎および尿路障害	4 (1.7)	5 (1.1)
生殖系および乳房障害	4 (1.7)	4 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	6 (1.3)
肝胆道系障害	1 (0.4)	3 (0.6)
血管障害	0	4 (0.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	2 (0.4)
免疫系障害	0	2 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.10
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

表 21　治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 1%以上に発現）（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC PT	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	55 (23.4)	136 (28.9)
感染症および寄生虫症	28 (11.9)	83 (17.7)
上気道感染	6 (2.6)	19 (4.0)
帯状疱疹	7 (3.0)	11 (2.3)
鼻咽頭炎	3 (1.3)	10 (2.1)
細菌性尿路感染	2 (0.9)	10 (2.1)
ウイルス性上気道感染	3 (1.3)	9 (1.9)
尿路感染	3 (1.3)	5 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.4)	13 (2.8)
咳嗽	5 (2.1)	10 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.1)	13 (2.8)
発熱	2 (0.9)	6 (1.3)
臨床検査	8 (3.4)	10 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (1.5)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	3 (0.6)
心臓障害	2 (0.9)	9 (1.9)
動悸	2 (0.9)	5 (1.1)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.11
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.2.5.　重症度別の有害事象

二重盲検期（52 週）にみられた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。二重盲検期（52 週）にみられた重度（Grade 3 及び 4）の有害事象の発現割合は、両群で同程度であった（表 22）。最も発現割合が高かった SOC 別の重症の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 1.3%、10 mg/kg 群 3.0%、以下同順）であった。10 mg/kg 群における重度の有害事象の発現割合は「感染症および寄生虫症」（1.3%、3.0%）を除き、プラセボ群と同程度又は低かった（1%以上）。

いずれかの投与群で 1%超にみられた重度の有害事象（PT）は、ループス腎炎（1.3%、0.9%）のみであった。重度の有害事象において、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 22　重度（Grade 3 及び 4）の有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC[1]	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
重度の有害事象発現例数	25 (10.6)	39 (8.3)
感染症および寄生虫症	3 (1.3)	14 (3.0)
腎および尿路障害	4 (1.7)	6 (1.3)
血液およびリンパ系障害	7 (3.0)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.4)	6 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.3)	4 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.9)	2 (0.4)
臨床検査	2 (0.9)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	3 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	1 (0.2)
血管障害	1 (0.4)	2 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.08
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.3. 死亡

二重盲検期（52 週）にみられた死亡例はプラセボ群の 1 例（51 歳中国人女性、呼吸不全）のみで、10 mg/kg 群からの報告はなかった。治験薬と因果関係のある死亡例はなかった。

15.4. 重篤な有害事象

二重盲検期（52 週）における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 18.3%、10 mg/kg 群 12.3%であった（表 23）。最も発現割合が高かった重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 5.5%、10 mg/kg 群 5.3%、以下同順）で、10 mg/kg 群における SOC 別有害事象の発現割合は、プラセボ群と同程度か低かった。いずれかの群で 1%超にみられた有害事象（PT）は、ループス腎炎（2.1%、1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）、帯状疱疹（0.9%、1.3%）のみであった。いずれかの群で 0.5%超 1.0%以下にみられた有害事象は、肺感染、サルモネラ性敗血症、蛋白尿、SLE 関節炎であった（表 24）。治験責任医師により因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.8%、10 mg/kg 群 4.0%であった。重篤な有害事象の発現割合において、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 23　　重篤な有害事象の SOC（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC[1]	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
重篤な有害事象発現例数	43 (18.3)	58 (12.3)
感染症および寄生虫症	13 (5.5)	25 (5.3)
腎および尿路障害	8 (3.4)	9 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	7 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.6)	2 (0.4)
胃腸障害	2 (0.9)	5 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.3)	4 (0.9)
神経系障害	3 (1.3)	3 (0.6)
血管障害	3 (1.3)	3 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.7)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	3 (1.3)	1 (0.2)
眼障害	0	3 (0.6)
精神障害	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	2 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	0	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.4)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.06
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

表 24　PT 別の重篤な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（二重盲検期）（Safety 集団）

PT[1]	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
重篤な有害事象発現例数	43 (18.3)	58 (12.3)
帯状疱疹	2 (0.9)	6 (1.3)
肺炎	1 (0.4)	2 (0.4)
虫垂炎	0	2 (0.4)
肺感染	2 (0.9)	0
急性腎盂腎炎	0	2 (0.4)
サルモネラ性敗血症	2 (0.9)	0
ループス腎炎	5 (2.1)	5 (1.1)
蛋白尿	2 (0.9)	0
腎不全	0	2 (0.4)
発熱	4 (1.7)	2 (0.4)
腹痛	0	2 (0.4)
子宮平滑筋腫	0	2 (0.4)
SLE 関節炎	2 (0.9)	0
肝機能異常	0	2 (0.4)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.19
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.5. 治験薬投与中止に至った有害事象

二重盲検期（52 週）において、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 9.4%、10 mg/kg 群 6.2%であった（表 25）。発現割合が高かった有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症（プラセボ群 3.4%、10 mg/kg 群 1.1%、以下同順）、一般・全身障害および投与部位の状態（3.0%、0.6%）、腎および尿路障害（2.1%、1.1%）であった。また、最も発現割合の高かった治験薬投与中止に至った有害事象（PT）は、プラセボ群では発熱及びループス腎炎で、10 mg/kg 群では腎不全であった。各事象の発現割合は、発熱［3 例（1.3%）、2 例（0.4%）］、ループス腎炎［3 例（1.3%）、2 例（0.4%）］、腎不全［0 例（0%）、3 例（0.6%）］であった。

表 25　治験薬投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（二重盲検期）（Safety 集団）

SOC PT[1]	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
有害事象発現例数	22 (9.4)	29 (6.2)
感染症および寄生虫症	8 (3.4)	5 (1.1)
肺感染	2 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.0)	3 (0.6)
発熱	3 (1.3)	2 (0.4)
腎および尿路障害	5 (2.1)	5 (1.1)
ループス腎炎	3 (1.3)	2 (0.4)
腎不全	0	3 (0.6)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.13
MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. 全体の発現割合が高い順番に記載した。

15.6. 注目すべき有害事象

15.6.1. 悪性新生物

悪性新生物は 10 mg/kg 群の 1 例（0.2%）にみられた子宮頚部癌であった。

15.6.2. 注入後全身性反応

10 mg/kg 群にみられた注入後全身性反応の発現割合は、注入後全身性反応の分類（狭域検索、広域検索、アルゴリズム検索）において、プラセボ群と同程度であった（表 26）。Customized MedDRA Query（CMQ）[2]の広域検索に基づくアナフィラキシー反応の発現割合は、プラセボ群 12.3%、10 mg/kg 群 13.0%であり、このうち重篤であったのはそれぞれ 0.4%、0%であった。Sampson らの定義による重篤なアナフィラキシー反応の発現はみられず、治験依頼者の判定による重篤な注入後全身性反応（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）はみられなかった。全体として、注入後全身性反応については、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 26　注入後全身性反応（Safety 集団）

注目すべき有害事象	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
注入後全身性反応	32 (13.6)	64 (13.6)
アナフィラキシー反応（狭域検索）[1]	4 (1.7)	4 (0.9)
アナフィラキシー反応（広域検索）[1]	29 (12.3)	61 (13.0)
重篤 [1]	1 (0.4)	0
アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1]	1 (0.4)	4 (0.9)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 3.27
1. Customized MedDRA (version 18.1) Query（CMQ）に基づく

いずれの群でも、最初の 6 回の投与における注入後全身性反応、CMQ の広域検索に基づくアナフィラキシー反応に臨床的に問題となる傾向は認められなかった（表 27）。CMQ の広域検索に基づくアナフィラキシー反応でプラセボ群の 1 例（0.4%）に重篤な注入後全身性反応（投与 4 回目、呼吸不全）がみられた。それ以外に CMQ の広域検索に基づく重篤な注入後全身性反応、治験依頼者が判定した重篤な注入後全身性反応（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）は両群でみられなかった。

表 27　投与回別（投与 1～6 回目）の注入後全身性反応の発現割合（Safety 集団）

	投与 1 回目 n/N (%)	投与 2 回目 n/N (%)	投与 3 回目 n/N (%)	投与 4 回目 n/N (%)	投与 5 回目 n/N (%)	投与 6 回目 n/N (%)	すべての投与回 n/N (%)

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

	投与 1 回目 n/N (%)	投与 2 回目 n/N (%)	投与 3 回目 n/N (%)	投与 4 回目 n/N (%)	投与 5 回目 n/N (%)	投与 6 回目 n/N (%)	すべての投与回 n/N (%)
プラセボ群	2/235 (0.9)	5/231(2.2)	5/230 (2.2)	2/227 (0.9)	3/222 (1.4)	5/213 (2.3)	29/235 (12.3)
10 mg/kg 群	5/470 (1.1)	2/465 (0.4)	8/457 (1.8)	7/449 (1.6)	5/443(1.1)	8/436 (1.8)	61/470 (13.0)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.28
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

15.6.3. 感染症

感染症の発現割合は、全体として臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

10 mg/kg 群にみられた感染症の発現割合は、いずれの感染症分類においてもプラセボ群と同程度であった（表 28）。重篤な感染症の発現割合（プラセボ群 3.0%、10 mg/kg 群 2.3%、以下同順）、GSK の判定による重篤な日和見感染の発現割合（0.9%、1.3%）、重篤な敗血症の発現割合（0.9%、0.2%）は、いずれも両群で同程度であった。播種性帯状疱疹がプラセボ群 2 例（0.9%）、10 mg/kg 群 5 例（1.1%）にみられた。再発性帯状疱疹はプラセボ群 1 例（0.4%）、10 mg/kg 群 4 例（0.9%）でみられた。治験薬投与中止に至った感染症の発現割合はプラセボ群 1.3%、10 mg/kg 群 0.4%であった。

表 28　感染症（Safety 集団）

注目すべき有害事象	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
感染症 [1]	20 (8.5)	36 (7.7)
重篤	7 (3.0)	11 (2.3)
日和見感染 [2]	5 (2.1)	13 (2.8)
重篤	2 (0.9)	6 (1.3)
日和見感染（結核、帯状疱疹を除く）[2]	1 (0.4)	3 (0.6)
重篤	0	2 (0.4)
活動性結核 [1]	2 (0.9)	2 (0.4)
重篤	2 (0.9)	2 (0.4)
非日和見性	0	1 (0.2)
重篤	0	1 (0.2)
日和見性 [2]	2 (0.9)	1 (0.2)
重篤	2 (0.9)	1 (0.2)
帯状疱疹 [1,3]	12 (5.1)	29 (6.2)
重篤	2 (0.9)	6 (1.3)
非日和見性	10 (4.3)	21 (4.5)
重篤	2 (0.9)	4 (0.9)
日和見性 [2]	2 (0.9)	9 (1.9)
重篤	0	3 (0.6)
再発性	1 (0.4)	4 (0.9)
重篤	0	1 (0.2)
播種性	2 (0.9)	5 (1.1)
重篤	0	2 (0.4)
敗血症 [1]	2 (0.9)	1 (0.2)
重篤	2 (0.9)	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24
1. AESI に該当する PT（MedDRA 18.1/J 18.1）に基づく
2. GSK による判定
3. すべての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

15.6.4.　うつ病及び自殺／自傷

うつ病及び自殺／自傷について、CMQ 及び事前に規定した PT リストに基づき解析した。自殺は、C-SSRS を用いた評価も行った。

うつ病の発現割合はプラセボ群 2.6%、10 mg/kg 群 1.9%で、自殺／自傷の発現割合はプラセボ群 0.4%、10 mg/kg 群 0.2%であった（表 29）。自殺既遂はみられなかった。

10 mg/kg 群の 1 例にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺念慮（重篤）であり、プラセボ群の 1 例にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺行為（重篤）であった。治験薬の投与中止に至った自殺／自傷はみられず、死亡に至った症例もなかった。

表 29　うつ病及び自殺／自傷（Safety 集団）

注目すべき有害事象 PT	プラセボ群 N=235 n (%)	10 mg/kg 群 N=470 n (%)
うつ病及び自殺／自傷 [1]	6 (2.6)	10 (2.1)
うつ病	6 (2.6)	9 (1.9)
自殺／自傷 [2]	1 (0.4)	1 (0.2)
重篤	1 (0.4)	1 (0.2)
GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [1]	1 (0.4)	1 (0.2)
GSK の判定による自殺行為	1 (0.4)	0
GSK の判定による自殺念慮	0	1 (0.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24
1. AESI に該当する PT（MedDRA 18.1/J 18.1）に基づく
2. CMQ（MedDRA 18.1/J 18.1）に基づく

15.7. C-SSRS

来院毎に C-SSRS を用いて自殺傾向について評価した。その結果、治験薬投与前（ベースライン以前）における自殺念慮又は自殺行為の既往の有無を問わず、プラセボ群 5 例（2.2%）及び 10 mg/kg 群 7 例（1.5%）で二重盲検期のいずれかの時点に C-SSRS に基づく自殺念慮が認められた。C-SSRS に基づく自殺行為がプラセボ群 1 例（0.4%）に、自殺の意図を伴わない自傷行為がプラセボ群 1 例（0.4%）及び 10 mg/kg 群 1 例（0.2%）にみられた。

15.8. 臨床検査値の評価

15.8.1. 血液学的検査

血液学的検査値の Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であり、両群ともリンパ球減少（Grade 3）（プラセボ群 27.3%、10 mg/kg 群 22.7%、以下同順）を除き 7%未満であった。

2 グレード以上の悪化がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であり、両群共に高かったリンパ球減少（31.6%、29.6%）以外は 15%を超えなかった。2 グレード以上の悪化がみられた被験者の割合に両群間で差異はみられなかった。

血液学的検査の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

15.8.2. 血液生化学検査

肝機能検査

肝機能検査値の Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は 3%未満でプラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であった。

ベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であり、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

肝機能検査の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

電解質

Grade 3 又は 4 の異常が見られたのはリン酸塩（Grade 3）（0.4%、0.2%）のみであった。ベースラインから 2 グレード以上悪化、電解質検査値の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

その他の血液生化学検査

その他の血液生化学検査においても、ベースラインからの 2 グレード以上の悪化、その他の血液生化学検査値の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

15.8.3. 尿検査

Grade 3 又は 4 の異常が見られたのは尿蛋白（定性）（Grade 3）（11.3%、8.4%）のみであった。ベースラインから 2 グレード以上の悪化、尿検査値の平均値又はベースラインからの変化量の経時的変動において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

15.8.4. 免疫グロブリン

Grade 1 又は 2 の IgG 減少がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び 10 mg/kg 群で同程度であった。Grade 3 の IgG 減少がみられた被験者の割合は、プラセボ群 0 例、10 mg/kg 群 7 例（1.5%）であった。Grade 3 の IgG 減少がみられた被験者のうち 10 mg/kg 群 1 例（0.2%）はベースライン時の Grade 0 から Grade 3 への悪化がみられたが、Grade 3 の IgG 減少から 30 日以内に感染症の発現はなかった。

ベースライン時に IgG 値が LLN 未満であった被験者の割合は低く（プラセボ群 4.7%、10 mg/kg 群 4.7%、以下同順）、両群共に 52 週間の試験期間を通して低いままであった。ベースライン時に IgG 値が LLN 以上の被験者で、52 週時に IgG が LLN 未満に推移した被験者の割合はプラセボ群 1.2%、10 mg/kg 群 2.4%であった。

試験期間を通して IgG 値（平均値）の減少が 10 mg/kg 群でみられたが、プラセボ群ではみられなかった［52 週時のベースラインからの変化量の未調整平均値：0.73（g/L）、-1.39（g/L）］。

IgA 及び IgM が基準値／高値から低値に減少した被験者の割合は、プラセボ群より 10 mg/kg 群で高かった［IgA（52 週時）：プラセボ群 0.6%、10 mg/kg 群 1.6%、IgM（52 週時）：プラセボ群 8.5%、10 mg/kg 群 25.2%）。

ベースライン時に IgA が LLN 未満であった被験者の割合はプラセボ群 0.4%、10 mg/kg 群 1.5%で、その割合は 52 週時には僅かに増加した（0.6%、2.8%）。ベースライン時に IgA が LLN 以上の被験者で、52 週時に IgA が LLN 未満に推移した被験者の割合はプラセボ群 0.6%、10 mg/kg 群 1.6%であった。

ベースライン時に IgM が LLN 未満であった被験者の割合はプラセボ群 18.7%、10 mg/kg 群 23.6%であり、52 週時ではプラセボ群 21.7%、10 mg/kg 群 42.0%であった。ベースライン時に IgM が LLN 以上の被験者で、52 週時に IgM が LLN 未満に推移した被験者の割合はプラセボ群 8.5%、10 mg/kg 群 25.2%であった。

試験期間を通して IgA（未調整平均値）の減少が 10 mg/kg 群でみられたが、プラセボ群ではみられなかった［52 週時のベースラインからの変化量の未調整平均値：0.05（g/L）、-0.45（g/L）］。また、IgM（未調整平均値）の減少が 10 mg/kg 群でみられたが、プラセボ群ではみられなかった［52 週時のベースラインからの変化量：-0.07（g/L）、-0.27（g/L）］。

15.9. 免疫原性

二重盲検期において、10 mg/kg 群 1 例、プラセボ群 14 例で抗ベリムマブ免疫原性応答が一過性又は持続性の陽性となった。10 mg/kg 群で免疫原性応答が陽性となった 1 例はベースライン時にも陽性であったが、治験薬の投与により免疫原性の上昇がみられ投与中に抗体価は上昇し、follow-up 時に低下した。陽性の検体が得られた時の本被験者のベリムマブ血中濃度を測定したところ、治療域内であった。本被験者では免疫原性に関連する臨床所見は認められなかった。プラセボ群で免疫原性応答が陽性となった被験者において、ベリムマブは検出されなかった（血中ベリムマブ濃度が定量限界未満）。用いたアッセイ法は偽陽性となる確率があるので、真の陽性率は不明である。持続性及び一過性を含む合計の免疫原性応答を示した被験者の割合は 2.1%（15/705 例）であり、ベリムマブの過去の試験と同様に低かった。

15.10. バイタルサイン

ベースラインの収縮期血圧の平均値は、プラセボ群（118.2 mmHg）と 10 mg/kg 群（119.2 mmHg）で同程度であった。ベースラインの拡張期血圧の平均値でも、プラセボ群（76.4 mmHg）と 10 mg/kg 群（77.5 mmHg）で同程度であった。国別においてもベースラインのバイタルサインはプラセボ群と 10 mg/kg 群で同程度であった。

いずれの投与群においても、収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、52 週時までの来院日を通して両投与群で比較的安定していた（収縮期血圧：プラセボ群-2.0～0 mmHg、10 mg/kg 群-2.9～-0.8 mmHg、拡張期血圧：プラセボ群-3.1～0.2 mmHg、10 mg/kg 群-2.8～-0.7 mmHg）。

12 誘導心電図の所見にプラセボ群と 10 mg/kg 群で臨床的に問題となる差異はみられなかった。

ベースラインの体重（平均値）は、プラセボ群（57.70 kg）と 10 mg/kg 群（57.93 kg）で同程度であった。いずれの投与群でも若干の増加が経時的に認められ、ベースラインから 52 週までの体重増加（平均値）は、プラセボ群 0.12～0.93 kg、10 mg/kg 群 0.19～0.59 kg であった。

15.11. 妊娠

二重盲検期において、14 件の妊娠が報告された（プラセボ群 2 件、10 mg/kg 群 12 件）。10 mg/kg 群の 12 件のうち、10 件は人工妊娠中絶、1 件は子宮外妊娠のため人工流産、1 件は追跡不能であった。

16. 薬物動態

中国人及び日本人の血清中ベリムマブ濃度を表 30 に示す。血清中ベリムマブ濃度の Cmax 及び Cmin の実測値（中央値及び範囲）は予測値と同程度であった。血清中ベリムマブ濃度の Cmax 及び Cmin（トラフ値）の中央値は、中国人及び日本人で同程度であった。Cmax は中国人及び日本人でそれぞれ 216～217 µg/mL 及び 258～271 µg/mL であり範囲は重なっていた。Cmin（トラフ値）の中央値は、それぞれ 37～38 µg/mL 及び 63～65 µg/mL であり範囲は重なっていた。本試験で観察された血清中ベリムマブ濃度は既存のデータに合致するものであった。

表 30　10 mg/kg を静脈内反復投与したときの血清中ベリムマブ濃度（測定値及び予測値）（PK 集団）

採取時期		血清中ベリムマブ濃度（µg/mL）	
		測定値	予測値 [1]
全体			
Cmax, 2[2]	N	75	
	中央値	241.000	277
	範囲又は 90%信頼区間	27.100-444.522	88-497
Cmin, 3[3]	N	77	
	中央値	44.423	52
	範囲又は 90%信頼区間	13.000-129.965	17-118
Cmax, 8[4]	N	71	
	中央値	239.000	277
	範囲又は 90%信頼区間	16.900-335.957	119-500
Cmin, 14[5]	N	65	
	中央値	44.600	43
	範囲又は 90%信頼区間	4.250-151.533	14-105
中国人			
Cmax, 2[2]	N	38	
	中央値	216.500	284
	範囲又は 90%信頼区間	27.100-266.000	134-507
Cmin, 3[3]	N	39	
	中央値	36.600	51
	範囲又は 90%信頼区間	13.000-77.100	18-117
Cmax, 8[4]	N	37	
	中央値	216.000	282
	範囲又は 90%信頼区間	16.900-278.000	108-513
Cmin, 14[5]	N	31	
	中央値	37.900	41
	範囲又は 90%信頼区間	4.250-123.000	13-104
日本人			
Cmax, 2[2]	N	37	
	中央値	270.930	270
	範囲又は 90%信頼区間	43.244-444.522	45-485
Cmin, 3[3]	N	38	
	中央値	64.804	54
	範囲又は 90%信頼区間	14.685-129.965	16-119
Cmax, 8[4]	N	34	
	中央値	257.582	273
	範囲又は 90%信頼区間	70.223-335.957	128-484

採取時期		血清中ベリムマブ濃度（μg/mL）	
		測定値	予測値 [1]
Cmin, 14[5]	N	34	
	中央値	63.205	45
	範囲又は 90%信頼区間	28.118-151.533	15-106

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.102, Table 3.103, Table 3.104, Table 3.106, Table 3.107, Table 3.108
1. 既存の SLE 患者の母集団薬物動態モデル（HGS1006-POPPK）からの予測値
2. Week 2（投与 2 回目）の投与 0～4 時間後に採取と定義
3. Week 8（投与 3 回目）の投与前に採取と定義
4. Week 24（投与 8 回目）の投与 0～4 時間後に採取と定義
5. Week 52（投与 14 回目）の 4 週後に採取と定義

17. バイオマーカーの結果

17.1. 免疫グロブリン

IgG

IgG 値のベースラインからの変化率（平均値）の推移を図 6 に示す。IgG 値は 10 mg/kg 群では 52 週間を通して減少したがプラセボ群では増加が認められ、8 週時（p<0.0001）から 52 週時（p<0.0001）までベースラインからの平均変化率に統計学的に有意な群間差が示された。52 週時のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 6.68%及び 10 mg/kg 群で-7.02%であった。同様の結果が IgG 値のベースラインからの平均変化量でも認められた。

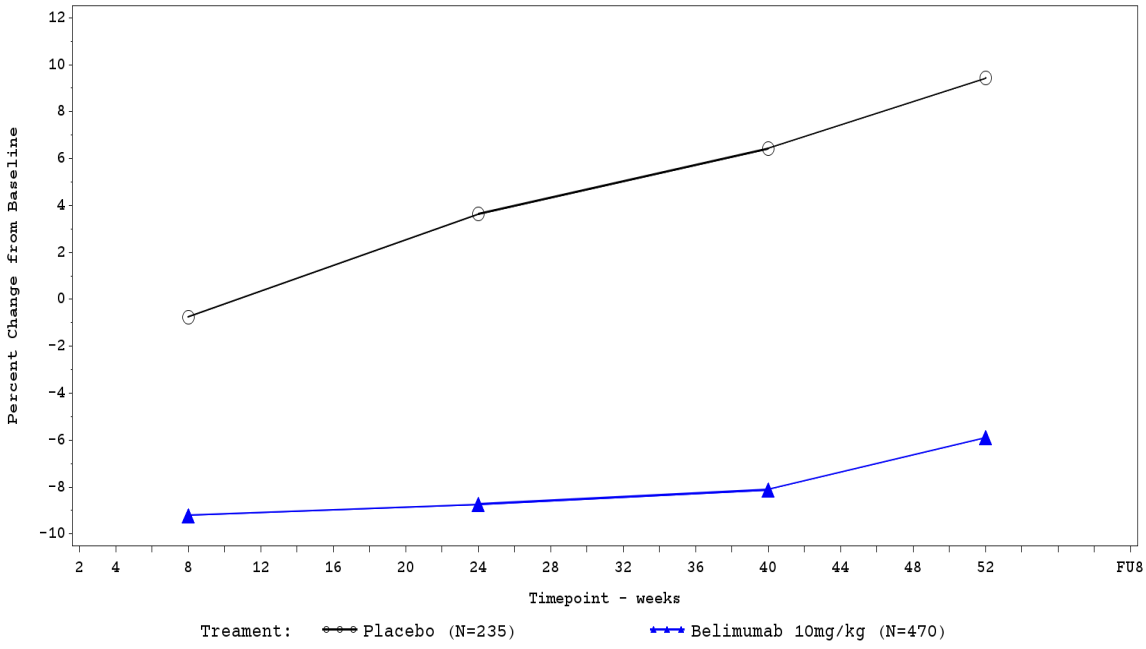


図 6　IgG 値のベースラインからの平均変化率の推移（Safety Population）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.13

IgA 及び IgM

10 mg/kg 群の 52 週時の IgA 値及び IgM 値はプラセボ群と比べて減少を示し、ベースラインからの変化率（調整済み平均値）は IgA が-16.42%、IgM が-30.07%であった。同様の結果が IgA 値及び IgM 値のベースラインからの平均変化量でも認められた。

17.2. 自己抗体

抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者でのベースラインの平均抗 dsDNA 抗体価（SD）は、プラセボ群 385.4（612.63）IU/mL 及び 10 mg/kg 群 514.6（1527.57）IU/mL であった。

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者を対象とした、抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 7 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者の抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化量（中央値）及び変化率（中央値）では、投与期間を通してプラセボ群より 10 mg/kg 群の方が大きな減少を示した。10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少が 4 週時より示された（変化率及び変化量のいずれも p<0.0001）。この統計学的に有意な減少は 52 週時まで持続した。52 週時の変化率（中央値）はプラセボ群で-32.26%及び 10 mg/kg 群で-53.91%（p<0.0001）、52 週時の変化量（中央値）はプラセボ群で-32.0 IU/mL 及び 10 mg/kg 群で-57.5 IU/mL（p<0.0001）であった。全被験者（ベースラインの抗 dsDNA 抗体陽性及び陰性を問わない）を対象とした抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率及び変化量でも、同様の結果が示された。

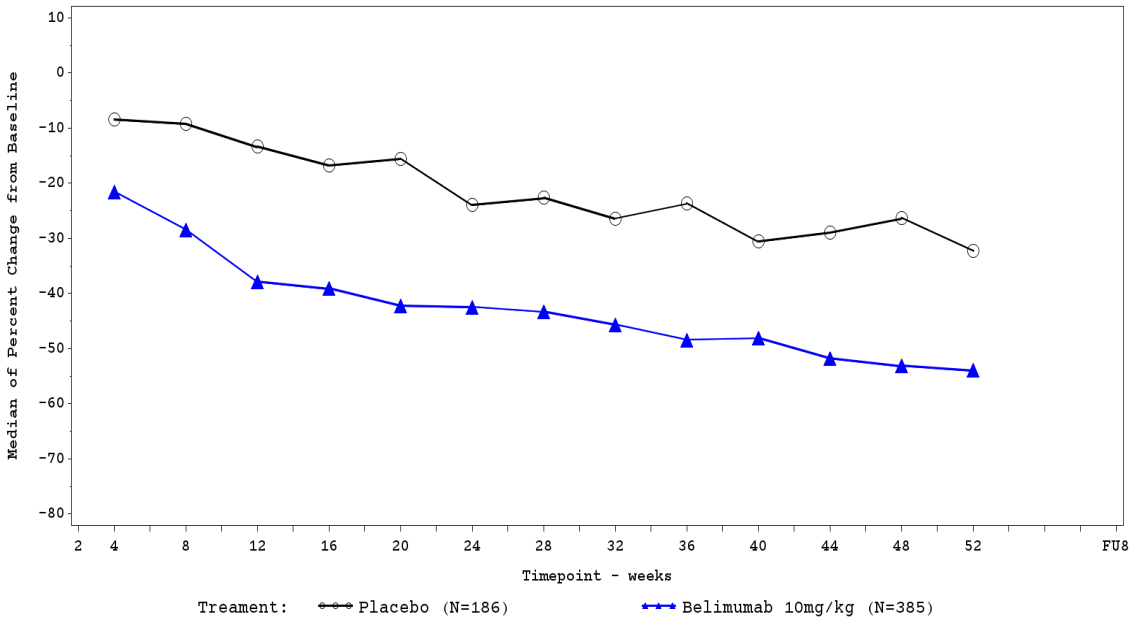


図 7　抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移
（Safety Population のうちベースラインに陽性の被験者）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.17

ベースラインに抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者のうち 52 週時に陰性に転化していた被験者は、プラセボ群 11.3%及び 10 mg/kg 群 20.0%であった。一方、ベースラインに抗 dsDNA 抗体が陰性であった被験者のうち 52 週時に陽性に転化していた被験者は、プラセボ群 10.3%及び 10 mg/kg 群 7.4%であった。

ANA

ベースラインに ANA 陽性（Index 0.8 以上）であった被験者を対象とした 52 週時の ANA の抗体価変化率（調整済み平均値）は、10 mg/kg 群（-0.20%）と比べてプラセボ群（15.82%）で統計学的に有意な増加を示した（95%信頼区間：-26.45～-5.59、p=0.0027）。同様の結果が、52 週時の ANA の抗体価変化量（調整済み平均値）でも認められた。また、全被験者を対象（ベースラインの ANA 陽性及び陰性を問わない）とした ANA の抗体価のベースラインからの変化率及び変化量でも、同様の結果が示された。ベースラインに ANA 陽性であった被験者のうち 52 週時に陰性に転化した被験者は、プラセボ群では認められなかったが 10 mg/kg 群では 388 例中 6 例（1.5%）であった。

17.3. 補体（C3 及び C4）

補体濃度のベースラインからの平均変化率の推移を図 8 に示す。C3 及び C4 値のベースラインからの変化率（平均値）は、52 週間を通してプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が増加を示した。10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意なベースラインからの増加率が、C3 値では 4 週時（プラセボ群 0.14%、10 mg/kg 群 6.41%、95%信頼区間：2.40～9.01、p=0.0007）から 52 週時（プラセボ群 2.93%、10 mg/kg 群 14.40%、95%信頼区間：4.86～13.80、p<0.0001）まで、C4 値では 4 週時（プラセボ群 3.12%、10 mg/kg 群 13.31%、95%信頼区間：4.55～15.25、p=0.0003）から 52 週時（プラセボ群 5.68%、10 mg/kg 群 32.21%、95%信頼区間：15.63～31.87、p<0.0001）まで、いずれも連続して認められた。

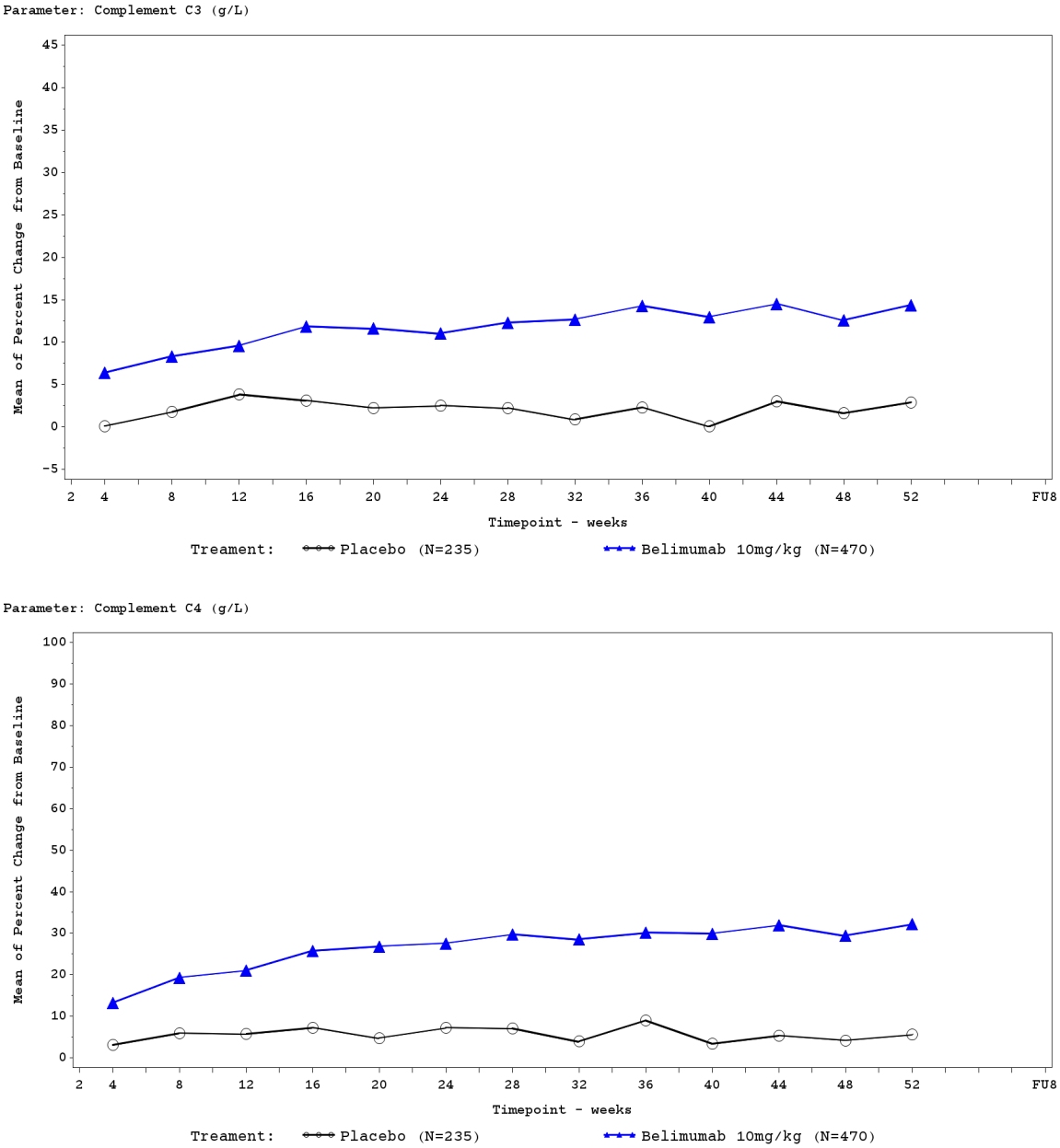


図 8　補体濃度のベースラインからの平均変化率の推移（Safety Population）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.23

ベースラインに補体低値（C3 値 0.9 g/L 未満又は C4 値 0.10 g/L 未満）であった被験者を対象とした評価において、10 mg/kg 群のベースラインからの変化率（平均値）は 52 週間を通して C3 及び C4 のいずれも全体的に増加した。10 mg/kg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意なベースラインからの増加率（平均値）が、C3 値では 4 週時（95%信頼区間：2.76～11.37、p=0.0013）から 52 週時（95%信頼区間：7.82～19.32、p<0.0001）、C4 値でも 4 週時（95%信頼区間：1.20～28.00、p=0.0329）から 52 週時（95%信頼区間：23.89～70.61、p=0.0001）まで、いずれも連続して認められた。同様の結果が、C3 及び C4 のベースラインからの変化量（ベースラインに補体低値の被験者対象）においても認められた。

C3 がベースラインに低値であった被験者のうち 52 週時に正常又は高値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（16.4%）と比べて 10 mg/kg 群（27.8%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0204）。一方、ベースラインに C3 正常又は高値であった被験者のうち 52 週時に低値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（21.9%）と比べて 10 mg/kg 群（17.8%）の方が低かったが、統計学的に有意な群間差は示されなかった（p=0.5510）。

C4 がベースラインに低値であった被験者のうち 52 週時に正常又は高値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（26.1%）と比べて 10 mg/kg 群（56.2%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0007）。ベースラインに C4 正常又は高値であった被験者のうち 52 週時に低値に転化した被験者の割合は、プラセボ群（9.7%）と比べて 10 mg/kg 群（5.7%）の方が低かった（p=0.1497）。

17.4. B 細胞サブセット

B 細胞サブセットの測定は日本の実施施設のみで行った。B 細胞サブセットの評価は、少数の被験者を対象としており（プラセボ 21 例、10 mg/kg 群 39 例）、結果は慎重に解釈する必要がある。

CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化 B 細胞

CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）において、52 週間を通してプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群でより減少した。52 週時の CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（-23.0%）と比べて 10 mg/kg（-51.5%）で統計学的に有意な差を示した。同様の結果が、CD20+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）においても認められた。また、CD19+、CD20+B 細胞のベースラインからの変化量においても、ベースラインからの変化率と同様の結果が示された。

ナイーブ B 細胞は、52 週間を通してプラセボ群と比べて 10 mg/kg 群の方が減少した。8～52 週時までナイーブ B 細胞の変化率（中央値）に統計学的に有意な群間差が示された。ナイーブ B 細胞の変化率（中央値）は、10 mg/kg 群で 8 週時-34.62%、12 週時-45.38%、36 週時-57.52%、52 週時-68.91%であった。一方、プラセボ群での変化率（中央値）の範囲は -21.43%（52 週時）から 5.71%（12 週時）であった。

活性化 B 細胞の変化率（中央値）は、52 週時にプラセボ群で-80.94%、10 mg/kg 群で -78.94%であった。

メモリーB 細胞

メモリーB 細胞は、10 mg/kg 群の被験者では 52 週間を通してベースラインより増加を示した。10 mg/kg 群のメモリーB 細胞の変化率（中央値）は、4 週時 122.22%、8 週時 140.20%、12 週時 141.67%と増加した後、36 週時 100.00%、52 週時 28.43%と経時的に増加幅は小さくなった。一方、プラセボ群のメモリーB 細胞の変化率（中央値）は 8 週時-16.67%、36 週時及び 52 週時は 0%であった。

形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、短寿命形質細胞

52 週時の SLE サブセットのベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（31.30%）と比べて 10 mg/kg 群（-58.71%）で統計学的に有意な減少を示した。52 週時の短寿命形質細胞のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群（42.10%）と比べて 10 mg/kg 群（-65.68%）で統計学的に有意な減少を示した。

形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞は B 細胞内で占める割合が低く被験者間のばらつきも大きいため、結果は慎重に解釈する必要がある。

18. 結論

- 北東アジアの被験者を対象に SLE の標準治療に 10 mg/kg（静脈内投与）を追加投与した結果、SLE の疾患活動性を改善し良好な忍容性が示された。SLE の治療において、10 mg/kg の静脈内投与は有用な治療の選択肢となることが示唆された。
- 有効性の主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ群（40.1%）と比べて 10 mg/kg 群（53.8%）で高く、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。
- 52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合において、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 2.00、95%信頼区間：1.41～2.83、p=0.0001）。
- 52 週時の SRI7 レスポンダー率において、10 mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95%信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。
- ベースラインにステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者（合計 536 例、MITT 集団の 79.2%）のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数の範囲は両群で同様であった。しかし、プラセボ群より 10 mg/kg 群の方が減量した日数の長い被験者が多かった［減量した日数の中央値（25%点、75%点）：プラセボ群 0.0 日（0.0 日、172.0 日）、10 mg/kg 群 0.0 日（0.0 日、213.5 日）］（p=0.0288）。
- 初回の重度 SLE flare 発現までの時間の評価においても良好な結果が示された。10 mg/kg 群の重度 SLE flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて統計学的に有意な 50%の低下を示した（52 週時のハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。
- 死亡例がプラセボ群で 1 例報告され、10 mg/kg 群での死亡例はなかった。プラセボ群の 1 例の死亡は、原疾患に関連した呼吸不全によるものであった。
- 重篤な有害事象はプラセボ群 18.3%、10 mg/kg 群 12.3%に報告された。重篤な有害事象のうち比較的よくみられた SOC 別有害事象は、「感染症及び寄生虫症」（プラセボ群 5.5%、10 mg/kg 群 5.3%、以下同順）であった。いずれかの群で 1%超に報告された重篤な有害事象（PT）は、ループス腎炎（2.1%、1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）及び帯状疱疹（0.9%、1.3%）であった。

- 二重盲検期において両群でよくみられた有害事象（PT）は、上気道感染（16.6%、13.8%）であった。
- 発現割合が 10 mg/kg 群で高くかつプラセボ群と比較して 1%以上高かった有害事象（PT）は、帯状疱疹（5.1%、6.2%）、細菌性尿路感染（0.9%、4.3%）、悪心（1.7%、3.6%）であった。
- 10 mg/kg 群の 1 例（0.2%）にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺念慮であり、プラセボ群の 1 例（0.4%）にみられた自殺／自傷は GSK の判定による自殺行為であった。
- 全体的に、本試験で SLE 患者に 10 mg/kg を静脈内投与したときのベリムマブ血清中濃度は予測値と同程度であり、中国人と日本人とで同程度であった。
- ベリムマブ投与に対する免疫原性反応は極めて低く、免疫原性応答が陽性を示した被験者は 1 例であった。
- 本試験の有効性の結果は、65 ヵ国以上での 10 mg/kg 静脈内投与の承認（2016 年時点）の根拠となった第 III 相試験 2 試験の結果と一致していた。また、本試験の安全性の結果は、これまでに得られている 10 mg/kg 静脈内投与の安全性プロファイルと明らかな相違は認められなかった。

頑健性の高い二重盲検、無作為化、比較対照臨床試験である本試験のデータから、北東アジア人集団での 10 mg/kg 静脈内投与の優れた有効性及び忍容性が示され、ベネフィットがリスクを上回ることが確認された。本試験の結果から、標準治療で十分なコントロールが得られない SLE 患者において 10 mg/kg の静脈内投与が有用な治療の選択肢となることが示唆された。

19. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
有害事象発現例数	19 (90.5%)	39 (100.0%)	178 (75.7%)	352 (74.9%)	5 (23.8%)	19 (48.7%)	55 (23.4%)	136 (28.9%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	14 (66.7%)	33 (84.6%)	119 (50.6%)	240 (51.1%)	4 (19.0%)	13 (33.3%)	28 (11.9%)	83 (17.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	1 (2.6%)	39 (16.6%)	65 (13.8%)	0	0	6 (2.6%)	19 (4.0%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	9 (42.9%)	22 (56.4%)	26 (11.1%)	56 (11.9%)	2 (9.5%)	4 (10.3%)	3 (1.3%)	10 (2.1%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	2 (9.5%)	4 (10.3%)	15 (6.4%)	34 (7.2%)	0	2 (5.1%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
帯状疱疹 Herpes zoster	0	2 (5.1%)	12 (5.1%)	29 (6.2%)	0	2 (5.1%)	7 (3.0%)	11 (2.3%)
尿路感染 Urinary tract infection	0	1 (2.6%)	11 (4.7%)	21 (4.5%)	0	0	3 (1.3%)	5 (1.1%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	0	0	13 (5.5%)	16 (3.4%)	0	0	0	3 (0.6%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	2 (0.9%)	20 (4.3%)	0	0	2 (0.9%)	10 (2.1%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	10 (47.6%)	18 (46.2%)	51 (21.7%)	102 (21.7%)	0	3 (7.7%)	5 (2.1%)	11 (2.3%)
下痢 Diarrhoea	1 (4.8%)	1 (2.6%)	14 (6.0%)	28 (6.0%)	0	0	2 (0.9%)	4 (0.9%)
腹痛 Abdominal pain	0	1 (2.6%)	8 (3.4%)	17 (3.6%)	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (9.5%)	1 (2.6%)	6 (2.6%)	15 (3.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
悪心 Nausea	1 (4.8%)	7 (17.9%)	4 (1.7%)	17 (3.6%)	0	3 (7.7%)	0	4 (0.9%)
嘔吐 Vomiting	0	1 (2.6%)	2 (0.9%)	13 (2.8%)	0	0	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	2 (9.5%)	5 (12.8%)	32 (13.6%)	64 (13.6%)	0	1 (2.6%)	5 (2.1%)	13 (2.8%)
発熱 Pyrexia	2 (9.5%)	2 (5.1%)	21 (8.9%)	30 (6.4%)	0	1 (2.6%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (9.5%)	2 (5.1%)	36 (15.3%)	54 (11.5%)	1 (4.8%)	0	8 (3.4%)	13 (2.8%)
咳嗽 Cough	1 (4.8%)	0	16 (6.8%)	30 (6.4%)	1 (4.8%)	0	5 (2.1%)	10 (2.1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	10 (4.3%)	7 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	5 (2.1%)	5 (1.1%)	0	0	0	3 (0.6%)
神経系障害 Nervous system disorders	1 (4.8%)	2 (5.1%)	37 (15.7%)	50 (10.6%)	0	1 (2.6%)	4 (1.7%)	11 (2.3%)
頭痛 Headache	0	2 (5.1%)	16 (6.8%)	23 (4.9%)	0	1 (2.6%)	0	2 (0.4%)
浮動性めまい Dizziness	1 (4.8%)	0	7 (3.0%)	14 (3.0%)	0	0	0	3 (0.6%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	6 (2.6%)	0	0	0	2 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (19.0%)	10 (25.6%)	29 (12.3%)	47 (10.0%)	0	0	5 (2.1%)	6 (1.3%)
筋肉痛 Myalgia	1 (4.8%)	3 (7.7%)	4 (1.7%)	13 (2.8%)	0	0	0	1 (0.2%)
背部痛 Back pain	1 (4.8%)	5 (12.8%)	4 (1.7%)	12 (2.6%)	0	0	2 (0.9%)	0
関節痛 Arthralgia	0	2 (5.1%)	5 (2.1%)	8 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	5 (23.8%)	11 (28.2%)	16 (6.8%)	42 (8.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
挫傷 Contusion	3 (14.3%)	5 (12.8%)	6 (2.6%)	11 (2.3%)	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	0	0	20 (8.5%)	34 (7.2%)	0	0	8 (3.4%)	10 (2.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	5 (2.1%)	11 (2.3%)	0	0	0	7 (1.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	5 (2.1%)	10 (2.1%)	0	0	3 (1.3%)	3 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	0	5 (2.1%)	6 (1.3%)	0	0	2 (0.9%)	3 (0.6%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (4.8%)	2 (5.1%)	15 (6.4%)	30 (6.4%)	0	1 (2.6%)	1 (0.4%)	6 (1.3%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表1 いずれかの群で2%以上に発現した有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）				治験薬との因果関係がある有害事象			
	日本人		全体（北東アジア人）		日本人		全体（北東アジア人）	
System Organ Class Preferred Term	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)	プラセボ iv群 (N=21)	10 mg/kg- iv群 (N=39)	プラセボ iv群 (N=235)	10 mg/kg- iv群 (N=470)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	8 (3.4%)	11 (2.3%)	0	0	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	2 (5.1%)	16 (6.8%)	24 (5.1%)	0	0	4 (1.7%)	5 (1.1%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	1 (2.6%)	7 (3.0%)	7 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蛋白尿 Proteinuria	0	0	5 (2.1%)	4 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	1 (4.8%)	2 (5.1%)	8 (3.4%)	20 (4.3%)	0	1 (2.6%)	2 (0.9%)	9 (1.9%)
動悸 Palpitations	0	0	5 (2.1%)	9 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	5 (1.1%)
血管障害 Vascular disorders	0	4 (10.3%)	11 (4.7%)	16 (3.4%)	0	1 (2.6%)	0	4 (0.9%)
高血圧 Hypertension	0	4 (10.3%)	5 (2.1%)	9 (1.9%)	0	1 (2.6%)	0	3 (0.6%)
精神障害 Psychiatric disorders	3 (14.3%)	4 (10.3%)	7 (3.0%)	15 (3.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (0.2%)
不眠症 Insomnia	3 (14.3%)	1 (2.6%)	5 (2.1%)	10 (2.1%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11, Table 9.05, Table 9.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae_2per.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
有害事象発現例数	178 (75.7%)	352 (74.9%)	55 (23.4%)	136 (28.9%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	119 (50.6%)	240 (51.1%)	28 (11.9%)	83 (17.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	39 (16.6%)	65 (13.8%)	6 (2.6%)	19 (4.0%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	26 (11.1%)	56 (11.9%)	3 (1.3%)	10 (2.1%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	15 (6.4%)	34 (7.2%)	3 (1.3%)	9 (1.9%)
帯状疱疹 Herpes zoster	12 (5.1%)	29 (6.2%)	7 (3.0%)	11 (2.3%)
尿路感染 Urinary tract infection	11 (4.7%)	21 (4.5%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	13 (5.5%)	16 (3.4%)	0	3 (0.6%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	2 (0.9%)	20 (4.3%)	2 (0.9%)	10 (2.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	4 (1.7%)	8 (1.7%)	0	1 (0.2%)
口腔ヘルペス Oral herpes	3 (1.3%)	6 (1.3%)	2 (0.9%)	2 (0.4%)
肺炎 Pneumonia	2 (0.9%)	5 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
毛包炎 Folliculitis	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	2 (0.4%)
インフルエンザ Influenza	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	3 (0.6%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	5 (1.1%)	0	0
細菌性胃腸炎 Gastroenteritis bacterial	0	5 (1.1%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	0	5 (1.1%)	0	1 (0.2%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	5 (1.1%)	0	1 (0.2%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
単純ヘルペス Herpes simplex	2 (0.9%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪真菌症 Onychomycosis	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	3 (1.3%)	1 (0.2%)	0	0
虫垂炎 Appendicitis	0	3 (0.6%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
膀胱炎 Cystitis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
肺感染 Lung infection	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
爪囲炎 Paronychia	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
歯周炎 Periodontitis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
肛門膿瘍 Anal abscess	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
口角口唇炎 Angular cheilitis	0	2 (0.4%)	0	0
細菌尿 Bacteriuria	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
感染性腸炎 Enteritis infectious	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
サルモネラ性敗血症 Salmonella sepsis	2 (0.9%)	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
尿管炎 Ureteritis	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膣感染 Vaginal infection	0	2 (0.4%)	0	0
外陰膣真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	0	2 (0.4%)	0	0
腹部感染 Abdominal infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
四肢膿瘍 Abscess limb	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肛門感染 Anal infection	0	1 (0.2%)	0	0
サルモネラ菌性関節炎 Arthritis salmonella	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
無症候性細菌尿 Asymptomatic bacteriuria	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性腎盂腎炎 Bacterial pyelonephritis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	0	1 (0.2%)	0	0
真菌性気管支炎 Bronchitis fungal	0	1 (0.2%)	0	0
熱傷部感染 Burn infection	0	1 (0.2%)	0	0
レンサ球菌性蜂巣炎 Cellulitis streptococcal	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
子宮頚管炎 Cervicitis	0	1 (0.2%)	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	0	1 (0.2%)	0	0
サイトメガロウイルス感染 Cytomegalovirus infection	0	1 (0.2%)	0	0
爪の皮膚糸状菌症 Dermatophytosis of nail	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
感染性下痢 Diarrhoea infectious	1 (0.4%)	0	0	0
播種性結核 Disseminated tuberculosis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
せつ Furuncle	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
真菌性消化管感染 Gastrointestinal fungal infection	1 (0.4%)	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	0	1 (0.2%)	0	0
ヘルペスウイルス感染 Herpes virus infection	1 (0.4%)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍 Infected skin ulcer	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感染性大腸炎 Infectious colitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
リンパ節結核 Lymph node tuberculosis	1 (0.4%)	0	0	0
結核性髄膜炎 Meningitis tuberculous	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
マイコバクテリア感染 Mycobacterial infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性骨髄炎 Osteomyelitis viral	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
外耳炎 Otitis externa	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
急性中耳炎 Otitis media acute	0	1 (0.2%)	0	0
細菌性中耳炎 Otitis media bacterial	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
骨盤内感染 Pelvic infection	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤内炎症性疾患 Pelvic inflammatory disease	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
会陰膿瘍 Perineal abscess	0	1 (0.2%)	0	0
毛巣嚢胞 Pilonidal cyst	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胸膜感染 Pleural infection	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (0.4%)	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎 Pneumonia cytomegaloviral	0	1 (0.2%)	0	0
マイコプラズマ性肺炎 Pneumonia mycoplasmal	0	1 (0.2%)	0	0
レンサ球菌性肺炎 Pneumonia streptococcal	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
処置後感染 Post procedural infection	1 (0.4%)	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	1 (0.2%)	0	0
脾臓結核 Spleen tuberculosis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
足部白癬 Tinea pedis	0	1 (0.2%)	0	0
癜風 Tinea versicolour	0	1 (0.2%)	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.4%)	0	0	0
トリコフィトン感染症 Trichophytosis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
肝結核 Tuberculosis liver	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
結核性胸膜炎 Tuberculous pleurisy	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (0.4%)	0	0	0
水痘 Varicella	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性鼻炎 Viral rhinitis	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚ウイルス感染 Viral skin infection	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
外陰部炎 Vulvitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	51 (21.7%)	102 (21.7%)	5 (2.1%)	11 (2.3%)
下痢 Diarrhoea	14 (6.0%)	28 (6.0%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
腹痛 Abdominal pain	8 (3.4%)	17 (3.6%)	2 (0.9%)	2 (0.4%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	6 (2.6%)	15 (3.2%)	0	1 (0.2%)
悪心 Nausea	4 (1.7%)	17 (3.6%)	0	4 (0.9%)
嘔吐 Vomiting	2 (0.9%)	13 (2.8%)	1 (0.4%)	0
便秘 Constipation	4 (1.7%)	8 (1.7%)	0	0
歯痛 Toothache	3 (1.3%)	8 (1.7%)	0	0
消化不良 Dyspepsia	3 (1.3%)	6 (1.3%)	0	0
胃炎 Gastritis	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
胃腸の炎症 Gastrointestinal inflammation	0	3 (0.6%)	0	0
歯肉腫脹 Gingival swelling	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
腹水 Ascites	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
大腸炎 Colitis	0	2 (0.4%)	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
小腸炎 Enteritis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (0.4%)	0	0
歯肉出血 Gingival bleeding	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
舌炎 Glossitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
口腔嚢胞 Mouth cyst	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (0.4%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	1 (0.2%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
アレルギー性大腸炎 Allergic colitis	1 (0.4%)	0	0	0
肛門潰瘍 Anal ulcer	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	1 (0.2%)	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
十二指腸炎 Duodenitis	0	1 (0.2%)	0	0
腸炎 Enterocolitis	0	1 (0.2%)	0	0
食中毒 Food poisoning	0	1 (0.2%)	0	0
機能性胃腸障害 Functional gastrointestinal disorder	1 (0.4%)	0	0	0
胃拡張 Gastric dilatation	0	1 (0.2%)	0	0
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	1 (0.2%)	0	0
歯肉肥厚 Gingival hypertrophy	0	1 (0.2%)	0	0
歯肉痛 Gingival pain	0	1 (0.2%)	0	0
舌痛 Glossodynia	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
腰ヘルニア Lumbar hernia	1 (0.4%)	0	0	0
ループス腸炎 Lupus enteritis	0	1 (0.2%)	0	0
ループス膵炎 Lupus pancreatitis	0	1 (0.2%)	0	0
食道静脈瘤出血 Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.4%)	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	1 (0.2%)	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	1 (0.4%)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成 Oral mucosal blistering	0	1 (0.2%)	0	0
慢性膵炎 Pancreatitis chronic	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
耳下腺腫大 Parotid gland enlargement	0	1 (0.2%)	0	0
吐き戻し Regurgitation	0	1 (0.2%)	0	0
口内炎 Stomatitis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
歯の障害 Tooth disorder	1 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	32 (13.6%)	64 (13.6%)	5 (2.1%)	13 (2.8%)
発熱 Pyrexia	21 (8.9%)	30 (6.4%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (1.3%)	9 (1.9%)	0	1 (0.2%)
胸部不快感 Chest discomfort	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (0.4%)	5 (1.1%)	1 (0.4%)	0
疼痛 Pain	0	6 (1.3%)	0	2 (0.4%)
悪寒 Chills	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	3 (0.6%)
胸痛 Chest pain	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)
疲労 Fatigue	0	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
腋窩痛 Axillary pain	0	2 (0.4%)	0	0
顔面浮腫 Face oedema	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
浮腫 Oedema	0	2 (0.4%)	0	0
無力症 Asthenia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
嚢胞 Cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
冷感 Feeling cold	1 (0.4%)	0	0	0
熱感 Feeling hot	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
倦怠感 Malaise	0	1 (0.2%)	0	0
多発性漿膜炎 Polyserositis	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (14.0%)	61 (13.0%)	8 (3.4%)	9 (1.9%)
そう痒症 Pruritus	4 (1.7%)	7 (1.5%)	1 (0.4%)	0
ざ瘡 Acne	4 (1.7%)	6 (1.3%)	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	7 (1.5%)	0	1 (0.2%)
薬疹 Drug eruption	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
湿疹 Eczema	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	2 (0.4%)
蕁麻疹 Urticaria	0	5 (1.1%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
皮膚血管炎 Cutaneous vasculitis	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	3 (0.6%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
紅斑 Erythema	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
環状紅斑 Erythema annulare	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
過角化 Hyperkeratosis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚疼痛 Pain of skin	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紫斑 Purpura	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
発疹 Rash	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	2 (0.9%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
斑状出血 Ecchymosis	0	1 (0.2%)	0	0
多形紅斑 Erythema multiforme	1 (0.4%)	0	0	0
毛包性ムチン沈着症 Follicular mucinosis	1 (0.4%)	0	0	0
皮下出血 Haemorrhage subcutaneous	1 (0.4%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
汗疹 Miliaria	1 (0.4%)	0	0	0
爪の障害 Nail disorder	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
寝汗 Night sweats	1 (0.4%)	0	0	0
爪破損 Onychoclasis	1 (0.4%)	0	0	0
丘疹 Papule	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
点状出血 Petechiae	1 (0.4%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
乾癬 Psoriasis	0	1 (0.2%)	0	0
麻疹様発疹 Rash morbilliform	0	1 (0.2%)	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	0	1 (0.2%)	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (0.4%)	0	0	0
小水疱性皮疹 Rash vesicular	0	1 (0.2%)	0	0
痂皮 Scab	1 (0.4%)	0	0	0
脂漏 Seborrhoea	0	1 (0.2%)	0	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
皮膚腫脹 Skin swelling	0	1 (0.2%)	0	0
慢性蕁麻疹 Urticaria chronic	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	36 (15.3%)	54 (11.5%)	8 (3.4%)	13 (2.8%)
咳嗽 Cough	16 (6.8%)	30 (6.4%)	5 (2.1%)	10 (2.1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	10 (4.3%)	7 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻漏 Rhinorrhoea	5 (2.1%)	5 (1.1%)	0	3 (0.6%)
喀痰増加 Sputum increased	2 (0.9%)	6 (1.3%)	0	1 (0.2%)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (0.9%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0
発声障害 Dysphonia	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
鼻閉 Nasal congestion	0	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
鼻閉塞 Nasal obstruction	0	2 (0.4%)	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性気管支炎 Allergic bronchitis	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
咽頭知覚不全 Dysaesthesia pharynx	0	1 (0.2%)	0	0
喀血 Haemoptysis	0	1 (0.2%)	0	0
上気道分泌増加 Increased upper airway secretion	1 (0.4%)	0	0	0
ループス胸膜炎 Lupus pleurisy	1 (0.4%)	0	0	0
ループス肺臓炎 Lupus pneumonitis	0	1 (0.2%)	0	0
鼻中隔穿孔 Nasal septum perforation	1 (0.4%)	0	0	0
非感染性気管支炎 Noninfective bronchitis	0	1 (0.2%)	0	0
起坐呼吸 Orthopnoea	0	1 (0.2%)	0	0
咽頭の炎症 Pharyngeal inflammation	0	1 (0.2%)	0	0
咽頭浮腫 Pharyngeal oedema	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
胸水 Pleural effusion	0	1 (0.2%)	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	1 (0.4%)	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	37 (15.7%)	50 (10.6%)	4 (1.7%)	11 (2.3%)
頭痛 Headache	16 (6.8%)	23 (4.9%)	0	2 (0.4%)
浮動性めまい Dizziness	7 (3.0%)	14 (3.0%)	0	3 (0.6%)
睡眠の質低下 Poor quality sleep	3 (1.3%)	5 (1.1%)	0	3 (0.6%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	6 (2.6%)	0	2 (0.9%)	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	3 (1.3%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
緊張性頭痛 Tension headache	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0
健忘 Amnesia	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
ループス脳炎 Lupus encephalitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
片頭痛 Migraine	2 (0.9%)	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	0	2 (0.4%)	0	0
脳幹梗塞 Brain stem infarction	0	1 (0.2%)	0	0
脳梗塞 Cerebral infarction	0	1 (0.2%)	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	1 (0.2%)	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	0	1 (0.2%)	0	0
体位性めまい Dizziness postural	0	1 (0.2%)	0	0
構語障害 Dysarthria	1 (0.4%)	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	0	1 (0.2%)	0	0
起立障害 Dysstasia	0	1 (0.2%)	0	0
てんかん Epilepsy	1 (0.4%)	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
神経痛 Neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	1 (0.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	1 (0.2%)	0	0
失神 Syncope	0	1 (0.2%)	0	0
視野欠損 Visual field defect	1 (0.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	29 (12.3%)	47 (10.0%)	5 (2.1%)	6 (1.3%)
筋肉痛 Myalgia	4 (1.7%)	13 (2.8%)	0	1 (0.2%)
背部痛 Back pain	4 (1.7%)	12 (2.6%)	2 (0.9%)	0
関節痛 Arthralgia	5 (2.1%)	8 (1.7%)	1 (0.4%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	4 (1.7%)	2 (0.4%)	0	0
四肢痛 Pain in extremity	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
関節腫脹 Joint swelling	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
筋痙縮 Muscle spasms	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
骨壊死 Osteonecrosis	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
側腹部痛 Flank pain	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	2 (0.9%)	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	2 (0.4%)	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	2 (0.9%)	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	2 (0.4%)	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	1 (0.2%)	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.4%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	1 (0.2%)	0	0
顎痛 Pain in jaw	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	1 (0.4%)	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	1 (0.4%)	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	1 (0.2%)	0	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	0	1 (0.2%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	16 (6.8%)	42 (8.9%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
挫傷 Contusion	6 (2.6%)	11 (2.3%)	0	0
動物咬傷 Animal bite	1 (0.4%)	5 (1.1%)	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	4 (0.9%)	0	0
裂傷 Laceration	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
熱傷 Thermal burn	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
凍瘡 Chillblains	0	2 (0.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
足骨折 Foot fracture	0	2 (0.4%)	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
靭帯断裂 Ligament rupture	0	2 (0.4%)	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	2 (0.4%)	0	0
肉離れ Muscle strain	0	2 (0.4%)	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
不完全人工流産 Abortion induced incomplete	0	1 (0.2%)	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	1 (0.2%)	0	0
口腔熱傷 Burn oral cavity	0	1 (0.2%)	0	0
椎骨脱臼 Dislocation of vertebra	1 (0.4%)	0	0	0
転倒 Fall	0	1 (0.2%)	0	0
大腿骨頚部骨折 Femoral neck fracture	1 (0.4%)	0	0	0
仙骨骨折 Fractured sacrum	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
手骨折 Hand fracture	0	1 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折 Humerus fracture	0	1 (0.2%)	0	0
顎の骨折 Jaw fracture	0	1 (0.2%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	1 (0.2%)	0	0
下肢骨折 Lower limb fracture	1 (0.4%)	0	0	0
膝蓋骨骨折 Patella fracture	1 (0.4%)	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	1 (0.2%)	0	0
肩甲骨骨折 Scapula fracture	0	1 (0.2%)	0	0
引っかき傷 Scratch	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	1 (0.4%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	1 (0.2%)	0	0
外傷性潰瘍 Traumatic ulcer	0	1 (0.2%)	0	0
創傷 Wound	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
臨床検査 Investigations	20 (8.5%)	34 (7.2%)	8 (3.4%)	10 (2.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	5 (2.1%)	11 (2.3%)	0	7 (1.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	5 (2.1%)	10 (2.1%)	3 (1.3%)	3 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	5 (2.1%)	6 (1.3%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	4 (1.7%)	7 (1.5%)	0	1 (0.2%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	3 (0.6%)	0	0
細菌検査陽性 Bacterial test positive	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	2 (0.4%)	0	0
尿中結晶陽性 Crystal urine present	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
好中球数増加 Neutrophil count increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
血小板数減少 Platelet count decreased	2 (0.9%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少 Blood glucose decreased	0	1 (0.2%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.2%)	0	0
拡張期血圧上昇 Blood pressure diastolic increased	1 (0.4%)	0	0	0
血中尿素増加 Blood urea increased	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	0	1 (0.2%)	0	0
エンテロバクター検査陽性 Enterobacter test positive	1 (0.4%)	0	0	0
心拍数増加 Heart rate increased	0	1 (0.2%)	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性 Human papilloma virus test positive	0	1 (0.2%)	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	1 (0.4%)	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	1 (0.2%)	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加 Urine protein/creatinine ratio increased	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
尿中尿酸増加 Urine uric acid increased	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
体重増加 Weight increased	1 (0.4%)	0	0	0
白血球数増加 White blood cell count increased	0	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	15 (6.4%)	30 (6.4%)	1 (0.4%)	6 (1.3%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (3.4%)	11 (2.3%)	1 (0.4%)	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	8 (1.7%)	0	3 (0.6%)
高脂血症 Hyperlipidaemia	2 (0.9%)	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
低血糖 Hypoglycaemia	0	2 (0.4%)	0	0
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	2 (0.9%)	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	1 (0.2%)	0	0
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	1 (0.2%)	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	1 (0.2%)	0	0
過小食 Hypophagia	0	1 (0.2%)	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	16 (6.8%)	24 (5.1%)	4 (1.7%)	5 (1.1%)
ループス腎炎 Lupus nephritis	7 (3.0%)	7 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蛋白尿 Proteinuria	5 (2.1%)	4 (0.9%)	1 (0.4%)	0
血尿 Haematuria	0	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)
排尿困難 Dysuria	2 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
腎不全 Renal failure	0	3 (0.6%)	0	3 (0.6%)
水腎症 Hydronephrosis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
膀胱結石 Calculus bladder	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
尿管結石 Calculus ureteric	0	1 (0.2%)	0	0
ループス膀胱炎 Lupus cystitis	0	1 (0.2%)	0	0
排尿異常 Micturition disorder	0	1 (0.2%)	0	0
腎石灰沈着症 Nephrocalcinosis	0	1 (0.2%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	1 (0.2%)	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	1 (0.2%)	0	0
腎血腫 Renal haematoma	1 (0.4%)	0	0	0
尿管狭窄 Ureteric stenosis	1 (0.4%)	0	0	0
尿道痛 Urethral pain	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
切迫性尿失禁 Urge incontinence	0	1 (0.2%)	0	0
眼障害 Eye disorders	13 (5.5%)	21 (4.5%)	1 (0.4%)	0
霧視 Vision blurred	2 (0.9%)	3 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
眼乾燥 Dry eye	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
霰粒腫 Chalazion	0	2 (0.4%)	0	0
網脈絡膜症 Chorioretinopathy	2 (0.9%)	0	0	0
結膜充血 Conjunctival hyperaemia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
眼瞼嚢胞 Eyelid cyst	0	2 (0.4%)	0	0
緑内障 Glaucoma	0	2 (0.4%)	0	0
眼精疲労 Asthenopia	0	1 (0.2%)	0	0
白内障 Cataract	0	1 (0.2%)	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
角膜障害 Corneal disorder	1 (0.4%)	0	0	0
角膜びらん Corneal erosion	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
上強膜炎 Episcleritis	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛 Eye pain	0	1 (0.2%)	0	0
眼瞼浮腫 Eyelid oedema	1 (0.4%)	0	0	0
眼の異物感 Foreign body sensation in eyes	1 (0.4%)	0	0	0
角膜炎 Keratitis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
羞明 Photophobia	0	1 (0.2%)	0	0
網膜変性 Retinal degeneration	0	1 (0.2%)	0	0
網膜剥離 Retinal detachment	0	1 (0.2%)	0	0
強膜炎 Scleritis	0	1 (0.2%)	0	0
眼球乾燥症 Xerophthalmia	0	1 (0.2%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	14 (6.0%)	19 (4.0%)	4 (1.7%)	4 (0.9%)
不規則月経 Menstruation irregular	3 (1.3%)	2 (0.4%)	2 (0.9%)	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
月経困難症 Dysmenorrhoea	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
月経過多 Menorrhagia	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
月経遅延 Menstruation delayed	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
不正子宮出血 Metrorrhagia	0	2 (0.4%)	0	0
腟分泌物 Vaginal discharge	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
女性外陰部潰瘍 Vulval ulceration	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰腟そう痒症 Vulvovaginal pruritus	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
無月経 Amenorrhoea	1 (0.4%)	0	0	0
乳房過形成 Breast hyperplasia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
乳房痛 Breast pain	1 (0.4%)	0	0	0
子宮頚部嚢胞 Cervical cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	1 (0.2%)	0	0
子宮内膜肥厚 Endometrial thickening	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
月経障害 Menstrual disorder	0	1 (0.2%)	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	8 (3.4%)	20 (4.3%)	2 (0.9%)	9 (1.9%)
動悸 Palpitations	5 (2.1%)	9 (1.9%)	2 (0.9%)	5 (1.1%)
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	2 (0.4%)	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	1 (0.2%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	1 (0.4%)	0	0	0
大動脈弁硬化症 Aortic valve sclerosis	1 (0.4%)	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	1 (0.2%)	0	0
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
心筋症 Cardiomyopathy	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	1 (0.2%)	0	0
結節性不整脈 Nodal arrhythmia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	1 (0.4%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血管障害 Vascular disorders	11 (4.7%)	16 (3.4%)	0	4 (0.9%)
高血圧 Hypertension	5 (2.1%)	9 (1.9%)	0	3 (0.6%)
低血圧 Hypotension	0	2 (0.4%)	0	0
ループス血管炎 Lupus vasculitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血管炎 Vasculitis	2 (0.9%)	0	0	0
動脈破裂 Arterial rupture	1 (0.4%)	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	1 (0.2%)	0	0
本態性高血圧症 Essential hypertension	0	1 (0.2%)	0	0
虚血性壊死 Necrosis ischaemic	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
末梢冷感 Peripheral coldness	1 (0.4%)	0	0	0
静脈炎 Phlebitis	1 (0.4%)	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	1 (0.4%)	0	0	0
静脈瘤 Varicose vein	1 (0.4%)	0	0	0
四肢静脈血栓症 Venous thrombosis limb	0	1 (0.2%)	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	16 (6.8%)	9 (1.9%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
貧血 Anaemia	3 (1.3%)	3 (0.6%)	0	0
白血球減少症 Leukopenia	4 (1.7%)	2 (0.4%)	0	2 (0.4%)
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	3 (1.3%)	2 (0.4%)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (1.3%)	0	0	0
リンパ節炎 Lymphadenitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
リンパ節症 Lymphadenopathy	2 (0.9%)	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	2 (0.9%)	0	0	0
汎血球減少症 Pancytopenia	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome	1 (0.4%)	0	0	0
出血性貧血 Haemorrhagic anaemia	1 (0.4%)	0	0	0
貪食細胞性組織球症 Histiocytosis haematophagic	1 (0.4%)	0	0	0
腎性貧血 Nephrogenic anaemia	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	7 (3.0%)	15 (3.2%)	0	1 (0.2%)
不眠症 Insomnia	5 (2.1%)	10 (2.1%)	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
うつ病 Depression	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
急性精神病 Acute psychosis	0	1 (0.2%)	0	0
不安 Anxiety	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
不安障害 Anxiety disorder	0	1 (0.2%)	0	0
パニック障害 Panic disorder	1 (0.4%)	0	0	0
自殺念慮 Suicidal ideation	0	1 (0.2%)	0	0
自殺企図 Suicide attempt	1 (0.4%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (2.1%)	11 (2.3%)	0	1 (0.2%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アクロコルドン Acrochordon	0	1 (0.2%)	0	0
肛門性器疣贅 Anogenital warts	1 (0.4%)	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚良性新生物 Benign neoplasm of skin	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚部癌 Cervix carcinoma	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	1 (0.4%)	0	0	0
卵巣腺腫 Ovarian adenoma	1 (0.4%)	0	0	0
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺腺腫 Thyroid adenoma	0	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	5 (2.1%)	10 (2.1%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	0	7 (1.5%)	0	3 (0.6%)
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
胆石症 Cholelithiasis	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
薬物性肝障害 Drug-induced liver injury	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0
胆嚢ポリープ Gallbladder polyp	0	1 (0.2%)	0	0
肝損傷 Liver injury	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
脂肪性肝炎 Steatohepatitis	1 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (1.7%)	8 (1.7%)	0	2 (0.4%)

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
食物アレルギー Food allergy	0	4 (0.9%)	0	0
過敏症 Hypersensitivity	2 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (0.4%)	0	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
食用色素に対する反応 Reaction to food colouring	1 (0.4%)	0	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.4%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (0.4%)	9 (1.9%)	0	1 (0.2%)
回転性めまい Vertigo	0	4 (0.9%)	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
感音性難聴 Deafness neurosensory	0	1 (0.2%)	0	0
耳出血 Ear haemorrhage	0	1 (0.2%)	0	0
耳管狭窄 Eustachian tube stenosis	0	1 (0.2%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

付録表2 有害事象（BEL113750試験）

	有害事象（因果関係を問わない）		治験薬との因果関係がある有害事象	
System Organ Class Preferred Term	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)	プラセボiv群 (N=235)	10 mg/kg-iv群 (N=470)
聴力低下 Hypoacusis	0	1 (0.2%)	0	0
乗物酔い Motion sickness	0	1 (0.2%)	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	3 (0.6%)	0	0
バセドウ病 Basedow's disease	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺腫 Goitre	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺嚢腫 Thyroid cyst	0	1 (0.2%)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態 Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (0.2%)	0	0
異所性妊娠 Ectopic pregnancy	0	1 (0.2%)	0	0
社会環境 Social circumstances	1 (0.4%)	0	0	0
閉経 Menopause	1 (0.4%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL113750 CSR Table 3.04, Table 3.11
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: Safety population
bel113750_cdisc_final_table_ae.sas 1.791.274.140

113750 試験 症例の叙述

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

被験者番号	939
無作為化番号	5078
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0930423B
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	呼吸不全

51 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 9 月 12 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、咳嗽、呼吸困難、及び喀痰が含まれていた。
併用薬には、漢方薬、prednisone、ファモチジン、カルシウム＋ビタミン D3、thymomodulin、及び batilol が含まれていた。

治験薬投与開始から 102 日後の 2013 年 12 月 23 日に、グレード 3 又は重度の呼吸不全が発現した。2013 年 12 月 18 日、咳嗽及び喀痰等の感冒症状が発現した。発熱はなく、被験者の全身的な状態は正常であった。2013 年 12 月 22 日、息切れ及び呼吸困難が発現した。家族が病院に行くよう勧めたが、被験者は拒絶した。2013 年 12 月 23 日、呼吸困難が悪化し、被験者は病院へ行く途中で死亡した。死亡時刻は午前 11 時頃であった。本事象は「生命を脅かすもの」であった。治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱した。被験者は 2013 年 12 月 23 日に呼吸不全のため死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明であった。治験責任医師は、呼吸不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 3 月 15 日に入手した追加情報：
被験者死亡時、併用薬の投与は継続していた。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は 2013 年 12 月 5 日に治験薬の投与を受け、治験薬投与は被験者死亡時まで継続していたことを確認した。

治験責任医師は、呼吸不全の事象は治験薬による治療が原因ではないと報告した。

2014 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、剖検は実施されなかったと報告した。

2014 年 8 月 9 日に入手した追加情報：
被験者は、死亡日である 2013 年 12 月 23 日に治験から離脱した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	003048
無作為化番号	7522
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201200212
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	SLE 関節炎

24 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE を目的として治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は 2011 年 9 月 28 日、2011 年 10 月 14 日、2011 年 10 月 24 日、2011 年 11 月 21 日、及び 2011 年 12 月 19 日に治験薬の投与を受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE 関節炎が含まれていた。

治験薬投与開始から 91 日後、最終投与から 9 日後の 2011 年 12 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の多発性関節炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、多発性関節炎は治験薬投与と関連しておらず、本事象は既存疾患の SLE 関節炎、試験下の疾患、及び有効性の欠如が原因であったかもしれないと報告した。

2012 年 1 月 18 日及び 20 日に入手した追加情報：

2011 年 11 月 4 日、SLE 関節炎のため、治療としてプレドニゾロンを追加し、15 mg/日から開始して 30 mg/日まで増量した（経口）。2011 年 12 月 28 日、SLE 関節炎は悪化していると判断された。2012 年 1 月 11 日、SLE 関連の多発性関節炎の治療のため入院した。2012 年 1 月 13 日、治療としてプレドニゾロンを 25 mg/日（経口）にて追加した。2012 年 1 月 16 日、盲検治験薬の投与を中断した。2012 年 1 月 20 日よりプレドニゾロンを 45 mg にて投与した。

逐語的本文：
2011 年 9 月 28 日
ベリムマブ（10 mg/kg）又はプラセボを投与。
2011 年 11 月 4 日
SLE 関節炎のため、プレドニゾロンを追加し、15 mg/日から（開始して）30 mg/日へと（増量した）（経口）。
2011 年 12 月 28 日
SLE 関節炎は悪化していると判断された。
2012 年 1 月 11 日、SLE 関連の多発性関節炎の治療のため入院。

2012 年 1 月 13 日、プレドニゾロンを追加し、30 mg/日から（開始して）50 mg/日へと（増量した）（経口）。

治験薬に対して取られた処置：1 月 16 日に投与中断。

治験薬と SAE との因果関係なし。これは SLE 関節炎増悪の結果である。

2012 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
SAE 治療に対するプレドニゾロン（薬剤の種類：治療薬）の投与量：
2012 年 1 月 13 日から 2012 年 1 月 19 日まで：25 mg
2012 年 1 月 20 日から継続中：45 mg

2012 年 1 月 27 日に入手した追加情報：
2012 年 1 月 17 日より、SLE に対する経口プレドニゾロンの投与量を 20 mg 1 日 2 回へと減量した。

2012 年 2 月 14 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 2 月 10 日に回復した。

2012 年 5 月 10 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置：投与中断／延期

2012 年 11 月 8 日に入手した追加情報：
SAE 治療に対するプレドニゾロン（薬剤の種類：治療薬）の投与量：
2012 年 1 月 20 日から 2012 年 1 月 26 日まで：45 mg
2012 年 1 月 27 日から 2012 年 2 月 9 日まで：40 mg
2012 年 2 月 10 日から継続中：37.5 mg

2012 年 12 月 13 日に入手した追加情報：
SAE 治療に対するプレドニゾロン（薬剤の種類：治療薬）の投与量を更新：
2012 年 2 月 10 日から 2012 年 2 月 15 日まで：37.5 mg

2013 年 5 月 31 日に入手した追加情報：
2012 年 2 月 10 日から 2012 年 2 月 15 日までの期間のプレドニゾロン療法の主要な適応を SAE 治療（薬剤の種類：治療薬）から SLE（薬剤の種類：併用薬）に変更した。

2015 年 5 月 19 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、本事象名を SLE 関連の多発性関節炎に更新した。

2016 年 3 月 2 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
　本症例はプラセボを投与されていたため、SLE 関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003048
無作為化番号	7522
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201201765
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	多形紅斑

24 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する、GSK が治験依頼者である 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は 2011 年 9 月 28 日、2011 年 10 月 14 日、2011 年 10 月 24 日、2011 年 11 月 21 日、及び 2011 年 12 月 19 日に治験薬の投与を受けた。

併用薬には、ランソプラゾール、リセドロン酸、アズレン、ミゾリビン、ラメルテオン、植物薬、及びフルニトラゼパムが含まれていた。

2011 年 12 月 28 日、ループスによる多発性関節炎（B0775359A）という SAE が発現し、その後、2012 年 1 月 11 日に入院した。治験薬投与開始から 114 日後の 2012 年 1 月 20 日に、グレード 2 又は中等度のスティーブンス・ジョンソン症候群が発現した。スティーブンス・ジョンソン症候群の SAE が報告された時点で被験者は既に入院していた。被験者は、フェキソフェナジン塩酸塩、crotamlton、ジフルコルトロン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、クロルヘキシジングルコン酸塩、及びクロベタゾールプロピオン酸エステルによる治療を受けた。被験者は治験薬の注入を 5 回受けた。最後の投与は 2011 年 12 月 19 日であったが、これは、被験者は多発性関節炎のため入院し、次回の投与を受けることができなかったためであった。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、スティーブンス・ジョンソン症候群が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 2 月 8 日にメディカルモニターより入手した追加情報：

多発性関節炎に対するプレドニゾロンの投与量は、2011 年 12 月 20 日に 45 mg/日に増量されたと報告された。被験者は 2012 年 1 月 20 日に背部のそう痒及び発疹に気付き始め、治験責任医師によって皮膚科医の診察が要請された。2012 年 1 月 25 日に生検を実施し、2012 年 1 月 31 日にスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）の診断がなされた。検査の時点で被験者には軽度の症状が認められた。

2012 年 2 月 14 日にメディカルモニターより入手した追加情報：

皮膚生検の報告書にて、組織標本中で好中球、好酸球、及びリンパ球浸潤が認められたことが示された。炎症細胞は、血管周囲組織だけでなく間質組織にも存在し、特に表皮下及び皮膚付属器周囲に認められた。著明な変性が認められ、多数の細胞が好酸性細胞質を示し、

表皮内で濃縮した核がみられた。特に組織標本の中心部において、表皮の変性が顕著であり、角層が真皮に直接付着しているように見えた。表皮と真皮間の裂隙形成は認められなかった。要約すると、それらの組織学的変化は、SLE ではなく薬疹によるものと考えられた。

最終的に皮膚科医は、本被験者は SJS の臨床基準を満たさなかったため本事象を「多形滲出性紅斑」と診断した。

治験責任医師は、SJS の特徴的な臨床症状がステロイド剤の長期投与によってマスクされていた可能性があるため、診断（SJS）を変更しなかった。

多発性関節症に対するプレドニゾロンに起因する口腔カンジダ症に対し、アムホテリシン B（100 mg 1 日 2 回）を 2012 年 1 月 17 日から 2012 年 1 月 23 日まで投与し、より大きな有効性を求めて 2012 年 1 月 23 日から 2012 年 1 月 31 日まで 1 日 3 回へと増量した。

SJS の原因である可能性を考えてアムホテリシン B を中止した後、カンジダ症治療の必要性から同剤の投与を 2012 年 2 月 8 日に再開し、継続した。

2012 年 2 月 13 日に入手した追加情報：

病歴には、抗リン脂質抗体、慢性胃炎、環状紅斑、過敏性大腸、骨粗鬆症、肺高血圧症、レイノー病、及び SLE が含まれていた。併用薬には、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン、アムホテリシン、ランソプラゾール、リセドロン酸、タクロリムス、アズレン、ミゾリビン、ラメルテオン、フルニトラゼパム、SM、プレドニゾロン、ケトプロフェン、フェルビナク、ゾルピデム、ゲンタマイシン硫酸塩、及びケトコナゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 114 日後、最終投与から 32 日後の 2012 年 1 月 20 日に、スティーブンス・ジョンソン症候群が発現した。治験薬の投与を、2011 年 12 月 19 日の最終投与をもって中止し、有効性の欠如のため被験者は 2012 年 2 月 8 日に治験から離脱した。日付不明、本事象は改善した。全身状態が改善し、被験者は 2012 年 2 月 11 日に退院した。治験責任医師は、被験者は多剤を服用しており、具体的な被疑薬を特定することは困難であると述べた。治験責任医師は、スティーブンス・ジョンソン症候群は治験薬投与と関連しておらず、また本事象は併用薬のトラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン及びアムホテリシンが原因であったかもしれないと報告した。

2012 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、SAE 用語を「スティーブンス・ジョンソン症候群」から「多形紅斑」に更新した。治験責任医師は、多形紅斑は治験薬投与と関連あるかもしれず、本事象は併用薬のランソプラゾール、リセドロン酸、タクロリムス、アズレン、ミゾリビン、ラメルテオン、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン、アムホテリシン、フルニトラゼパム、及び SM が原因であったかもしれないと報告した。

2012 年 2 月 21 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、重度の多形紅斑の事象と盲検治験薬投与とは関連なしと確認した。

2012 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
クロルヘキシジングルコン酸塩は治療薬から削除された。トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠の使用理由は SLE から SLE 関節炎に修正された。

2012 年 7 月 25 日に入手した説明：
本症例の治験責任医師は、重度の多形紅斑が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと報告した。

調整の一部として 2015 年 6 月 8 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本事象が治験薬によって引き起こされた可能性はないと判断した。

2015 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
治療薬に関する情報が更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

2016 年 3 月 14 日に入手した追加情報：
発現までの時間が誤っていたため製品タブに対するエラー修正を実施した。発現までの時間は 114 日間と確認された。
ベリムマブを 5 回投与した後、生検で確認された多形紅斑が発現した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、多形紅斑と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	478
無作為化番号	04558
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1033664A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	食道静脈瘤出血

42 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象とする SLE の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 10 月 31 日から開始した。

治験薬投与開始から 310 日後の 2014 年 9 月 6 日に、グレード 3 又は重度の食道出血、及びグレード 3 又は重度の胃静脈瘤が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、両事象は改善した。治験責任医師は、食道出血及び胃静脈瘤が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
被験者は、エソメプラゾールマグネシウム、グルタチオン、somatostatin、イノシン、及びブドウ糖による治療を受けた。食道出血の転帰は、2014 年 9 月 16 日に回復であった。胃静脈瘤の転帰は、2014 年 9 月 16 日に回復であった。
関連検査：経腹的超音波検査 - 結果 - 肝に軽度から中等度のびまん性変化、慢性胆嚢炎、胆汁うっ滞、胆嚢壁浮腫。診断検査：2014 年 9 月 9 日、ヘモグロビン 75 g/L（正常下限：110、正常上限：150）、血小板数 146 x 10^9/L（正常下限：100、正常上限：300）、赤血球数 9.4 x 10^9/L（正常下限：3.5、正常上限：5.0）。

治験責任医師の文章：
2014 年 9 月 6 日、患者は黒く見え、統計的に有意でない。2014 年 9 月 9 日、浮動性めまい、悪心、黒ずみ増加がみられ、当院の消化器内科は胃静脈瘤破裂と診断し、入院。エソメプラゾールマグネシウム、rio moran、dicynone、及び somatostatin 薬を投与、静的治癒ポイントなど、胃内視鏡検査を実施予定、胃内視鏡下で静脈瘤結紮が必要。患者のバイタルサインは安定、腹痛なし、黒ずみは減少。被験者は 2014 年 9 月 16 日に退院、その他の不快感なし。

2015 年 6 月 3 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、事象名を食道出血及び胃静脈瘤に更新した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 10 月 31 日に盲検治験薬の初回投与を受け、2014 年 9 月 28 日に最終投与を受けた。2014 年 10 月 30 日に非盲検での治験薬投与を開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、食道静脈瘤出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1202
無作為化番号	05126
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0956397B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	真菌性消化管感染

29 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 12 月 23 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、下痢及び敗血症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、カルシウム＋ビタミン D3、オメプラゾール、メチルプレドニゾロン、鉄塩、免疫グロブリン、漢方薬、塩化カリウム、モンモリロナイト、アルプラゾラム、メトプロロール、及び prednisone が含まれていた。

2013 年 12 月 18 日、発熱があった。被験者は 2013 年 12 月 23 日に治験薬の直近投与を受けた。定期的血液検査はヘモグロビン低値を除いて正常、顔面紅斑は悪化し、SLE の活動状態が考えられた。発熱と同時に血液培養を実施し、4 日後の結果は緑膿菌を示した。イミペネム 0.5 g、ピペラシリン／タゾバクタム 4.5 g の静脈内投与を行い、体温は正常に戻った。2013 年 12 月 23 日、下痢、便培養でカンジダ・トロピカリスが認められ、フルコナゾールを投与した。

治験薬初回投与から 2 日後の 2013 年 12 月 25 日に、グレード 2 又は中等度の真菌性腸炎が発現した。被験者は入院した。2013 年 12 月 31 日に発熱が再発し、血液培養は正常であり、ESR、dsDNA、蛋白尿、顔面紅斑悪化、発疹様の皮膚血管炎、中足指節関節の痛みにより、SLE の活動状態と判断された。被験者はメチルプレドニゾロン 40 mg の静脈内投与を受け、徴候は徐々に改善した。治験薬の投与を中止した。感染症科を受診した後、被験者はアムホテリシン B による治療を受け、同日、下痢が止まった。真菌性腸炎は 2014 年 1 月 13 日に回復した。治験責任医師は、真菌性腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬の開始日を更新した。

2014 年 10 月 24 日に入手した追加情報：
被験者はフルコナゾールによる治療を受けた。

2014 年 12 月 13 日に入手した追加情報：

感染部位は腸管、原因病原体は胃腸炎であり、注入部位との相関関係はなかった。被験者は、以前に報告された緑膿菌血流感染の事象に対して抗生物質の投与を受けていた。その後被験者は、下痢の事象は真菌性胃腸炎が原因であったことから抗真菌療法を開始した。被験者は、アムホテリシン及び経口／静注フルコナゾールによる治療も受けた。

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン血液学的検査：WBC 3.7 x 10^9/L、ヘモグロビン 99 G/L、PLT 262 x 10^9/L

2013 年 12 月 27 日に実施した血液学的検査：WBC 3.09 x 10^9/L、PLT 296 x 10^9/L、ヘモグロビン 77 G/L

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン生化学検査：ALT 47 IU/L、AST 44 IU/L、クレアチン 45 µmol/L、尿素 4.2 mmol/L

2013 年 12 月 27 日に実施した生化学検査の結果：ALT 21 IU/L、AST 33 IU/L、クレアチン 61 µmol/L、尿素 1.8 mmol/L

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン尿検査：尿中蛋白 1+、尿中 WBC 1-3/HPF、RBC 1-3/HPF、蛋白/クレアチン比：0.602 MG/MG

投与前に測定された尿検査：尿中蛋白 1+、尿中 WBC 1-3/HPF、RBC 10 15/HPF、蛋白/クレアチン比：0.821 MG/MG

2013 年 12 月 27 日に実施した便培養にてカンジダ・トロピカリスが認められた。

2014 年 1 月 8 日、便培養は正常であった。

2013 年 12 月 5 日に実施したベースライン免疫グロブリン検査：IgG 14.5 G/L、IgA 1.81 G/L、IgM 0.62 G/L、C3 0.21 G/L、C4 0.03 G/L

2013 年 12 月 23 日、投与前に実施した免疫グロブリン検査：IgG 14.9 G/L、IgA 1.85 G/L、IgM 0.93 G/L、C3 0.32 G/L、C4 0.04 G/L

2013 年 12 月 2 日に実施したベースライン胸部 X 線検査にて、活動性病変は認められなかった。

2013 年 12 月 3 日に実施したベースライン頭部 MRI にて、右前頭葉に極めて小さいラクナ梗塞が認められ、下垂体は満たされていた。

2013 年 12 月 23 日に実施した頭部 MRI にて、右前頭葉に極めて小さいラクナ梗塞が認められ、下垂体は満たされていた。2013 年 12 月 3 日に撮影した画像と同様。

2013 年 12 月 20 日に実施した胸部 HRCT にて、両肺下葉に慢性炎症、右肺下葉に軽度の間質性変化、腋窩リンパ節の軽度腫大が認められた。

2013 年 12 月 3 日に実施したベースライン心エコーにて異常は認められなかった。
2013 年 12 月 23 日に実施した心エコーでも異常は認められなかった。

2013 年 12 月 6 日に実施したベースライン腹部超音波検査（USG）にて、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓は正常であり、後腹膜リンパ節の腫大はなく、両側の頚部及び腋窩リンパ節は腫大していた。

2015 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
SAE である真菌性腸炎の発現日は 2013 年 12 月 18 日に更新された。

2015 年 4 月 22 日に入手した追加情報：
併用被疑薬にはイミペネム及びピペラシリン／タゾバクタムが含まれた。併用薬には ferroids が含まれた。塩化カリウムは 1 日 4 回投与した。治験責任医師は、真菌性腸炎がイミペネム及びピペラシリン／タゾバクタムによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2015 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬にはシラスタチンナトリウムが含まれた。血液培養を実施し、病原体は特定されなかった。真菌性腸炎は 2014 年 1 月 23 日に回復した。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
調整後に症例を更新した：
真菌性腸炎は、治験薬投与後、2013 年 12 月 25 日に始まった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、真菌性消化管感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1203
無作為化番号	05134
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1034991A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	細菌性肺炎、細菌性上気道感染

57 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 1 月 2 日から開始した。

併用薬には、プレドニゾロン、漢方薬（シャクヤク総グルコシド）、炭酸カルシウム＋ビタミン D3、ファモチジン、及びヒドロキシクロロキン硫酸塩が含まれていた。

2014 年 9 月 4 日、発熱や下痢を伴わず、発作性乾性咳嗽を伴う感冒が発現した。地元の病院で実施した胸部 X 線検査にて気管支炎が認められた。Azlocillin による抗炎症治療下で、被験者の症状は悪化した。2014 年 9 月 13 日、被験者は呼吸時に左上部の胸痛を感じた。CT スキャンにて、少量の両側胸水（右にもあり）を伴う左肺炎が認められた。

治験薬投与開始から 257 日後の 2014 年 9 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の市中感染性肺炎が発現した。被験者は入院した。被験者は、テルブタリン、ブデソニド、モンテルカストナトリウム、アンブロキソール、モキシフロキサシン塩酸塩、及びグルタチオンによる治療を受けた。治験薬の投与を中断した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、市中感染性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 20 日に入手した追加情報：
市中感染性肺炎の初期症状と考えられる感冒及び乾性咳嗽が認められたことから、本事象の発現日を 2014 年 9 月 4 日に変更した。
現時点で、培養から微生物は特定されていない。事象発現前の治験薬の最終投与日は 2014 年 8 月 14 日であった。

2014 年 9 月 29 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 16 日、被験者は更なる治療のため入院し、モキシフロキサシン、メトキシフェナミン塩酸塩／ノスカピン／アミノフィリン／クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブデソニド、アンブロキソール、テルブタリンによる治療を受けた。本事象は 2014 年 9 月 26 日に回復し、被験者は退院した。

2014 年 10 月 24 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本事象の発現日は 2014 年 9 月 4 日であることを確認した。

2014 年 10 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 8 月 14 日に治験薬の最終投与を受け、治験薬投与は 2014 年 10 月 8 日に再開された。

2014 年 12 月 9 日に入手した追加情報：
治験薬初回投与から 338 日後の 2014 年 9 月 6 日に、上気道感染が発現した。本事象は報告者によって重篤と判断された。治験薬の投与を中断した。日付不明、本事象は軽快した。治験責任医師は、上気道感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の文章：
2014 年 12 月 6 日、被験者は突然の軽度咳嗽及び喀痰を認め、咳をしている間の胸痛を伴った。血液検査にて、白血球数（10 x 10^9/L）及び N%（83%）の上昇が認められた。肺 CT にて、少量の胸水と、下肺の無気肺が示された。心臓の超音波検査では、中等度の心膜水腫が示された。上記を考慮し、被験者は 2013 年 6 月 23 日に入院し、発熱又はその他の不快感は伴わなかった。オフロキサシン及びアンブロキソールを含めて、感染対策がすぐに用いられた。

2014 年 12 月 9 日に入手した追加情報：
グレード 2 の上気道感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」のみに更新された。被験者は pulvis expectorans による治療を受けた。上気道感染は関連活動によって引き起こされたものではなかった。

2014 年 12 月 19 日に入手した追加情報：
上気道感染は 2014 年 12 月 19 日に回復した。
併用薬には、leucogen、batilol、ゾレドロン酸、及びカルシトリオールが含まれた。

2015 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
細菌性市中感染性肺炎治療のために azlocillin、montelukas、テルブタリン、アンブロキソール、メトキシフェナミン塩酸塩／ノスカピン／アミノフィリン／クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブデソニド、及びモキシフロキサシンを投与した。2014 年 9 月 26 日、グルタチオンの投与を中止した。漢方薬を 1 日 2 回投与した。併発疾患には、2013 年 1 月 1 日からの二次性シェーグレン症候群が含まれた。被験者は、上気道感染に対してロキシスロマイシンによる治療を受けた。

2015 年 3 月 6 日に入手した追加情報：
治験薬投与を 2014 年 10 月 8 日に再開した。肺炎の事象は再発しなかった。

2015 年 3 月 29 日に入手した追加情報：

2014 年 9 月 11 日、白血球数 5.0 x 10^9/L、好中球数 74.7%。2014 年 9 月 17 日、白血球数 3.26 x 10^9/L、好中球数 70.5%

2015 年 3 月 29 日に入手した追加情報：
被験者は、細菌性上気道感染に対して azlocillin、テルブタリン、メトキシフェナミン塩酸塩／ノスカピン／アミノフィリン／クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブデソニド、及びアンブロキソールによる治療を受けた。

2015 年 3 月 31 日に入手した追加情報：
併用薬には、レボフロキサシン及び leucogen（nos）が含まれた。

2015 年 4 月 2 日に入手した追加情報：
グルタチオンを減量して 1 日 3 回投与した。

2015 年 4 月 21 日に入手した追加情報：
プレドニゾロンの投与を 2014 年 12 月 17 日に中止した。

2015 年 5 月 14 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置を、変更なしに更新した。

クエリーへの回答を介して 2015 年 5 月 20 日に入手した追加情報：
細菌性上気道感染の事象は 2014 年 12 月 19 日に回復した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 1 月 2 日に盲検治験薬の初回投与を受け、2014 年 12 月 4 日に最終投与を受けた。2014 年 12 月 31 日に非盲検での治験薬投与を開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、細菌性肺炎及び細菌性上気道感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	936
無作為化番号	05073
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0921009A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	てんかん、腸球菌性尿路感染、サルモネラ性敗血症

23 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 8 月 22 日から開始した。

事象発現時の病歴には、発熱再発、再発性白血球減少症、及び血管炎（皮膚）が含まれていた。併用薬にはメチルプレドニゾロンが含まれていた。

日付不明、治験薬投与開始後に、被験者は発熱を呈して入院した。治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱した。報告時点で転帰は軽快であった。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 9 月 5 日に入手した追加情報：
SAE 用語を「SLE 増悪」に、発現日を 2013 年 8 月 25 日として更新した。

2013 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
SAE 用語を「発熱（SLE 関連）」に、発現日を 2013 年 8 月 25 日として更新した。発熱は患者の入院期間を延長させた。2013 年 8 月 26 日から、メチルプレドニゾロンを 80 mg/日にて追加した。治験責任医師は、発熱は SLE と関連ありだが、治験薬とは関連なしであると確認した。

2013 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
血流感染が 2013 年 8 月 31 日に確認され、SMZco が追加された。尿路感染が 2013 年 9 月 4 日に確認され、感染治療のため norvancomycin が追加された。てんかんが 2013 年 9 月 8 日に再発し、バルプロ酸ナトリウムが追加された。被験者の中枢神経系が関与している可能性を考慮し、CTX 0.8 g の静脈注射を行った。被験者は治療により回復し、2013 年 9 月 17 日に退院可能となった。

2013 年 11 月 14 日に入手した追加情報：
発熱は SLE の再発と判断された。本事象は治験薬投与開始から 3 日後に発現した。

2013 年 11 月 15 日に入手した追加情報：
併用薬には、バルプロ酸ナトリウム、batilol、スルファメトキサゾール、セフタジジムナトリウム、「norvancomycin」及び「leukogen」も含まれた。

治験責任医師は、リスク因子としてでんかん発作を報告した。本事象は2013年9月17日に改善した。

2013年11月20日に入手した追加情報：
被験者はSLEの治療のためprednisoneの投与を受けた。

治験薬投与開始から経過期間不明の2013年8月22日、てんかん発作、尿道及び血流感染が発現した。尿道及び血流感染は2013年9月17日に回復した。報告時点でてんかん発作は未回復であった。治験責任医師による事象との因果関係は報告されていなかった。

治験責任医師の文章：
2013年8月22日、17:20に1分間にわたりてんかん発作が1回発現し、2013年8月26日に発熱が、2013年8月29日に関節痛が認められた。入院期間が延長された。2013年8月31日に血流サルモネラ感染が判明した。2013年9月7日にエンテロコッカス・フェシウム尿路感染が判明した。2013年9月8日にてんかん発作が再発して1分間持続し、バルプロ酸ナトリウムを投与した。2013年9月9日、白血球数、血小板数及びヘモグロビンの低値が認められ、leukogen及びbatilolが投与された。神経精神SLEを考慮し、2013年9月12日にCTX 0.8 gの静脈内投与を行った。治療により患者は回復し（2回の血液培養及び1回の中間尿培養は陰性、体温、ESR、定期的血液検査、肝機能は正常）、2013年9月17日に退院した。

2013年11月22日に入手した追加情報：
2013年8月31日に血流サルモネラ感染が判明し、2013年9月7日に尿路エンテロコッカス・フェシウムが判明した。その期間に痙攣発作が2回、2013年8月22日と2013年9月8日に発現した。被験者は神経科医の診察を受けた。同日実施した頭部MRIスキャンの結果 - 側頭葉の両側側頭角に異常な単一病変、及び、軽度の大脳萎縮。

2013年11月25日に入手した追加情報：
2013年8月22日の1回目の痙攣発作は1分間持続し、また、治験薬注入終了から3.5時間後に発現した。その他の重大な臨床症状及び徴候は認められなかった。発熱は2013年8月26日に発現した（最高で摂氏38.7度）。2013年8月29日までに、関節痛、WBC低値、血小板低値が認められた。治験責任医師は、これをループス再燃増悪と判断し、メチルプレドニゾロンを80 mg/日に増量して被験者を離脱させた。2013年8月31日、血液培養で腸炎菌が報告された。セフタジジムを12日間投与した。2013年9月7日、尿培養でエンテロコッカス・フェシウムと報告された。バンコマイシンを5日間投与した。腰椎穿刺は実施しなかった。MRIにて、側頭葉の両側側頭角で異常シグナルを示す単一病変と、軽度の大脳萎縮が認められた。神経科医は、MRI、脳波（EEG）、臨床検査及び臨床所見と共に被験者の評価を実施し、感染ではなくSLE関連と判断した。被験者は回復した。

2013 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
最終的に報告された SAE 用語は「発熱 SLE 関連」、2013 年 8 月 25 日に発現、2013 年 9 月 17 日に回復；2. てんかん発作、2013 年 8 月 22 日に発現、2013 年 8 月 22 日に回復；3. エンテロコッカス・フェカーリス尿路感染、2013 年 9 月 4 日に発現、2013 年 9 月 9 日に回復：4. サルモネラ血流感染、2013 年 8 月 31 日に発現、2013 年 9 月 11 日に回復；5. てんかん発作、2013 年 9 月 8 日、2013 年 9 月 8 日に回復。いずれの事象も、治験責任医師によって治験薬と関連ありとは評価されなかった。

2013 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
感染に対して追跡質問票を入手した。

治験責任医師によって提供された治療の詳細及び転帰：
2013 年 8 月 22 日、17:20 に 1 分間にわたりてんかん発作が 1 回発現し、2013 年 8 月 26 日に発熱が、2013 年 8 月 29 日に関節痛が認められた。SLE の活動状態を考慮して、2013 年 8 月 26 日にメチルプレドニゾロンを 80 mg/日にして追加した。2013 年 8 月 31 日に血流サルモネラ感染が判明し、SMZco 2 錠/日及びセフタジジム 2 g（12 時間毎）を 12 日間投与した。2013 年 9 月 7 日にエンテロコッカス・フェカーリス尿路感染が判明し、感染治療のため norvancomycin 0.5 g（12 時間毎）を追加して 5 日間投与した。2013 年 9 月 8 日にてんかん発作が再発して 1 分間持続し、バルプロ酸ナトリウム 0.25 g を 1 日 2 回投与した。2013 年 9 月 9 日、白血球数、血小板数及びヘモグロビンの低値が認められ、leukogen 2 錠を 1 日 3 回、及び batilol 2 錠を 1 日 3 回投与した。神経精神 SLE を考慮し、2013 年 9 月 12 日に CTX 0.8 g の静脈内注射を行った。治療により患者は回復し（2 回の血液培養及び 1 回の中間尿培養は陰性、体温、ESR、定期的血液検査、肝機能は正常）、2013 年 9 月 17 日に退院した。現在、患者は体調良好で仕事に復帰し、2013 年 11 月 13 日より prednisone 40 mg の投与を受けており、退院後に CTX 0.8 g を 2 回（月 1 回）使用した。

血流及び尿道感染に対する関連評価には以下が含まれた：
血液培養で腸炎菌感染が判明し、中間尿培養でエンテロコッカス・フェシウムが判明した。注入部位との相関関係はなかった。

血液学：
2013 年 8 月 8 日のベースライン時：WBC 2.7 x 10^9/L、Hb 94 G/L、PLT 56 x 10^9/L
2013 年 8 月 22 日の投与前：WBC 3.9 x 10^9/L、PLT 113 x 10^9/L、Hb 99 G/L
2013 年 8 月 23 日の 1 回目の痙攣発作後：WBC 4.2 x 10^9/L、Neu 57.2%、PLT 93 x 10^9/L、Hb 93 G/L
2013 年 9 月 8 日の 2 回目の痙攣発作後：WBC 1.57 x 10^9/L、PLT 84 x 10^9/L、Hb 95 G/L
2013 年 9 月 16 日：WBC 4.8 x 10^9/L、Neu 56%、Hb 100 G/L、PLT 119 x 10^9/L

血液化学：

2013 年 8 月 8 日のベースライン時：ALT 51 IU/L、AST 59 IU/L、クレアチニン 38 mol/L、尿素 4.4 mmol/L

2013 年 8 月 22 日の投与前：ALT 49 IU/L、AST 22 IU/L、クレアチニン 42 mol/L、尿素 3.8 mmol/L、ブドウ糖 4.5 mmol/L

てんかん発作時：ブドウ糖 6.8 mmol/L

2013 年 8 月 23 日の 1 回目の痙攣発作後：ALT 52 IU/L、AST 24 IU/L、クレアチニン 38 mol/L、尿素 3.5 mmol/L

2013 年 9 月 8 日の 2 回目の痙攣発作後：ALT 17 IU/L、AST 14 IU/L、クレアチニン 45 mol/L、尿素 3.5 mmol/L

2013 年 9 月 16 日：ALT 14 IU/L、AST 12 IU/L、クレアチニン 44 mol/L、尿素 4.7 mmol/L

培養及び尿検査：

ベースライン時、尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 0、RBC/HPF 0、蛋白/クレアチニン比 0.385 MG/MG

2013 年 8 月 22 日の投与前：尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 1-3、RBC/HPF 0、蛋白/クレアチニン比 0.135 MG/MG

2013 年 9 月 8 日の 2 回目の痙攣発作：尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 0、RBC/HPF 0

2013 年 9 月 12 日：尿中蛋白 0、尿中 WBC/HPF 0、RBC/HPF0

2013 年 8 月 31 日、血液培養 - 腸炎菌感染、及び、2013 年 9 月 7 日、中間尿培養でエンテロコッカス・フェシウム感染が判明

血液培養では、事象全体で真菌感染は認められなかった。

免疫グロブリン値：

ベースライン時、IgG 21.2 G/L、IgA 1.78 G/L、IgM 0.64、C3 0.26 G/L、C4 0.03 G/L

2013 年 8 月 22 日の投与前：IgG 21.4 G/L、IgA 2.01 G/L、IgM 0.66 G/L、C3 0.46 G/L、C4 0.06 G/L

2013 年 8 月 23 日の 1 回目の痙攣発作後：IgG 1940 mg/dL、IgA 198 mg/dL、IgM 70 mg/dL、C3 38 mg/dL、C4 6 mg/dL

その他の検査：

ベースライン：ANA+、ds-DNA 194；

投与前：ANA+、ds-DNA 164；

1 回目の痙攣発作後、2013 年 8 月 26 日：ds-DNA 440.3

1 回目の痙攣発作後、2013 年 8 月 23 日：ESR 29 mm/h

2013 年 8 月 31 日：ESR 64 mm/h

2 回目の痙攣発作、2013 年 9 月 8 日：ESR 24 mm/h

2013 年 9 月 16 日：ESR 6 mm/h

診断検査：

2013 年 8 月 26 日の胸部 X 線検査にて活動性疾患は認められなかった。

2013 年 7 月 31 日の胸部 HRCT にて、左肺尖に小さい空気嚢、右肺中葉に線状混濁；左甲状腺に点状の低信号陰影。
2013 年 8 月 1 日の頭部 MRI にて、左側脳室の隣及び両側前頭頭頂葉に小さい異常な斑状信号の点在が示され、T1W では明確でなく、等しくわずかな低信号を呈し、FLAIR 病変信号は抑制されずに高信号を呈し、DWI 病変信号に明らかな増強は認められない。全ての脳室、槽、溝で拡張、狭窄又は肥大は認められない。正中構造の偏位なし。篩骨小細胞及び右上顎洞の粘膜肥厚、long T1 long T2 信号が左上顎洞及び蝶形骨洞の内側を満たし、その他の副鼻腔に異常信号は認められない。2012 年 4 月 24 日の画像と比較して、一部の病変は消失し、一部の病変は新たに発現し、両側上顎洞炎及び篩骨洞炎、左上顎洞及び蝶形骨洞嚢胞。

2013 年 8 月 23 日の頭部 MRI にて、両側側頭葉及び側頭角の隣に斑状の異常信号がみられ、T1W でわずかな低信号を呈し、FLAIR 病変信号は抑制されずに高信号を呈し、DWI 病変信号に明らかな増強は認められない。全ての脳室、槽、溝はわずかに拡張し肥大している。正中構造の偏位なし。両側上顎洞の粘膜肥厚あり、その他の副鼻腔に異常信号は認められない。下垂体後葉は拡張、わずかな脳萎縮、両側上顎洞炎及び篩骨洞炎。

2013 年 7 月 31 日及び 2013 年 8 月 26 日の心エコーにて異常は認められなかった。
被験者は、予防的抗生物質、ウイルス又は真菌療法を受けていなかった。
感染症の既往歴はなかった。

その他の併用薬には、2013 年 8 月 28 日からメチルプレドニゾロン 80 mg、2013 年 9 月 12 日から CTX 0.8 g が含まれた。

被験者の免疫抑制剤投与歴には以下が含まれた：
2009 年 10 月 9 日から、2009 年 11 月、2010 年 3 月、2010 年 8 月、及び 2011 年 6 月：シクロホスファミド（CTX）0.8 g パルス療法。
2009 年 8 月から 10 月まで：デキサメタゾン 10 mg、prednisone 60 mg、メチルプレドニゾロン 500 mg、prednsone 90 mg を 2 年間にわたり 5 mg へと漸減。
2011 年 5 月から：メチルプレドニゾロン 40 mg、120 mg、500 mg、静注免疫グロブリン 20 mg、prednisone 90 mg を 1 年間にわたり 20 mg へと漸減。
2013 年 4 月から：prednisone 7.5 mg

治験薬の最終注入日は 2013 年 8 月 22 日。

2014 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
SAE のてんかん発作、エンテロコッカス・フェシウム尿道感染及びサルモネラ血流感染の発現日を 2013 年 8 月 22 日に更新した。投薬治療には、複合スルファメトキサゾール分散錠、セフタジジム五水和物、及び norvancomycin が含まれた。事象は 2013 年 9 月 17 日に回復した。

2014 年 3 月 24 日に入手した追加情報：

2013 年 8 月 22 日、17:20 に 1 分間にわたりてんかん発作が 1 回発現し、2013 年 8 月 26 日に発熱が、2013 年 8 月 29 日に関節痛が認められたため、入院期間を延長した。た。SLE の活動状態を考慮して、2013 年 8 月 26 日にメチルプレドニゾロンを 80 mg/日にして追加した。治験責任医師は、発熱は SLE 関連であるが、治験薬とは関連なしと判断した。2013 年 8 月 31 日に血流サルモネラ感染が判明し、SMZco 及びセフタジジム五水和物を 12 日間投与した。2013 年 9 月 7 日にエンテロコッカス・フェシウム尿路感染が判明し、感染治療のため norvancomycin を追加して 5 日間投与した。2013 年 9 月 8 日にてんかん発作が再発して 1 分間持続し、バルプロ酸ナトリウムを投与した。2013 年 9 月 9 日、白血球数、血小板数及びヘモグロビンの低値が認められ、leukogen 及び batilol が投与された。神経精神 SLE を考慮し、2013 年 9 月 12 日に CTX 0.8 g の静脈内注射を行った。治療により患者は回復し（2 回の血液培養及び 1 回の中間尿培養は陰性、体温、ESR、定期的血液検査、肝機能は正常）、2013 年 9 月 17 日に退院した。現在、患者は体調良好で仕事に行っており、prednisone 40 mg の投与を 1 週間受けており、退院後に CTX 0.8 g を 2 回（月 1 回）使用した。

2014 年 8 月 27 日に入手した追加情報：

「発熱 SLE 関連」の事象は AE にダウングレードされた。

てんかん発作時の医学的状態。併用薬には norvancomycin が含まれた。

2014 年 8 月 30 日及び 31 日に入手した追加情報：

医学的状態が更新された。尿道感染の発現日は 2013 年 8 月 22 日に、回復日は 2013 年 9 月 17 日に変更された。発熱再発の終了日は 2013 年 7 月 31 日に変更された。

2014 年 9 月 18 日及び 19 日に入手した追加情報：

2013 年 8 月 26 日から 2013 年 9 月 17 日まで、てんかん発作という医学的状態が発現した。発熱再発という医学的状態の発現日は 2013 年 8 月 26 日に更新された。再発性白血球減少症という医学的状態の発現日は 2013 年 8 月 26 日に更新された。2013 年 9 月 8 日から 2013 年 9 月 17 日まで、尿道感染という医学的事象が認められた。2013 年 8 月 26 日から 2013 年 9 月 17 日まで、血流感染という医学的状態が認められた。てんかん発作（ループス脳症）の事象は、てんかん発作の発現に更新された。尿道エンテロコッカス・フェシウムの開始日は 2013 年 8 月 26 日に更新され、サルモネラ血流感染の事象の開始日は 2013 年 8 月 26 日に更新された。併用薬スルファメトキサゾール分散（錠）の主な使用理由はサルモネラ血流感染に更新された。

2014 年 10 月 22 日に入手した追加情報：

2013 年 8 月 26 日から 2013 年 8 月 28 日まで発熱も認められた。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：

SAE 調整により、治験実施医療機関は入院につながったエピソードは 1 回のみであったことを確認したため、2 回目のてんかんの事象（発現日：2013 年 9 月 8 日）は削除された。

2015 年 3 月 6 日に入手した追加情報：

被験者には、熱性発作及びてんかんを含めて、痙攣発作の既知の病歴がある。運動障害、頭部損傷、その他の CNS 疾患、脳性麻痺、神経学的障害、先天異常、糖尿病、腎不全、又はアルコール・薬物乱用はない。

治験責任医師は、SAE であるてんかん発作は目撃者がいたと報告した。本事象は前兆又は頭痛で始まったものではなかった。被験者は、てんかん発作中に意識を消失し、見当識を失い、意識を回復した際に傾眠状態であった。被験者は本事象を思い出すことができた。尿／便失禁はなかった。症状がアルコール又はその他の向精神薬からの離脱によるものであるという証拠は存在しなかった。被験者は経過観察を受けることとなり、運転の制限は受けなかった。

2013 年 8 月 23 日に実施した脳波図（EEG）にて以下が示された：両側半球において、長短の間隔のびまん性中間電位 4-6c/s 6 活動が多数見られ、中間電位 2-3c/s で不規則な o 波が散在、又は短間隔の放電があり、時々左半球で優位であった。両側後頭部では 9cls a 波がいくらか見られ、左右で差はなかった。
脳の電気活動マッピング：0 周波数バンドが両側半球で分布、電力値上昇；o 周波数バンドが両側半球で分布、電力値上昇

診断オピニオン：軽度から中等度のびまん性異常

2013 年 8 月 23 日に実施した頭部の核磁気共鳴画像（MRI）にて以下が判明した：両側側頭葉及び側頭角の隣に斑状の異常信号がみられ、T1W でわずかな低信号を呈し、FLAIR 病変信号は抑制されずに高信号を呈し、DWI 病変信号に明らかな増強は認められない。全ての脳室、槽、溝はわずかに拡張し肥大している。正中構造の偏位なし。両側上顎洞の粘膜肥厚あり、その他の副鼻腔に異常信号は認められない。

MRI 診断：
1) 側頭葉の両側側頭角に単一の異常信号病変、及び、軽度の大脳萎縮、わずかな脳萎縮、SLE が疑われる
2) 両側上顎洞炎及び篩骨洞炎

日付不明、血清カリウムの測定値：3.00（3.5～5.1 mmol/L）

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

2016 年 3 月 14 日に入手した追加情報：

発現までの時間を修正、ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 4 時間 35 分後、グレード 2 又は中等度のてんかん発作が発現した。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、てんかん、腸球菌性尿路感染及びサルモネラ性敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	939
無作為化番号	5078
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0930423A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	サルモネラ性敗血症

51 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 9 月 12 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には、関節炎及び再発性白血球減少症が含まれていた。併用薬には、漢方薬、ニフェジピン、prednisone、アスピリン、ファモチジン、カルシウム＋ビタミン D3、及び総グルコシドが含まれていた。

2013 年 10 月 9 日、グレード 1 又は軽度の発熱が発現した。被験者は入院した。2013 年 10 月 9 日、白血球数 1.6 x 10^9/L（3.6～9.16）、ヘモグロビン 91 g/L（113～151）、血小板数 67 x 10^9/L（101～320）、好中球数 79%（50～75）。下痢も発現した（1 日 5～6 回、水様性）。胸部 X 線検査並びに定期的な便及び血液検査は正常であった。被験者は電解質バランスを維持するため、柴胡（bupleurum tenue）顆粒及び生理食塩水の投与を受けた。発熱及び下痢は 2 日後に回復した。しかし、2013 年 10 月 8 日、被験者は雨に遭い、また、既存の白血球減少症に加えて、2013 年 10 月 9 日には高熱が認められた。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は感染と関連していると判断した。

2013 年 10 月 24 日に入手した追加情報：

2013 年 10 月 6 日、被験者は腐ったキウイを摂取した後に発熱及び下痢を発症した。2013 年 10 月 10 日の血液培養に関する口頭での報告にて、グラム陰性細菌感染が示された。柴胡（bupleurum tenue）顆粒を pyteric として使用し（1 bad 1 日 3 回、経口）、メロペネム 500 mg（8 時間毎）、及びオフロキサシン（500 mg 1 日 1 回、点滴静注）を投与した。発熱はコントロールされ、2013 年 10 月 12 日に正常に戻った。2013 年 10 月 15 日、血液培養にて A 群サルモネラ血流感染が報告された。次の 1 週間にわたって体温は正常であり、その後、メロペネムを 500 mg（12 時間毎）に変更し、オフロキサシンの投与量は変更しなかった。10 月 19 日及び 21 日に入手した血液培養報告は陰性であり、細菌感染の証拠は認められなかった。本事象は 2013 年 10 月 12 日に回復し、被験者は 2013 年 10 月 22 日に退院した。観察のため 3 日間抗生物質の投与を止めることが提案された。2013 年 10 月 25 日に経過観察の来院が予定された。

2013 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
事象名を発熱性敗血症に更新した。

2013 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は継続した。

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報：
被験者に感染症の既往はなかった。被験者は予防的抗生物質、ウイルス又は真菌療法を受けていなかった。

症状には腹痛が含まれた。症状は腸管粘膜の損傷を引き起こした。感染と注入部位との相関関係は認められなかった。被験者には白血球減少症があったため、腸管粘膜の損傷部位経由でサルモネラ菌が血流に入った可能性が考えられた。

2013 年 12 月 16 日に入手した追加情報：
下痢は SAE とは判断されなかった。

2014 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
併用薬には radix saguisorbae（漢方薬）が含まれた。SAE 用語をサルモネラ菌性敗血症に更新した。

2014 年 8 月 11 日に入手した追加情報：
サルモネラ菌性敗血症の事象に対する転帰日を 2013 年 10 月 22 日に更新した。

2014 年 9 月 1 日に入手した追加情報：
柴胡（bupleurum tenue）顆粒を 2013 年 10 月 6 日から 2014 年 10 月 8 日まで投与した。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報：
柴胡（bupleurum tenue）を併用薬として追加した。併用薬ニフェジピンの終了日は 2013 年 11 月 9 日と報告され、アスピリンの終了日は 2013 年 9 月 23 日と報告された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、サルモネラ性敗血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	54
無作為化番号	05031
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0909394A
投与群	プラセボ、不明
重篤な有害事象	ループス腎炎

30 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 4 月 24 日から開始した。

事象発現時の医学的状態にはループス腎炎が含まれていた。

治験薬投与開始から 74 日後の 2013 年 7 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の SLE 症状の増悪が発現した。被験者は 2013 年 7 月 7 日に外来を受診し、同日、血液検査を実施した。検査の結果には以下が含まれた：白血球数 2.91 x 10^9/L（正常範囲：4～10）、24 時間尿中蛋白量 1726 mg、ANA 陽性力価 1:160、ds-DNA 弱陽性、ANCA 陽性、抗カルジオリピン抗体陽性。この検査結果のため、被験者は 2013 年 7 月 11 日に入院した。被験者は、メチルプレドニゾロン 40 mg の静脈内投与を受け、胃粘膜保護のためカリウム及びカルシウムのサプリメントを服用した。治験薬の投与を中止した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、SLE 増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、本事象は治験参加が原因であるかもしれないと判断した。

2013 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
2013 年 7 月 11 日の臨床検査の結果：白血球数 2.65 x 10^9/L（正常範囲：4～10）、ヘモグロビン 116 g/L（正常範囲：110～150）、アルブミン 34.30 g/L（正常範囲：40～55）、赤血球数 3.67 x 10^12/L（正常範囲：3.5～5.5）、血小板数 132 x 10^9/L（正常範囲：100～300）。
被験者は、メチルプレドニゾロン注入、シクロホスファミド注入、経口プレドニゾロン、経口ラニチジン塩酸塩、経口炭酸カルシウム、及び経口塩化カリウムによる治療を受けた。

2013 年 8 月 7 日に入手した追加情報：
臨床検査結果は次のように判断された：白血球数は減少、24 時間尿中蛋白は増加、c3 は減少。

2013 年 8 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬には、ラニチジン塩酸塩及び炭酸カルシウムが含まれた。

被験者は 2013 年 8 月 21 日に病院を再受診し、SLE は安定しており、検査によると劇的な悪化（例：浮腫）は認められなかった。本事象は 2013 年 8 月 23 日に回復した。

2013 年 9 月 26 日に入手した追加情報：

2013 年 7 月 11 日に被験者の治験を中止した。治験責任医師は、「本 SAE が治験参加によるものかどうかは判定不能である」と述べた。

2014 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、AE 用語「C3 の劇的な低下」及び「蛋白尿増加」は SLE 増悪の一部であり、重篤性基準を満たすと報告した。治験薬に対して取られた処置は「継続」と報告され、被験者は治験から離脱しなかった。

2014 年 1 月 8 日に入手した追加情報：
被験者には 3 つの重篤な事象、「C3 の劇的な低下」、「蛋白尿増加」、及び「白血球の劇的な減少」があることが確認された。

2014 年 1 月 10 日に入手した追加情報：
事象「SLE 増悪」は「ループス腎炎増悪」に更新された。
治験薬投与開始から 71 日後の 2013 年 7 月 4 日に、グレード 2 のループス腎炎悪化が発現した。被験者は 2013 年 7 月 11 日に入院した。被験者は、静注メチルプレドニゾロン、カリウム及びカルシウムサプリメント、並びに胃保護薬による治療を受けた。2013 年 7 月 17 日に経口 prednisone の処方を受けて退院した。被験者は 2013 年 8 月 21 日に病院を再受診し、検査の後、本事象は安定していると判断された。被験者は更に、静注シクロホスファミドによる治療を受けた。本事象は 2013 年 8 月 23 日に回復した。治験責任医師は、ループス腎炎悪化は治験薬投与と関連ありと報告した。

関連のある診断検査結果：2013 年 7 月 7 日、補体 C3 0.49 g/L、24 時間尿中蛋白量 1726 mg、ANA 陽性力価 1:160、ds-DNA 弱陽性；2013 年 7 月 11 日、24 時間尿中蛋白量 2408 mg。2013 年 8 月 21 日、尿中蛋白 3+、尿中 RBC 2+ 及び 45.55/uL（被験者は月経期間中であった）、尿中 WBC 0/uL、尿中扁平上皮細胞 51.33/uL、補体 C3 0.73 g/L、補体 C4 0.12 g/L、尿素窒素 3.6 mmol/L、クレアチニン 36 mmol/L、24 時間尿中蛋白量 1027 mg、ANA 陽性力価 1:80、ds-DNA 弱陽性。

治験責任医師の文章：
全体的な叙述コメント：2013 年 7 月 4 日、被験者の大腿部に誘因を伴わない大きな斑状出血が出現し、左下肢に明らかな静脈瘤が認められた。2013 年 7 月 7 日、被験者は外来を再受診し、同日、血液検査を実施した。ループス腎炎が改善せず、増悪したことを考慮し、被験者を 2013 年 7 月 10 日に入院させるべきであったが、ベッドの空きがなく、被験者は実際には 2013 年 7 月 11 日の朝に入院した。被験者は、2013 年 7 月 11 日に病院でメチルプレドニゾロン 40 mg 1 日 1 回静注による治療を受け、カリウム、カルシウムのサプリメントを服用し、胃粘膜の保護を行った。被験者は 2013 年 7 月 17 日に退院した。被験者は 2013 年 8 月 21 日に病院を再受診し、ループス腎炎は安定しており、［削除］医師による検査によると劇的な悪化（例：浮腫）は認められなかった。しかし、被験者のループス腎炎の病歴を

考慮し、また、増悪を避けるため、シクロホスファミドが日常の治療として投与された。ループス腎炎増悪に関連する系統は見つからなかったため、SAE 最終報告書を本日提出した。
被験者は 2013 年 3 月 27 日に BEL113750 試験に対するスクリーニングを受け、2013 年 4 月 24 日に無作為化され、2013 年 4 月 24 日に治験薬の初回投与を受け、2013 年 4 月 24 日から 2013 年 6 月 19 日まで、合計 4 回投与を受けた。5 回目の治験薬投与を 2013 年 7 月 17 日に予定していたが、被験者は ICF を撤回することにより 2013 年 7 月 11 日に本治験を中止した。本 SAE が治験参加によって引き起こされたかどうかは判定不能である。

2014 年 4 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬には塩化カリウムが含まれた。

2014 年 4 月 15 日に入手した追加情報：
併用薬には prednisone が含まれた。

2014 年 7 月 8 日に入手した追加情報：
被験者は prednisone による治療を受けた。Prednisone の副作用予防のために炭酸カルシウムを投与した。

2014 年 8 月 5 日に入手した追加情報：
ループス腎炎増悪は、唯一の SAE であることが確認された。補体 C3 減少、尿蛋白増加、及び白血球減少の事象は削除された。

2014 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置を「中断」に更新した。

2015 年 3 月 2 日に入手した追加情報；
本 SAE はループス腎炎増悪に更新された。治験薬投与は中止された。

2015 年 3 月 2 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、治験薬投与は永続的に中止されたことを確認した。

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

被験者番号	55
無作為化番号	5037
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0927118A
投与群	プラセボ、不明
重篤な有害事象	ループス脳炎

44 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 4 月 16 日、被験者はスクリーニングを受け、2013 年 5 月 21 日、無作為に割り付けられた。2013 年 5 月 21 日、治験薬の静脈内投与が開始された。2013 年 5 月 21 日から 2013 年 9 月 11 日までに、計 6 回治験薬が投与された。

併用薬に、prednisone、ラニチジン塩酸塩、炭酸カルシウム及び塩化カリウム徐放錠が含まれていた。

2013 年 9 月 27 日、治験薬の投与開始から 129 日後に、グレード 3 又は重度の浮動性めまい及びグレード 3 又は重度の失神が発現した。被験者は入院した。2013 年 9 月 27 日午前 10 時 30 分に、被験者は失神して床に倒れ、意識がなかったと報告された。身体検査は、被験者にほとんど意識がなく、答えることができないことを示した。両方の瞳孔は同じで、心肺検査は陰性、神経系も陰性であった。血圧 134/70 mmHg、心拍数 98 bpm、ランダム血糖値 3.7 mmol/L であった。被験者の筋緊張は高くなかった。地域の緊急治療室でとられた医学的処置は、酸素の再導入、気道遮断の予防、静脈路確保、及び ECG のモニタリングであった。2013 年 9 月 27 日、30 分後の午前 11 時に、被験者は意識が戻り、ECG は正常であった。血液検査で、WBC 9.09 × 109/L、好中球 59%、リンパ球 30.3%、ヘモグロビン 115 g/L、血中カリウム
2.9 mmol/L、肝機能血液検査は正常であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、浮動性めまい及び失神が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験への参加に起因するかもしれないと判断した。

2013 年 10 月 4 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンとカルシウムで治療された。2013 年 10 月 3 日、被験者は退院した。

2013 年 10 月 4 日に入手した追加情報の追加：
事象用語の浮動性めまいと失神は、SLE ループス脳症の 1 事象に更新された。
2013 年 10 月 3 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2013 年 10 月 11 日に入手した追加情報：
可能性のある後遺症は失神であると報告された。

2013 年 11 月 7 日に入手した追加情報：
併用薬にメチルプレドニゾロンも含まれていた。

2014 年 3 月 31 日に入手した追加情報：
メチルプレドニゾロンの適応症はループス脳症であった。

2014 年 10 月 14 日に入手した追加情報：
炭酸カルシウムと塩化カリウムの適応は、プレドニゾロンの副作用の予防であった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、ループス脳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1070
無作為化番号	05170
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1033699A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス皮疹

27 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的として北東アジアで実施される GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2014 年 8 月 7 日に有効性欠如のための被験者の紹介が明らかになり、治験責任医師が入院治療を提案したと報告された。

2014 年 8 月 18 日、治験薬の投与開始から 180 日後に、グレード 3 又は重度の SLE が発現した。被験者は入院した。日付不明、本事象は改善した。被験者は、メチルプレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン及びトリプテリジウムグリコシドによる治療を受けた。2014 年 8 月 22 日、被験者は退院した。治験責任医師は、SLE が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 2 月 10 日に入手した追加情報：
他の重篤性基準は、GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者はミコフェノール酸モフェチルによる治療も受けた。2014 年 8 月 22 日、SLE の SAE は回復した。

2015 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
SLE の SAE は 2014 年 8 月 7 日に発現した。

2015 年 3 月 20 日に入手した追加情報：
被験者はヒドロキシクロロキン、トリプテリジウムグリコシド、メチルプレドニゾロンで治療された。

2015 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
事象用語が SLE 増悪に更新された。

2015 年 4 月 27 日に入手した追加情報：
事象用語が SLE 皮疹に更新された。

2015 年 5 月 14 日に入手した追加情報：

被験者は、SLE 及び SLE 顔面皮疹増悪に対して、ヒドロキシクロロキン、トリプテリジウムグリコシド、メチルプレドニゾロン、及びミコフェノール酸モフェチルによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了のため盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、全身性エリテマトーデス皮疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2503
無作為化番号	6504
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0738091A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	大腿骨頚部骨折

38 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 6 月 24 日、2011 年 7 月 8 日、2011 年 7 月 25 日に、治験薬を静脈内投与された。

本事象発現時の病状は、損傷及び骨減少症であった。併用薬に、ブプレノルフィンとメトカルバモールが含まれていた。

2011 年 8 月 1 日、治験薬の投与開始から 38 日後に、被験者は転倒し、グレード 3 の大腿骨頚部骨折が生じた。大腿の X 線写真は、右大腿骨頚部骨折を示した。被験者は地域の診療所で評価を受けた。2011 年 8 月 2 日、被験者は緊急治療部を受診し、報告時、被験者は緊急手術を受けていた。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復であった。

治験責任医師は、大腿骨頚部骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は外傷が原因かもしれないと判断した。

2011 年 9 月 22 日に入手した追加情報：
大腿骨頚部骨折は、漏れたエンジンオイルのために被験者が誤って滑った結果であると報告された。

2011 年 11 月 4 日に入手した追加情報：
報告時、本事象は軽快、治験薬の次回投与日までに被験者の病状は良くなり治験薬の投与が可能であった。治療として 2011 年 8 月 2 日に非観血的整復と内固定術が実施された。2011 年 8 月 19 日、被験者は退院した。

2011 年 11 月 18 日に入手した追加情報：
被験者には、2008 年 4 月 29 日からの両側大腿骨頚部骨減少症の病歴があった。X 線写真は、右大腿骨頚部骨折／骨頭下骨折、隣接する筋肉及び脂肪層の血腫又は浮腫、骨折部位に隣接する大腿骨骨頭及び頚部の低 T1 及び高 T2 信号強度の不規則な線形縁を示し、骨壊死は除外された。

2011 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は、当初、本事象は 15:00 に発現したと報告したが、発現時間を 13:00 に訂正した。被験者は塩酸トラマドール、メトカルバモール、セフテゾールナトリウム、塩酸ペチジン、

セフカペンピボキシル塩酸塩、トラマドール／アセトアミノフェン、塩酸エペリゾン及びナブメトンで治療された。治験責任医師は、シクロスポリン治療は 2011 年 8 月 2 日に中止され、2011 年 8 月 19 日に再開されたと報告した。

2011 年 11 月 30 日に入手した追加情報
治験責任医師は、骨折は回復までに数か月要することを確認した。被験者は松葉杖と車椅子を使用している。

シクロスポリンは併用薬で、本事象のために中断され、SAE に対する治療薬ではなかった。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報
被験者は、ダルテパリンナトリウム、HXTEND、血漿溶液 A 輸液バッグ、ハルトマン S 溶液、グリコピロレート、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、0.9%塩化ナトリウムによる治療を受けた。

2014 年 11 月 4 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 7 月 18 日に回復。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、大腿骨頚部骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2507
無作為化番号	6507
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0803522A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	腱鞘炎

29 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 7 月 4 日、治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 1 月 20 日、治験薬の投与開始から 200 日後に、グレード 2 又は中等度の左手首腱鞘炎が発現した。2012 年 5 月 21 日、被験者は待機的手術のために入院した。治験薬の投与は継続された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、腱鞘炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 1 月 20 日、超音波検査図で左手首の腱鞘炎が確認された。2012 年 5 月 22 日、左手首滑膜組織の切除生検を受けた。結果は、滑膜表層細胞の活性化を伴う絨毛結節性滑膜増殖、慢性炎症性浸潤、変性結節性滑膜（米粒体）を示した。

5 月 22 日、被験者は左手首の伸筋腱鞘炎の待機的腱鞘切除術を受けた。5 月 23 日、被験者は退院し、合併症はなかった。本事象は 2012 年 5 月 23 日に回復。

2012 年 8 月 3 日に入手した追加情報：
併用薬にフロモキセフ、塩酸セフカペンピボキシル、硫酸アトロピン、ミダゾラム、塩酸ペチジン、塩酸ロピバカインが含まれていた。

2012 年 8 月 7 日に入手した追加情報：
被験者は本事象に対する矯正療法として、2012 年 5 月 22 日から 2012 年 5 月 22 日までレミフェンタニル塩酸塩 1 mg 1 日 1 回を静脈内投与された。

2012 年 8 月 22 日に入手した追加情報：
事象用語が左手首伸筋腱鞘炎に更新された。

2012 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
レミフェンタニル塩酸塩の用量が 1 mg から 0.5 mg に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2560
無作為化番号	6529
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0831097A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	構語障害

57 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2011 年 12 月 7 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、高血圧であった。併用薬に、カンデサルタンシレキセチル、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、及び DicaMax（炭酸カルシウム／コレカルシフェロール）が含まれていた。

2102 年 9 月 4 日、治験薬の投与開始から 272 日後に、グレード 2 又は中等度の構語障害が発現した。2012 年 8 月 13 日、心臓病専門医は血圧が良好にコントロールされていたため、ネビボロールの投与を中止した。被験者は 2012 年 9 月 4 日まで 3～4 日間、仕事と関連したストレスを受けていた。2012 年 9 月 4 日、突然構語障害が一瞬発現し、完全に回復した。被験者は構語障害のために緊急治療部に来院し、2012 年 9 月 5 日に入院した。脳卒中のリスク因子は構音障害の潜在的な原因であったが、入院中、心エコー検査、EMG/NCS 及び脳 MRI は神経学的異常を示さなかった。神経科医の推奨に基づいて 15 日間アスピリンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続された。2012 年 9 月 4 日、本事象は回復した。2012 年 9 月 8 日、被験者は退院し、2 週間経過観察された。治験責任医師は、構語障害が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 9 月 18 日に入手した追加情報：
併用薬の DicaMax には、骨粗鬆症の予防のための炭酸カルシウムとコレカルシフェロールが含まれていた。

2012 年 9 月 20 日に入手した追加情報：
2012 年 9 月 20 日、被験者は外来で神経科医の診察を受けた。構語障害の残存や神経学的所見はなかった。アスピリン 100 mg/日の継続が推奨された。

2012 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
脳 CT 及び経頭蓋ドップラー超音波検査は正常であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2605
無作為化番号	6537
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0801836A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	卵巣腺腫

37 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブとプラセボを比較する盲検試験に組み入れられた。

2012 年 1 月 20 日、治験薬（用量不明）の投与が開始された。

被験者の既往歴は 2005 年の筋腫核出術、及び子宮筋腫であった。

2012 年 4 月 13 日、卵巣嚢腫摘出術を受けた。被験者は入院した。2012 年 4 月 13 日から 2012 年 4 月 14 日までゲンタマイシン硫酸塩 160 mg/日、2012 年 4 月 15 日に 80 mg/日による治療を受けた。治験薬の投与は継続された。2012 年 4 月 15 日、本事象は回復した。治験責任医師は、卵巣嚢腫摘出術が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験への参加が原因であったかもしれないと判断した。

2012 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
被験者は 2012 年 1 月 20 日から治験薬を投与されていた（卵巣嚢腫摘出術の 84 日前）。

2012 年 5 月 29 日に入手した追加情報：
事象用語が、良性粘液性嚢胞腺腫に更新され、発現日は 2012 年 4 月 9 日、本事象に対して卵巣嚢腫摘出術が実施された。
被験者は術後感染症の予防のために、ゲンタマイシン硫酸塩を投与された。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、診断用の検査は 2012 年 4 月 9 日に実施された腹部超音波検査であったことを確認した。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、SAE は治験関連活動が原因でないことを確認した。

2012 年 6 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は試験を離脱せず、本事象の最大強度は該当なしであった。

2013 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
本事象の強度は、中等度と報告された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、卵巣腺腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2704
無作為化番号	6522
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795038A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	全身性浮腫

32 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 9 月 8 日から 2012 年 3 月 22 日まで、被験者は治験薬の静脈内投与を受けた。

2012 年 4 月 1 日、治験薬の投与開始から 206 日後、グレード 3 又は重度の全身性浮腫が発現した。2012 年 4 月 9 日、被験者は入院した。2011 年 9 月 8 日（Day 0）に治験薬の 1 回目の投与が行われ、2 回目の投与は 2011 年 9 月 20 日（Day 14）に実施された。2011 年 9 月 23 日、軽度の顔面浮腫が発現し、2011 年 10 月 10 日、両脚の浮腫が発現した。2011 年 10 月 4 日、治験薬の 3 回目の投与が行われた。被験者は治験実施計画書に従って、4 週間毎の治験薬の投与を継続した。2012 年 2 月 16 日、被験者は脚の浮腫のためにフロセミドによる治療を受けた。2012 年 3 月 6 日、被験者は脚浮腫の悪化のために、予定外の来院を行った。プレドニゾロンの投与が 7.5 mg から 12.5 mg に増量された。治験薬の最終投与は 2012 年 3 月 22 日であった。2012 年 4 月 1 日以降、浮腫は徐々に悪化した。2012 年 4 月 5 日、被験者は治験からの離脱を希望した。疾患活動性のために入院が必要であった。2012 年 4 月 9 日の臨床検査に、アルブミン、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数が含まれ、これらは全て正常範囲よりも低かった。治験薬の投与が中止され、被験者は治験から離脱した。本事象は、報告時未回復。治験責任医師は、全身性浮腫が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：

被験者 002704 は、32 歳女性の SLE 患者で、BEL113750 試験に参加した。スクリーニング時、被験者の SELENA SLEDAI スコアは 9 で、血尿、補体価低値、DNA 結合増加、白血球減少症が含まれていた。被験者は 2011 年 9 月 8 日（Day 0）にベリムマブ又はプラセボの 1 回目の投与を受け、2011 年 9 月 20 日（Day 14）に 2 回目の投与を受けた。2011 年 9 月 23 日、軽度の顔面浮腫が発現し、2011 年 10 月 10 日、両脚の浮腫が発現した。2011 年 10 月 4 日、治験薬の 3 回目の投与が実施された。治験責任医師は、顔面及び両脚の浮腫はベリムマブ又はプラセボと関連なしと判断した。そのため被験者 002704 は、治験実施計画書に従って 4 週間ごとに治験薬を投与された。2012 年 2 月 16 日、両脚の浮腫のためにフロセミドが追加されたが、症状は良くならなかった。2012 年 3 月 6 日、被験者は両脚の浮腫の悪化のために予定外の来院を行い、プレドニゾロンの用量が 7.5 mg から 12.5 mg に増量された。

ベリムマブ又はプラセボの最終投与は 2012 年 3 月 22 日であった。

2012 年 4 月 1 日以降、浮腫は徐々に悪化し、2012 年 4 月 5 日、被験者は治験からの離脱を希望した。疾患活動性のために入院が必要であった。2012 年 4 月 9 日、被験者は入院した。

治験責任医師は、重度の浮腫は治験薬と関連なしと判断している。

2012 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
日付不明、全身性浮腫は回復と判断された。

2012 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
併用薬に、ブドウ糖、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、塩化ナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン、メスナ、塩酸オンダンセトロンが含まれていた。

被験者 002704 は、32 歳女性の SLE 患者で、BEL113750 試験に参加した。スクリーニング時、被験者の SELENA SLEDAI スコアは 9 で、血尿、補体価低値、DNA 結合増加、白血球減少症が含まれていた。被験者は 2011 年 9 月 8 日（Day 0）にベリムマブ又はプラセボの 1 回目の投与を受け、2011 年 9 月 20 日（Day 14）に 2 回目の投与を受けた。2011 年 9 月 23 日、軽度の顔面浮腫が発現し、2011 年 10 月 10 日、両脚の浮腫が発現した。2011 年 10 月 4 日、治験薬の 3 回目の投与が実施された。治験責任医師は、顔面及び両脚の浮腫はベリムマブ又はプラセボと関連なしと判断した。そのため被験者 002704 は、治験実施計画書に従って 4 週間ごとに治験薬を投与された。2012 年 2 月 16 日、両脚の浮腫のためにフロセミドが追加されたが、症状は良くならなかった。2012 年 3 月 6 日、被験者は両脚の浮腫の悪化のために予定外の来院を行い、プレドニゾロンの用量が 7.5 mg から 12.5 mg に増量された。
ベリムマブ又はプラセボの最終投与は 2012 年 3 月 22 日であった。
2012 年 4 月 1 日以降、浮腫は徐々に悪化し、2012 年 4 月 5 日、被験者は治験からの離脱を希望した。疾患活動性のために入院が必要であった。2012 年 4 月 9 日、被験者は入院した。
本 SAE に対して、リツキシマブとシクロホスファミドが投与された。
2012 年 4 月 16 日に被験者は退院し、2012 年 5 月 9 日にリツキシマブとシクロホスファミドの 2 回目の投与のために入院し、2012 年 5 月 12 日に退院した。
治験責任医師は、重度の浮腫は治験薬と関連なしと判断している。

2012 年 5 月 29 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ブドウ糖、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、塩化ナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン、メスナ、塩酸オンダンセトロンが治療薬であることを確認した（以前には併用薬として報告されていた）。

2012 年 7 月 13 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、報告された「混合リツキシマブ」の主な適応について、ブドウ糖を治療薬から併用薬に変更した。

2012 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、全身性浮腫は過敏症、心不全、腎不全の一部ではないことを確認した。

2013 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、2012 年 4 月 14 日と 2012 年 5 月 10 日に SLE 関連全身性浮腫の治療にメチルプレドニゾロンが使用され、2012 年 5 月 11 日にシクロホスファミドが使用され、2012 年 4 月 14 日と 2012 年 5 月 10 日にリツキシマブがループス腎炎に対して使用され、2012 年 5 月 10 日に SLE 腎炎に対して 5%ブドウ糖が使用され、2012 年 5 月 11 日に悪心の予防に対してオンダンセトロンが使用され、2012 年 4 月 15 日に SLE 関連全身性浮腫に対してシクロホスファミドが使用されたと報告した。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
全身性疼痛の予防に併用薬のアセトアミノフェンが投与されたことが報告された。オンダンセトロンは治療薬から併用薬に変えられた。

2013 年 9 月 10 日に入手した追加情報：
SLE 悪化に対してリツキシマブが投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、全身性浮腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2708
無作為化番号	6757
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795315A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	発熱

39 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。

2012 年 1 月 17 日に治験薬の 1 回目の静脈内投与を受け、2012 年 2 月 2 日に 2 回目の投与、2012 年 2 月 15 日に 3 回目の投与を受けた。

本事象発現時の病状は、深部静脈血栓症、間欠熱、白血球減少症、リンパ球減少症、SLE 関節炎であった。併用薬に、エノキサパリン、エペリゾン、シクロホスファミド、プレドニゾロン、塩化ナトリウム、メトクロプラミド、アザチオプリン、シリマリン、ビフェニルジカルボン酸、フロセミド、メチルプレドニゾロン、ヒトアルブミンが含まれていた。

2012 年 2 月 21 日、グレード 2 又は中等度の発熱が生じた。被験者は入院した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
SAE の発熱の発現日が 2012 年 2 月 15 日に更新された。

スクリーニング時に、被験者の SELENA SLEDAI スコアは 18 で、関節炎、脱毛症、口腔潰瘍、蛋白尿、皮疹、C3/C4 価低値、抗二本鎖 DNA 増加が含まれていた。被験者に SLE 関節炎があり、深部静脈血栓症のためにワルファリンナトリウムを服用しており、これは重用な病歴だとみなされた。

2012 年 1 月 17 日（Day 0）に治験薬の 1 回目の投与を受け、2012 年 2 月 2 日（Day 14）に 2 回目の投与を受けた。1 回目の投与から 3 日後に、39℃の発熱が生じた。全身性関節痛と左脚の痙攣痛が生じた。2012 年 1 月 20 日にアセトアミノフェンを使用後、症状は軽減した。しかし、2 回目の投与後に、全身性関節痛と 38～38.5℃の発熱が再び生じ、今回もアセトアミノフェン使用後に消失した。治験薬の 3 回目の投与は 2012 年 2 月 15 日（Day 28）に行われた。2012 年 2 月 21 日、全身性筋肉痛及び多発性関節痛と発熱が悪化した。アセトアミノフェンを使用したが、疼痛と発熱が持続した。2012 年 2 月 22 日、被験者は緊急治療室を受診し、入院が必要であった。日付不明、被験者は本治験から離脱した。

治験責任医師は、発熱は治験薬の投与後に生じたため、発熱は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

2012 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬に、等張食塩水、生理食塩水、トラマドール、メトクロプラミドが含まれていた。治療法に、5%ブドウ糖と塩化ナトリウムが含まれていた。

2012 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
病状は、間欠熱、白血球減少症、リンパ球減少症、SLE 関節炎であった。エペリゾン塩酸塩が併用薬として追加された。併用薬の等張食塩水、生理食塩水、トラマドール、メトクロプラミドは治療薬に変えられた。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 2 月 15 日から 2012 年 1 月 20 日に修正された。本事象は 2012 年 3 月 31 日に回復した。

2012 年 6 月 21 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与は 2012 年 2 月 14 日であった。2012 年 5 月 10 日、被験者は本治験から離脱した。

2012 年 6 月 22 日に入手した追加情報：
シクロホスファミドとプレドニゾロンを含めるように併用薬が更新された。被験者は発熱に対してアセトアミノフェンによる治療を受けた。

2012 年 7 月 13 日に入手した追加情報：
SAE 用語が、発熱から発熱の悪化に更新された。
入院中に、ステロイド誘発性脂肪性肝炎が発現し、被験者は治療を受けた。蛋白尿も増加した。2012 年 3 月 14 日、腎生検が実施され、ループス糸球体腎炎と診断された。

2013 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬が更新された。上記参照。治療薬に、ブドウ糖、トラマドール、塩化ナトリウム、アセトアミノフェンが含まれた。

2013 年 6 月 7 日に入手した追加情報：
2012 年 2 月 21 日に治療薬のアセトアミノフェンが発熱に対して 1300 mg の用量で投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2708
無作為化番号	6757
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795315B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	動脈破裂

39 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。

2012 年 1 月 17 日に治験薬の 1 回目の静脈内投与を受け、2012 年 2 月 2 日に 2 回目の投与、2012 年 2 月 15 日に 3 回目の投与を受けた。

事象発現時の病状は、脚の深部静脈血栓症と SLE 腎炎であった。併用薬に、ワルファリンナトリウムが含まれていた。

2012 年 4 月 1 日、治験薬の投与から 75 日後に、グレード 3 又は重度の動脈破裂が生じた。被験者は突然左下腹部の腹痛を訴えた。被験者は入院した。被験者に便秘があったため浣腸を実施したが、全身状態は悪化した。血圧は低く 60/10 mmHg（正常 100/60～140/90 mmHg）で、精神状態は眠そうであった。ヘモグロビンは 6.7 g/dL（正常範囲：12～16 g/dL）、国際標準化比は 2.7（正常範囲：0.85～1.5）であった。腹部骨盤内 CT スキャンは血腫形成を伴う腎外傷を示した。

2012 年 4 月 14 日、蛋白尿増加のために腎生検が行われた。腎生検の前にワルファリンを一時的に中断し、泌尿器の状態を確認後に再開した。血管造影による塞栓術によって治療され、全身状態は改善した。

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

2012 年 5 月 22 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は中断されないままであった。

2012 年 6 月 7 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 5 月 2 日に回復した。

2012 年 7 月 12 日及び 13 日に入手した追加情報：
併用薬に、トラマドール、カンデサルタンシレキセチル、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン、酒石酸ゾルピデムが含まれていた。

2012 年 4 月 7 日に追跡調査のための腹部骨盤部コンピュータ断層撮影が実施され、2012 年 4 月 9 日に腎臓の超音波検査が実施された。治験責任医師は、腹部骨盤部コンピュータ断層撮影で腎血腫の量が減少していることを確認した。被験者は臭化シメトロピウムで治療された。

2012 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
併用薬に、ヒトアルブミン、フロセミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、等張食塩水、ニフェジピン、アセトアミノフェン、ラクツロース、5%ブドウ糖、塩化ナトリウム、パントプラゾール、カンデサルタンシレキセチル、生理食塩水、メトクロプラミド、レノグラスチム、フマル酸クエチアピン、塩酸ブスピロン、エスシタロプラムシュウ酸塩、クロナゼパム、塩酸パロキセチン、葉酸、ニザチジン、オンダンセトロン、メスナ、ハロペリドール、ニモジピン、アミトリプチリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、ナブメトン、ベシル酸アムロジピンも含まれていた。被験者は、ハロペリドール、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、ヘモコアグラーゼ、フィトナジオン、乳酸シプロフロキサシンによる治療も受けた。

2013 年 8 月 9 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に事象用語が「遅発性腎動脈分枝破裂」に更新された。

2014 年 5 月 27 日に入手した追加情報：
治験責任医師によると、本被験者は動脈破裂のために不安を感じ神経質になっていたため、落ち着かせるためにハロペリドールが投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、動脈破裂と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2717
無作為化番号	6021
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0923616A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	リンパ節結核

24 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2013 年 3 月 14 日、治験薬の 1 回目の静脈内投与を受けた。2 回目、3 回目、4 回目、5 回目、6 回目の投与は、それぞれ 2013 年 3 月 28 日、2013 年 4 月 9 日、2013 年 5 月 16 日、2013 年 6 月 13 日、2013 年 7 月 11 日に行われた。

スクリーニング時の被験者の SELENA SLEDAI スコアは 8 で、発疹、補体価低値、DNA 結合増加、脱毛症が含まれていた。2013 年 7 月 8 日以降、被験者は間欠熱を訴えていた。2013 年 7 月 11 日、ステロイドが増量され、軽度の発熱は 38℃未満に軽減された。治験責任医師は、ウイルス感染が原因であったと思われ、間欠熱は治験薬と関連なしと判断した。

2013 年 9 月 1 日、治験薬の投与開始から 171 日後に、グレード 2 又は中等度の発熱が生じ、体温は 39℃であった。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象はウイルス感染及び SLE 疾患活動性再燃が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 12 月 12 日に入手した追加情報：
病状は、貧血、間欠熱、白血球減少症であった。併用薬に、ヒアルロン酸ナトリウム、無菌等張食塩水液、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、塩酸フェキソフェナジン、注射用水、アザチオプリン、セフトリアキソンナトリウム、5%ブドウ糖、塩酸ヒドロキシジン、ジプロピオン酸ベタメタゾン＋ゲンタマイシン硫酸塩、リン酸デキサメタゾンナトリウム及び塩化ナトリウムが含まれていた。被験者は、アレルギー性鼻炎、慢性中心性漿液性網脈絡膜症、眼乾燥症候群、喀痰中エンテロバクター、ピラジナミドに起因する顔面発疹、リファンピシン過敏症、鼻中隔穿孔の有害事象も経験した。被験者は、イソニアジド、エタンブトール、リファンピシン、ピラジナミド、ピリドキシン、硫酸カナマイシン、塩酸モキシフロキサシン、塩酸プロパセタモールによる治療を受けた。

2013 年 12 月 13 日に入手した追加情報：
SAE 用語がリンパ節結核に更新された。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。2013 年 8 月 29 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。2013 年 9 月 1 日以降、39℃を超える中等度の発熱が報告された。168 日目の来院日（2013 年 8 月 29 日）の白血球数の減

少、及びヘモグロビン低値が報告された。2013 年 9 月 12 日、被験者は来院し、入院が必要となった。治験責任医師は、ウイルス感染だけでなく、SLE 疾患活動性再燃も検討した。

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：
2013 年 10 月 25 日、被験者はリンパ節結核から回復した。

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：
感染部位は 2R（傍気管上部）リンパ節であった。
原因物質は免疫抑制薬（アザチオプリン）と報告された。

被験者は、2013 年 9 月 25 日から 2013 年 10 月 8 日までイソニアジド 300 mg、ピリドキシン 50 mg、ピラジナミド 1500 mg、エタンブトール 1200 mg1 日 1 回で治療された（中止理由：白血球減少症）。
イソニアジド 300 m は 10 月 20 日、ピラジナミド 1500 mg は 10 月 17 日、ピリドキシン 50 mg は 10 月 17 日、カナマイシンは 10 月 27 日に投与が再開された。2013 年 9 月 25 日から 2013 年 10 月 22 日までリファンピシンが投与された（中止理由：過敏症）。

血液学的検査：WBC 2.83 $10^3/\mu L$
2013 年 9 月 12 日の培養、喀痰：試料が不十分、血液培養（好気性菌／嫌気性菌）：増殖なし、尿：1,000 CFU/mL 未満（グラム染色：WBC が少ない、微生物なし）。2013 年 9 月 13 日、喀痰（真菌培養）：カンジダ・アルビカンス。2013 年 9 月 15 日、尿：1,000 CFU/mL 未満（グラム染色：わずかなグラム陽性桿菌）、喀痰：試料が不十分、喀痰（真菌培養）：カンジダ・アルビカンス。
2013 年 9 月 15 日、血液：増殖なし。2013 年 9 月 20 日、喀痰：アシネトバクター・バウマンニ、α 溶血レンサ球菌、尿：1,000 CFU/mL 未満。2013 年 9 月 23 日、組織抗酸菌 1+。
2013 年 9 月 12 日の胸部 X 線写真及び胸部 CT は、頚部下部及び腋窩の多発性リンパ節腫脹の大きさがわずかに減少し、縦隔の複数の腫大したリンパ節の間隔に明らかな変化はなく、活動性肺浸潤の徴候がないことを示した。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、報告された用語が、リンパ節結核、右上傍気管リンパ節に更新された。

2014 年 12 月 31 日に入手した追加情報：
2015 年 6 月 30 日の SAE 照合時に、治験薬に対してとられた処置はその時点では更新されなかったことが示された。とられた処置は、変更なしから投与中止に変えられた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。
共被疑薬　アザチオプリン

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2807
無作為化番号	6013
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0778940A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	蛋白尿

26 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 1 月 9 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 1 月 25 日、グレード 1 又は軽度の急性胃腸炎が発現した。下痢（1～2 回）、腹痛、浮動性めまいが生じ、2012 年 1 月 25 日以降熱があった。症状の管理のために被験者は入院した。検査結果として、2012 年 1 月 26 日の体温は 38℃であった。治験薬の投与は継続された。本事象は報告時に未回復であった。治験責任医師は、急性胃腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 1 月 31 日に入手した追加情報：

事象用語がグレード 1 又は軽度の SLE 症候群悪化に更新された。報告された実際の事象用語は SLE 再燃（発熱、白血球減少症、蛋白尿）であった。関連検査は、2012 年 1 月 26 日に採取された血液と尿の検査であった。脳の MR スペクトロスコピーは、左大脳基底核の NAA/Cr 比（1.15）の減少を示し、SLE の CNS 病変の可能性が最も高かった。検査で補体価低値、白血球減少症、及び蛋白尿が確認された。被験者は高用量のステロイド療法で治療された。2012 年 1 月 30 日、血液及び尿検査は、白血球減少症と蛋白尿が改善したが、補体価低値は持続していることを示した。体温は 36.4℃であった。治験薬の投与は継続された。下痢、腹痛、浮動性めまいは回復していた。本事象は、報告時に未回復であった。治験責任医師は、SLE 症候群増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 2 月 8 日に入手した追加情報：
被験者は、ステロイド、アセトアミノフェン、メチルプレドニゾロン、塩化ナトリウム、低張電解質輸液、パントプラゾール、スクラルファート、オイパチリン、アセチルシステインによる治療を受けた。2012 年 1 月 1 日の白血球数は 4340 μL（正常範囲：4000～10000）、2012 年 2 月 3 日は 5620 μL であった。白血球減少症及び蛋白尿は 2012 年 2 月 6 日に回復、補体価低値は改善した。2012 年 2 月 6 日、被験者は退院した。

2012 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
被験者の治療にマグネシウム化合物が含まれていた。

2012 年 2 月 14 日に入手した追加情報：
事象用語が蛋白尿に更新された。

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

2012 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
2012 年 1 月 25 日、治験薬の投与開始から 9 日後に、グレード 2 又は中等度の蛋白尿が発現した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、蛋白尿と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2858
無作為化番号	6519
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795064A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	帯状疱疹

21 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 8 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 3 月 1 日、グレード 2 又は中等度の左頬帯状疱疹が発現した。顔面に疼痛があった。2012 年 3 月 2 日、被験者は左頬帯状疱疹と診断された。コデイン＋アセトアミノフェン、ストレプトドルナーゼ＋ストレプトキナーゼ、トラマドール＋アセトアミノフェン、ファムシクロビル、アシクロビルによる治療を受けた。2012 年 3 月 5 日、病状が改善しなかったため、被験者は入院した。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
2012 年 3 月 19 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2012 年 4 月 26 日に入手した追加情報：
併用薬に、ラベプラゾール、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロンが追加された。

2012 年 5 月 3 日に入手した追加情報：
被験者は、アンピシリン＋スルバクタム、ドンペリドン、ムピロシンでも治療された。
治験薬の投与は中断された。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 3 月 1 日、治験薬の投与開始から 191 日後に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が左頬に発現した。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ドンペリドンが併用薬であると報告した。

2012 年 6 月 21 日に入手した追加情報：
本事象発現前の治験薬の最終投与は 2012 年 2 月 9 日で、2012 年 4 月 3 日に治験薬の投与が再開された。

2012 年 6 月 21 日に入手した追加情報：

治療薬のスルバシリンとムピロシンカルシウム水和物の主な適応が、二次感染の予防に更新された。

2012 年 6 月 26 日と 28 日に入手した追加情報：
治療薬のアンピシリン＋スルバクタムとムピロシンカルシウム水和物が併用薬に修正された。

2012 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、治験薬との関連の理論的根拠を「免疫抑制生物製剤でウイルス感染が報告されている」ためとした。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
治療薬のスルバクタムとムピロシンカルシウム水和物の主な適応が、帯状疱疹後の二次感染の予防に更新された。

2015 年 3 月 10 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、報告された事象用語が左頬帯状疱疹に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2858
無作為化番号	6519
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795064B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	白血球減少症

21 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 8 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 3 月 11 日、グレード 3 又は重度の白血球減少症が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与が中止され、被験者は治験から離脱した。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、白血球減少症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 3 月 11 日、治験薬の投与開始から 201 日後に、グレード 3 又は重度の白血球減少症が発現した。

2012 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
本事象の発現日が 2012 年 3 月 10 日に更新された。治験薬は継続中と報告された。報告時、本事象は未回復であった。

2012 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
発現日が 2012 年 2 月 23 日に修正された。本事象は 2012 年 5 月 2 日に回復した。

2012 年 12 月 3 日に入手した追加情報：
本事象の回復日が 2012 年 5 月 2 日から 2012 年 5 月 16 日に更新された。

2013 年 4 月 16 日と 29 日に入手した追加情報：
発熱に対して被験者が受けた治療は、2012 年 4 月 12 日、2012 年 4 月 13 日～2012 年 5 月 3 日にスルバシリン注射 1500 mg 1 日 2 回、2012 年 4 月 28 日～2012 年 4 月 30 日にエタンブトール 800 mg/日、2012 年 4 月 28 日～2012 年 4 月 30 日にピラジナミド 1000 mg/日、ピリドキシン 25 mg/日、イソニアジド 200 mg/日、リファンピシン 450 mg/日、2012 年 4 月 21 日～2012 年 5 月 14 日にアムホテリシン B 40 mg/日、2012 年 4 月 28 日、2012 年 4 月 29 日～2012 年 5 月 3 日にロキシスロマイシン 150 mg/日、2012 年 4 月 28 日にシプロフロキサシン 400 mg 1 日 2 回であった。低アルブミン血症に対して、2012 年 4 月 25 日、2012 年 4 月 28 日、2012 年 5 月 3 日～2012 年 5 月 4 日に、アルブミン 20 g/日を静脈内投与された。低カリウム血症に対して、2012 年 4 月 23 日～2012 年 5 月 8 日に塩化カリウム 40 mL/日を投与された。

治療薬として、SLE に対してプレドニゾロン 45 mg/日を 2012 年 4 月 3 日～2012 年 4 月 11 日、15 mg/日を 2012 年 4 月 12 日～2012 年 4 月 17 日、その後 25 mg/日を 2012 年 4 月 18 日～2012 年 4 月 20 日に投与された。白血球減少症に対しては、2012 年 4 月 12 日に免疫グロブリン 2 g/日、2012 年 4 月 13 日～2012 年 4 月 18 日に 5 g/日を静脈内投与され、2012 年 4 月 20 日、2012 年 4 月 25 日、2012 年 4 月 28 日、2012 年 5 月 1 日にフィルグラスチム 300 mcg/日を皮下投与された。

2013 年 4 月 30 日に入手した追加情報：
被験者は、2012 年 5 月 2 日～2012 年 5 月 11 日に経口シクロスポリン 25 mg 1 日 2 回による治療を受け、50 mg 1 日 2 回に増量された（白血球減少症に対して）。メチルプレドニゾロン 62.5 mg の静脈内投与が 2012 年 4 月 20 日から 2012 年 4 月 27 日まで行われ、2012 年 4 月 28 日に 40 mg に減量され、2012 年 4 月 29 日から 2012 年 5 月 17 日まで 31.25 mg に減量された。

2012 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、治験薬に対してとられた処置が変更なしから中止に変えられた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、白血球減少症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2858
無作為化番号	6519
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795064D
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	自殺企図

21 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 8 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 4 月 12 日、治験薬の投与開始から 233 日後に、被験者がバルコニーから飛び降りることで、グレード 2 又は中等度の自殺未遂が生じた。被験者は入院した。被験者に顔面発疹の悪化もみられた。病状に起因する抑うつ気分と診断された。アルプラゾラム、アミトリプチリン、ロラゼパム、シタロプラムで治療された。治験薬の投与は継続された。2012 年 4 月 12 日、本事象は回復した。治験責任医師は、自殺未遂が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、自殺企図時に被験者が既に入院していたことを確認した。被験者は改善し退院したと報告された。

2012 年 7 月 26 日に入手した追加情報：
2012 年 4 月 12 日、血管炎と自殺企図の悪化が報告された。被験者はバルコニーから飛び降りようとしたが、母親に止められた。

2012 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、既知のリスク因子は反復的な入院だと報告した。追加情報入手時に、更なる情報は確認されなかった。

2012 年 9 月 11 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者が初めて入院したのは、初回 SAE の帯状疱疹のためであったことを明らかにした（安全性データベース管理番号 B0795064A）。今回の 2 回目の入院は自殺未遂のためで、リスク因子はうつ病であった。

2013 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
治療薬が更新され、主な適応は自殺企図とうつ病であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報
本症例は治験終了のために盲検が解除された。
被験者は入院中に自殺を試みた。2012 年 7 月 22 日時点の既往歴は未報告。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2859
無作為化番号	6010
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0793020A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	貪食細胞性組織球症

20 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 12 月 7 日から 2012 年 2 月 27 日まで治験薬を静脈内投与された。

2012 年 3 月 26 日、被験者に感染の可能性があった。2012 年 3 月 24 日、頭痛が生じた。被験者は頭痛薬を使用した。しかし、2012 年 3 月 26 日、頭痛が悪化し、発熱と悪寒が生じ、被験者は入院した。2012 年 3 月 26 日の臨床検査の結果は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 977 U/L（正常範囲：14～40）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 842 U/L（正常範囲：9～45）、アルカリホスファターゼ 259 U/L（正常範囲：30～120）、γ グルタミン酸転移酵素 251 U/L（正常範囲 9.0～85.0）、C-反応性蛋白 8.27 mg/dL（正常範囲：0.01～0.47）、白血球数 1.50 × 10^9/L（正常範囲：4.0～10.0）、リンパ球 6.0%（正常範囲：20～44）、血小板数 106 × 10^9/L（正常範囲：150～450）であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。報告時、転帰は不明。治験責任医師は、感染の可能性が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンで治療された。

2012 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
治験責任医師は敗血症を除外すると決め、治験薬の盲検を解除することにした。その後被験者は抗生物質で治療された。発熱は改善した。治験責任医師は、SLE 再燃と血球貪食症候群の診断を確認した。被験者は高用量のステロイドで治療され、病状と臨床検査の結果が改善した。本事象は回復し、被験者は 2012 年 4 月 5 日に退院した。

2012 年 4 月 16 日に入手した追加情報：

被験者の盲検解除が確認された。

地域の検査室から検査結果を入手。AST は 977 に上昇し、これは正常上限の 23 倍で、ALT は 842 に上昇し、これは正常限界のほぼ 19 倍で、アルカリホスファターゼは正常上限の 2.1 倍、GGT は正常上限の 3.0 倍であった。

施設から、LFT 上昇の原因は血球貪食症候群であり、肝炎、ルポイド肝炎、頭痛薬が原因でないことが確認された。

血球貪食症候群の原因はSLEの悪化で、事象用語は血球貪食症候群に更新された。治験責任医師によると、血球貪食症候群がLFT上昇と白血球数減少の両方の原因であった。

2012年4月26日に入手した追加情報：
2012年3月26日、治験薬の投与開始から110日後、最終投与から28日後に、グレード3又は重度の血球貪食症候群が発現した。治験薬の投与は2012年2月27日に中止され、被験者は治験から離脱した。

2012年5月8日に入手した追加情報：
治験実施計画書に従って、肝炎、CMV、EBV、CPK、LDHの検査が実施された。A型、B型、C型肝炎は陰性で、エプスタイン・バーウイルスも陰性であることがわかった。クレアチンホスホキナーゼは11 U/L（正常範囲：26～200）、乳酸脱水素酵素は663 U/L（正常範囲：250～450）であることがわかった。

2012年6月19日に入手した追加情報：

2012年5月の検査結果を地域の検査室から入手。結果は、肝機能検査は正常範囲内であることを示した。

2016年2月26日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、貪食細胞性組織球症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2901
無作為化番号	06006
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0805206A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	発熱

29 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2011 年 8 月 22 日日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2012 年 5 月 28 日、グレード 1 又は軽度の発熱が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
2012 年 5 月 28 日、治験薬の投与開始から 280 日後に、グレード 1 又は軽度の発熱が生じた。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
併用薬に、フロモキセフ、シプロフロキサシン、ブドウ糖＋塩化カリウム＋塩化ナトリウムが含まれていた。2012 年 6 月 1 日、本事象は回復した。

2012 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
2012 年 5 月 28 日の脳の血管造影 CT 及び ECG に特に所見はなかった。臨床検査結果は、血小板数は 2012 年 5 月 28 日は 49 × 10^3/μL（正常範囲：140～360）、2012 年 5 月 29 日は 69 × 10^3/μL、2012 年 5 月 31 日は 76 × 10^3/μL であった。2012 年 5 月 29 日に測定した尿中蛋白は 677 mg/dL（正常範囲：0～20）であった。血小板減少症と蛋白尿が既存の疾患であった。

2012 年 6 月 11 日に入手した追加情報：
本事象に対する治療薬としてフロモキセフとシプロフロキサシンが確認された。

2012 年 6 月 22 日入手した追加情報：
2012 年 5 月 28 日に実施した脳の血管造影 CT 及び ECG は、正常であった。

2012 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
脳の血管造影 CT を 2012 年 5 月 29 日に実施した（以前には 2012 年 5 月 28 日と報告）。

2012 年 7 月 26 日に入手した追加情報：
治療薬が更新された。

2012 年 8 月 22 日に入手した追加情報：
治療薬のシプロフロキサシンが更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
本症例は治験終了のために盲検が解除された。

治験依頼者の見解：
　本症例はプラセボを投与されていたため、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1302
無作為化番号	04137
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1023769A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	感染性腸炎、水腎症、尿管狭窄、膀胱炎、多発性漿膜炎

29 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

被験者は 2014 年 4 月 21 日から治験薬を投与された。

治験薬投与開始から 108 日後の 2014 年 8 月 7 日に、グレード 2 又は中等度の急性胃腸炎が発現した。2014 年 8 月 11 日、被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、急性胃腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
5 日前、下痢、腹痛を伴う軟便が生じ、排便回数は 1 日当たり 10 回を超えていた。2014 年 8 月 7 日［削除］で以下の検査を受けた。ルーチンの尿検査は、白血球 55.5（0～25/μL）、赤血球 145.9（0～25/μL）、尿中潜血 2+、尿中蛋白 1+、便中潜血弱陽性及び白血球で、尿路超音波画像で膀胱炎、両水腎症、両側性尿管拡張が認められた。2014 年 8 月 10 日、地域の病院の尿検査で、赤血球 27.93（0～17/μL）、尿路超音波画像で膀胱炎、軽度の両水腎症、腹水が認められた。本日被験者の症状が増加したため、［削除］のリウマチ科で検査が行われた。身体検査の結果、腹部は柔らかく、左上腹部に圧痛と反跳疼痛が認められた。抗生物質の投与、輸液療法、腹部 CT 検査が実施され、検査結果は未入手。

2014 年 8 月 30 日に入手した追加情報：
併用薬にパントプラゾール、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、プレドニゾロンが含まれていた。

治験薬投与開始から 108 日後の 2014 年 8 月 7 日に、水腎と尿管狭窄（水腎症、尿管狭窄症）、急性腸炎、漿膜炎、膀胱炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中止された。水腎及び尿管狭窄（水腎症、尿管狭窄症）、急性腸炎、漿膜炎、膀胱炎の事象は 2014 年 8 月 29 日に回復した。治験責任医師は、水腎及び尿管狭窄（水腎症、尿管狭窄症）、急性腸炎、漿膜炎、膀胱炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報：

漿膜炎が炎症反応を引き起こし、2014 年 8 月 11 日から 2014 年 8 月 22 日までレボフロキサシン、2014 年 8 月 12 日から 2014 年 8 月 26 日までメロペネム注射、2014 年 8 月 26 日から 2014 年 8 月 29 日までセフォペラゾンの静脈内投与で治療された。

治験責任医師は、集中看護後の臨床検査結果は正常であったと報告した。2014 年 8 月 12 日の腹部及び骨盤 CT で、両側性胸水、腹水、骨盤内水が認められ、小腸／結腸の一部と直腸壁に明らかな浮腫があり、膀胱壁が明らかに不規則に肥厚しており、両尿管末端が狭窄し、腎水瘤と左付属器の嚢胞性病変があることが明らかになった。原疾患の治療、感染予防、輸液、栄養補給に基づき、被験者は摂食を禁じられた。2014 年 8 月 24 日の腹部及び骨盤 CT は、左付属器の嚢胞性病変を示し、卵巣嚢胞と両側尿管拡張があると思われる。左尿管壁の肥厚、直腸壁の肥厚、少量の骨盤内水が認められた。2014 年 8 月 29 日、被験者は回復し、退院した。

2014 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、漿膜炎は骨盤領域の漿液、胸水、腹水を伴う多発性漿膜炎に分類されると報告した。

2014 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
SAE の治療薬としてデキサメタゾンが報告された。治験責任医師は、被験者に 2 つの関連した病状／リスク因子、すなわち胃痛と下痢があると報告した。

2014 年 11 月 24 日に入手した追加情報：
白血球数は、2014 年 8 月 12 日に 2.68 × 10^9/L（正常範囲：3.5～9.5）、2014 年 8 月 23 日に 3.96 × 10^9/L（正常範囲：3.5～9.5）であった。

2014 年 11 月 25 日に入手した追加情報：
感染についての追跡調査質問表で、胃腸感染症の大腸炎と尿路感染症の膀胱炎が確認された。どちらも 2014 年 8 月 29 日に回復し、治験薬投与前に存在しなかった。血液培養が実施されたが結果は提供されなかった。尿培養は細菌感染陽性であったが、結果は提供されなかった。CT スキャンが実施されたが、結果は提供されなかった。
抗生物質の静脈内投与のために被験者は入院し、抗ウイルス薬や抗真菌薬は投与されなかった。被験者は予防のための抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬は投与されていなかった。治験薬の投与前に、被験者に生命を脅かす感染や日和見感染の病歴はなかった。

2015 年 1 月 6 日に入手した追加情報：
レボフロキサシン、デキサメタゾン、セフォペラゾン、メロペネムが急性腸炎の治療薬であった。

2015 年 3 月 31 日に入手した追加情報：

ベリムマブ又はプラセボの 1 回目の投与から 108 日後の 2014 年 8 月 7 日に、多発性漿膜炎が発現した。重篤性基準は、GSK 基準で「医学的に重要」であった。多発性漿膜炎の転帰は不明。

治験責任医師が多発性漿膜炎をベリムマブ又はプラセボと関連ありと判断したか否かは不明。

2015 年 4 月 1 日に入手した追加情報：
2014 年 7 月 2 日、グレード 3 の急性胃腸炎が発現した。報告者は本事象を重篤だと判断した。2014 年 7 月 8 日、本事象は回復した。

2015 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
被験者は多発性漿膜炎のために入院した。グレード 2 の多発性漿膜炎は 2014 年 8 月 29 日に回復した。治験薬は本事象のために中止された。治験責任医師は、多発性漿膜が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 4 月 2 日と 2015 年 4 月 7 日に入手した追加情報：
報告者は、急性胃腸炎はもはや重篤事象とみなされないことを確認した。本事象は安全性データベースから削除された。

2015 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は大腸炎と腹部敗血症を経験した。急性胃腸炎は 2014 年 8 月 29 日に回復した。

2015 年 5 月 26 日に入手した追加情報：
リスク因子に免疫抑制が含まれていた。

2015 年 6 月 2 日に入手した追加情報：
急性腸炎の事象は、急性感染性腸炎に更新された。

2015 年 4 月 7 日に入手した追加情報：
胃腸炎は重篤でないことが確認され、従って本事象は安全性データベースから削除された。

2015 年 6 月 30 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、漿膜炎事象（粘膜炎症）は安全性データベースから削除された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、感染性腸炎、水腎症、尿管狭窄、膀胱炎、多発性漿膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	338
無作為化番号	4098
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0969199A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	乳房の良性新生物

34 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 12 月 20 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は爪甲白斑であった。

2013 年 11 月 15 日、乳房腫瘤が発現した（スクリーニング前）。2013 年 12 月 25 日、症状が悪化し、検査のために来院した。被験者は入院した。入院時の診断は乳腺の炎症性腫瘤であった。被験者は手術を受けた。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、乳房腫瘤が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 2 月 17 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、治験薬の初回投与後に病状が悪化したため、本症例は妥当であると判断した。2014 年 1 月 22 日、被験者は退院した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
併用薬に、アンブロキソール、bozhi グリコペプチド、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾール、ケトロラクトロメタモール、ピリドキシン塩酸塩、アスコルビン酸、塩化カリウム、エチレンジアミン、セファゾリンナトリウム、レボフロキサシンが含まれていた。

スクリーニング前に、被験者に乳房の不快感があった。2013 年 12 月 25 日、被験者は症状の悪化を感じ、検査のために来院した。治験薬の投与は中断された。臨床検査で、左乳房に 3 cm の腫瘍が明らかになった。地域の病院の診断は乳房の良性腫瘍であった。被験者は画像検査を受け、両乳房の乳腺症及び左乳頭後部の腫瘍と診断された。カラードップラー超音波検査は、両乳房の乳腺症と左乳房の結節を示した。病理学的診断は、乳管内乳頭腫及び線維肉腫を併発した乳腺症、乳管拡張を併発した乳腺症（左乳房）、慢性炎症、感染性壊死、肉芽組織を併発した乳腺症を示した。2013 年 12 月 30 日、腫瘤摘除が行われ、被験者は 2014 年 1 月 4 日に退院した。被験者は手術後に感染し、抗炎症治療などの治療を受けるために 2014 年 1 月 7 日に再入院した。被験者は回復し、2014 年 1 月 22 日に退院した。2014 年 3 月 12 日、本事象は回復した。治験責任医師は、乳房の良性新生物が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 10 日に入手した追加情報：
治験責任医師は更なる診断評価と日付を提供した。

本事象発現前の最終投与は2013年12月20日と報告された。その後中断され、2014年2月27日の来院5に再開された。

2014年7月23日に入手した追加情報：
治験責任医師は本事象の発現日を2013年12月25日（悪化日）に更新し、回復日を2014年1月22日に修正した。

2014年7月24日に入手した追加情報：
セファゾリンの投与頻度を1日3回から1日4回に修正した。

2014年8月19日に入手した追加情報：
併用薬に、アンブロキソール塩酸塩／塩化ナトリウム注射が含まれていた。

2014年11月21日に入手した追加情報：
回復の終了時は11.00であった。

2015年6月5日に入手した追加情報：
被験者は2013年12月20日に盲検化された治験薬の初回投与を受け、最終投与は2014年11月20日であった。
2014年12月18日、非盲検の治験薬の投与が開始された。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、乳房の良性新生物と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	393
無作為化番号	05191
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK025565
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス胸膜炎

34 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 4 月 29 日、SLE に対してベリムマブ又はプラセボの静脈内投与が開始された。

ベリムマブ又はプラセボ投与開始から 205 日後の 2014 年 11 月 20 日に、重度（グレード 3）の活動性ループスが生じた。重篤性基準は、「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者はメチルプレドニゾロンとシクロホスファミドで治療された。ベリムマブ又はプラセボの投与は中止された。活動性ループスの転帰は未回復であった。

治験責任医師は、活動性ループスがベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：低補体 C3 及び C4 価、低 WBC 値、高二本鎖 DNA 値。胸部 X 線検査で胸水が認められた。

診断結果（他に明記されていない限り正常値は提供されなかった）：

追加情報：
今週、患者に息切れと関節痛が見られた。V10 の血液検査は、低補体 C3 及び C4 価、低 WBC 値、高二本鎖 DNA 値を示した。胸部 X 線検査で胸水が認められた。2014 年 11 月 28 日、被験者は入院した。

2014 年 11 月 28 日に入手した追加情報：
2014 年 11 月 28 日、本事象は回復した。

2015 年 1 月 6 日に入手した追加情報：
事象用語がループス胸膜炎に更新された。併用薬のシクロホスファミドとメチルプレドニゾロンはループス胸膜炎に対して投与された。

2015 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
血栓症の予防のために、併用薬の漢方薬が使用された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、ループス胸膜炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	421
無作為化番号	04606
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK047476
投与群	プラセボ
重篤な有害事象	レンサ球菌性蜂巣炎

29 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 4 月 14 日、SLE に対してベリムマブ又はプラセボの投与が開始された。

併存症は SLE であった。

治験薬投与開始から 337 日後の 2015 年 3 月 17 日に、中等度（グレード 2）の SLE 症候群増悪が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。SLE 症候群増悪の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、SLE 症候群増悪がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

追加情報：
被験者は 2014 年 3 月 24 日にスクリーニングを受け、2014 年 4 月 14 日に無作為に割り付けられた。被験者は来院し、2 週間にわたって下肢に疼痛があり、2 日間左下肢の腫脹を感じていると報告した。その間に発疹と脱毛症が見られたため、治験分担医師は被験者に診断のために診療所を受診するよう助言した。2015 年 4 月 3 日、被験者は治験分担医師に電話し、主要な診断後、2015 年 4 月 2 日に入院したことを告げた。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
2015 年 3 月 17 日、被験者は SAE、注入に伴う反応を経験した。2015 年 4 月 13 日、被験者は CT スキャンを受け、左下肢の蜂巣炎と診断された。昨日、被験者に発熱がみられた。現在、被験者は治療のために入院中。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。

2015 年 4 月 14 日に入手した追加情報：
2015 年 3 月 17 日、左下肢に蜂巣炎が発現した。2015 年 4 月 4 日、白血球数 3.38、アルブミン 18.7 g/L、血液培養は緑色連鎖球菌を示した。2015 年 4 月 13 日、白血球数は 6.15。2015 年 4 月 4 日、好中球パーセントは 0.772%であった。

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報

2015 年 3 月 17 日の下肢の中等度（グレード 2）の蜂巣炎事象が追加され、重篤性基準は「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、及びその他「報告者が重篤と判断」であった。下肢の蜂巣炎の転帰は軽快。治験責任医師は、下肢の蜂巣炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。下肢の蜂巣炎の他に考えられる原因は、治験参加と関連した活動であった。

2015 年 4 月 20 日に入手した追加情報：
被験者はペニシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム注射、タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン塩酸塩注射、レボフロキサシン／塩化ナトリウム注射、及びメトロニダゾール注射で治療された。左下肢の蜂巣炎は 2015 年 4 月 17 日に回復し、被験者は退院した。

2015 年 4 月 20 日と 22 日に入手した追加情報：
左下肢蜂巣炎は左下肢レンサ球菌性蜂巣炎に更新された。間質性肺炎は左下肢蜂巣炎の合併症であった。

2015 年 4 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬にフロセミド（フロセミド錠）とスピロノラクトン（スピロノラクトン錠）が含まれていた。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
安全性データベースの修正　注入に伴う反応は、左下肢レンサ球菌性蜂巣炎に取って代わられたため、安全性データベースから削除された。

2015 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
治験薬に対してとられた処置が、変更なしに更新された。

2015 年 7 月 7 日に入手した追加情報：
治療薬としてスピロノラクトンとフロセミドが追加された。

2015 年 4 月 30 日に入手し、2015 年 7 月 15 日付の SAE 照合で見つかった追加情報：
SAE 照合の一環として、左下肢レンサ球菌性蜂巣炎に取って代わられたため、SLE 事象は安全性データベースから削除された。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、レンサ球菌性蜂巣炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	107
無作為化番号	5004
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0877791A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	間質性肺疾患

28 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 1 月 17 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

2013 年 2 月 16 日、グレード 2 又は中等度の間質性肺疾患が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本事象に対する矯正療法としてプレドニゾロンが投与された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、間質性肺疾患が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 4 月 19 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンでも治療された。2013 年 4 月 11 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2013 年 7 月 8 日に入手した追加情報：
SLE 再燃が原因の間質性肺炎を完全に回復させることはできなかったが、治療によって安定状態になった。本疾患は安定し、被験者は退院した。

2013 年 7 月 11 日に入手した追加情報：
本事象の転帰日が 2013 年 6 月 6 日に回復（後遺症あり）に修正された。

2014 年 3 月 10 日に入手した追加情報：
被験者は漢方薬（Chuanbei Pipa Goa）でも治療された。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
2013 年 3 月 19 日、被験者はセファクロル懸濁液剤による治療を受けた。

2014 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は、メトロニダゾール、エソメプラゾール、ベナゼプリル、ヒドロキシクロロキンによる治療を受けた。2013 年 3 月 27 日に地域の病院で実施した CT スキャンは、両側性間質性肺疾患の改善を示した。2014 年 4 月 12 日の CT スキャンは、両肺の陰影、両腋窩のリンパ節、心嚢液貯留が 2013 年 3 月 14 日の CT と比較して改善したことを示した。地域の病院で実施した 2013 年 5 月 4 日の CT は、両側性間質性肺疾患が以前よりも良くなり、特に左側が良好であることを示した。

2014 年 4 月 28 日に入手した追加情報：
病状は、血小板低値と間質性肺疾患であった。

2014 年 4 月 30 日に入手した追加情報：
病状の発現日が 2013 年 2 月 16 日に更新された。被験者は、SLE に対して 2013 年 6 月 6 日から prednisone 30 mg/日とミコフェノール酸モフェチル 200 mg 1 日 2 回を投与された。

2014 年 5 月 14 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 4 月 12 日から 2013 年 4 月 18 日までプレドニゾロン 50 mg で治療され、その後 2013 年 4 月 19 日から 2013 年 4 月 25 日まで 45 mg/日に減量され、2013 年 4 月 26 日から 2013 年 5 月 2 日まで 40 mg、2013 年 5 月 3 日から 2013 年 5 月 9 日まで 35 mg、2013 年 5 月 10 日から 2013 年 6 月 6 日まで 30 mg に減量された。被験者は 2013 年 5 月 10 日からミコフェノール酸モフェチル 0.75 g 1 日 2 回を投与された。

2014 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
被験者の SLE 再燃性間質性肺疾患がミコフェノール酸モフェチルと prednisone で治療されたことが確認された。

2014 年 5 月 29 日に入手した追加情報：

併用薬に prednisone とミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。

治験薬投与開始から 40 日後の 2013 年 2 月 26 日に、SLE を原因とするグレード 3 又は重度の血小板減少症が発現した。本事象は「臨床的に重要」（又は「介入を要するもの」）であった。治験薬の投与は継続された。2013 年 7 月 18 日、本事象は回復した。治験責任医師は、SLE を原因とする血小板減少症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 10 日に入手した追加情報：
SLE が原因のグレード 3 又は重度の血小板減少症が SAE から AE に降格された。報告時、本事象は軽快、治験責任医師は本事象が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
臨床検査の正常範囲が更新された。
2006 年以降、被験者に SLE 再燃性間質性肺疾患があった。無作為化後の 2013 年 2 月 16 日の来院中に咳嗽が発現した。2013 年 3 月 15 日の CT スキャンは本疾患の悪化を示し、被験者は 2013 年 3 月 15 日に入院し、2013 年 3 月 18 日に退院した。

2015 年 5 月 28 日に入手した追加情報：

被験者は、肺炎に対してセファクロルによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、間質性肺疾患と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	43
無作為化番号	05189
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1032577A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎

33 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。2014 年 4 月 25 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬に、prednisone、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキン、炭酸カルシウム、アルファカルシドールが含まれていた。

治験薬投与開始から 88 日後の 2014 年 7 月 22 日に、グレード 3 又は重度の下肢浮腫が発現した。被験者は入院した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、下肢浮腫が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は SLE の悪化によって引き起こされたと判断した。

2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 19 日、本事象は回復した。

2014 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は本治験から離脱した。

2014 年 10 月 24 日に入手した追加情報：
被験者は、SLE が原因の下肢浮腫に対してマンニトールとトラセミドによる治療を受けた。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：
治療薬としてプレドニゾロンが特定された。

2014 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
併用薬にクエン酸カリウム粒剤が含まれていた。被験者は 2014 年 9 月 12 日から 2014 年 9 月 19 日まで、炭酸カルシウム 0.75 g を投与された。被験者は 2014 年 9 月 10 日から 2014 年 9 月 19 日まで、ヒドロキシクロロキンを投与された。被験者は 2014 年 9 月 9 日から 2014 年 9 月 10 日までミコフェノール酸モフェチル 750 mg を 1 日 1 回投与され、2014 年 9 月 11 日から 2014 年 9 月 19 日まで 1 日 2 回投与された。下肢浮腫の発現日が 2014 年 6 月 26 日に更新された。被験者はニフェジピン、ニフェジピン徐放錠、バルサルタン、ランソプラゾール、メチルプレドニゾロンで治療された。

2015 年 1 月 19 日に入手した追加情報：

SAE 用語が、SLE が原因の下肢浮腫からループス腎炎悪化に更新された。ニフェジピンとニフェジピン徐放錠は併用薬とみなされ、以前に報告されたような治療薬ではなかった。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
ループス腎炎悪化事象の発現日が、2014 年 6 月 26 日から 2014 年 7 月 22 日に更新された。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
医薬品の追加：モキシフロキサシン塩酸塩／塩化ナトリウム及びロキソプロフェンナトリウム錠。

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
ループス腎炎悪化の SAE の発現日が、2014 年 6 月 19 日に更新された。被験者は、SLE 悪化が原因の下肢浮腫のために入院した。2014 年 9 月 19 日、本事象は回復（後遺症あり）。

2015 年 4 月 1 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 10 日、ヘモグロビン 90 g/L（正常低値：115、正常高値：150）、好中球数 9.03 × 10^9/L（正常低値：1.8、正常高値：6.3）、血小板数 202 × 10^9/L（正常低値：125、正常高値：350）、赤血球数 3.1 × 10^{12}/L 不明（正常低値：3.8、正常高値：5.1）、白血球数 11.4 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）であった。

2015 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
2014 年 10 月 21 日、prednisone の投与が中止となった。被験者は 2014 年 10 月 22 日から 2014 年 11 月 11 日まで prednisone 55 mg を投与され、2014 年 11 月 12 日から 2014 年 11 月 19 日まで 50 mg/日投与され、2014 年 11 月 20 日から 2014 年 12 月 9 日まで 45 mg/日投与され、2014 年 12 月 10 日から 2014 年 12 月 23 日まで 40 mg/日投与され、2014 年 12 月 24 日から 35 mg/日投与された。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
2014 年 9 月 16 日、ヘモグロビン 97 g/L（正常低値：130、正常高値：175）、好中球数 6.63 × 10^9/L（正常低値：1.8、正常高値：6.3）、血小板数 193 × 10^9/L（正常低値：125、正常高値：350）、赤血球数 3.38 単位不明（正常低値：3.8、正常高値：5.1）、白血球 9.0 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）。

追加情報：被験者は SLE が原因のループス腎炎悪化のために入院した。症状として、2014 年 6 月 19 日の中央検査機関からの検査結果で、尿中蛋白の増加が観察された。2014 年 6 月 26 日に下肢の浮腫が観察され、治療なしで 2014 年 7 月 15 日より前に回復した。尿中蛋白は 2014 年 8 月 11 日の来院中に、依然増加していた。被験者と話し合った後、被験者は 2014 年 8 月 11 日に本治験から離脱した。被験者は 2014 年 9 月 9 日～2014 年 9 月 19 日に入院した。疾患が安定したため、被験者は 2014 年 9 月 19 日に退院した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
日付不明：C3 は 40.5 mg/dL（正常範囲：70～128）、C4 は 12.1 mg/dL（正常範囲：16～47）であった。CRP は 1 mg/dL。腹部超音波検査で、沈渣サンプルの胆石、両腎のびまん性病変、肝血管腫が観察された。心エコー図は左室肥大と大動脈弁肥厚を示した。
2014 年 9 月 10 日：クレアチニンは 2014 年 9 月 10 日に 67 µmol/L（正常範囲：35～106）。C3 は 60.2 mg/dL、C4 は 17.3 mg/dL であった。
2014 年 9 月 16 日：クレアチニン 88.3 µmol/L、CRP 2.77 mg/dL（正常範囲：0.8 未満）、24 時間尿中蛋白定量 4.66 g/24h（正常範囲：0.16 未満）。

2015 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
併用薬にゲファルナートが含まれていた。

本事象は 2015 年 3 月 12 日に回復した。

2015 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
2015 年 8 月 20 日の SAE 照合の一環として、2015 年 7 月 24 日に本事象の転帰が回復（後遺症あり）に更新されていなかったことが示された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報
治験終了による盲検解除。

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

被験者番号	163
無作為化番号	05056
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0952287A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎

61 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 7 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、慢性腎不全、蛋白尿、シェーグレン症候群であった。併用薬にヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アレンドロン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、アルファカルシドール、エリスロポエチン、グルコサミン、塩酸ベルバミン及びダナゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 78 日後の 2013 年 10 月 5 日に、グレード 3 又は重度のループス腎炎が発現した。2013 年 11 月 8 日、被験者はループス腎炎の重度再燃のために治験から離脱した。2013 年 12 月 5 日、被験者は腎生検を実施し、腎再燃を更に治療するために入院した。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、ループス腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 12 月 11 日に入手した追加情報：
治験薬に対する処置はとられず、投与継続中であった。

2013 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
本事象の発現日が 2013 年 12 月 5 日に更新された。

2014 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
ループス腎炎事象は 2014 年 5 月 30 日 12:00 に回復した。

2014 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
2013 年 9 月から蛋白尿が増加したが、治験責任医師は、これは AE/SAE ではないと判断した。その後 2013 年 12 月 5 日に被験者は入院し、腎生検を受けた。結果からループス腎炎が確定され、従って SAE の発現日は 2013 年 12 月 5 日に修正された。

2014 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
併用薬のヒドロキシクロロキン、エリスロポエチン、グルコサミン、塩酸ベルバミン、及びダナゾールの投与開始日が更新された。

2014 年 7 月 11 日に入手した追加情報：

被験者は、ループス腎炎の治療に、2013 年 12 月 10 日からミコフェノール酸モフェチ 500 mg 1 日 2 回と prednisone 10 mg 1 日 1 回を投与された。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
本事象はループス腎炎悪化に更新され、発現日は 2013 年 9 月 13 日に修正された。日付不明、本事象は改善した。

2014 年 11 月 24 日に入手した追加情報：
併用薬にコハク酸第一鉄も含まれていた。

被験者はロイコゲン（nos）、ロサルタンカリウム、重炭酸ナトリウム、及び漢方薬（Bailingjiaonang）による治療も受けた。

2014 年 11 月 25 日に入手した追加情報：

併存症は慢性腎不全、蛋白尿、シェーグレン症候群であった。併用薬にヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アレンドロン酸、炭酸カルシウム、アルファカルシドール、エリスロポエチン、グルコサミン、ダナゾール、コハク酸第一鉄、ロイコゲン（nos）、ロサルタンカリウム、重炭酸ナトリウム、prednisone が含まれていた。

2013 年 11 月 8 日、被験者はループス腎炎の重度再燃のために治験から離脱し、腎生検と腎再燃の更なる治療を受けるために 2013 年 12 月 5 日に入院した。

関連検査：低 C3 価、RF：20.01 U/mL 未満、二本鎖 DNA：12.1 IU/mL。2014 年 12 月 5 日に検査した 24 時間尿中蛋白は 2.86 g/日であった。2014 年 12 月 9 日に実施。

診断結果（特に明記していない限り、正常値は提供されなかった）：2013 年 12 月 5 日、血中クレアチニン 178 µmol/L（正常低値：45、正常高値：84）、ヘモグロビン 78 g/L（正常低値：115、正常高値：150）、リンパ球 0.5 × 10^9/L（正常低値：1.1、正常高値：3.2）、血小板数 112 × 10^9/L（正常低値：125、正常高値：350）、白血球数 3.33 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）。日付不明、血中免疫グロブリン M は 0.347 g/L。日付不明、C 反応性蛋白 6.86 mg/L。日付不明、尿中蛋白 3.72 g。

2014 年 11 月 27 日に入手した追加情報：
2013 年 12 月 4 日、併用薬のミコフェノール酸モフェチルの投与が中止され、2013 年 10 月 10 日にロサルタンカリウムの投与が開始された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、本事象の転帰は継続中に更新された。

2015 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
併用薬の投与開始日が更新された。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
SAE 照合の一環として、本事象の転帰が軽快に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

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

被験者番号	1102
無作為化番号	05515
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0954235A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg、プラセボ注射液
重篤な有害事象	静脈炎、静脈瘤

52 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 5 月 3 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 209 日後の 2013 年 11 月 28 日に、下肢静脈瘤と静脈炎が発現した。被験者に入院し、静脈炎を伴う両下肢の静脈瘤と診断された。脊髄麻酔下で両側伏在静脈高位結紮と静脈瘤ストリッピング硬化療法が行われた。治験薬の投与は継続された。2013 年 12 月 2 日、本事象は回復した。治験責任医師は、下肢静脈瘤と静脈炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 1 月 16 日に入手した追加情報：
診断検査として、大腿静脈と膝窩静脈のカラードップラー超音波検査が行われた。被験者は、ピペラシリン-タゾバクタムとエノキサパリンナトリウムで治療された。

2014 年 7 月 29 日に入手した追加情報：
事象用語が下肢の静脈炎に更新された。

2014 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
エノキサパリンによる治療は皮下投与であった。

2014 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
エノキサパリンの投与が 2013 年 11 月 28 日に開始された。

2015 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
被験者は漢方薬（Dazhuhongjingtian 注射）、セイヨウトチノキ種子抽出物、リバーロキサバンで治療された。

2015 年 4 月 7 日に入手した追加情報：
漢方薬、セイヨウトチノキ種子抽出物、リバーロキサバンは静脈瘤の治療に使用された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
2013 年 5 月 3 日に盲検化された治験薬の初回投与が行われ、最終投与は 2014 年 4 月 9 日であった。2014 年 5 月 7 日に、非盲検の治験薬の投与が開始された。

照合の一環として2015年6月8日に入手した追加情報：
2013年11月28日、中等度の両下肢静脈瘤が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。両下肢静脈瘤は2013年12月2日に回復した。治験責任医師は、両下肢静脈瘤が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判断した。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、静脈炎及び静脈瘤と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	631
無作為化番号	04582
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1036891A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	皮膚感染

25 歳の男性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2014 年 1 月 9 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 246 日後の 2014 年 9 月 12 日に、顔面ざ瘡が悪化した。被験者は毎年どのようにざ瘡が増加するかを記述した。2014 年 9 月 24 日、多数の膿疱（グレード 2 薬物性ざ瘡）が発現した。被験者は入院した。被験者はホルモンを含有する局所用クリームで治療された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、薬物性ざ瘡が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は他の関連活動に起因するものではないと判断した。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報：

ベリムマブ又はプラセボ投与開始から 251 日後の 2014 年 9 月 17 日に、重度（グレード 3）の皮膚感染が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。被験者は、アジスロマイシン、フルコナゾール、硫酸ゲンタマイシンで治療された。皮膚感染の転帰は軽快。

治験責任医師は、皮膚感染がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

診断検査（他に明記していない限り、正常値は提供されなかった）：2014 年 9 月 24 日、好中球数 12.5 × 10^9/L（正常低値：1.8、正常高値：6.3）、白血球数 15.8 × 10^9/L（正常低値：3.5、正常高値：9.5）。

全般的なナラティブコメント：
SAE 名が「皮膚感染」に変更された。

2014 年 9 月 12 日、被験者は顔面ざ瘡が悪化して病院に行き、フシジン酸クリームを処方されたと思われるが、被験者はこの薬を購入せず、酪酸ヒドロコルチゾンクリームを購入した。症状は改善しなかった。顔面にびまん性紅斑が生じ、腫大、膿瘍、化膿性分泌物を伴い、2014 年 9 月 17 日に皮膚感染のために被験者は入院した。2014 年 9 月 30 日に症状が改善し、被験者は退院した。

2014 年 10 月 8 日に入手した追加情報：

被験者は酪酸ヒドロコルチゾンクリームで治療された。

2014 年 12 月 24 日に入手した追加情報：
皮膚感染発現日が 2014 年 9 月 5 日に更新された。治験薬の投与が中断された。

2015 年 1 月 16 日に入手した追加情報：
皮膚感染の SAE は 2015 年 1 月 13 日に回復した。

2015 年 2 月 4 日に入手した追加情報：
治験薬の投与が中止され、最終投与は 2014 年 9 月 12 日であった。

2015 年 5 月 5 日に入手した追加情報：
アジスロマイシンとフルコナゾールは 2015 年 1 月 13 日に中止された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、皮膚感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	632
無作為化番号	4597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0995569A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	膝蓋骨骨折

35 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 80 日後の 2014 年 5 月 10 日に、グレード 3 または重度の膝蓋骨骨折が生じた。被験者は入院した。治験責任医師は、膝蓋骨骨折は 2014 年 5 月 10 日に被験者が自転車から転倒したことによって生じたと報告した。膝蓋骨の手術が予定された。治験薬の投与は中断された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、膝蓋骨骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

全般的なナラティブコメント：患者 000632 が膝蓋骨骨折のために地域の病院に入院したことが 2014 年 5 月 19 日に治験責任医師に伝えられた。膝蓋骨骨折は 2014 年 5 月 10 日に患者が自転車から転倒したことにより生じ、患者は膝蓋骨の手術のために地域の病院に入院した。患者が詳細を提供する、あるいは入院記録が得られれば、手術及び治療の詳細が報告されると思われる。

2014 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
患者は膝蓋骨骨折のために地域の病院に入院し、膝蓋骨の観血的整復とキルシュナー鋼線による固定が行われ、2014 年 6 月 6 日に患者は退院したが、患者が入院記録の写しを施設に提供することで実際の手術と治療薬についてわかると思われる。

2014 年 9 月 15 日に入手した追加情報：

被験者の生年月日が 1973 年 2 月 1 日であることが確認された。

2014 年 9 月 16 日に入手した追加情報：

併用薬が追加された。
被験者は、ossotide 化合物注射、シカ・キュウリポリペプチド、セフミノクスで治療された。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
膝蓋骨骨折事象は 2014 年 11 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、被験者の膝関節の可動は適切で、術後回復は良好だが、キルシュナー鋼線は取り出していないと伝えた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、膝蓋骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	632
無作為化番号	4597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0995569B
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	肺感染

35 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 184 日後の 2014 年 8 月 22 日に、グレード 3 または重度の肺感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。臨床検査及び治療の詳細はできるだけ早く更新すると報告された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 16 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 22 日、被験者は肺感染のために入院し、治験薬の投与は一時的に中止された。
2014 年 8 月 22 日から 2014 年 9 月 11 日まで、被験者はモキシフロキサシン 0.4 g/日で治療された。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：

本事象の発現日が 2014 年 8 月 15 日に更新された。

2014 年 8 月 23 日、結核抗体検査が実施され、結果は陰性であった。
被験者は 2014 年 8 月 22 日に肺感染として入院し、治験薬の投与は一時的に中止され、被験者に持続的な咳嗽があった。2014 年 11 月 25 日に、治験責任医師は被験者の咳嗽が消散し、呼吸時の雑音はなく、他に不快感もないことを確認した。

2014 年 11 月 30 日に入手した追加情報：
被験者はモキシフロキサシンで治療された。

2015 年 4 月 1 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者が本治験から離脱したことを報告した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肺感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	632
無作為化番号	04597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0995569C
投与群	プラセボ、不明
重篤な有害事象	肝結核、脾臓結核

35 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 19 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 189 日後の 2014 年 8 月 27 日に、グレード 3 または重度の腹膜結核感染（肝臓と脾臓）が発現した。2014 年 8 月 22 日、被験者は肺感染のために入院した。結核検査が実施され、検査サンプル中に結核菌に特異的な T 細胞が認められた。治験薬の投与は中止され、被験者は本治験から離脱した。被験者は 2014 年 8 月 28 日から、イソニアジド 0.3 g/日、リファンピシン 0.45 g/日、塩酸エタンブトール 0.75 g/日、グルタチオン 1.8 g/日で治療された。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、腹膜結核感染（肝臓と脾臓）が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 9 月 16 日に入手した追加情報：
治験実施施設は、治験薬の投与が恒久的に中止されたことを確認した。

2014 年 9 月 17 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与日は 2014 年 8 月 1 日であった。

2014 年 9 月 18 日に入手した追加情報：
イソニアジドとグルタチオンによる治療は 2014 年 9 月 11 日に終了した。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
無作為化番号が追加された。

2014 年 9 月 23 日に入手した追加情報：
SAE 用語が、肝結核と脾臓結核の可能性に更新され、発現日は 2014 年 8 月 26 日であった。

2014 年 9 月 24 日と 2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
SAE 用語、肝結核と脾臓結核の可能性の発現日が 2014 年 8 月 27 日に更新された。肝生検は実施しておらず、結核の診断は確定していなかった。治験責任医師は、脾臓結核の可能性は治験関連活動によって引き起こされたものでないことを確認した。

2014 年 10 月 9 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者に腹膜結核感染がないことを確認した。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
2014 年 8 月 22 日に被験者は肺感染のために入院し、結核検査の結果、検査サンプル中に結核菌に特異的な T 細胞が認められ、治験責任医師は腹膜結核感染の可能性を検討した。治験責任医師は、ミコフェノール酸モフェチルと抗結核薬の相互作用を検討し、ミコフェノール酸モフェチルをタクロリムスに変更した。

2015 年 2 月 9 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本 SAE は長期間持続すると思われ、本 SAE を追跡調査すると報告した。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肝結核及び脾臓結核と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	632
無作為化番号	04597
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK044798
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	低蛋白血症

41 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 19 日、治験薬の投与が開始された。

ベリムマブ又はプラセボ投与開始から 292 日後の 2014 年 12 月 8 日に、中等度（グレード 2）の低蛋白血症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。低蛋白血症の転帰は 2014 年 12 月 21 日に回復であった。

治験責任医師は、低蛋白血症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 4 月 4 日に入手した追加情報：
被験者は胸部絞扼感と息切れのために入院し、入院 1 週目に腫脹が見られた。被験者はアルブミンで治療された。2014 年 12 月 15 日、白血球数 3.98、赤血球数 2.19、アルブミン 21.03 g/L、Cys-c 1.4 mg/L、B2-Mg 8.61 mg/L、GFR 59.21 mL/min、尿中潜血（+++）、尿中蛋白（++）、TP 49.07 g/L。

2015 年 4 月 29 日に入手した追加情報：
併用薬にアルブミンが含まれていた。発現日が 2014 年 12 月に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、低蛋白血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	201
無作為化番号	05505
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0923478A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	帯状疱疹

本被験者は、で実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週盲検試験に組み入れられた。

年月日不明、プラセボの投与が開始された。

2013 年 9 月 12 日、帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中止された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験への参加が原因であったかもしれないと判断した。

2013 年 9 月 10 日に入手した事前情報：
帯状疱疹は、皮膚性であった。他の臓器はかかわっていなかった。罹患部位は右大腿外側 L3 であった。1 つの皮膚分節に限定されていた。これは本被験者における最初の帯状疱疹エピソードであった。本事象にかかわっていたかもしれない併用薬としてガンシクロビルとビタミン B12 が挙げられた。

2014 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
本被験者の人口統計学的データが提供された。ウイルス感染に起因する重度の帯状疱疹が発現した。治験薬の投与は中断された。治験薬の投与開始日は 2013 年 2 月 26 日であった。報告時、本事象の転帰は軽快。被験者は本事象に対する治療を受けたが、治療薬は不明。

2014 年 1 月 15 日に入手した追加情報：
以前に共被疑薬として報告されたガンシクロビルとビタミン B12 は、SAE の治療薬であることが確認された。

関連診断検査結果は、白血球数（3.21 × 10^9/L）、リンパ球（1.16 × 10^9/L）、好中球（1.72 × 10^9/L）。

治療薬に、ガンシクロビル、ビタミン B12、グルコン酸カルシウム、グリチルリジン化合物、セチリジン、ビタミン B1 が含まれていた。

2014 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
2013 年 11 月 12 日に治験薬による治療が再開された。

2014 年 3 月 3 日に入手した追加情報：
併存症は蕁麻疹であった。治療薬に prednisone とミコフェノール酸モフェチルも含まれていた。年月日不明、本事象は回復した。

2014 年 2 月 27 日と 2014 年 3 月 3 日に入手した追加情報：
ミコフェノール酸モフェチル、ガンシクロビル、ビタミン B12、グルコン酸カルシウム、グリチルリジン化合物による治療は 2013 年 9 月 16 日に中止された。

臨床検査情報が更新され、補体因子 C3 は 0.62、C4 は 0.169 であった。

2014 年 3 月 7 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の事象は 2014 年 3 月 3 日に回復した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
併用薬に prednisone が含まれていた。

2014 年 3 月 13 日に入手した追加情報：
病状の蕁麻疹は 2014 年 1 月 7 日に回復した。

2014 年 3 月 17 日に入手した追加情報：
治験薬の投与再開後に、本事象は再発しなかった。

治験薬の再投与は 2013 年 10 月 11 日に開始された。

2014 年 3 月 24 日に入手した追加情報：
帯状疱疹事象の発現日が 2013 年 9 月 4 日に修正された。入院日は 2013 年 9 月 12 日であった。

2014 年 8 月 28 日に入手した追跡情報：
ミコフェノール酸モフェチルの用量が 1 g に更新された。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報：
ミコフェノール酸モフェチルの用量が 500 mg 1 日 2 回に更新された。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
prednisone とミコフェノール酸モフェチルの投与が 2014 年 8 月 18 日に中止された。

安全性データベースの修正：
IB が更新されて、帯状疱疹は播種又は再発なしと記載された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	726
無作為化番号	4095
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1029952A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎、肺感染

23 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

2013 年 12 月 19 日、治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 244 日後の 2014 年 8 月 20 日に、グレード 2 又は中等度の気管支炎が発現した。被験者は入院した。2014 年 8 月 29 日、被験者に咳嗽、喀痰、蛋白 4+、低補体価が認められた。治験薬の投与は中断された。2014 年 8 月 29 日からアンブロキソール塩酸塩 15 mg 1 日 2 回、セフォジジム 40 mg/日が開始された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、気管支炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 10 日に入手した追加情報：
併用薬に、アルファカルシドールとパントプラゾールが含まれていた。

治験薬投与開始から 244 日後の 2014 年 8 月 20 日に、グレード 2 又は中等度のループス腎炎とグレード 2 又は中等度の肺感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から離脱した。被験者は酢酸プレドニゾン、バラシクロビル、セフォジジムと塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、メチルプレドニゾロン、アンブロキソール塩酸塩で治療された。2014 年 9 月 9 日、本事象は回復した。治験責任医師は、ループス腎炎及び肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

ナラティブコメント：2014 年 8 月 29 日、患者に咳嗽、喀痰、蛋白 4+、低補体価が認められ、入院が必要であった。最終診断は肺感染とループス腎炎であった。現在、患者は回復し、2014 年 9 月 9 日に退院した。

2014 年 11 月 19 日に入手した追加情報：
肺感染及びループス腎炎は軽快。

2015 年 2 月 3 日に入手した追加情報：
肺感染事象の転帰は 2014 年 9 月 9 日に回復。

2015 年 5 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は炭酸カルシウム 3 mg で治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎及び肺感染と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	772
無作為化番号	5098
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1012054A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	蛋白尿

24 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 11 月 12 日から治験薬の投与が開始された。

2014 年 7 月 4 日、グレード 2 又は中等度の SLE 増悪が発現した。被験者は入院した。被験者は最近、脱毛症、紅斑、下肢浮腫、蛋白尿、低蛋白血症を経験していた。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、SLE 増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
治験薬の投与開始日は 2013 年 11 月 12 日であった。被験者は治験から離脱した。

2014 年 8 月 9 日に入手した追加情報：

クレアチニン 433 nmol/L、尿酸 629 nmol/L、腎機能は改善していなかったと報告された。被験者はメチルプレドニゾロンで治療された。被験者と家族は［削除］地域の他院に転院する計画であった。

2014 年 8 月 26 日に入手した追加情報：
2014 年 7 月 15 日、白血球数 5.3 × 10^9/L（3.8～10.8）、血小板数 43 × 10^9/L（100～300）。

被験者の状態は改善した。被験者の治療について利用可能な追加情報はなかった。

2014 年 9 月 30 日に入手した追加情報：
無作為化番号が追加された。診断検査が更新された。2014 年 7 月 4 日、ヘモグロビン 62 g/L、カリウム 5.63 mmol/L、クレアチニン 415 µmol/L、尿中蛋白 5.684 g/24h。2014 年 7 月 15 日、クレアチニン 455.2、ヘモグロビン 58 g/L、カリウム 4.1 mmol/L、ナトリウム 139 mmol/L、カルシウム 2.03 mmol/L、PT 8.7 秒、APTT 18 秒、フィブリノーゲン 2.616 g/L、INR 0.75、ESR 15 mm/h、クレアチニン 457.5 µmol/L。最新のクレアチニン値は約 250 µmol/L。本事象は更なる投与後に再発した。本事象は、2014 年 9 月 30 日に回復。2014 年 9 月 30 日、被験者は薬草療法を承諾し、28 mg メチルプレドニゾロン錠/日を服用したと報告した。1 週間後に被験者は退院した。

安全性データベース修正：
GSK 受理日が 2014 年 9 月 30 日に修正された。

2014 年 10 月 27 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、2010 年 2 月 3 日に被験者が SLE と診断されたと報告した。

2014 年 10 月 30 日に入手した追加情報：
併用薬に、ケト酸錠、ニフェジピン徐放錠、硫酸ヒドロキシクロロキン錠、ジピリダモール／ラベプラゾールナトリウム腸溶錠が含まれていた。

2014 年 12 月 10 日に入手した追加情報：
被験者の病歴は、脱毛症、紅斑、下肢浮腫、蛋白尿、低蛋白血症であった。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に事象用語が蛋白尿に更新された。

2015 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
病歴に顔面紅斑が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、蛋白尿と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	251
無作為化番号	05001
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0860150A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	ループス腎炎

24 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 12 月 26 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬に、エソメプラゾールナトリウム、アルファカルシドール、及びアザチオプリンが含まれていた。

治験薬投与開始から 14 日後の 2013 年 1 月 9 日に、グレード 3 又は重度のループス腎炎増悪が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、ループス腎炎増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 1 月 24 日に入手した追加情報：
病状はループス腎炎であった。
被験者は、メチルプレドニゾロン、低分子量ヘパリンカルシウム、アザチオプリン、炭酸カルシウム＋ビタミンで治療された。

2013 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
2013 年 1 月 29 日、本事象は回復した。

2013 年 1 月 31 日に入手した追加情報：
関連診断検査結果は、蛋白／クレアチニン比 1.525 mMG/MG であった。被験者はアレンドロン酸ナトリウムで治療された。
治験責任医師は、「ループス腎炎増悪、本被験者の SLE の主な臨床症状はループス腎炎で、標準的な治療後、症状は改善し、臨床検査指標も改善した」と報告した。

2013 年 1 月 31 日に入手した追加情報：
被験者は、トラセミド注射 20 mg 1 日 2 回を 2013 年 1 月 11 日から 2013 年 1 月 23 日まで投与され、ヒトアルブミン 10 g/日を 2013 年 1 月 11 日から 2013 年 1 月 23 日まで静脈内投与された。

2013 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
2013 年 1 月 9 日から投与した経口アレンドロン酸ナトリウム錠 70 mg 週 1 回、経口炭酸カルシウム錠 0.6 g/日は、メチルプレドニゾロンの使用経過における大腿骨骨頭壊死増悪の予

防のためであった。メチルプレドニゾロン 40 mg/日の静脈内投与が 2013 年 1 月 9 日から 2013 年 1 月 28 日まで実施された。

2013 年 4 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬が追加された（上記参照）。エソメプラゾールナトリウムとアルファカルシドールは併用薬で、当初報告されたように SAE の治療のために投与されたものではなかった。

2013 年 6 月 6 日に入手した追加情報：
併用薬にアレンドロン酸ナトリウムが含まれていた。

2013 年 7 月 10 日に入手した追加情報：
2012 年 12 月 26 日の診断検査の結果は、24 時間尿中蛋白 1972.2 mg（22～132 mg/24h）と蛋白／クレアチニン比 4.525 mMG/MG であった。

2014 年 6 月 24 日に入手した追加情報：
被験者は 2007 年 11 月に SLE と診断された。

2015 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
被験者はコルチコステロイドの使用中の大腿骨骨頭壊死増悪の予防にアレンドロン酸ナトリウムを投与された。

2015 年 6 月 30 日に入手した追加情報：
炭酸カルシウムとビタミン D3 咀嚼錠が併用薬として追加された。

2016 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬に、アルファカルシドール、漢方薬（Qingkailing）、フロセミド、カンゾウ（甘草）が含まれていた。

2016 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
本事象はループス腎炎増悪に変更された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、ループス腎炎と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	262
無作為化番号	04067
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0953846A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	発熱

本被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 10 月 7 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

関連のある併用薬や病歴はなかった。

治験薬投与開始から 65 日後の 2013 年 12 月 11 日に、重度又はグレード 3 の発熱が生じた。被験者は入院した。記録された最高体温は 39.2℃であった。関連診断検査結果は提供されなかった。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、発熱源は不明と報告した。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 2 月 20 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 1 月 14 日に回復した。

2014 年 3 月 11 日に入手した追加情報：
本事象の回復日が 2013 年 12 月 18 日に更新された。治験責任医師は、本事象はループス再発と関連しているかもしれないと報告した。

2014 年 3 月 11 日に入手した追加情報：
被験者は本事象のために治験から離脱した。

2014 年 4 月 3 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、本事象時の病状は SLE であると報告した。

2014 年 12 月 3 日に入手した追加情報：
本事象の結果、被験者が治験から離脱することはなかった。

2015 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
関連検査：WBC：1.4 × 10^9/L、PLT：142 × 10^9/L、NEU%：78.1%、PCT：0.06 ng/mL、C3：0.26 g/L、Ig G：18.9 g/L、C-反応性蛋白：12.30 mg/L、ANA：陽性、二本鎖 DNA：314.7 IU/mL。

追加情報

治験責任医師は、原因不明の発熱はSLE悪化と関連ありと判断した。

2015年4月10日に入手した追加情報：
併用薬にprednisoneとシクロスポリンが含まれていた。被験者は、SLE関連発熱に対して、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、硫酸ヒドロキシクロロキン、シクロスポリンで治療された。

2015年4月2日に入手した追加情報：
被験者は2014年12月16日から2014年12月18日までprednisone40 mg/日で治療され、2014年1月13日からは20 mg/日で治療され、2013年12月19日から2013年12月21日までメチルプレドニゾロン200 mg/日、2013年12月22日から2013年12月30日まで120 mg/日、2013年年12月31日から2014年1月9日まで80 mg/日、2015年1月10日から2015年1月12日まで60 mg/日で治療された。

2015年6月9日に入手した追加情報：
併用薬にソルメドロールが含まれていた。

とられた処置：治験薬の投与が中止され、被験者は治験から離脱した。

2016年1月22日に入手した追加情報：
治療薬にセフロキシムアキセチル錠が含まれていた。

2016年1月22日に入手した追加情報：
併用薬に遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子、パントプラゾール、ロイコゲネノール、漢方薬、尿素、カンゾウエキスが含まれていた。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、発熱と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	003006
無作為化番号	7008
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201116041
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	汎血球減少症、発熱

28 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週盲検試験に組み入れられた。2011 年 9 月 27 日、治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 57 日後の 2011 年 11 月 23 日に、グレード 2 の SLE 再発が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、SLE 再発は治験薬の投与と関連なしと報告した。

2011 年 12 月 1 日に入手した追加情報：
2011 年 9 月 13 日
被験者が GSK 1550188 の同意書に署名した。
2011 年 9 月 27 日
治験薬 475 mg の 1 回目の投与。
2011 年 10 月 12 日
治験薬 475 mg の 2 回目の投与。
2011 年 10 月 15 日
白血球減少症（2000/mcL）と好中球減少症（760/mcL）。
2011 年 10 月 25 日
治験薬 475 mg の 3 回目の注射。好中球減少症に進行なし。
2011 年 11 月 6 日
微熱、頭痛、咽頭痛が発現し、患者は薬剤を服用した（イブプロフェン錠と感冒用 OTC 薬）。
2011 年 11 月 7 日
被験者は我々の診療所を受診。主訴は咳嗽、疲労、筋肉痛、関節痛、左肘屈側の発疹であった。血小板減少症、肝機能不全、CRP 陽性が臨床検査で確認された。外来の医師は、感冒と診断し、PL 粉末（3 g/3×）を処方した。
2011 年 11 月 11 日
被験者は我々の診療所を再受診。だが、症状は持続しており、胸部 X 線検査に異常所見はなかった。外来の医師は、患者は改善していると評価し、PL 粉末、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、アンブロキソール塩酸塩、セフカペンピボキシル塩酸塩、アミノフェンを処方した。
2011 年 11 月 18 日

高熱（38.0℃）、咽頭痛、関節痛が発現した。被験者は我々の診療所を受診し、血液と X 線の再検査が実施された。細菌感染の徴候はなかった。外来の医師は 2011 年 11 月 11 日に処方されたのと同じ薬剤を処方した。
2011 年 11 月 22 日
被験者は治験薬の 4 回目の注射のために我々の診療所を受診した。蝶形皮疹、汎血球減少症、肝機能不全が発現したため、医師は治験薬の投与の中断を決定した。感冒に対する薬剤の投与も中止した。
2011 年 11 月 23 日
高熱と重度の疲労が再発した。被験者はプレドニゾロン 15 mg を静脈内投与された。治療にもかかわらず、発熱と疲労は改善しなかった。我々はループスの再発を疑い、患者は我々の病院を受診した。
2011 年 11 月 24 日
臨床検査データから、溶血性貧血と骨髄抑制が明らかになった。汎血球減少症の検査のために骨髄穿刺が実施された。
2011 年 11 月 25 日
血球貪食症候群のエビデンスはなかった。我々は、SAE はループスの再発によって生じたと評価した。プレドニゾロンの用量が 60 mg に増量された。
2011 年 11 月 30 日
発熱及び疲労はすぐに改善し、汎血球減少症は軽度になった。この段階で SAE の転帰は軽快。

最初に SLE が発現したのは 2005 年 8 月 28 日であった。治験責任医師は、SLE 再発は最初の SLE が原因であったかもしれないと報告した。

2011 年 12 月 6 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、発熱及び疲労は治療にもかかわらず改善しなかったと報告した。2011 年 11 月 22 日、新たに蝶形皮疹が発現した。治験責任医師はループスの再発を疑い、被験者は 2011 年 11 月 23 日に入院した。臨床検査結果からループス活動化による溶血性貧血と骨髄抑制が明らかになった。治験責任医師は、本事象はループス再発が原因であり、治験薬又は治験参加とループス再発に相関はないと報告した。治験責任医師は治験参加の継続は理にかなっていると判断した。

2012 年 2 月 2 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は SLE 再発（熱性汎血球減少症）に対して 2011 年 11 月 23 日からプレドニゾロンで治療されたと報告した。用量は 2011 年 11 月 25 日に 60 mg に増量され、その後漸減され 2012 年 2 月 2 日以降は 20 mg であった。。

2012 年 3 月 8 日に入手した追加情報：

事象用語が SL 再発に修正された（汎血球減少症と発熱）。本 SAE の回復日は 2011 年 12 月 16 日（退院日）であった。2011 年 12 月 22 日に被験者が本治験から離脱したと報告された。

2012 年 3 月 15 日に入手した追加情報：
SLE 事象は 2011 年 12 月 16 日に回復した。

2012 年 4 月 18 日に入手した追情報：
SLE 再発（発熱）を治療するためにアセトアミノフェン 400 mg が 2011 年 11 月 23 日から 2011 年 11 月 24 日まで投与された。

2012 年 3 月 9 日に入手した追加情報：
中間照合の結果から、本事象の発現日が見落とされていることがわかった。本情報の受領日が 2012 年 3 月 9 日であることが確認された。

2013 年 6 月 13 日に入手した追加情報

［治療薬］
SLE 再発（発熱、汎血球減少症）に対して 2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 23 日にプレドニゾロン 20 mg/日の静脈内投与。

SLE 再発（発熱、汎血球減少症）に対して 2011 年 11 月 24 日～2011 年 11 月 24 日にプレドニゾロン 15 mg/日の経口投与、2011 年 11 月 25 日～2011 年 12 月 6 日に 60 mg/日の経口投与、2011 年 12 月 7 日～2011 年 12 月 22 日に 40 mg/日の経口投与。
2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発（発熱）に対してアセトアミノフェン 400 mg を必要に応じて経口投与。
2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発に起因する脱水の予防にビーフリード輸液 1000 mL/日の静脈内投与。
2011 年 11 月 24 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発に起因する脱水の予防に塩化ナトリウム／グルコース 200 mL/日の静脈内投与。

2013 年 8 月 5 日に入手した追加情報：

［治療薬］塩化ナトリウム／グルコースの適応の更新：
2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発（発熱）に起因する脱水の予防に塩化ナトリウム／グルコース 200 mL/日の静脈内投与。

2013 年 8 月 14 日に入手した追加情報：

［治療薬］ビーフリード輸液の適応の更新：

2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 24 日に SLE 再発（発熱）に起因する脱水の予防にビーフリード輸液 1000 mL/日の静脈内投与。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、汎血球減少症及び発熱と本剤の関連性は否定できると考える。

被験者番号	003050
無作為化番号	7530
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201210594
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	SLE 関節炎

22 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 6 日から 2012 年 7 月 13 日まで受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 161 日後の 2012 年 6 月 15 日に、グレード 2 又は中等度の SLE 関節炎が発現した。被験者は入院した。被験者は、プレドニゾロン 13 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 5 日～2012 年 7 月 12 日）、20 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 13 日～2012 年 7 月 22 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 23 日～継続）、及びミゾリビン 150 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 23 日～継続）による治療を受けた。治験薬の投与は 2012 年 7 月 13 日に中止した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、SLE 関節炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 8 月 3 日に入手した追加情報：
追加の治療薬として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1D（静注、2012 年 8 月 3 日～継続）が報告された。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 1 月 6 日：治験薬（ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボ）の投与を開始。
2012 年 6 月 15 日：SLE 関節炎が悪化していた。
2012 年 7 月 5 日：プレドニゾロンを 8 mg/日から 15 mg/日に増量（経口）。
2012 年 7 月 13 日：SLE 症状の主に関節炎が悪化していたため、プレドニゾロンを 13 mg/日から 20 mg/日に増量（経口）。プレドニゾロンの増量は試験治療の中止基準を満たしたため、被験者は治験から離脱した。
2012 年 7 月 23 日：プレドニゾロンを 20 mg/日から 40 mg/日に増量し（経口）、ミゾリビン 150 mg/日を追加。
2012 年 8 月 1 日：症状が持続していたため、被験者は入院した。
報告時点で、本事象が自然に生じたのか、それとも治験薬によって引き起こされた可能性があるかどうかは不明であった。

2012 年 8 月 6 日に入手した追加情報：

関連のある併用薬が報告された。治療薬の投与情報が次のように更新された：プレドニゾロン 13 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 5 日～2012 年 7 月 12 日）、20 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 13 日～2012 年 7 月 22 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 23 日～2012 年 8 月 5 日）、25 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 8 月 6 日～継続）。SLE 関節炎悪化に対し、被験者はミゾリビン 150 mg 1 日 1 回の経口投与を受けた（2012 年 7 月 23 日～継続）。SLE 関節炎悪化に対し、被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1 日 1 回の静脈内投与を 2012 年 7 月 23 日から 2012 年 8 月 5 日まで受けた。

2012 年 8 月 20 日に入手した追加情報：
治療薬メチルプレドニゾロンの投与情報を以下のように修正した：
［治療薬］
SLE 関節炎悪化治療のため、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1 日 1 回静注、2012 年 8 月 3 日～2012 年 8 月 5 日、及び 2012 年 8 月 17 日～2012 年 8 月 19 日。

2012 年 9 月 12 日及び 14 日に入手した追加情報：
関連のある病歴には、高血圧、骨粗鬆症、シェーグレン症候群、便秘、内痔核、月経痛、及び緊張性頭痛が含まれた。被験者はプレドニゾロンによる治療を受けた。本事象は 2012 年 9 月 14 日に回復した。事象の因果関係は「あり」から「なし」に更新された。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 8 月 3～5 日：ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000 mg/日）
2012 年 8 月 6 日：プレドニゾロンを 50 mg/日に減量
2012 年 8 月 17～19 日：ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000 mg/日）
2012 年 8 月 20 日：プレドニゾロンを 40 mg/日に減量
2012 年 8 月 31 日～2012 年 9 月 2 日：ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000 mg/日）
2012 年 9 月 3 日：プレドニゾロンを 35 mg/日に減量
2012 年 9 月 14 日：一般症状が改善したため、被験者は 9 月 16 日に退院する予定。プレドニゾロンを 30 mg/日に減量

本事象は、長い期間をかけて悪化したことに起因する可能性が高いため、治験薬が本事象を引き起こした可能性は除外できる。

2012 年 9 月 27 日に入手した追加情報：
治療薬 - SLE 関節炎悪化に対し、プレドニゾロン 13 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 5 日～2012 年 7 月 12 日）、20 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 7 月 13 日～2012 年 7 月 22 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 7 月 23 日～2012 年 8 月 5 日）、25 mg 1 日 2 回（経口、2012

年 8 月 6 日～2012 年 8 月 16 日）、20 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 8 月 20 日～2012 年 8 月 30 日）、17.5 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 9 月 3 日～2012 年 9 月 13 日）、15 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 9 月 14 日～継続）。SLE 関節炎悪化の治療のため、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g 1 日 1 回（静注、2012 年 8 月 3 日～2012 年 8 月 5 日、2012 年 8 月 17 日～2012 年 8 月 19 日、及び 2012 年 8 月 31 日～2012 年 9 月 2 日）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、SLE 関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003085
無作為化番号	7755
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201314705
投与群	プラセボ注射液 ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肛門性器疣贅

28 歳の女性被験者は、北東アジアでの第 III 相 BEL113750 試験を完了した全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブを投与する GSK 依頼の非盲検多施設共同継続投与試験に組み入れられた。被験者は治験薬のベリムマブ 10 mg/kg/日の静脈内投与を 2012 年 12 月 27 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

2012 年 11 月 30 日、グレード 2 又は中等度の尖圭コンジローマが発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、尖圭コンジローマは治験薬による治療と関連しておらず、本事象は［その他の要因］によるものであったかもしれないと報告した。

［関連のある治療薬］
尖圭コンジローマのため、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg 1 日 3 回（経口、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 20 日）
尖圭コンジローマのため、イミキモド 5% N/A MG 頓用（局所、2013 年 3 月 28 日～2013 年 6 月 9 日）
尖圭コンジローマのため、ジメチルイソプロピルアズレン 33% N/A MG 頓用（局所、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 16 日）
尖圭コンジローマのため、補中益気湯エキス 7.5 g 頓用（経口、2013 年 6 月 27 日～2013 年 7 月 25 日）
尖圭コンジローマのため、フルオロウラシル軟膏 -999 APP Q3W（局所、2013 年 7 月 29 ～継続）

［全体的な叙述コメント］
2011 年 12 月 1 日：BEL113750 試験のインフォームドコンセント
2011 年 12 月 28 日：GSK1550188 の投与開始
2012 年 11 月 20 日：尖圭コンジローマが認められた（未治療）
2012 年 12 月 27 日：BEL114333 に移行
2013 年 6 月 10 日：電気メスを使用して焼灼装置によって疣贅の除去を試みたが、完全には除去されなかった。
2013 年 12 月 2 日：被験者は麻酔下でのレーザー焼結のため入院した。

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］以下のように置き換えた：

尖圭コンジローマのため、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg 3D（経口、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 20 日）

尖圭コンジローマのため、イミキモド 5% N/A MG 1 日 1 回（局所、2013 年 3 月 28 日～2013 年 6 月 9 日）

尖圭コンジローマのため、ジメチルイソプロピルアズレン 33% N/A MG 1 日 1 回（局所、2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 16 日）

尖圭コンジローマのため、補中益気湯エキス 7.5 g 1 日 3 回（経口、2013 年 6 月 27 日～2013 年 7 月 25 日）

尖圭コンジローマのため、フルオロウラシル軟膏 -999 APP Q3W（局所、2013 年 7 月 29 日～継続）

［全体的な叙述コメント］

2013 年 12 月 3 日：被験者はこの病院で尖圭コンジローマに対する外科手術を受けた。

2013 年 12 月 4 日：被験者は退院した。

［追加又は変更された情報］

1) 転帰を更新

2) 叙述を更新

3) 治療の詳細を更新

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］以下のように追加された：2013 年 6 月 27 日～2013 年 7 月 25 日、Yokuinin（投与量）3 錠（頻度）1 日 3 回（経路）経口（主な適応）尖圭コンジローマ（薬剤の種類）治療薬　［追加又は変更された情報］1）治療薬を更新

2013 年 12 月 26 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］以下のように更新された：2013 年 7 月 29 日、5-フルオロウラシル軟膏（投与量）-999APP（頻度）Q3W（経路）局所（主な適応）尖圭コンジローマ（薬剤の種類）治療薬

［追加又は更新された情報］

1）治療薬を更新

2014 年 1 月 9 日に入手した追加情報：

事象発現日が 2012 年 11 月 30 日 12:00 に修正された。また、BEL113750 試験に対する実施医療機関番号は 085370 と報告された（被験者番号及び無作為化番号は BEL114333 試験と同じ）。

2014 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
最大の重症度：中等度（軽度から修正）

2014 年 10 月 22 日に入手した追加情報：

2011 年 12 月 1 日：BEL113750 試験のインフォームドコンセント、2011 年 12 月 28 日：治験薬の投与開始、2012 年 11 月 20 日：尖圭コンジローマが認められた（未治療）、2012 年 12 月 27 日：BEL114333 試験に移行、2013 年 6 月 10 日：電気メスを使用して焼灼装置によって疣贅の除去を試みたが、完全には除去されなかった、2013 年 12 月 2 日：被験者は麻酔下でのレーザー焼結のため入院した。2013 年 12 月 3 日、被験者はこの病院で尖圭コンジローマに対する外科手術を受けた。2013 年 12 月 4 日：被験者は退院した。

2015 年 7 月 1 日に入手した追加情報：
以下の情報が提供されたが、事象の転帰については前回報告からの更新情報はない。
2014 年 10 月 22 日の時点で、「軽快」が最終転帰である。被験者は 2014 年 1 月 23 日に治験から離脱した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

2016 年 3 月 14 日に入手した追加情報：
本事象は盲検試験中に発現したため、治験実施計画書番号を継続投与試験 BEL14333 から BEL113750 試験に更新した。
盲検試験開始から発現までの時間は 338 日間であった。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肛門性器疣贅と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003145
無作為化番号	7518
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201208127
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	アレルギー性大腸炎

52 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する、52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のためベリムマブ又はプラセボの非経口投与を 2011 年 9 月 6 日から開始した。

併発疾患には、SLE 及び過敏性腸症候群が含まれていた。併用薬にはベタメタゾンが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から不明の期間経過後の 2012 年 6 月 2 日に、軽度ではないアレルギー性大腸炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。被験者は、ベタメタゾン、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、メトクロプラミド、アンブロキソール塩酸塩、電解質 nos、及びビフィズス菌による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。アレルギー性大腸炎の転帰は、2012 年 6 月 29 日に回復であった。

治験責任医師は、アレルギー性大腸炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2012 年 6 月 13 日、好酸球 6.4%（正常下限：2、正常上限：4）。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：

［関連のある併用薬／治療薬］
ループス腸炎のため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、0.5 mg 1 日 1 回、経口、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日
ループス腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 7.5 mg 1 日 1 回、静注、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日
ループス腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 12.5 mg 1 日 1 回、静注、2012 年 6 月 10 日～2012 年 6 月 12 日
ループス腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 1 回、静注、2012 年 6 月 13 日～継続

2012 年 6 月 14 日に入手した追加情報：

報告者が使用した事象用語がアレルギー性大腸炎に修正され、また、関連のある診断検査結果を入手した。

2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
治療薬（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、プレドニゾロン）の適応症がアレルギー性大腸炎に修正された。基礎疾患の過敏性腸症候群の発現日が報告された。

2012 年 6 月 29 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 6 月 29 日に回復した。プレドニゾロンの投与情報が更新された。

［関連のある併用薬／治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 1 回静注（2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、25 mg 1 日 1 回静注（2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 22 日、20 mg 1 日 1 回静注（2012 年 6 月 23 日～2012 年 6 月 25 日）

2012 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
治療薬の投与情報が更新された。好酸球の RR が提供された。
［関連のある治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 15 mg 1 日 1 回静注、2012 年 6 月 26 日～2012 年 6 月 26 日
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム 1.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）、及び 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～継続）

2012 年 8 月 24 日に入手した追加情報：
治療薬ベタメタゾンの投与情報が更新された。

［関連のある治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、1.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）、及び 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～2012 年 7 月 7 日）。

2012 年 9 月 28 日に入手した追加情報：
治療薬「ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム」が「ベタメタゾン」に修正された。

［関連のある治療薬］
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾン 0.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日）、1.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）、及び 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～2012 年 7 月 7 日）

2013 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
関連のある治療薬プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 15 mg が静注から経口に更新され、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 20 mg が静注から経口に更新された。

2013 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
治療薬「プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム」が「プレドニゾロン」に修正された。

2013 年 11 月 7 日に入手した追加情報：
無作為化番号：07518

更なる投与後の再発：該当なし

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報；

［全体的な叙述コメント］を追加：
入院：2012 年 6 月 8 日、退院：2012 年 6 月 29 日

2014 年 2 月 7 日に入手した追加情報：

［全体的な叙述コメント］2012 年 6 月 14 日に報告された一文が以下のように更新された（「好酸球性大腸炎」を括弧に入れて記載）：
被験者の臨床症状（下腹部痛、下痢、発熱）、超音波検査／CT 所見（腸壁肥厚）、及び末梢血の好酸球増加症（6.4%）から、アレルギー性大腸炎（好酸球性大腸炎）と診断した。

2014 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

［関連のある併用薬／治療薬］を更新：
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、25 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 22 日）（薬剤の種類：治療薬）
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロン 6.7 mg 1 日 3 回（経口、2012 年 6 月 23 日～2012 年 6 月 25 日）、7.5 mg 1 日 2 回（経口）（薬剤の種類：治療薬）
アレルギー性大腸炎のため、ベタメタゾン 0.5 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 9 日～2012 年 6 月 9 日）、0.75 mg 1 日 2 回（経口、2012 年 6 月 27 日～2012 年 6 月 28 日）（薬剤の種類：治療薬）
SLE のため、ベタメタゾン 1.0 mg 1 日 1 回（経口、2012 年 6 月 29 日～2012 年 7 月 7 日）（薬剤の種類：併用薬）

2014 年 3 月 7 日に入手した追加情報：

［関連のある併用薬／治療薬］を修正：
アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 15 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、12.5 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 22 日）（薬剤の種類：治療薬）

2014 年 3 月 14 日に入手した追加情報：

［関連のある診断検査結果］
腹部 CT でアレルギー性大腸炎が示唆され、腹部エコー検査を 2 回実施（2012 年 6 月 8 日、2012 年 6 月 11 日）。

2014 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
関連のある併用薬／治療薬を更新：アレルギー性大腸炎のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 13 日～2012 年 6 月 15 日）、25 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 6 月 16 日～2012 年 6 月 18 日）（薬剤の種類：治療薬）

2015 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
SAE に対する治療薬が追加された。

通知 E メールを 2015 年 4 月 22 日に出したが、新規又は更新情報は入手しなかった。

InForm 通知を 2015 年 6 月 5 日に出したが、新規又は更新情報は入手しなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、アレルギー性大腸炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003284
無作為化番号	7017
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201210652
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	肺炎

53 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 25 日から 2012 年 7 月 4 日まで受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 186 日後、最終投与から 25 日後の 2012 年 7 月 29 日に、肺炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与を 2012 年 7 月 4 日に中止し、被験者は治験から離脱した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 8 月 10 日に入手した追加情報：

2012 年 7 月 4 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。2012 年 7 月 29 日、被験者は息苦しさを感じ、胸痛があった。2012 年 8 月 1 日、胸痛が持続していた。血沈 86 mm/1h、C-反応性蛋白 0.55 mg/dL、白血球 6,500、炎症反応は軽度であった。同日、被験者は胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を受け、肺炎が認められた。被験者は、レボフロキサシン水和物 500 mg 単回投与による治療を受けた。2012 年 8 月 2 日、被験者は肺炎のため入院した。被験者は、アジスロマイシン水和物（500 mg/日、2012 年 8 月 2 日～2012 年 8 月 4 日）、及びアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（1.5 g 1 日 2 回、2012 年 8 月 2 日～2012 年 8 月 7 日）による治療を受けた。2012 年 8 月 6 日、血沈 98 mm/1h、C-反応性蛋白 0.37 mg/dL、白血球 2,700、炎症反応は改善した。胸痛は軽減した。胸部 X 検査にて、肺炎は軽快していた。2012 年 8 月 9 日、胸部 CT にて、肺炎は軽快していることが示された。2012 年 8 月 10 日、被験者は退院した。病因の同定は不明であった。治験責任医師は、「本事象は治験薬投与中に生じたため、肺炎は治験薬と多分関連ありと判断した」と述べた。

2012 年 8 月 29 日に入手した追加情報：
事象の転帰は、CRP 0.10 mg/dL 未満にて 2012 年 8 月 29 日に回復へと更新された。

2012 年 9 月 5 日に入手した追加情報：

プレドニゾロン及びシクロスポリンが併用被疑薬として報告された。追加の関連のある診断検査結果を入手した。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 8 月 29 日、血沈 74 mm/1h、CRP <0.10 mg/dL、WBC 3,400、炎症性反応が認められないため、肺炎は回復した。

本事象は薬剤投与中に生じたため、肺炎は治験薬、プレドニゾロン、及びシクロスポリンと多分関連ありと判断された。

2012 年 9 月 5 日に入手した追加情報：
関連のある診断検査結果：
肺炎マイコプラズマ抗原（-）、エンドトキシン 0.4 pg/mL、ベータ D グルカン 1.1 pg/mL
プロカルシトニン（-）
オウム病クラミジア IgG >10
オウム病クラミジア IgM >10
オウム病クラミジア CF >4
C.肺炎菌 IgG 2.21（+）
C.肺炎菌 IgA 2.25（+）
C.肺炎菌 IgM 0.08（-）
クリプトコッカス症抗原（-）
アスペルギルス症抗原（-）
尿中肺炎球菌抗原（-）、尿中レジオネラ菌抗原（-）、ツベルクリン検査（-）

2012 年 9 月 20 日に入手した追加情報：
関連のある診断検査結果：
肺炎マイコプラズマ抗原（-）、エンドトキシン 0.4 pg/mL、ベータ D グルカン 1.1 pg/mL
プロカルシトニン（-）
オウム病クラミジア IgG >10
オウム病クラミジア IgM >10
オウム病クラミジア CF >4
C.肺炎菌 IgG 2.21（+）
C.肺炎菌 IgA 2.25（+）
C.肺炎菌 IgM 0.08（-）
クリプトコッカス症抗原（-）
アスペルギルス症抗原（-）
尿中肺炎球菌抗原（-）、尿中レジオネラ菌抗原（-）、ツベルクリン検査（-）

2012 年 9 月 25 日に入手した追加情報：

更なる投与後の再発：報告時点で不明。

2012 年 12 月 26 日に入手した追加情報：
検体採取日を入手。関連のある診断検査結果：
検体採取日：2012 年 8 月 1 日
肺炎マイコプラズマ抗原（-）
エンドトキシン 0.4 pg/mL
ベータ D グルカン 1.1 pg/mL
プロカルシトニン（-）
オウム病クラミジア IgG >10
オウム病クラミジア IgM >10
オウム病クラミジア CF> 4
C.肺炎菌 IgG 2.21（+）
C.肺炎菌 IgA 2.25（+）
C.肺炎菌 IgM 0.08（-）
クリプトコッカス症抗原（-）
アスペルギルス症抗原（-）
尿中肺炎球菌抗原（-）
尿中レジオネラ菌抗原（-）
ツベルクリン検査（-）

［全体的な叙述コメント］誤植「Ndoral」を「Neoral」に訂正：
本事象は薬剤投与中に生じたため、肺炎は治験薬、プレドニゾロン及びシクロスポリン（Neoral）と多分関連ありと判断された。

2012 年 12 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は 2012 年 7 月 4 日の 15:12 に治験薬の最終注入を受けた。
治験責任医師は、感染の型を特定することができなかった。

2013 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
感染の型は、右中葉及び下葉において特定されなかった。
被験者は、予防的抗生物質、ウイルス又は真菌療法を受けていなかった。
被験者に感染性の既往はなかった。
事象発現前の最終注入日は、2012 年 7 月 4 日の 15:12 であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1114
無作為化番号	4054
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0914580A
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	椎間板突出

27 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2013 年 7 月 19 日から開始した。

2013 年 8 月 4 日、グレード 3 又は重度の腰椎骨折が発現した。患者は入院した。治験薬の投与は中断した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、腰椎骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 10 月 17 日及び 25 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 16 日後の 2013 年 8 月 4 日に、グレード 3 又は重度の腰椎椎間板ヘルニアが発現した。被験者は入院した。被験者は、サケカルシトニン及びグルコン酸カルシウム注入剤による治療を受けた。治験薬の投与は中断／延期した（最終投与日：2013 年 8 月 2 日）。本事象は 2013 年 8 月 19 日に回復した。次の治験薬は 2013 年 9 月 16 日に投与された。治験責任医師は、腰椎椎間板ヘルニアが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 11 月 14 日に入手した追加情報：
被験者は CT スキャンを受けた（これ以上の情報は提供されていない）。被験者は「lumbar keyboard highlight」と診断され、腰椎手術を受け、2013 年 8 月 19 日に退院した。

2013 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は 腰椎椎間板ヘルニアと診断された。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
腰椎 L5/S1 において CT を実施した。手術記録によると、麻酔後、4-5 中央縦切開後の中央から、約 12 cm 長の、層状切断、電気焼灼単位血液、脊椎側筋切開で、腰椎 4-5、4、5 に両側インプラントメタルバー固定接続を示し、その後、完全にクリーンな縫合、滅菌包帯、ICU。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、報告事象名は腰椎椎間板ヘルニアに更新された。

2016 年 1 月 6 日に入手した追加情報：

腰椎椎間板ヘルニアの終了日は 2015 年 12 月 30 日に変更された。
併発疾患には SLE が含まれた。発現日は 2009 年 6 月。
2015 年 12 月 9 日の臨床検査には以下が含まれた：
RBC 数 3.68 10x12/L（正常下限：3.8、正常上限：5.1）
リンパ球数 18.6%（正常下限：20、正常上限：50）
リンパ球数 1.02 10x12/L（正常下限：1.1、正常上限：3.2）
単球数 11.3%（正常下限：3、正常上限：10）
単球数 0.62 10x12/L（正常下限：0.1、正常上限：0.6）
好塩基球数 1.2%（正常下限：0、正常上限：1）
好塩基球数 0.07（正常下限：0、正常上限：0.06）
ヘマトクリット 35.5%（正常下限：40、正常上限：50.0）
クレアチン 111 umol/L（正常下限：59、正常上限：104）
尿中ミオグロビン 522 umol/L（正常下限：150、正常上限：440）
腰椎 X 線検査：結果は提供されていない
治験責任医師の文章：
被験者は 2 年前に腰椎手術を受けて固着釘を埋め込んだ。したがって今回、再手術を実施し、本 SAE の場所にある釘を取り出す。被験者は 2015 年 12 月 8 日に入院し、2015 年 12 月 17 日に退院した。被験者は 2015 年 12 月 30 日に完全に回復した。
治療薬には、セフテゾールナトリウム、ossotide、糖質＋電解質 nos＋脂肪＋線維＋ミネラル nos＋蛋白質、複合リン酸二水素カリウムが含まれた。

2016 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
治験責任医師の文章：
被験者は電話で、2013 年 8 月 4 日に腰椎を骨折し、入院したと述べたが、その時私は全ての医療記録を入手しなかった。2013 年 10 月 17 日、私は医療記録を入手し、被験者は腰椎椎間板ヘルニアと診断され、医師は腰椎手術を実施し、被験者は回復して 2013 年 8 月 19 日に退院した。

2016 年 1 月 8 日に入手した追加情報：
手術記録：麻酔後、4-5 中央縦切開後の中央から、約 12 cm 長の、層状切断、電気焼灼単位血液、脊椎側筋切開で、腰椎 4-5、4、5 に両側インプラントメタルバー固定接続を示し、その後、完全にクリーンな縫合、滅菌包帯。

2015 年 1 月 5 日：
これは SAE のフォローアップ症例であり、被験者は 2 年前に腰椎手術を受けて固着釘を埋め込んだ。したがって今回、再手術を実施し、本 SAE の場所にある釘を取り出す。被験者は 2015 年 12 月 8 日に入院し、2015 年 12 月 17 日に退院した。被験者は 2015 年 12 月 30 日に完全に回復した。

2016 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
本事象の重症度を中等度から軽度に更新した。治験薬に対して取られた処置は投与中断であった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
本症例はプラセボを投与されていたため、椎間板突出と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	153
無作為化番号	5010
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK000099
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	血中クレアチニン増加

30 歳の男性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの周期的な静脈内投与を 2013 年 3 月 15 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 1 年 87 日後の 2014 年 6 月 10 日に、グレード 3 又は重度のクレアチニン増加が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。クレアチニン増加の転帰は、2014 年 6 月 20 日に回復であった。

治験責任医師は、クレアチニン増加がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 11 月 18 日に入手した追加情報：
本事象の発現日を 2014 年 6 月 7 日に更新した。本事象の転帰日を 2014 年 8 月 29 日に更新した。

併用薬には、プレドニゾロン酢酸エステル、ミコフェノール酸モフェチル、及びヒドロキシクロロキンが含まれた。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 6 月 11 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 10 u/L（正常下限：0、正常上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 18 u/L（正常下限：0、正常上限：40）、血中アルブミン 41 g/L（正常下限：35、正常上限：55）、血中クレアチニン 115 umol/L（正常下限：20、正常上限：106）、血中尿素 5.26 mmol/L（正常下限：2.9、正常上限：8.3）、高比重リポ蛋白 142 g/L（正常下限：110、正常上限：160）、血小板数 181 x 10^9/L（正常下限：100、正常上限：300）、尿蛋白 42、尿蛋白 42（単位不明）、白血球数 5.26 x 10^9/L（正常下限：4、正常上限：10）、尿中赤血球 15 u/L、低補体 3。

全体的な叙述コメント：
被験者のクレアチニンは治験中に異常値となった。治験責任医師は、ループス腎炎が原因であると考えた。クレアチニン値上昇が続いたため、被験者はループス腎炎の状態を確認するため腎穿刺を受けることにした。しかし、入院後、クレアチニンは正常値に戻り、腎穿刺

は行われなかった。被験者は 2014 年 6 月 13 日に退院した。その後、クレアチニンは 2014 年 8 月 29 日に正常値に戻った。

2014 年 11 月 22 日に入手した追加情報：
関連検査：2014 年 12 月 9 日、腎生検 - 結果は不明。

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 12 月 5 日、血中免疫グロブリン M 0.347 g/L、C-反応性蛋白 6.86 mg/L、カルジオリピン抗体 5.9、補体因子 C3 <20 IU/L。

2014 年 11 月 25 日に入手した追加情報：
Prednisone、ミコフェノール酸モフェチル、及びヒドロキシクロロキンを併用薬から治療薬に更新した。

2014 年 11 月 26 日に入手した追加情報：
診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 6 月 11 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 10 u/L（正常下限：7、正常上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 18 u/L（正常下限：13、正常上限：35）、血中アルブミン 41 g/L（正常下限：40、正常上限：55）、血中クレアチニン 115 umol/L（正常下限：45、正常上限：84）、血中カリウム 4.05 mmol/L（正常下限：2.8、正常上限：6.0）、血中尿素 5.26 mmol/L（正常下限：2.8、正常上限：7.2）、高比重リポ蛋白 142 g/L（正常下限：115、正常上限：150）、血小板数 181 x 10^9/L（正常下限：125、正常上限：350）、尿蛋白 42、尿蛋白 42（単位不明）、白血球数 5.26 x 10^9/L（正常下限：3.5、正常上限：9.5）。

2014 年 12 月 26 日に入手した追加情報：
ヒドロキシクロロキンを 2014 年 9 月 26 日に最終投与した。

2015 年 3 月 19 日に入手した追加情報：
SAE 調整により、本事象の発現日を 2013 年に訂正した。
事象名を、ループス腎炎に起因する血清クレアチニン高値に更新した。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、盲検治験薬の初回投与を 2013 年 3 月 15 日に受け、最終投与を 2014 年 2 月 21 日に受けた。被験者は非盲検での治験薬投与を 2014 年 3 月 14 日から開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、血中クレアチニン増加と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	592
無作為化番号	04127
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK009035
投与群	プラセボ注射液
重篤な有害事象	血管炎

57 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの静脈内投与を 2014 年 2 月 24 日から開始した。

併用薬には、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、及びアムロジピンベシル酸塩が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 300 日後の 2014 年 12 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の血管炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。被験者は、アルプロスタジル、及びタンジンによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。血管炎の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、血管炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者は左足のつま先に痛みがあり、1 ヵ月間にわたり左足の第 2 趾に皮膚潰瘍形成が認められた。現在、左足の第 2 趾に痂皮がある。左足血管炎と考えられる。被験者は 2015 年 1 月 18 日に、更なる治療のため入院した。身体診察：被験者は正常な状態であった。脛骨正面の皮膚に斑状出血あり。左足の第 2 趾に痂皮が形成されていた。

2015 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
被験者は回復し、2015 年 1 月 29 日に退院した。

2015 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2015 年 4 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は、左足血管炎（SLE 関連）のためメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2810
無作為化番号	06253
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0944888A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	慢性膵炎

27 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 11 月 8 日から開始した。

治験薬投与開始から 368 日後の 2013 年 11 月 11 日に、グレード 2 又は中等度の慢性膵炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、慢性膵炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

メディカルモニターを介して 2013 年 11 月 14 日に入手した追加情報：
2012 年 10 月 27 日、被験者は膵炎の自覚症状を伴わずにスクリーニングを受けた。
治験責任医師によると、被験者は組み入れられ、スクリーニング来院以降、膵炎の症状はなかった。2013 年 11 月 12 日、被験者は来院し、CT スキャン後に慢性膵炎と最初に診断された。

実施医療機関のスタッフは、カルテを見直した後、被験者はスクリーニング前の 2012 年 6 月に CT 後に膵嚢胞と診断されていたことに気付いた。

2013 年 11 月 29 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 11 月 16 日に回復した。治験薬の投与は中断した。

2013 年 12 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬には、ファモチジン、塩化ナトリウム、パントプラゾール、カモスタットメシル酸塩、チアミン塩酸塩、ベンフォチアミン／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン、レバミピド、塩酸メトクロプラミド、パンクレアチン、pinene／camphene／cineol／menthone／メントール／borneol、スクラルファート、及びラニチジン塩酸塩が含まれた。

被験者はケノデオキシコール酸による治療を受けた。
関連のある臨床検査には以下が含まれた：C-反応性蛋白 2.49 mg/dL（正常範囲：0.00～0.30）（2013 年 11 月 11 日）、2.95 mg/dL（2013 年 11 月 14 日）；好中球 85.6%（正常範囲：40.0～75.0）（2013 年 11 月 11 日）、68.1%で正常範囲内（2013 年 11 月 14 日）。

2013 年 12 月 4 日に入手した追加情報：
慢性膵炎の事象の転帰を「軽快」に更新した。

2013 年 12 月 18 日に入手した追加情報：
治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱したと、治験責任医師は報告した。

2014 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
既往歴には嘔吐が含まれた。事象発現時の医学的状態には心窩部痛が含まれた。

2014 年 1 月 30 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は 2013 年 12 月 3 日に治験から離脱したことを確認した。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
被験者は治験から離脱しなかった。被験者は 2014 年 9 月 4 日に慢性膵炎から回復した。

2015 年 7 月 20 日に入手した追加情報：
治験薬投与は 10 mg/kg で継続され、事象発現日は 2013 年 11 月 11 日であったと、治験責任医師は報告した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
慢性膵炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	003146
無作為化番号	7520
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201115415
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	仙骨骨折

57 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボ（点滴静注）投与を 2011 年 9 月 14 日から開始した。2011 年 9 月 28 日、不明の投与量に変更した。2011 年 10 月 12 日、不明の投与量に変更した。

併用被疑薬には、SLE に対するプレドニゾロン錠が含まれていた。

併発疾患には、SLE 及び恥骨骨折が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から不明の期間経過後の 2011 年 11 月 4 日に、グレード 3 又は重度の仙骨骨折が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。仙骨骨折の転帰は、2012 年 5 月 10 日に回復であった。

治験責任医師は、仙骨骨折がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2011 年 12 月 20 日に入手した追加情報：
本事象は 2011 年 12 月 19 日に改善し、同日、患者は退院した。

2012 年 5 月 10 日に入手した追加情報：
被験者は入院し、歩かないようにしていると報告された。股関節は弾性バンドベルトで保護されていた。
本事象は、2012 年 5 月 10 日に回復したと判断された。

2015 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
関連のある医学的状態の恥骨骨折は 2012 年 5 月 10 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	1401
無作為化番号	05200
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK044415
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹、上腕骨骨折

51 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 5 月 23 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 196 日後の 2014 年 12 月 5 日に、グレード 1 又は軽度の上腕骨骨折が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。追加の事象には、2014 年 12 月 14 日のグレード 1 又は軽度の帯状疱疹が含まれ、重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれていた。被験者は、ガンシクロビル、アミノ酸 nos＋カルシウム＋リン＋ポリペプチド（nos）（Ossotide）、チアミン塩酸塩（ビタミン B1）、シアノコバラミン（ビタミン B12）、及びガバペンチンによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。上腕骨骨折の転帰は軽快であった。追加事象の転帰には、帯状疱疹（軽快）が含まれていた。

治験責任医師は、上腕骨骨折及び帯状疱疹がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者より電話があり、2014 年 12 月 14 日に、左股関節、左外側大腿、左足及びつま先の帯状疱疹が発現し、治療のため［削除］に滞在したと報告された。使用した薬剤は、ガンシクロビル、アミノ酸 nos＋カルシウム＋リン＋ポリペプチド（nos）（Ossotide）、ビタミン B1、B12、ガバペンチンであった。現在、被験者はまだ入院しており、SAE は治験薬とは関連なしである可能性がある。軽度の SAE であり、医師は本剤が無効になっているかどうか依然として分からず、引き続き被験者を観察して状況を追跡し、追加情報をタイムリーに報告する。

被験者が医師に語ったところによると、被験者は転倒し、その後［削除］に滞在し、左上腕骨頚骨折のため整形外科手術を受けた。被験者は 2014 年 12 月 5 日に退院した。軽度の SAE であり、医師は本剤が無効になっているかどうか依然として分からず、引き続き被験者を観察して状況を追跡し、追加情報をタイムリーに報告する。

2014 年 12 月 30 日に入手した追加情報：

被験者が発現した重篤な有害事象である左上腕骨頚骨折は、2014 年 12 月 30 日に回復した。

治験責任医師の文章：
被験者 001,401 はスクリーニングを受け、2014 年 5 月 21 日に同意説明文書（ICF）に署名し、SLE 治療に対する臨床試験 GSK1550188 に 2014 年 5 月 23 日に組み入れられた。同時に、治験薬を初めて使用した。2014 年 12 月 30 日に患者より連絡があり、帯状疱疹は回復したが、左脚神経痛は残るだろうと私に言った。現在、患者はガバペンチン 0.3 g、1 日 2 回（経口）を使用していた。患者は 2014 年 12 月 30 日に退院した。

2015 年 1 月 4 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の事象は 2015 年 1 月 4 日に回復した。左上腕骨頚骨折の回復日は 2014 年 12 月 14 日に更新された。

治験責任医師の文章：
2014 年 12 月 5 日、救急にて、左総頚動脈神経叢麻酔、左上腕骨外科頚骨折に対する観血的整復及びチタンプレート固定を入院中に実施。定期的な血液検査にて、リンパ球 0.45 * 10^9/L。2014 年 12 月 14 日に退院、退院時診断は左側の上腕骨外科頚骨折。

2015 年 1 月 23 日に入手した追加情報：
左上腕骨 AP 及び LAT に対する CT。被験者は 2014 年 12 月 30 日に回復し、退院した。被験者は、セフィキシム及びパントプラゾールナトリウムによる治療を受けた。

2015 年 3 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬にはセフメノキシム塩酸塩が含まれた。被験者は、伝統的な漢方薬による治療を受けた。

2015 年 3 月 5 日に入手した追加情報：
併用薬のアミノ酸＋カルシウム＋リン＋ポリペプチドは継続していた。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報；
SAE 調整により、報告事象名を右下肢帯状疱疹に更新した。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の事象の転帰を、回復（後遺症あり）に更新した。

2015 年 3 月 23 日に入手した追加情報：
的を絞った追加情報を入手した。ヘルペス性病変は左下肢及び左足にあった。患部の皮節は提供されていない。帯状疱疹感染は皮膚播種性と考えられた。治験責任医師は、特定の器官系の関与を認識していなかった。関連のある診断的評価は実施されなかった。これは被験

者にとって初めての帯状疱疹エピソードであった。免疫抑制と関連する併用薬には、ガバペンチンカプセル（0.1 g、1 日 3 回、経口、2014 年 12 月 14 日）、ガバペンチンカプセル（0.2 g、1 日 3 回、経口、2014 年 12 月 15 日）、及びガバペンチンカプセル（0.3 g、1 日 3 回、経口、2014 年 12 月 16 日～継続）が含まれた。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
併発疾患には SLE が含まれた。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、盲検治験薬の初回投与を 2014 年 5 月 23 日に受け、最終投与を 2015 年 4 月 20 日に受けた。被験者は、非盲検での治験薬投与を 2015 年 5 月 21 日に開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、帯状疱疹及び上腕骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	234
無作為化番号	05155
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0972460A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性中耳炎

35 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK 依頼の 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2014 年 1 月 26 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には結節性甲状腺腫が含まれていた。

2014 年 2 月 4 日、急性中耳炎が発現した。被験者は入院した。2014 年 2 月 6 日、血沈 8/10 mm/L（26）、ヘモグロビン 124 g/L（115～150）、リンパ球 1.59 x 10^9/L（1.1～3.2）、好中球 3.31 x 10^9/L（1.8～6.3）、血小板数 258 x 10^9/L（100～300）、及び白血球数 5.20 x 10^9/L（3.5～9.5）。被験者は、オフロキサシンによる治療を受けた。治験薬の投与は中止した。本事象は 2014 年 2 月 14 日に回復した。治験責任医師は、急性中耳炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験参加によるものかもしれないと判断した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
急性中耳炎は重度と報告された。本事象の結果として、治験薬の投与を中断／延期した。

2014 年 8 月 29 日に入手した追加情報；
被験者は 2014 年 2 月 26 日に治験から離脱した。

2014 年 8 月 30 日に入手した追加情報：
被験者は、オフロキサシン 4 滴 1 日 3 回による治療を受けた。

2014 年 9 月 1 日に入手した追加情報；
オフロキサシンの投与開始日は 2014 年 2 月 7 日、投与終了日は 2014 年 2 月 14 日と報告された。

2014 年 9 月 29 日に入手した追加情報：

関連検査：尿検査：正常範囲内、生化学：正常範囲内（詳細情報は不明）

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：2014 年 2 月 6 日、血沈 8/10（単位不明）（正常上限：26）、ヘモグロビン 124 g/L（正常下限：115、正常上限：150）、リンパ球 1.59 x 10^9/L（正常下限：1.1、正常上限：3.2）、好中球 3.31 x 10^9/L（正常下限：1.8、正常上限：6.3）、血小板数 258 x 10^9/L（正常下限：100、正常上限：300）、及び白血球数 5.20 x 10^9/L（正常下限：3.5、正常上限：9.5）。日付不明、血中免疫グロブリン A 472.00 mg/L。日付不明、血中免疫グロブリン G 19.30 g/L。日付不明、血中免疫グロブリン M 1,480 mg/L。日時不明、血沈 87.0（単位不明）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性中耳炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	716
無作為化番号	04557
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK000546
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肺高血圧症

20 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2013 年 10 月 25 日から開始した。

併発疾患には、SLE 及びループス腎炎が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン及びレフルノミドが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 336 日後の 2014 年 9 月 26 日に、グレード 3 又は重度の肺高血圧症が発現した。重篤度基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれていた。ベリムマブ又はプラセボの投与は変更なく継続した。肺高血圧症の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、肺高血圧症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：関連のある診断検査結果：軽度の大動脈弁閉鎖不全症、中等度の三尖弁閉鎖不全症

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：

追加情報：
被験者は胸部苦悶が悪化し、薬剤によるコントロールを受けていなかったため、9 月 26 日に入院を要した。治療については不明であり、被験者は引き続き入院中である。

2014 年 10 月 8 日に入手した追加情報：
併用薬ヒドロキシクロロキン及びレフルノミドの投与経路は経口に更新された。

2014 年 10 月 11 日に入手した追加情報：
被験者は、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メチルプレドニゾロン、シクロホスファミド、及びシルデナフィルクエン酸塩による治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与は中止した（治験薬の投与中止後に肺高血圧症の改善なし）。ベリムマブ又はプラセボの

再投与に伴う肺高血圧症の再発の有無は「陽性」であった。肺高血圧症の転帰は、2014 年 10 月 10 日に回復であった。

治験責任医師は、肺高血圧症がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連検査：関連のある診断検査結果：軽度の大動脈弁閉鎖不全症、中等度の三尖弁閉鎖不全症
C3：0.8348/L、C4：0.0968/L

診断検査結果（特に明記しない限り、正常値は提供されていない）：日付不明、血中免疫グロブリン A：1.468 /L。日付不明、血中免疫グロブリン G：3.338 /L。日付不明、血中免疫グロブリン M：0.348 /L

2014 年 11 月 10 日に入手した追加情報：
肺高血圧症治療のためシルデナフィルを使用した。

2014 年 11 月 19 日に入手した追加情報：
被験者は肺高血圧症から回復しつつあった。

2014 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
被験者は、メチルプレドニゾロン 40 mg による治療を 2014 年 9 月 28 日から 2014 年 9 月 29 日まで受け、prednisone 50 mg/日による治療を 2014 年 10 月 10 日から受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺高血圧症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1208
無作為化番号	05577
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1009027A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肝機能異常

28 歳の女性被験者は、北東アジアに居住する全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 6 月 4 日から開始した。

既往歴には、上気道感染が含まれていた。

盲検治験薬投与開始から 15 日後の 6 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の肝機能異常が発現した。被験者は治験から離脱した。盲検治験薬投与開始から 19 日後の 2014 年 6 月 23 日に、グレード 2 又は中等度の肝機能異常が発現した。2014 年 6 月 19 日の臨床検査結果には以下が含まれていた：アラニンアミノトランスフェラーゼ 1,279 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 630 U/L、アルカリホスファターゼ 149 U/L、γーグルタミルトランスフェラーゼ 217 U/L、乳酸脱水素酵素 307 U/L。被験者は肝臨床検査値上昇のため、無症状ではあったが入院した。被験者は、減量したグルタチオン注射剤 1.8 g/日、グリチルリチン酸二アンモニウム 150 mg/日による治療を受けた。報告時点で、両事象は未回復であった。治験責任医師は、肝機能異常の両事象が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 23/24 日に入手した追加情報：
併用薬には pseudoephedrine HCI が含まれた。臨床検査データを更新した。

2014 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
肝機能異常の 2 事象は単一の事象に統合された。

治験薬投与開始から 15 日後の 2014 年 6 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の肝機能異常が発現した。治験薬の投与を visit 4 で中断し、離脱はしなかった。肝保護を 9 日間行った後、2014 年 7 月 2 日にインデックスは正常に戻った。本事象は 2014 年 7 月 2 日に回復した。治験責任医師は、肝機能異常が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 16/17 日に入手した追加情報：
併用薬には、上気道感染に対する fang sheng tong ke li（漢方薬）及び luo hua zi zhu jiao nang （漢方薬）も含まれた。

発現日を 2014 年 6 月 20 日に変更した。転帰日を 2014 年 7 月 1 日に変更した。

逐語的文章：
更なる投与後の再発：現時点で不明。
全体的な叙述コメント：2014 年 6 月 13 日、上気道感染が突然発現した。5 日後、肝機能検査の値が上昇していることが判明した（2014 年 6 月 20 日）（SGOT 630 U/L、SGPT 1,279 U/L、AKP 149 U/L、GGT 217 U/L）。肝機能インデックス異常を考慮し、被験者は 2013 年 6 月 23 日に入院したが、発熱やその他の不快感は伴わなかった。治療は、2014 年 6 月 24 日から 2014 年 7 月 1 日まで、グリチルリチン酸二アンモニウム 150 mL 1 日 1 回、及びグルタチオン 1.8 g 1 日 1 回の静脈内投与を含めて実施した。また、visit 4（V4）の投与を中断した。治療開始から 8 日後、インデックスが正常に戻り、患者は 2014 年 7 月 1 日に退院した。更なる経過観察は退院 1 週間後に実施された。患者は安定しており、WBC 6.8 x 10^9/L、RBC 3.73 x 10^12/L、PLT 278 x 10^9/L、ALT 27 IU/L、AST 28 IU/L であった。退院 2 週間後、患者の臨床検査結果は以下の通りであった：WBC 6.1 x 10^9/L、RBC 3.83 x 10^12/L、PLT 260 x 10^9/L、ALT 22 IU/L、AST 45 IU/L、患者は安定していた。

2014 年 8 月 27 日に入手した追加情報：
本 SAE は、以前に報告された別の SAE とは関連していなかった。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
発現日：2014 年 6 月 19 日～
回復日：2014 年 7 月 2 日～

更なる投与後の再発：なし～
全体的な叙述コメント：2014 年 6 月 13 日、上気道感染が突然発現した。5 日後、肝機能検査の値が上昇していることが判明した（2014 年 6 月 20 日）（SGOT 630 U/L、SGPT 1,279 U/L、AKP 149 U/L、GGT 217 U/L）。肝機能インデックス異常を考慮し、被験者は 2013 年 6 月 23 日に入院したが、発熱やその他の不快感は伴わなかった。治療は、2014 年 6 月 24 日から 2014 年 7 月 1 日まで、グリチルリチン酸二アンモニウム 150 mL 1 日 1 回、及びグルタチオン 1.8 g 1 日 1 回の静脈内投与を含めて実施した。また、V4 の投与を中断した。治療開始から 8 日後、インデックスが正常に戻り、患者は 2014 年 7 月 1 日に退院した。更なる経過観察は退院 1 週間後に実施された。患者は安定しており、WBC 6.8 x 10^9/L、RBC 3.73 x 10^12/L、PLT 278 x 10^9/L、ALT 27 IU/L、AST 28 IU/L であった。退院 2 週間後、患者の臨床検査結果は以下の通りであった：WBC 6.1 x 10^9/L、RBC 3.83 x 10^12/L、PLT 260 x 10^9/L、ALT 22 IU/L、AST 45 IU/L、患者は安定していた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	915
無作為化番号	04015
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0940658A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	子宮平滑筋腫

46 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 3 月 18 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には子宮類線維症が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、漢方薬、炭酸カルシウム＋ビタミン D3、及びメトプロロール酒石酸塩が含まれていた。

治験薬投与開始から 167 日後の 2013 年 9 月 1 日に、グレード 1 又は軽度の子宮類線維症が発現した。被験者は入院した。腹腔鏡下筋腫子宮摘出術を 2013 年 10 月 10 日に実施した。本事象は 2013 年 10 月 10 日に回復した。治験責任医師は、子宮類線維症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 16 日に入手した追加情報：
調整により、事象名を「子宮類線維症の悪化」更新した。

2014 年 5 月 26 日に入手した追加情報；」
医学的状態の子宮類線維症を、報告時点で継続中へと更新した。

2014 年 9 月 4 日に入手した追加情報：
併用薬 prednisone の終了日は 2014 年 7 月 9 日と報告された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、盲検治験薬の初回投与を 2013 年 3 月 18 日に受け、最終投与を 2014 年 2 月 19 日に受けた。被験者は、非盲検での治験薬の投与を 2014 年 3 月 19 日に開始した。

2014 年 11 月 5 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は継続した。

追加情報：
治験責任医師の文章：患者は 4 年前に子宮筋腫（3 cm）を認め、2013 年 9 月 1 日のフォローアップ来院時に、超音波検査にて 6 cm と判明し、10 月 8 日には 8 cm と増大し、2013 年 10 月 10 日に腹腔鏡下筋腫子宮摘出術を実施した。患者は 2013 年 10 月 15 日に退院した。我々は、2013 年 10 月 28 日のフォローアップ来院中に本事象について知らされた。

2015 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
回復日を 2013 年 10 月 15 日に更新した。

2015 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
被疑者は、シャクヤクの総グリコシド 0.6 g 1 日 2 回の投与を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮平滑筋腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1003
無作為化番号	4532
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0922564A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

39 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 27 日から開始した。

併用薬には、ammonium glycyrrhizate、prednisone、ビフィズス菌製剤、チアミン硝化物、ジピリダモール、及び glucosamine potassium sulfate が含まれていた。

2013 年 8 月 14 日に、グレード 3 又は重度の帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。又、約 38℃の発熱も発現した。治験薬の投与は中断された。被験者は、事象に対する対症療法として、メコバラミン錠及びミゾラスチンの投与を受けた。本事象は 2013 年 9 月 5 日に後遺症を残して回復した。

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

2013 年 9 月 16 日に追加情報を入手した：
帯状疱疹感染は、皮膚性であるとされた。治験責任医師は、具体的にどの臓器に侵襲したのか気づいていなかった。侵襲されたと特定された皮節は、C6、C7、及び C8 であった。全体的に侵襲されていた部分は、左手であった。これは、被験者にとっては初めての帯状疱疹であった。本事象に関与した可能性のある免疫抑制剤、又はその他の薬剤に関連した併用薬は、カルバマゼピン（100 mg、1 日 2 回）及びパントプラゾール（40 mg、静脈投与）であった。

2013 年 9 月 29 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、感染は皮膚症状-隣り合ってはいないが体の同じ側（すなわち、左 T1/L1）の 2 ヵ所以上の皮節、又は体の両側（すなわち、右 T1 及び左 S2）の皮節に限定されていたと報告した。

2013 年 11 月 27 日に追加情報を入手した：
本治験薬継続後に事象が再発したかどうかは不明であった。発現日が 2013 年 7 月 25 日に変更された。

2013 年 7 月 25 日、38℃の発熱を伴う帯状疱疹が発現し、2013 年 8 月 14 日に被験者は入院した。帯状疱疹が回復した後、被験者は退院したが、解熱はしていなかった。被験者は再入院した。この時、臨床検査結果及び体温は正常であった。治験責任医師は、2013 年 9 月 5

日に被験者を退院させることに決めた。帯状疱疹が発現している間は、治験薬の投与は中断された。

2014 年 1 月 14 日に追加情報を入手した：
帯状疱疹の発現日が 2013 年 7 月 26 日に更新された。

2014 年 1 月 21 日に追加情報を入手した：
SLE 診断日は 2009 年 1 月 20 日であった。

2014 年 1 月 23 日に追加情報を入手した：
2013 年 9 月 22 日、治験薬の投与が再開された。

2014 年 3 月 6 日に追加情報を入手した：
2013 年 11 月 26 日午前 9 時、帯状疱疹は回復した。

2014 年 5 月 7 日に追加情報を入手した：
帯状疱疹の発現日が 2013 年 9 月 26 日に変更された。

2014 年 5 月 16 日に追加情報を入手した：
リコンシリエーションにより、事象用語が皮膚帯状疱疹に更新された。

2014 年 6 月 4 日に追加情報を入手した：
事象の発現日が 2013 年 7 月 26 日に変更され、回復日が 2013 年 9 月 5 日に変更された。

2015 年 12 月 10 日に追加情報を入手した：
治験実施施設は、当初、帯状疱疹のフォローアップフォーム バージョン 2 を提出し、感染皮節が異なる側で隣り合っているかどうかが不明であったため、スポンサーであるメディカルモニターが C6、C7、C8 皮節の場所について明らかにしようと試みた。2015 年 8 月 31 日、治験責任医師は、更新された帯状疱疹のフォローアップフォーム バージョン 3 を提出した。それによると、播種性帯状疱疹の定義では、3 ヵ所以上の隣り合った皮節を要するとのことであった。

2016 年 1 月 22 日に追加情報を入手した：
併用薬には、ammonium glycyrrhizate、prednisone、ビフィズス菌製剤 NOS（ビフィズス菌）、チアミン硝化物（ビタミン B1）、ジピリダモール、glucosamine sulfate、カルバマゼピン、パントプラゾール、メコバラミン（メコバラミン錠剤）、meprednisone、メチルプレドニゾン、etoricoxib（etoricoxib 錠剤）、炭酸カルシウム、コレカルシフェロール、炭酸カルシウム、コレカルシフェロール（炭酸カルシウム D3 顆粒）、ランソプラゾール、パントプラゾールナトリウム、almagate（almagate 懸濁液）、レボフロキサシン塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、及び不明の薬剤が含まれていた。

2016 年 1 月 22 日に追加情報を入手した。

事象用語が皮膚帯状疱疹に変更された。

併用薬には、Ammonia Lin barbital 注、thymopentin 注、塩化カリウム持続徐放錠、モンテルカストナトリウム錠、ジピリダモール、CTM、Ferroids、Biphenyl benzyl azole クリームが含まれていた。

治療薬にはミゾラスチンが含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した。

盲検解除した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	1003
無作為化番号	4532
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0922564B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	不正子宮出血

39 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 27 日から開始した。

治験薬投与開始から 93 日後の 2013 年 9 月 28 日に、グレード 3 又は重度の閉経周辺期不正子宮出血が発現した。被験者は 10 日間入院した。関連する併用薬には、レボフロキサシン、トブラマイシン、赤血球製剤、ornidazole、及びカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物が含まれていた。治験薬の投与は中止された。本事象は 2014 年 1 月 15 日に回復した。治験責任医師は、不正子宮出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師のメモ：2013 年 9 月 28 日より月経周期が不規則になり始めた。治験責任医師は、被験者に婦人科医を紹介した。2013 年 11 月 7 日、漢方薬の経口投与が開始された。2013 年 11 月 14 日に再受診したが、月経不順は継続していた。治験責任医師は、再度婦人科クリニックを紹介したが、被験者は、漢方薬服薬の継続を望み、これを拒否した。2013 年 12 月 12 日の再受診時にも月経不順は継続していた。被験者はめまい感を訴えたが、婦人科クリニックに行くことは拒否し続けた。医療費の問題により、被験者は 2014 年 1 月に病院を出ることにした。2013 年 12 月 16 日、治験責任医師は、臨床検査実施施設より電話を受け、被験者のヘモグロビンが 79 g/L に低下していることを聞いた。治験責任医師は、被験者に電話をしたが、被験者は医療費返還問題のため、すぐに婦人科クリニックに行くことは拒否した。2014 年 1 月 6 日、被験者は建前上の入院をした。病院での診断は、閉経周辺期不正子宮出血及びヘモグロビン 75 g/L の貧血であった。治療後、臨床検査結果は、ヘモグロビン 116 g/L と正常化した。浮動性めまいの症状は消失した。地元の病院の医師は、2014 年 1 月 15 日に退院許可を出した。閉経周辺期不正子宮出血発現時、治験薬の投与は休止されていた。

2014 年 1 月 23 日に追加情報を入手した：
治験薬投与開始から 172 日後の 2013 年 12 月 16 日に、グレード 3 の貧血が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は休止された。本事象は、2014 年 1 月 15 日に回復した。治験責任医師は、不正子宮出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 3 月 11 日に追加情報を入手した：

報告用語が閉経周辺期至急不正出血に更新され、治験責任医師は患者と話をし、その後、転帰日が 2014 年 3 月 11 日に変更された。被験者によれば、月経周期が正常化したとのことであった。

2014 年 3 月 26 日に追加情報を入手した：
貧血はグレード 2 又は中等度であり、前回報告されたように重度ではなかった。

2014 年 4 月 29 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、事象である閉経周辺期不正子宮出血の回復日を 2014 年 1 月 15 日に更新した。
2015 年 2 月 16 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、貧血は非重篤であることが確認され、削除された。

2016 年 1 月 22 日に追加情報を入手した：
併用薬には prednisone が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、不正子宮出血と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1005
無作為化番号	5072
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0938684A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	サルモネラ菌性関節炎

36 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を開始した（投与開始日不明）。

併用薬には、プレドニゾロン、詳細不明の薬剤、炭酸カルシウム＋ビタミン D、及び塩化カリウムが含まれていた。

2013 年 10 月 25 日に、グレード 3 又は重度の感染性関節炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、感染性関節炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 10 月 28 日に追加情報を入手した：
感染性関節炎への処置として薬剤投与は実施されなかったことが確認された。

2013 年 11 月 14 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 9 月 22 日に変更された。2013 年 9 月 24 日から左膝関節痛（皮膚の痛み増悪）が発現した。2013 年 10 月 27 日、被験者は入院し、2013 年 11 月 8 日に退院した。症状は回復しなかった。

2013 年 11 月 18 日に追加情報を入手した：
左膝感染、関節液培養の結果、サルモネラであることが報告された。

2013 年 12 月 3 日に追加情報を入手した：
チフス菌に対する培養報告書によると、アンピシリン、ピペラシン、トリメトプリム／sulfonamide、及びナリジクス酸に耐性があることを示していた。

2013 年 12 月 27 日に追加情報を入手した：
被験者は、病院でレボフロキサシン塩酸塩による治療を受けた。膝関節腫脹は回復したが、被験者は関節痛を訴えていた。2013 年 11 月 30 日、被験者は退院した。治験薬の投与は継続された。

2013 年 10 月より感染症が発現したため、治験責任医師は、回復するまで治験薬による治療を中断することとしたと報告された。治験薬の投与は 3 回実施されず、現在は 4 回目である。

2013 年 12 月 27 日に追加情報を入手した：
2013 年 9 月 22 日から重篤な本有害事象が発現した後、本事象は次第に増悪した。本報告時、事象は軽快している。

2014 年 1 月 7 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 9 月 24 日に更新された。

2014 年 1 月 13 日、2014 年 1 月 14 日及び 2014 年 1 月 15 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 10 月 28 日に更新された。

2014 年 1 月 17 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 9 月 22 日に更新された。サルモネラ菌性関節炎は 2013 年 12 月 25 日に回復した。

2014 年 3 月 11 日に追加情報を入手した：
サルモネラ菌性関節炎の転帰日が 2014 年 3 月 11 日に変更された。

治験責任医師のメモ：2014 年 3 月に調査員が被験者に電話したところ、左膝関節痛は消失しており、自由に活動できるようになったとのことであった。

2014 年 4 月 29 日に追加情報を入手した：
サルモネラ菌性関節炎の転帰日が 2013 年 12 月 25 日に更新された。

2015 年 6 月 15 日に追加情報を入手した：
併用薬には、塩化カリウム持続徐放錠が含まれていた。

2016 年 1 月 21 日に追加情報を入手した：
併用薬には、プレドニゾロン、炭酸カルシウム＋ビタミン D、漢方薬の Hong hau huang se su、アルマゲート、及びパントプラゾールナトリウムが含まれていた。

被験者は、セフォペラゾンナトリウム、etricoxib、漢方薬 NOS、漢方薬 NOS、及びメチルプレドニゾロンにて治療を受けた。

2016 年 1 月 28 日に追加情報を入手した：
併用薬には合成アンモニウム注が含まれていた。

2016 年 1 月 29 日に追加情報を入手した：
併用薬には、Aminophenazoneco が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：

治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、サルモネラ菌性関節炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1008
無作為化番号	4066
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0953880A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	マイコプラズマ性肺炎

22 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 9 月 25 日から開始した。

2013 年 11 月 15 日に、グレード 1 又は軽度のマイコプラズマ性肺炎が発現した。咳嗽も発現しており、当初、これに対して 1 週間アジスロマイシンにて治療を受けていた。咳嗽は軽快し始めたが、被験者によると、2013 年 12 月 4 日までに増悪し、2013 年 12 月 6 日にイートン菌抗体テストを受けた結果、陽性であった。2013 年 12 月 10 日、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、マイコプラズマ性肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 12 月 26 日に追加情報を入手した：
追跡調査結果を入手した。感染部位は肺で、原因はマイコプラズマ菌であった。関連する臨床検査結果にて、IgM 0.57 であった。被験者は、経口アジスロマイシン 0.5 g 1 日 3 回及びラクトビオン酸アジスロマイシン 0.25 g x2 1 日 4 回の投与を受けた。治療には、塩化カリウム 400 mg/日（6 日間）レボフロキサシン塩酸塩、塩化ナトリウム注 0.6 g/日（5 日間）、及びラクトビオン酸アジスロマイシン注 0.5 g/日が含まれていた。エアロゾル吸入及びアンブロキソール塩酸塩注で改善が認められた。

被験者は、以前罹患した感染症に対してラクトビオン酸アジスロマイシンによる治療を受けたことがあった。アジスロマイシン錠も併用して服用していた。治験薬の最終投与は 2013 年 11 月 22 日であった。アジスロマイシンの最終投与日は 2013 年 11 月 20 日であった。

咳嗽の症状は軽快した。2013 年 12 月 16 日、被験者は退院した。経口アジスロマイシン及びアンブロキソール塩酸塩の投与が開始された。

2013 年 12 月 26 日に追加情報を入手した：
マイコプラズマ性肺炎は軽快した（日付不明）。治験薬の投与は、重篤は本有害事象のため休止された。

2014 年 1 月 11 日に追加情報を入手した：
2013 年 9 月 25 日、治験薬の投与が開始された。

2014 年 1 月 14 日に追加情報を入手した：
マイコプラズマ性肺炎の発現日が 2013 年 12 月 5 日に更新された。

2014 年 1 月 17 日に追加情報を入手した：
マイコプラズマ性肺炎は、2013 年 12 月 26 日に回復した。

2014 年 1 月 21 日に追加情報を入手した：
事象発現日が 2013 年 11 月 15 日に更新された。

2014 年 3 月 11 日に追加情報を入手した：
関連する診断結果にはイートン菌抗体テスト（陽性）が含まれていた。
事象の転帰日が 2014 年 3 月 11 日午前 10 時に更新された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、マイコプラズマ性肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2753
無作為化番号	6515
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0771789A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

28 歳の男性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を開始した（投与開始日不明）。

本事象発現時の合併症には、全身性浮腫、悪心、及び経口摂取不良が含まれていた。併用薬には、メチルプレドニゾロン、フロセミド、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、及びアルブミンが含まれていた。

2011 年 12 月 15 日に、グレード 3 又は重度の SLE 再燃が発現した。被験者は入院した。被験者は、食欲不振、悪心、及び全身性浮腫を訴えて受診したと報告された。臨床検査では、血中尿素増加、クレアチニン 6.23 mg/dL（正常範囲：0.5～1.2）、カリウム 7.1 mmol/L（正常範囲：3.5～5.1）が認められた。治験薬の投与は中断された。本報告時、本事象は未回復であった。プレドニゾロンが追加された。治験責任医師は、SLE 再燃が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験下の併発症によるものである可能性があると判断した。

2012 年 1 月 9 日に追加情報を入手した：
被験者はミコフェノール酸モフェチルによる治療を受けていた。

2012 年 1 月 8 日に追加情報を入手した：
臨床検査値及び併用薬が追加された。本当の重篤な本有害事象の報告用語が SLE による腎症状の再燃であると報告された。高用量のステロイド療法にもかかわらず、腎機能の明らかな改善は認められなかった。最終的に、透析が開始された。2011 年 12 月 30 日以降、被験者は気管支炎に対して抗生剤を服用していた。

2012 年 2 月 3 日に追加情報を入手した：
報告用語が SLE 再燃からループス腎炎に更新された。

2012 年 2 月 14 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与は中止され、再開はされなかった。

2012 年 2 月 22 日に追加情報を入手した：
本事象は、2012 年 1 月 7 日に回復したとみなされた。治験責任医師は、本事象が治験参加に関連した活動により引き起こされたと考えた。

2012 年 3 月 2 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与開始日は、2011 年 12 月 14 日であった。治験薬の 0%が投与されたことがわかった。

2012 年 9 月 10 日に追加情報を入手した：
治験薬に対して取られた処置は、「投与量に変更なく継続」であったと報告された。

2012 年 11 月 26 日に追加情報を入手した。
治験薬に対して取られた処置は、「休止」であったと報告された。

2014 年 6 月 24 日に追加情報を入手した。
被験者は治験から脱落したと報告された。

2014 年 7 月 8 日に追加情報を入手した：
本事象の発現時間は不明であると報告された。

2014 年 7 月 21 日に追加情報を入手した：
2012 年 1 月 7 日、ポリスチレンスルホン酸 5 g 1 日 2 回による治療が実施された。

2014 年 9 月 11 日に追加情報を入手した：
被験者は治験から脱落していないと報告された。治験薬の投与量は変更されなかった。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した。
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1265
無作為化番号	05162
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1009020A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	腎不全

29 歳の男性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 2 月 17 日から開始した。

治験薬投与開始から 127 日後の 2014 年 6 月 24 日に、グレード 3 又は重度の腎機能不全が発現した。本事象は、医学的に重要なもの（処置を要するもの）であった。2014 年 6 月 24 日のクレアチニン値は 188 umol/L（正常範囲：44～124）であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、腎機能不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 6 月 26 日に追加情報を入手した：
重篤性基準として、「入院／入院延長を要するもの」が報告された。治験薬は 2014 年 2 月 17 日午前 10 時に開始されたと報告された。

2014 年 6 月 30 日に追加情報を入手した：
被験者には重篤な本有害事象に関連する病歴や危険因子はなかったと報告された。

2014 年 7 月 1 日に追加情報を入手した：
2014 年 6 月 16 日に治験薬の最終投与が実施された。

2014 年 7 月 10 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、初回報告時は、本事象の重篤性基準が「医学的に重要であるもの」であったことを確認した。追加情報にて、被験者が入院していたことが分かった。

2014 年 10 月 8 日に追加情報を入手した：
2014 年 9 月 21 日、中等度又はグレード 2 の両下肢の深部静脈血栓症が発現した。重篤性基準には、GSK の判断による医学的に重要なものが含まれていた。ベリムマブの投与は、2014 年 6 月 16 日に中止された（治験薬の投与を中止するも有害事象に改善は認められず）。両下肢の深部静脈血栓症の転帰は、回復（転帰日：2014 年 10 月 6 日）であった。治験責任医師が、下肢の深部静脈血栓症とベリムマブが関連していると考えているかどうかは不明であった。

診断学的検査結果（記載がない場合、基準値未提供）：2014 年 9 月 21 日、超音波検査結果では、両下肢の深部静脈血栓症であった（基準値：不明）。2014 年 9 月 30 日、超音波ドップラー検査結果では、両下肢に重大な異常は認められなかった（基準値：不明）。

追加情報を入手した：

2014 年 9 月 21 日、突然両下肢痛が発現した。右脚の状態が増悪した。2014 年 9 月 21 日、B 超音波検査では、両下肢の深部静脈血栓症が認められた。2014 年 9 月 30 日のカラードップラー超音波検査による再検では、重大な異常は認められなかった。2014 年 10 月 6 日、被験者は退院した。

2014 年 11 月 25 日に追加情報を入手した：
ワルファリン、及び低分子ヘパリンによる治療が実施された。

2014 年 12 月 18 日に追加情報を入手した：
合併症には、全身性エリテマトーデスが含まれていた。

2015 年 1 月 22 日に追加情報を入手した：
腎不全の転帰が不明に更新された（被験者が治療終了後のフォロー完遂を拒否したため）。

2015 年 1 月 29 日に追加情報を入手した：
重篤な有害事象である腎機能不全は、2014 年 6 月 16 日午前 8 時 30 分に発現した。

2015 年 6 月 4 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、深部静脈血栓症（DVT）の事象は、症例 No. CN2014GSK000059 にて報告されていたことが確定された。本事象に関する全ての情報は、症例 No. B1009020A から削除し、症例 No. CN2014GSK000059 に追加された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
腎機能不全は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	1265
無作為化番号	5162
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK000059
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	深部静脈血栓症

29 歳の男性被験者は、北東アジア地域の全身性エリテマトーデス（SLE）を有する患者に対して、ベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを 52 週間投与する盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は、全身性エリテマトーデスに対して、ベリムマブ又はプラセボの静脈内投与を 2014 年 2 月 17 日から開始した。

治験薬又はプラセボ投与開始から 216 日後の 2014 年 9 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の深部静脈血栓症が発現した。重篤性基準には、「入院を要するもの」が含まれていた。ワルファリンナトリウム（ワルファリン）及び低分子重量ヘパリンによる治療が実施された。治験薬又はプラセボに対して取られた処置は不明（治験薬の投与中止後の有害事象の転帰不明）であった。治験薬又はプラセボの再投与に伴う深部静脈血栓症の再発の有無は「不明」であった。深部静脈血栓症の転帰は未回復であった。治験責任医師は、深部静脈血栓症が治験薬又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

関連する検査：日付不明、B-超音波検査：両下肢の深部静脈血栓症を認める。

追加情報を入手した：
2014 年 9 月 21 日、突然両下肢痛が発現した。右脚の状態が増悪した。B 超音波検査では、両下肢の深部静脈血栓症が認められたが、診断書は入手できていない。追加情報を入手した場合には、詳細情報が更新され、報告される。

2014 年 10 月 8 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、被験者が腎機能不全の結果、治験から脱落したと報告した。

2015 年 2 月 16 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、報告用語が両下肢の深部静脈血栓症に更新された。

2015 年 6 月 4 日に追加情報を入手した：
本事象は、2014 年 10 月 6 日に回復した。

追加情報を入手した：
2014 年 9 月 21 日、突然両下肢痛が発現した。右脚の状態が増悪した。2014 年 9 月 21 日、B 超音波検査では、両下肢の深部静脈血栓症が認められた。2014 年 9 月 30 日のカラードップラー超音波検査による再検では、重大な異常は認められなかった。2014 年 10 月 6 日、被験者は退院した。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、深部静脈血栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1277
無作為化番号	04613
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1017902A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	腎不全

33 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 5 月 21 日から開始した。

治験薬投与開始から 56 日後の 2014 年 7 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の腎機能不全が発現した。本事象は、医学的に重要なもの（処置を要するもの）であった。治験薬の投与は中断され、被験者は試験から脱落した。本事象は 2014 年 7 月 23 日に回復した。治験責任医師は、腎機能不全が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 7 月 28 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与は中止された。

2014 年 7 月 28 日に追加情報を入手した。
被験者には明らかに関連する病歴や危険因子はなかった。治験薬の最終投与日は 2014 年 7 月 16 日であった。

2014 年 9 月 18 日に追加情報を入手した：
本事象に対する処置は実施されなかった。

治験依頼者の見解：
腎不全は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	2516
無作為化番号	6528
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0778033A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	蜂巣炎

36 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 12 月 6 日から 2011 年 12 月 20 日まで受けた。

2012 年 1 月 18 日に、グレード 3 又は重度の蜂巣炎が発現した。症状が増悪したため、被験者は 2012 年 1 月 19 日に入院した。右手背及び手関節に圧痛を伴う紅斑様発疹を呈していた。蜂巣炎と診断された。2012 年 1 月 18 日の関連する診断テストには、赤血球沈降速度（ESR）23 mm/hr（正常範囲：0～20）が含まれていた。セフカペンピボキシル塩酸塩による治療が実施された。治験薬の投与は継続された。本事象は軽快した（日付不明）。治験責任医師は、手の蜂巣炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 2 月 2 日に追加情報を入手した：
蜂巣炎は、2012 年 1 月 26 日に回復し、被験者は退院した。

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

2012 年 4 月 16 日に追加情報を入手した：
被験者は、ムピロシン、propacetamol、Beecom Hexa、アスコルビン酸、セファゾリンナトリウム、及び morniflumate による治療を受けた。

2012 年 4 月 19 日に追加情報を入手した：
治験薬投与開始から 43 日後で最終投与から 29 日後の 2012 年 1 月 18 日に、グレード 3 又は重度の手の蜂巣炎が発現した。

2012 年 4 月 24 日に追加情報を入手した：
被験者は SLE に対して 2009 年 11 月 4 日から 2012 年 1 月 2 日まで、シクロスポリン 50 mg/日の投与を受けていた。シクロスポリンの投与量は、2012 年 1 月 3 日に 125 mg 1 日 2 回に増加され、2012 年 1 月 17 日までの 1 日の総投与量は 250 mg となっていた。その後、2012 年 1 月 18 日にシクロスポリンの投与量は 50 mg/日に減量され、そのまま継続された。治験実施施設は、被験者が 2011 年 12 月 6 日に割り付けられたことを確認した。125 mg 1 日 2 回というシクロスポリンの投与量は最大許容用量を超えており、これはプロトコール違反であった。

2012 年 5 月 1 日に追加情報を入手した：

被験者が 2011 年 11 月 16 日に割り付けられ、治験薬の初回投与が 2011 年 12 月 6 日に実施されていたことが確認された。割付時、被験者はシクロスポリン 50 mg/日の投与を受けていたが、これはプロトコールの最大許容用量（4 mg/kg/日）を超えるものではなかった。スクリーニング時の被験者の体重は 42.1 kg であり、168.4 mg までの投与が許されていた。シクロスポリンの投与量は、2012 年 1 月 3 日に 250 mg に増量された。

2012 年 5 月 11 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、重篤な本有害事象の結果、治験薬の投与量は変更されなかったと報告した。

2012 年 6 月 21 日に追加情報を入手した：
被験者は、血管炎が増悪したため、皮膚科医がシクロスポリンの投与量を増量し、2012 年 1 月 3 日から 2012 年 1 月 17 日に高用量のシクロスポリンの投与を受けた。シクロスポリンの投与量は、蜂巣炎のため、250 mg/日から 50 mg/日に減量された。蜂巣炎の原因は不明であった。

2013 年 12 月 24 日に追加情報を入手した：
本事象に対して、経口セフポドキシム プロキセチル 100 mg 1 日 2 回による治療が 2012 年 2 月 3 日から 2012 年 2 月 7 日まで実施された。

2014 年 4 月 2 日に追加情報を入手した：
追跡調査結果を入手した。
被験者は、側腹部の帯状疱疹、爪真菌症、及び足部白癬の感染症歴を有していた。
治験薬の事象発現前最終投与は 2011 年 12 月 20 日に実施された。

感染部位は、右第四指及び右手背であった。原因薬剤は不明である。血液検査は以下の通りであった：2012 年 1 月 20 日、白血球数 5760 /mm^3、ヘモグロビン 8.8 g/dL、血小板数 127 x10^3/mm^3、2012 年 1 月 18 日、ESR 27 mm/hr。2012 年 1 月 20 日の生化学検査では、AST 31 IU/L、ALT 24 IU/L、BUN 20 mg/dL、クレアチニン 0.97 mg/dL であった。培養検査、尿検査、及び免疫グロブリン値測定、X 線検査、CT/MRI スキャン等は実施されなかった。被験者はいかなる予防投与も受けていなかった。本事象に対する処置には、経口セフカペンピボキシル 200 mg 1 日 2 回（2012 年 1 月 18 日～2012 年 1 月 19 日）、セファゾリンナトリウム 1 g/日の静脈投与（2012 年 1 月 19 日から 2012 年 1 月 26 日）、セファゾリンナトリウム 1 g 1 日 2 回の静脈投与（2012 年 1 月 20 日～2012 年 1 月 25 日）、セフカペンピボキシル 1 日 2 回（2012 年 2 月 3 日～2012 年 2 月 7 日）が含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2516
無作為化番号	6528
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0778033B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性精神病

36 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 12 月 6 日から 2011 年 12 月 20 日まで受けた。

被験者は、2002 年 4 月に SLE と診断された。併用薬にはプレドニゾロンが含まれていた。

2012 年 1 月 26 日に、グレード 3 又は重度の精神病疑いが発現した。被験者は精神病を除外するために入院した。被験者は、攻撃的な態度を取り始め、非論理的な話しをし始めた。2012 年 1 月 27 日、被験者は精査及び精神病に対する治療のため入院した。被験者にはステロイド誘発性精神病の既往があった。しかしながら、被験者は処方された薬剤を定期的に服用していなかった。2012 年 2 月 2 日、プレドニゾロンの投与量が 30 mg/日から 15 mg/日に調整された。治験薬の投与は中断された。日付不明、本事象は軽快した。治験責任医師は、精神病疑いが治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、プレドニゾロンによるものである可能性があると判断した。

2012 年 4 月 16 日に追加情報を入手した：
精神病を排除するために、メシル酸ベンツトロピン、ブロナンセリン、ハロペリドール、リスペリドン、及びバルプロ酸ナトリウムによる治療が実施された。

2012 年 4 月 19 日に追加情報を入手した：
被験者には、双極性障害及びステロイド誘発性精神病の病歴があった。被験者は治験薬による治療を 2011 年 12 月 6 日から 2011 年 12 月 20 日まで受けた。被験者は重篤な本有害事象のため治験から脱落した。2012 年 3 月 30 日、被験者は地元の病院を退院した。

2012 年 6 月 20 日に追加情報を入手した：
プレドニゾロンの投与開始日が 2012 年 1 月 18 日から 2012 年 1 月 10 日に変更された。

2012 年 7 月 19 日に追加情報を入手した：
事象用語が急性精神病に更新され、回復日は 2012 年 6 月 15 日であった。

2012 年 7 月 28 日に追加情報を入手した：
治験実施施設により、治療薬として報告されていたバルプロ酸ナトリウムがジェネリックのバルプロ酸ナトリウムに更新された。

2012 年 8 月 17 日に追加情報を入手した：

治験責任医師は、治験薬が再開されなかったことを確認した。

2012 年 11 月 13 日に追加情報を入手した：
治療薬には、ハロペリドール、ジアゼパム、バルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、及び塩酸フルオキセチンが含まれていた。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性精神病と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2522
無作為化番号	6547
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0863159A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎

26 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 6 月 26 日から開始した。

併用薬には、ミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾロンが含まれていた。事象発現前の治験薬の最終投与は、2012 年 12 月 14 日の午後 3 時 20 分から午後 4 時 30 分に実施された。

治験薬投与開始から 176 日後の 2012 年 12 月 19 日に、グレード 2 又は中等度の急性腎盂腎炎が発現した。被験者によれば、発熱しているような感覚（最高 39℃）が始まったとのことであった。翌日の 2012 年 12 月 20 日、被験者は入院した。尿検査や腹部 CT 等を含む精査が実施され、最終診断は右腎の急性腎盂腎炎であった。対症療法としてシプロフロキサシン及びアセトアミノフェンが投与された。併用薬であるミコフェノール酸モフェチルの投与は一時的に中止された。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復である。治験責任医師は、急性腎盂腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 1 月 2 日に追加情報を入手した：
症状の種類は、急性腎盂腎炎であることが確認された。関連する臨床検査結果には、ESR 56 mm/hr（正常範囲：0～20）、CRP 5.7 mg/dL（0～0.3）、尿検査：白血球 多数/HPF、尿培養及び感受性テスト：白血球 多数/HPF が含まれていた。腹部 CT スキャンも実施され、右腎の急性腎盂腎炎が認められた。血液培養及び尿培養は陰性であった。いかなる予防的な抗生剤、抗ウイルス剤、及び抗真菌剤投与も実施されていなかった。これまでに罹患したことのある感染症には、感染性大腸炎（2010 年 11 月）が含まれていた。シプロフロキサシン 400 mg 1 日 2 回の静脈内投与が 2012 年 12 月 18 日から 2012 年 12 月 23 日に実施された。続いて、シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回の経口投与が 2012 年 12 月 24 日から 2013 年 1 月 1 日まで実施された。被験者の状態は改善し、2012 年 12 月 25 日に退院した。

2013 年 1 月 30 日に追加情報を入手した：
被験者の生年月日が入手された。
治験実施施設は、関連する病態として 2005 年 5 月に診断された SLE（治験下の疾患）を報告した。

2013 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：

シプロフロキサシンによる治療は 2013 年 1 月 1 日まで継続された。2013 年 1 月 4 日、被験者は受診した。症状が消失していた。関連する臨床検査結果には、ESR 17 mm/hr（正常範囲：0～20）、CRP>0.3 mg/dL（0-0.3）が含まれていた。本事象は 2013 年 1 月 4 日に回復した。2013 年 1 月 11 日、治験薬概要書に基づく投与量は変更なく、ミコフェノール酸モフェチルの投与が再開された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、急性腎盂腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2524
無作為化番号	6018
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0903467B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	感染性大腸炎

28 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 12 月 28 日から開始した。被験者は、非盲検の治験薬の投与を 2013 年 12 月 26 日から受けた。

治験薬投与開始から 182 日後の 2013 年 6 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の感染性大腸炎が発現した。腹痛及び下痢が発現した。2013 年 6 月 29 日、体温は 39.0℃であった。被験者は救急医療室を受診し、治療を受けた。しかしながら、腹痛及び下痢は続いた。重度の脱水のため、被験者は 2013 年 7 月 4 日に入院した。治験薬の投与は休止された。治験薬の事象発現前最終投与は 2013 年 6 月 10 日に実施された。本事象は軽快した（日付不明）。治験責任医師は、非感染性大腸炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 7 月 12 日に追加情報を入手した：
病歴には、気管支炎、元喫煙者、胃炎、及び外耳炎が含まれていた。本事象発現時の合併症には、白内障、角膜擦過傷、ループス腎炎、骨粗鬆症、多嚢胞性卵巣症候群、及び肺高血圧症が含まれていた。併用薬には、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロン、アザチオプリン、クエン酸カルシウム＋コレカルシフェロール、ロサルタンカリウム、エバスチン、アゼラスチン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、ジフルコルトロン吉草酸エステル、ロキシスロマイシン、retapamulin、gamolenic acid、脱蛋白血、ピメクロリムス、及びランソプラゾールが含まれていた。スクリーニング時、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、高血圧や高脂血症等の既往はなかった。被験者は、SLE に 1995 年 7 月 5 日から罹患している。

2013 年 7 月 17 日に追加情報を入手した：
本事象に対する治療には、combiflexlipidperi 注 1140 mL/日、Tamipool 5 mL/日（2013 年 7 月 4 日）、経口ブチルスコポラミン臭化物 10 mg 1 日 3 回、pinaverium bromide 50 mg 1 日 3 回（経口）、及び経口 Bacillus subtilis/Streptococcus faecium2 カプセル（2013 年 7 月 5 日～2013 年 7 月 12 日）が含まれていた。保存的治療実施後、腹痛及び下痢は改善していった。2013 年 7 月 6 日、被験者は退院した。2013 年 7 月 10 日、便培養にてカンピロバクター・ジェジュニが検出されたため、報告用語を感染性大腸炎に更新し、重症度を重度から軽度へ更新した。

2013 年 7 月 19 日に追加情報を入手した：
治験薬の投与は継続された。本事象は 2013 年 7 月 15 日に回復した。

2013 年 7 月 23 日に追加情報を入手した：

感染部位は、大腸又は腸粘膜であった。腹部単純 X 線検査では、非特定の腸内ガスパターンが認められた。被験者は、水分補給、プロバイオティック、及び超運動促進剤にて治療を受けた。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2611
無作為化番号	6554
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0865744A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	発熱

34 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 1 月 16 日から開始した。

治験薬投与開始から 15 日後の 2013 年 1 月 31 日に、グレード 2 又は中等度の発熱が発現した。悪寒及び咳嗽が認められ、感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、発熱が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 2 月 7 日に追加情報を入手した：
発熱は 2013 年 2 月 4 日に回復した。

2013 年 2 月 4 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、重篤な本事象の用語を発熱のままにしており、感染症を特定していなかった。発熱発現前の最終投与は 2013 年 1 月 30 日に実施された。

2013 年 2 月 4 日に追加情報を入手した：
報告用語に関するメモ：
2013 年 2 月 1 日、被験者は発熱のため外来を受診した。悪寒及び咳嗽が認められたため、治験責任医師は、患者を入院させることにした。被験者は救急医療室に入院したと思われる。しかし、被験者は他院にて精査を受けることを希望したため、他院へ搬送された。被験者は入院を希望したが、他院はこれを拒否した。それ故、当病院への入院を勧めたが、被験者はこれを拒否し、休養するために帰宅を希望した。2013 年 2 月 4 日、確認のため被験者に連絡を取ったところ、状態は良好であるとのことであった。被験者には何か問題があったら連絡しなければならないと話した。本事象発現により、ベリムマブの投与は休止されなかった。本報告時、薬剤に関する追加情報は収集されていなかった。治験責任医師は、本事象とベリムマブとは関連あるかもしれないと述べた。

2013 年 2 月 11 日に追加情報を入手した：
2013 年 2 月 1 日から 2013 年 2 月 4 日まで、経口ストレプトキナーゼ 1 錠 1 日 3 回による治療が実施された。

2013 年 2 月 12 日に追加情報を入手した：

2013 年 2 月 1 日、脱水に対して NS 0.9% 205 mL/バッグ/日、抗生剤治療として、アミカシン 250 mg/mL 1 バッグ/日（静脈投与）による治療が実施された。また、2013 年 2 月 1 日から 2013 年 2 月 4 日まで炎症に対して経口レボフロキサシン 100 mg 1 日 3 回、解熱鎮痛に対して経口 dexibuprofen 300 mg 1 日 3 回及び経口アセトアミノフェン 650 mg 1 日 3 回、経口抗潰瘍治療薬 1 日 3 回による治療が実施された。

2013 年 4 月 25 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、薬剤は処方されなかったと報告した。重篤な本有害事象である発熱に対して前回報告された全ての薬剤は削除された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
発熱は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	2611
無作為化番号	6554
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0865744B
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	レンサ球菌性肺炎、敗血症

34 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 1 月 16 日から開始した。

治験薬投与開始から 24 日後の 2013 年 2 月 9 日に、グレード 3 又は重度の肺炎及びグレード 3 又は重度の敗血症が発現した。被験者は、38.8℃の発熱及び左胸膜炎性胸痛のため救急医療室に入院した。関連する診断検査には全血算及び白血球分画類、通常の生化学検査、心電図、胸部 X 線検査、胸部 X 線検査、電解質パネル、尿顕微鏡検査、及び血液培養が含まれていたが、結果は未入手である。発熱及び疼痛管理［疼痛＜神経障害性疼痛重症度評価ツール（NPSI）5 及び体温 36.0～37.7℃目標］のため、静注輸液、休息、及び抗生剤投与等を含む以下の保存的治療が実施された：
アセトアミノフェン 650 mg/日（解熱鎮痛、2013 年 2 月 9 日から）、
レボクロペラスチンフェンジゾ酸塩 7.08 パック 1 日 3 回（虚痰、2013 年 2 月 10 日）、
クラリスロマイシン 1 錠/日（抗菌、2013 年 2 月 9 日）
propacetamol hydrochloride 1 バイアル/日の静脈投与（解熱鎮痛、2013 年 2 月 9 日）
トラマドール塩酸塩 1 アンプル 1 日 3 回（2013 年 2 月 9 日）、
ketorolac tromethamine 1 アンプル/日（2013 年 2 月 9 日）、
クロルフェニラミンマレイン酸塩 4 mg/2mL/日（2013 年 2 月 11 日から）、
アセチルシステイン 1 アンプル 1 日 3 回/日（2013 年 2 月 10 日から）、
塩酸メトクロプラミド 10 mg/2mL/日（胃腸運動活性化、2013 年 2 月 9 日）、
Tamipool アンプル/日（2013 年 2 月 9 日～2013 年 2 月 11 日）、
5%ブドウ糖−食塩液（DS）1L バッグ/日（2013 年 2 月 9 日～2013 年 2 月 11 日）、
0.9%生理食塩水（NS）1L バッグ（2013 年 2 月 9 日）、
セフトリアキソンナトリウム 2 g/バイアル/日（2013 年 2 月 9 日）、
セフトリアキソンナトリウム 2 g/バイアル 1 日 2 回（2013 年 2 月 10 日から）、
ヒト免疫グロブリン 2.5 g/50mL 1 バイアル/日（2013 年 2 月 11 日）。
被験者は、肺炎、水分貯留、及び敗血症と診断され、2013 年 2 月 10 日、11 日、及び 12 日に保存的治療を受けた。治験薬の投与は休止された。被験者は治験からの脱落を希望していると述べた。本事象は軽快した（日付不明）。治験責任医師は、肺炎及び敗血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2013 年 2 月 21 日に追加情報を入手した：
これらの質問事項はベリムマブ試験における感染症に関する全ての重篤な事象に対して課せられるものである。

2013 年 2 月 9 日の胸部 X 線検査（前後像）では軽度の気管支周囲浸潤及び左肺基底部の亜区域性無気肺、及び軽度の左肺下葉の胸水が認められた。
2013 年 2 月 9 日の血液培養検査では、レンサ球菌性肺炎及びブドウ球菌が認められた。
事象発現時の CRP 値は以下の通りであった（正常範囲：0～0.30 mg/dL）：
2013 年 2 月 9 日：2.14、2013 年 2 月 10 日：23.73、2013 年 2 月 11 日：23.17、2013 年 2 月 12 日：16.15。
肺炎マイコプラズマ IgM 及び肺炎レンサ球菌はいずれも陰性であった。尿中抗体も陰性であった。TSB 及び THIO による血液培養検査：肺炎連鎖球菌、TSB（好気性菌）：ブドウ球菌。地元病院での試験開始前の臨床検査データは得られていなかったため、治験実施施設での値をベースラインとして用いた。2012 年 4 月 19 日の薬剤投与前及び事象発現時の胸部 X 線後前画像及び RT Lat では、前回治験時と比較しても有意な変化は認められなかった。
被験者には感染症の既往があったため、事象発現時には予防的な抗菌／抗ウイルス／抗真菌治療を受けていた。
被験者は、2013 年 2 月 9 日から 2013 年 2 月 17 日までセフトリアキソンナトリウム 2 g の静注投与を 1 日 1 回又は 2 回受けていた。1 日 1 回：2013 年 2 月 9 日、13 日、16 日、1 日 2 回：2013 年 2 月 10 日～2013 年 2 月 12 日。被験者の状態は良好となり、肺炎及び敗血症は回復したため、2013 年 2 月 19 日に退院した。
2013 年 1 月 16 日午後 12 時 40 分より治験薬の投与が開始された。最終投与は、2013 年 1 月 30 日午前 10 時 10 分から午前 11 時 10 分であった。事象は 2013 年 2 月 9 日に発現した。
血液培養は 2013 年 2 月 9 日及び 2013 年 3 月 15 日に実施された。
2013 年 2 月 9 日の結果では、肺炎レンサ球菌及びブドウ球菌が認められた。2013 年 2 月 15 日の結果では、陰性であった（5 日間後に増殖認められず）。

2013 年 3 月 25 日に追加情報を入手した：
本報告時、肺炎及び敗血症は未回復であった。本事象発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。治験責任医師は、肺炎及び敗血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 4 月 24 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、肺炎及び敗血症が 2013 年 2 月 20 日に回復したと報告さひた。

2013 年 5 月 8 日に追加情報を入手した：
敗血症と治験薬とは関連ありと報告された。治験薬の投与は一時的に休止された。

2013 年 5 月 15 日に追加情報を入手した：
肺炎治療のために以下の薬剤が投与されたことが確認された：アセトアミノフェン、levo-クロペラスチンフェンジゾ酸塩、クラリスロマイシン、propacetamol hydrochloride、トラマドール塩酸塩、及び ketorolac tromethamine。

2013 年 8 月 21 日に追加情報を入手した：
クラリスロマイシン 500 mg による治療は 2013 年 2 月 14 日に実施された。アセチルシステイン 300 mg 1 日 3 回、levo-クロペラスチンフェンジゾ酸塩 70.8 mg、ブドウ糖－食塩水 5%及び生理食塩水 0.9%。

2013 年 12 月 13 日に追加情報を入手した：
事象用語がレンサ球菌性肺炎に更新された。

2013 年 12 月 22 日に追加情報を入手した：
臨床検査結果が追加された。

2014 年 5 月 20 日に追加情報を入手した：
SAE リコンシリエーションにより、レンサ球菌性肺炎に対する因果関係が、関連ありに変更された。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
レンサ球菌性肺炎及び敗血症は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	2653
無作為化番号	6506
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0791466A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	急性腎盂腎炎

31 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 7 月 1 日から開始した。事象発現前の治験薬の投与予定日は 2012 年 3 月 12 日であった。

被験者の病歴には帯状疱疹が含まれていた。

治験薬投与開始から 259 日後で事象発現前の最終投与の 4 日後の 2012 年 3 月 16 日に、グレード 2 又は中等度の急性腎盂腎炎が発現した。2012 年 3 月 16 日から腹痛、悪心、嘔吐、及び発熱が発現した。被験者は救急医療室を受診した。腹部 X 線検査、腹部 CT、及び臨床検査が実施された。腹部 CT では、左腎に楔状の部分が認められた。被験者は、2012 年 3 月 17 日に急性腎盂腎炎のため入院し、抗生剤治療を受けた。セフトリアキソンナトリウム（抗生剤）2 g/日の静注投与が 2012 年 3 月 18 日から 2012 年 3 月 22 日まで実施された。本事象は 2012 年 3 月 22 日に回復した。治験責任医師は、急性腎盂腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 3 月 22 日に追加情報を入手した：
感染部位、原因菌の詳細、すなわち微生物培養結果を含む感染症のタイプ：
2012 年 3 月 18 日の腹部 CT では、左腎の急性腎盂腎炎が認められた。
潅流低下による低周波減衰の楔状区域を認める。
左腎に尿管壁肥厚を伴う限局的な増強効果欠損が認められ、急性腎盂腎炎である可能性が高い。
2012 年 3 月 19 日の尿培養：大腸菌：＞100,000 コロニー/mL

事象発現時の関連検査：
正常範囲：0～0.5 mg/dL
CRP：0.23（2012 年 3 月 19 日）
CRP：4.28（2012 年 3 月 19 日）
CRP：0.61（2012 年 3 月 21 日）
地元の病院での治験開始前の値は入手していないため、治験実施施設での値をベースラインとした。

治験薬投与前の関連する診断テスト結果：
2003 年 2 月 21 日の腎臓・尿管・膀胱超音波検査

両腎とも中央に位置し、均一な腎実質を認める。高輝度エコー。また、両腎境界は明確である。尿貯留状態の膀胱に壁肥厚や腫瘤病変のエビデンスを認めず。
腹部水分貯留を認めず。
インプレッション：超音波検査での顕著な腹部所見なし。

2004 年 1 月 2 日の腎臓・尿管・膀胱超音波検査
インプレッション：膀胱炎除外

医薬品使用なし
事象発現時の腹部 CT 所見（2012 年 3 月 18 日）：左腎の急性腎盂腎炎
事象発現時の腹部 X 線所見（2012 年 3 月 18 日）：腹部の非特定イレウス
事象発現時の胸部 X 線所見（2012 年 3 月 18 日）：明らかな活動性肺病変のエビデンスなし

被験者は予防的抗菌／抗ウイルス／抗真菌両方を受けていなかった。

2012 年 3 月 16 日、腹痛、悪心、嘔吐、及び発熱が発現した。被験者は救急医療室を受診した。腹部 X 線検査、腹部 CT、及び臨床検査が実施された。腹部 CT では、左腎に楔状の部分が認められた。被験者は、2012 年 3 月 17 日に急性腎盂腎炎のため入院し、抗生剤治療を受けた。セフトリアキソンナトリウム（抗生剤）2 g/日の静注投与が 2012 年 3 月 18 日から 2012 年 3 月 22 日まで実施された。
被験者の状態は良好となり、2012 年 3 月 22 日午前 9 時 30 分に退院した。

左胸部に帯状疱疹の感染歴があった（2002 年 9 月 30 日）。

本事象に対する治療の詳細及び転帰
2012 年 3 月 18 日の腹部 CT にて左腎の急性腎盂腎炎が認められた。
セフトリアキソンナトリウム（抗生剤）2 g/日の静注投与が 2012 年 3 月 18 日から 2012 年 3 月 22 日まで実施され、被験者は 2012 年 3 月 22 日に退院した。急性腎盂腎炎は回復した。

血液培養検査結果（コアグラーゼ陽性／陰性ブドウ球菌）を含む培養検査結果：感染部位又はその他の位置に対する相関関係あり。
2012 年 3 月 19 日の尿培養：大腸菌：＞100,000 コロニー/mL
2012 年 3 月 17 日及び 2012 年 3 月 18 日の血系培養検査：陰性

2012 年 3 月 19 日及び 21 日に追加情報を入手した：
併用薬にはプレドニゾロンが含まれていた。
治験責任医師は、2012 年 3 月 18 日に本事象に対してラニチジン塩酸塩 4 mg 頓用、アセチルシステイン 600 mg 頓用、及びエノキサパリンナトリウム 50 mg 頓用による治療を実施したと報告した。

2012 年 4 月 12 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、2012 年 3 月 19 日の尿検査で大腸菌が 100,000 個以上検出され、急性腎盂腎炎と関連があることを確認した。

2012 年 5 月 25 日に追加情報を入手した：
治験薬に対して取られた処置は投与休止／投与保留であった。

2012 年 6 月 22 日に追加情報を入手した：
2012 年 4 月 2 日（Visit 13）、治験薬は投与されなかった。2012 年 5 月 7 日に治験薬の投与は再開された。事象は再発しなかった。

2013 年 4 月 17 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、本事象に対して、臭化シメトロピウム 5 mg 1D、乳酸菌 300 mg 2D、及びセフポドキシムプロキセチル 100 mg 2D による治療を実施したと報告さひた。

2013 年 5 月 6 日に追加情報を入手した：
2012 年 3 月 18 日に投与されたアセチルシステイン 600 mg が治療薬から腹部 CT スキャンの前処置のための併用薬に更新された。

治験依頼者の見解：
急性腎盂腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	2712
無作為化番号	6553
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0862961A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	汎血球減少症、サイトメガロウイルス感染

54 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の初回静脈内投与を 2012 年 12 月 27 日に受け、2 回目を 2013 年 1 月 8 日、3 回目を 2013 年 1 月 22 日に受けた。

スクリーニング時、SELENA SLEDAI スコアは 16 であり、血尿、蛋白尿、脱毛、低補体、DNA 結束増加、血小板減少症、及び白血球減少症を有していた。

治験薬投与開始後の 2012 年 12 月 27 日に、グレード 2 又は中等度の貧血が発現した。ヘモグロビン値が 2012 年 12 月 5 日から 2013 年 1 月 22 日まで減少し続けた。貧血に対して、硫酸鉄 256.26 mg 及び mucoprotease 80 mg が 2013 年 1 月 8 日に投与されたが、貧血は回復しなかった。2013 年 1 月 22 日、疾病の活性化により、被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、貧血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 1 月 30 日に追加情報を入手した：
貧血に対する治療薬の硫酸鉄 256.26 mg 及び mucoprotease 80 mg は経口剤で 1 錠 1 日 2 回投与され、継続中である。

2013 年 3 月 3 日及び 2013 年 3 月 4 日に入手した追加情報：
併用薬には、アミノ酸、ラニチジン塩酸塩、amiral、アジスロマイシン、ガンシクロビル、デキストローゼ、セフトリアキソンナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、アセチルシステイン、ラクツロース、フェキソフェナジン塩酸塩、levodropropizine、フルコナゾール、及び、コデインリン酸塩が含まれていた。
被験者は、レノグラスチム、通常免疫グロブリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、frusemide、及びエノキサパリンによる治療を受けた。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。本事象は、2013 年 2 月 22 日に回復した。

2013 年 3 月 4 日に追加情報を入手した：
併用薬には、ゾルピデム酒石酸塩、肺炎球菌ワクチン、不活性化インフルエンザワクチン、表面抗原（非 GSK 品）、炭酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、及びミコフェノール酸モフェチルが含まれていた。本事象に対して投与された対症療法薬には、プレドニゾロン、マイクロエマルジョンシクロスポリン及び centrum 含まれていた。

2013 年 3 月 6 日及び 2013 年 3 月 7 日に追加情報を入手した：

SAE 用語が SLE 再燃と報告された。臨床検査結果では、汎血球減少症及び蛋白尿増悪が認められた。体温は 38℃で、SELENA SLEDAI スコアも上昇していた。

2013 年 3 月 8 日に追加情報を入手した：
被験者は、免疫グロブリンの静脈投与及びステロイド 1 mg/kg による治療を受けた。免疫グロブリンの静脈投与は、2013 年 1 月 23 日から 2013 年 2 月 7 日まで実施された。免疫グロブリンの静脈投与による治療が治験期間中は認められていないため、被験者は治験から脱落した。治験責任医師は、重度の「SLE 再燃」と治験薬とは関連なしと報告した。

2013 年 3 月 18 日に追加情報を入手した：
重篤な有害事象である SLE 再燃の発現日が 2013 年 1 月 22 日に更新された。SLE 再燃には、発熱、汎血球減少症、蛋白尿、及び呼吸困難増悪が含まれていた。

2013 年 3 月 31 日に追加情報を入手した：
治験薬投与開始から 89 日後の 2013 年 3 月 26 日、サイトメガロウイルウス抗原陽性（CMV 抗原血症）が認められた。被験者は入院した。2013 年 3 月 26 日の臨床検査結果では、CRP 1.71 mg/dL（正常範囲：0～0.5）であった。本報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、サイトメガロウイルス抗原が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 4 月 1 日に追加情報を入手した：
サイトメガロウイルス抗原陽性は 2013 年 4 月 1 日に軽快したと報告された。

2013 年 4 月 3 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、サイトメガロウイルス抗原陽性の事象用語をサイトメガロウイルス（CMV）感染に更新した。

2013 年 4 月 8 日に追加情報を入手した：
被験者にはサイトメガロウイルス肺炎の既往があった。

培養検査や尿検査で細菌の増殖は認められなかったことが確認された。免疫グロブリン値測定、CT/MRI スキャンは実施されなかった。X 線検査は正常であった。ガンシクロビル 250 mg 1 日 2 回の静脈投与による治療が実施された。事象は軽快した。

2013 年 4 月 23 日に追加情報を入手した：
治験責任医師は、2013 年 1 月 22 日に発現した SLE 再燃の汎血球減少症を重篤な有害事象とすると報告した。発熱、蛋白尿、呼吸困難増悪、及び貧血等のその他の事象は非重篤であった。CMV 感染は、2013 年 4 月 16 日の Week 8 の受診日より後の 2013 年 4 月 17 日に回復したと報告された。

2013 年 4 月 22 日に追加情報を入手した：
重篤な本有害事象の治療として、ガンシクロビル、アシクロビル、及びデキストローゼが投与された。併用薬リストが以下の様に更新された：アミノ酸、ラニチジン塩酸塩、不明な薬剤、アジスロマイシン、ガンシクロビル、デキストローゼ、セフトリアキソンナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、アセチルシステイン、ラクツロース、フェキソフェナジン塩酸塩、levodropropizine、フルコナゾール、コデインリン酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、肺炎球菌ワクチン、不活性化インフルエンザワクチン、表面抗原（非 GSK 品）、炭酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、及びミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、シクロスポリン、バルサルタン、ニフェジピン、及び centrum。

CMV 感染の転帰は、「軽快」に再度変更された。

2013 年 4 月 30 日に追加情報を入手した。
CMV 感染は、2013 年 4 月 16 日の Week 8 の受診日より後の 2013 年 4 月 17 日には回復しなかった。治験実施施設は、最終受診日に転帰を「未回復／軽快」に変更した。

2013 年 6 月 12 日に追加情報を入手した：
CMV 感染は 2013 年 4 月 17 日に回復した。

2013 年 9 月 16 日に追加情報を入手した：
CMV 感染は 2013 年 4 月 16 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、汎血球減少症及びサイトメガロウイルス感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2759
無作為化番号	6009
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0760794A
投与群	ベリムマブ 10 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛

34 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデスの治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 9 月 28 日から開始した。

被験者には関連する危険因子や合併症はなく、関連する併用薬の投与も受けていなかった。

治験薬投与開始から 8 日後の 2011 年 10 月 6 日の午前 4 時に、グレード 1 又は軽度の臍周囲腹痛が発現した。被験者は入院し、乳酸菌、ラフチジン、トリメブチン、及び臭化シメトロピウムによる治療を受けた。血液検査、胸部 X 線検査等が実施された（結果未入手）以外に関連する評価はなかった。被験者が入院したため、通常の手順から外れた。急性胃腸炎（AGE）は除外された。治験薬の投与は継続した。本事象は 2011 年 10 月 6 日午前 11 時 2 分に回復した。治験責任医師は、臍周囲腹痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、食中毒によるものである可能性があると判断した。

2016 年 2 月 26 日に追加情報を入手した：
治験終了時の盲検解除が行われた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2762
無作為化番号	6534
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0799111A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス膵炎

24 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 18 日から開始した。

2012 年 4 月 26 日、グレード 3 又は重度の腹痛が発現した。2012 年 4 月 26 日の早朝に心窩部痛が発現した。その後、被験者は 2012 年 4 月 28 日に悪心及び嘔吐を患った。被験者は、精密検査及び腹痛の管理のため入院し、メチルプレドニゾロン及び塩酸メトクロプラミドによる治療を受けた。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、腹痛が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 99 日後の 2012 年 4 月 26 日に、グレード 3 又は重度の腹痛が発現した。

2012 年 5 月 16 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、事象名を膵炎に更新した。

2012 年 5 月 30 日に入手した追加情報：
膵炎は 2012 年 5 月 9 日に回復した。

治験薬に対して取られた処置は「中断」に更新された。

2012 年 6 月 1 日に入手した追加情報：
併用薬には、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンが含まれた。

被験者は 2012 年 4 月 29 日から 2012 年 5 月 6 日まで、栄養補給のためアミノ酢酸の静脈内投与による治療を受けた。低アルブミン血症の治療のため、2012 年 5 月 4 日から 2012 年 5 月 5 日まで血清アルブミン 20 mg/日の静脈内投与を受けた。2012 年 5 月 14 日に予定されていた治験薬の注入は投与されなかった。

2012 年 6 月 5 日による追加情報：
2012 年 4 月 29 日に含まれた関連診断：CT（腹部及び骨盤）：2012 年 4 月 30 日に膵炎：十二指腸鏡：十二指腸炎、食道炎、及び 2012 年 5 月 9 日：胸部 PA：少量の残存胸水。

2012 年 5 月 6 日の関連臨床検査値：ヘモグロビン 8.4 g/dL（正常範囲 12.6～16.0）、白血球数 3.2 10^g/dL（正常範囲：5.0～10.0）、アルブミン 2.85 g/dL（正常範囲 3.5～5.3）、アミラーゼ 114 IU/L（正常範囲 45～160）。

治験責任医師は、2012 年 4 月 26 日の早朝に心窩部痛が発現し、被験者は 2012 年 4 月 28 日から悪心及び嘔吐を「患った」と報告した。被験者は「精密検査及び腹痛の管理のため」入院した。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：

被験者は絶食（NPO）によって管理された。経鼻胃管が適用され、被験者は疼痛コントロールを受けた。治療後に症状及び検査所見は改善し、被験者は 2012 年 5 月 9 日に退院した。

2012 年 7 月 9 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、被験者には関連のある病歴はないことを確認した。2012 年 4 月 16 日に治験薬の最終投与を受け、総量が投与された。2012 年 6 月 11 日、治験薬の投与を再開した。

2012 年 7 月 16 日に入手した追加情報：

併用薬プレドニゾロンの終了日、2012 年 5 月 13 日が追加された。

2012 年 8 月 8 日に入手した追加情報：

事象名がループス膵炎に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2767
無作為化番号	6556
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0876911A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	皮膚感染

27 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 2 月 25 日から開始した。

治験薬投与開始から 11 日後の 2013 年 3 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の皮膚感染が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。被験者は、シプロフロキサシン、nafcillin、及びリファンピシンによる治療を受けた。報告時点で転帰は不明であった。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であった。

2013 年 3 月 13 日に入手した追加情報：
本事象の発現日は 2013 年 2 月 28 日であり、2013 年 3 月 8 日に重篤となった。重篤性基準は、「入院を要するもの」と確認された。治験薬の投与は継続した。本事象は 2013 年 3 月 10 日に回復した。治験責任医師は、皮膚感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 3 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 3 月 6 日から 2013 年 3 月 9 日までシプロフロキサシン 250 mg 1 日 2 回経口、その後 2013 年 3 月 10 日から 2013 年 3 月 12 日まで 500 mg 1 日 2 回、その後 2013 年 3 月 13 日から 250 mg による治療を受けた。Nafcillin による治療は、2013 年 3 月 8 日に 2 g 1 日 3 回静注、その後 2013 年 3 月 9 日に 1 日 6 回とし、その後 2013 年 3 月 10 日に 1 日 3 回に戻した。経口リファンピシンによる治療は、2013 年 3 月 6 日から 2013 年 3 月 13 日まで 1,200 mg/日にて行った。

2013 年 4 月 4 日に入手した追加情報：
被験者には表層軟部組織感染がある。培養結果は、MSSA（メチシリン耐性）黄色ブドウ球菌に対して陽性であった。原因物質はメトトレキサート（MTX）（免疫抑制剤）と報告された。超音波検査を実施したところ、皮下層の下に異常な液貯留が認められた。被験者は、予防的抗生物質／ウイルス／真菌療法を受けていなかった。行われた治療には、抗生物質、セファクロル、リファンピシン、及びシプロフロキサシンが含まれた。被験者に感染症の既往はなかった。MTX の投与を中止し抗生物質の投与を 2013 年 2 月 28 日に開始した。症状及びフォローアップ超音波検査所見に改善が認められた。注入部位およびその他の膿瘍の場所と関連した更なる培養は実施されなかった。

2013 年 4 月 22 日に入手した追加情報：

被験者の医学的状態にはSLEが含まれた。

2013年6月5日に入手した追加情報：
皮膚軟部組織感染の発現日は2013年3月8日に変更された。

2013年6月9日に入手した追加情報：
被験者は2013年3月8日に右母指痛及び腫脹を発現し、精密検査及び皮膚軟部組織感染の管理のため入院した。2013年3月8日の関連検査には以下が含まれた：白血球4.63x10^9/L（正常範囲5～10）、好中球81.4%（正常範囲55～75）、リンパ球11.7%（正常範囲20～44）。被験者は、静注nafcillin 2 g/4時間毎による治療を受けた。治療後に症状は改善し、被験者は2013年3月10日に帰宅した。

2013年8月9日に入手した追加情報：
調整後、事象名が皮膚軟部組織感染に更新された。

2013年8月26日に入手した追加情報：
被験者は2013年2月28日から2013年3月6日まで、セファクロル250 mg 1日3回経口投与による治療を受けた。

2016年2月26日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、皮膚感染と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2864
無作為化番号	6759
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0893360A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	網膜剥離

40 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 4 月 18 日から開始した。

治験薬投与開始から 390 日後の 2013 年 5 月 13 日に、裂孔原性網膜剥離が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。左眼に浮遊物が認められた。その後、被験者は地元のクリニックを受診し、裂孔原性網膜剥離と診断された。被験者は手術を受ける予定であった。

治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、裂孔原性網膜剥離が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 5 月 22 日に入手した追加情報：
被験者は 2 週間前に左眼に浮遊物を認めたと報告された。2013 年 5 月 13 日、被験者は地元のクリニックを受診し、裂孔原性網膜剥離（左眼）と診断された。強膜内陥があったため外科手術、網膜下液の体外排出、及び冷凍凝固のため入院した。2013 年 5 月 16 日、被験者は改善して退院した。

2013 年 5 月 28 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 5 月 13 日に以下の処置を受けたと報告された：眼底撮影（両眼）、細隙灯生体顕微鏡検査、眼圧測定、強膜内陥術、冷凍凝固、及び網膜下液の体外排出。

2013 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 5 月 16 日に回復した。

2013 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は治療としてジクロフェナク、Vaccinium mytillus ext、セフカペンピボキシル、アセタゾラミド、及び塩化カリウムの投与を受けた。併用薬には、ラニチジン塩酸塩／酸化マグネシウム／magnesium alumino-silicate／magnesium alumino-hydroxide 及び almagate が含まれた。被験者に糖尿病又は外傷の病歴はなかった。

2013 年 7 月 9 日に入手した追加情報：
併用薬にはラニチジン塩酸塩が含まれた。

2013 年 9 月 17 日に入手した追加情報：

被験者に眼科疾患はなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、網膜剥離と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2809
無作為化番号	6551
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0910569A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

25 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。

被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 10 月 27 日から 2013 年 4 月 13 日まで受けた。

治験薬投与開始から 263 日後の 2013 年 7 月 17 日に、グレード 3 又は重度の腎炎が発現した。被験者は入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 7 月 31 日に入手した追加情報：
被験者は、cimetropium bromide、ミダゾラム、レボチロキシンナトリウムによる治療を受けた。提供された臨床検査は全て正常範囲内であった。本事象は 2013 年 7 月 30 日に回復した。

2013 年 8 月 12 日に入手した追加情報：
SAE 用語がループス腎炎に更新された。

2013 年 10 月 8 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンによる治療を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2862
無作為化番号	6531
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0813425A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	甲状腺腺腫

34 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2011 年 12 月 28 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には甲状腺機能低下症が含まれていた。

2012 年 7 月 1 日、グレード 2 又は中等度の濾胞性腫瘍のため被験者は入院した。被験者は定期健診後、2012 年 6 月 8 日に濾胞性腫瘍と診断されていた。被験者は甲状腺左葉切除術を受けた。治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、濾胞性腫瘍が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 7 月 4 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 7 月 1 日から 2012 年 6 月 8 日に修正された。

2012 年 7 月 5 日に入手した追加情報：
併用薬には、セフミノクス、クロルフェネシンカルバミン酸エステル、aceclofenac、ラニチジン、レボチロキシンナトリウム、及び acebrophylline が含まれた。

左甲状腺の生検にて、濾胞性腺腫、結節性過形成が認められた。甲状腺峡部の生検ではコロイド結節が認められた。被験者は 2012 年 7 月 2 日に外科手術を受け、症状の訴えがなかったため 2012 年 7 月 5 日に退院した。本事象は 2012 年 7 月 5 日に回復した。

2012 年 7 月 25 日に入手した追加情報：
2012 年 6 月 8 日、被験者は甲状腺濾胞性腺腫（以前は濾胞性腫瘍と報告された）と診断された。

2012 年 8 月 23 日に入手した追加情報：
被験者が投与を受け得たその他の併用薬には、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、及び lignocaine hydrochloride が含まれた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	2905
無作為化番号	6014
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795910A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	交通事故

27 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 26 日から開始した。

2012 年 2 月 18 日、グレード 1 又は軽度の交通事故が発現した。被験者は診断及び治療のため入院した。頚部及びウエストの X 線検査を実施した（詳細は未提供）。筋肉痛、頭痛、及び消化不良が発現した。被験者は、ハルトマン溶液、ジクロフェナク、メトカルバモール、アセクロフェナク、スルピリド、streptodornase/streptokinase による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、交通事故が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2012 年 4 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は、筋肉痛、頭痛、及び消化不良のため、鎮痛薬及び胃腸薬の服用を開始した。投薬及び状態が観察された。2012 年 3 月 2 日、本事象は回復し、患者に症状はなく、退院した。

2012 年 4 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は診断及び治療のため入院したことが確認された。関連する診断評価を 2012 年 2 月 18 日に実施したところ、頚部、ウエスト及び脊椎の急性捻挫／肉離れが認められた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、交通事故と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2905
無作為化番号	6014
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0795910B
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

27 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2012 年 1 月 26 日から開始した。

併用薬には、talniflumate 及びシメチジンが含まれていた。

治験薬投与開始から 215 日後の 2012 年 8 月 28 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。2012 年 8 月 20 日より、尾骨及び殿部の皮膚病変の疼痛も発現した。2012 年 8 月 29 日、被験者は血液・尿検査及び胸部 X 線検査を受けた。報告時点で結果は提供されていなかった。被験者は、スルファジアジン銀、ファムシクロビル、アシクロビル、クロルフェニラミンマレイン酸塩、及びトラマドール塩酸塩／アセトアミノフェンによる治療を受けた。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善し、被験者は 2012 年 8 月 31 日に退院した。

治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
事象発現日が、治験薬投与開始から 207 日後の 2012 年 8 月 20 日に変更された。

2012 年 9 月 10 日に入手した追加情報：

被験者は 2012 年 8 月 28 日に入院した。血液・尿検査及び胸部 X 線検査を 2012 年 8 月 29 日に実施した。胸部 X 線検査は正常であった。
2012 年 8 月 29 日の臨床検査結果には以下が含まれた：WBC 数 6.5x10*3/uL（正常範囲 3～9.3）、赤血球数 3.07x10*6/uL（正常範囲 3.6～4.9）、ヘモグロビン 9.8 g/dL（正常範囲 11～15）、ヘマトクリット 29.8%（正常範囲 33～44）、クレアチニン 1.3 mg/dL（正常範囲 0.7～1）、クレアチニン・クリアランス 52.2 mL/min/1.73m（正常範囲 120～160）、総蛋白 5.5 g/dL（正常範囲 6.6～8.4）、アルブミン 3.3 g/dL（正常範囲 3.8～5.2）。記載のない診断結果：無作為尿中蛋白/クレアチニン比：0.66 g/g（正常範囲 0.15 g/g）。

2012 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
帯状疱疹は尾骨及び殿部にあったことが確認された。複数の皮節が関与していたので、これらは播種性と考えられた。

2012 年 10 月 4 日に入手した追加情報：

胸部 X 線検査の結果は正常であった。尿中蛋白/クレアチニン比は 0.66 g/g（正常範囲：0.15 g/g 未満）であった。アシクロビルの投与を 2012 年 9 月 20 日に中止した。

本事象は 2012 年 10 月 2 日に回復した。

2012 年 12 月 6 日に入手した追加情報：

診断評価には GFR が含まれ、52.2 mL/min/1.73m（正常範囲：120～160）であった。

2013 年 9 月 12 日に入手した追加情報：

被験者には帯状疱疹の発現歴はなかった。

被験者が発症した感染は皮膚に関するものであり、1 つの皮節に限局していた。

2013 年 11 月 21 日に入手した追加情報：

調整の一環として、事象名を殿部尾骨の皮膚病変（帯状疱疹）に更新した。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	380
無作為化番号	04091
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0973068A
投与群	ベリムマブ注射液、10 mg/kg
重篤な有害事象	アレルギー性皮膚炎

20 歳の女性被験者は、北東アジアにで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 12 月 13 日から開始した。

治験薬定期投与の最終投与から 2 週間後の 2014 年 2 月 24 日に、グレード 2 又は中等度のアレルギー性発疹が発現した。被験者は、2014 年 2 月 19 日に発疹が顔面及び背部に現れ、口腔内の歯性潰瘍を伴ったと報告したが、これは重篤とは判断されなかった。2014 年 2 月 19 日から 2014 年 2 月 21 日まで、被験者はエビを食べ、顔面及び背部に発疹が再び現れた。被験者にエビアレルギーの病歴があるとは報告されなかった。治験責任医師が発疹は重篤であると判断したたため、被験者は入院した。治験責任医師は、被験者が治験薬の最終注入を受けてからほぼ 2 週間が経過しており、本事象は遅延型過敏症反応である可能性があると判断した。

治験薬の投与を中断した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、アレルギー性発疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、また、本事象は治験参加によるものかもしれないと判断した。

質問票により 2014 年 2 月 27 日に入手した追加情報：
併用薬には、SLE 治療用のメチルプレドニゾロン 8 mg 1 日 1 回、及びヒドロキシクロロキン 0.2 g 1 日 2 回経口投与が含まれた。被験者には他剤に対するアレルギー反応歴はなかった。被験者には、事象発現 7～10 日前に併発疾患又は感染はなかった。

被験者は 2013 年 12 月 13 日に治験薬の初回投与を受けた。投与量は 550 mg、投与されたのは 118147、注入速度は 50 滴/分であった。被験者は前投薬を受けなかった。治験薬の直近投与は 2014 年 2 月 7 日の 10:15 であった。

被験者には顔面／喉頭浮腫と、紅斑性で隆起した性質の皮疹が認められた。

被験者はデキサメタゾン 10 mg による治療を受けた。2014 年 2 月 19 日に被験者は治療に反応し、症状は中等度であった。本事象は持続していたが、続く 24 時間内に再発しなかった。

2014 年 2 月 28 日に入手した追加情報：

治験薬の投与開始日は2013年12月13日、被験者の生年月日は1993年8月18日と報告された。

2014年3月4日に入手した追加情報：
被験者は、magnesium isoglycyrrhizinate、メチルプレドニゾロン、オメプラゾール、及びロラタジンによる治療を受けた。本事象は2014年3月3日に回復した。治験薬の投与を中止し、被験者は治験から離脱した。

2014年3月5日に入手した追加情報：
本事象は2014年3月3日に回復した。

2014年3月4日、5日、及び6日に入手した追加情報：
事象発現前の治験薬の最終投与日は2014年2月7日と確認された。

被験者は感染予防のため、2014年2月24日から2014年3月3日まで抗生物質cefoperagone sodium及びタゾバクタムナトリウム4,000 mg注射剤の静脈内投与を受けた。被験者には感染はなかったことが確認された。

2014年3月21日に入手した追加情報：
治験下の疾患は2014年2月21日から悪化し、その後2014年2月25日の後に入院となり、血液化学検査、X線検査を実施したところ、異常、臨床的有意性なしと示されたが、喀痰検査にて、G-低値（2+）、G+、edoam（3+）が認められた。医学的状態にはエビアレルギーが含まれた。

2014年3月31日に入手した追加情報：
併用薬にはシロスタゾールが含まれた。事象発現日は2014年2月19日に変更された。

2014年4月2日に入手した追加情報：
治験責任医師は、シロスタゾールがアレルギー性発疹の事象を引き起こした可能性があると報告した。

2014年4月9日に入手した追加情報：
治験薬の投与を2014年3月10日に中止した。その他の兆候又は症状は発現しなかった。被験者はメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。

2014年4月11日に入手した追加情報：
被験者はチオ硫酸ナトリウムによる治療も受けた。

2014年4月15日に入手した追加情報：

被験者は、グルコン酸カルシウム注射、dexamethason acetate 注射、及びデキサメタゾンによる治療を受けた。

2014 年 8 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬には、potassium magnesium aspartate needle、メトクロプラミド、トブラマイシン、及びデキサメタゾン懸濁性点眼剤が含まれた。被験者は、塩化セチルピリジニウム及びデキサメタゾンによる治療を受けた。

2014 年 10 月 16 日に入手した追加情報：
以前に治療薬として報告された塩化セチルピリジニウムも併用薬に含まれた。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：
本事象の一因となった可能性のある詳細不明のリスク因子が 3 つ存在するが、どれなのかは不明であった。

2014 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
本事象の一因となった可能性のある 3 つの詳細不明のリスク因子は、エビ（2014 年 2 月 19 日～2014 年 2 月 23 日）、治験薬（2013 年 12 月 13 日～2014 年 2 月 7 日）、及び化粧（2014 年 2 月 19 日～2014 年 2 月 19 日）であった。

2015 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
治験下の疾患は 2014 年 2 月 21 日から悪化し、その後 2014 年 2 月 25 日の後に入院した。血液化学検査、X 線検査等を実施したところ、異常はみられたが臨床的有意性なしと示されたが、喀痰検査にて、G-低値（2+）、G+、median（3+）が認められた。2014 年 2 月 7 日（V5）、被験者はベリムマブの最終投与を受け、不快感は伴わなかった。被験者は重度の発疹を発現し、入院した。発疹は薬疹のように見えた。本 SAE は、治験責任医師がその他の可能性を除外した後、「治験薬と関連あり」と評価された。しかし、シロスタゾールが 2014 年 2 月 11 日に追加され 2014 年 2 月 21 日に終了されているので、これも SAE と関連している可能性がある。

2015 年 7 月 28 日に入手した追加情報：
本事象を引き起こした 3 つの病歴／リスク因子の 1 つが、化粧から化粧品アレルギーに更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
アレルギー性皮膚炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	383
無作為化番号	05140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	ウイルス性上気道感染、帯状疱疹

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 1 月 9 日から開始した。

2014 年 1 月 19 日、グレード 2 又は中等度の発熱及び関節炎が発現した。被験者は入院し、cefuroxime sodim、ガンシクロビル、メロキシカムによる治療を受けた。治験薬の投与を中断した。報告時点で転帰は不明であった。治験責任医師は、発熱及び関節炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

治験責任医師の文章：2014 年 1 月 19 日以降、患者には右肩及び肘に疼痛があったが、腫脹は認められなかった。患者は上げることが困難である。本日、発熱があり、来院した。咽頭は赤く、うっ血、濾胞、心臓及び肺は正常。右肩及び肘 S-. T + 診断：1. 上気道感染；2. 関節痛。対処。感染のため cefuroxime sodium 注射及びガンシクロビル注射を使用、対症療法のためメロキシカム。もともとの薬剤の変更なし。

2014 年 1 月 24 日に入手した追加情報：
治験薬の投与を 2014 年 1 月 9 日に開始した。

2014 年 1 月 27 日に入手した追加情報：
グレード 2 又は中等度の上気道感染及びウイルス感染の事象が、以前に報告された発熱に対する診断として追加された。両事象は 2014 年 1 月 27 日に回復した。治験責任医師は、両事象が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、また、ウイルス感染によるものかもしれないとも判断した。

治験責任医師の文章：患者に発熱なし。制限された関節活動は著明に改善。2014 年 1 月 27 日に退院。服用薬剤 1. もともとの併用薬　2. メコバラミン錠及びセレコキシブ。

2014 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
医学的状態には、発熱、咽頭発赤及びうっ血、重複肺呼吸音が含まれた。本 SAE「上気道感染」の発現日は 2014 年 1 月 22 日に更新された。2014 年 1 月 23 日の好中球は 0.8467（正常範囲：0.5～0.75）及び体温は摂氏 38.1 度であった。被験者は、セフロキシム注射、トラマドール塩酸塩徐放錠、メコバラミン錠、ワクシニアウイルスによって炎症を起こしたウサギの皮膚からの抽出物注射、セレコキシブ、及びランソプラゾールによる治療を受けた。

2014 年 4 月 14 日に入手した追加情報：

併用薬には、トラマドール塩酸塩、セレコキシブ、及びランソプラゾールが含まれた。
上気道感染の発現日は2014年1月19日に更新された。

2014年4月15日に入手した追加情報：
治験責任医師は、関節炎はSAEではないと報告した。

2014年7月11日に入手した追加情報：
ウイルス感染の事象名は帯状疱疹に更新された。
メロキシカム、メコバラミン及び漢方薬（ワクシニアウイルスによって炎症を起こしたウサギの皮膚からの抽出物注射）は併用薬に更新された。

上気道感染に関連して、被験者は熱っぽく感じ、2014年1月23日に入院したと報告された。入院中に血液検査及びX線検査を実施した。

2014年10月29日に入手した追加情報：
医学的状態の咽頭発赤及びうっ血は2014年1月26日に回復した。上気道感染の治療のため cefuroxime sodium 注射を投与し、神経の栄養のためメコバラミン及び漢方薬を投与した。帯状疱疹の疑いは、その他の関連活動によって引き起こされたものではなかった。

2015年1月6日に入手した追加情報：
トラマドール及びセレコキシブの投与を2014年2月3日に中止した。

治験依頼者の見解：
ウイルス性上気道感染及び帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	383
無作為化番号	05140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102C
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	発熱

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 1 月 9 日から開始した。

治験薬投与開始から 145 日後の 2014 年 6 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の発熱が発現した。被験者は入院した。ベリムマブの投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、発熱がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 6 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬には、丹参、漢方薬 Zhusheyong Guguatiquwu 及び Zhysheyong Danshenduofensuanyan、アルファカルシドール、セレコキシブ、シンバスタチン、アスピリン、アレンドロン酸ナトリウム、アムロジピンベシル酸塩、リツキシマブ、ジフェンヒドラミン、パラセタモール、及びランソプラゾールが含まれた。

被験者は治験から離脱した。本事象は 2014 年 6 月 9 日に回復した。

2014 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
発熱は、被験者のループスによるものであり、感染によるものではなかった。

2014 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
被験者は治験から離脱しなかったことが確認された。

2014 年 8 月 6 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は治験から離脱したと報告した。

2014 年 8 月 15 日に入手した追加情報：
併用薬のシンバスタチンは心血管疾患予防及び高脂血症予防のため投与され、丹参は胸部絞扼感及び心疾患予防のため投与され、Zhusheyong Guguatiquwu は骨粗鬆症予防のため投与され、Zhysheyong Danshenduofensuanyan は胸痛予防のため投与された。

2014 年 8 月 17 日に入手した追加情報：
ランソプラゾールは胃炎予防のため投与された。Zhysheyong Danshenduofensuanyan 及び丹参は心血管疾患予防のため投与された。

2014 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与日は 2014 年 5 月 7 日であり、被験者は有効性欠如のため治験から離脱した。

2015 年 1 月 6 日に入手した追加情報：
シンバスタチン及びランソプラゾールの投与を 2014 年 6 月 16 日に中止した。

2015 年 1 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬には、エソメプラゾールマグネシウム腸溶性錠剤が含まれた。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、発熱と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	383
無作為化番号	5140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102B
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	自殺念慮

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 1 月 9 日から開始した。

治験薬投与開始から 53 日後の 2014 年 3 月 3 日に、グレード 2 又は中等度の自殺念慮が発現した。本事象は「生命を脅かすもの」であった。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、自殺念慮が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 29 日に入手した追加情報：
自殺念慮は 2014 年 5 月 29 日に回復した。

2014 年 7 月 11 日に入手した追加情報：

治験責任医師の文章：被験者は Visit 5 を完了するため 2014 年 3 月 3 日に来院し、自殺念慮が認められ、投薬及び検査は実施せず、医師は被験者に心理的ガイダンスを提供した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、自殺念慮と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	383
無作為化番号	5140
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0964102D
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

22 歳の女性は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2014 年 1 月 9 日から開始した。

治験薬投与開始から 165 日後の 2014 年 6 月 23 日に、帯状疱疹が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。被験者は、帯状疱疹の治療のため ganciclovir sodium 注射の投与を受けた。治験責任医師は、特定の臓器系の関与を認識していなかった。罹患している皮節部位は、右大腿裏側であった。被験者には帯状疱疹エピソードの既往歴があった。ベリムマブの投与は継続した。報告時点で転帰は不明であった。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であった。

2014 年 6 月 24 日に入手した追加情報：
併用薬には、ヒト免疫グロブリン及びタクロリムスが含まれた。本事象により入院に至った。被験者は ganciclovir sodium による治療を受けた。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬投与と関連している合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 6 月 30 日に回復した。

2014 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬には、アルファカルシドール、シンバスタチン、及びアスピリンが含まれた。

2014 年 8 月 17 日に入手した追加情報：
事象名が帯状疱疹皮膚炎に更新された。

2015 年 1 月 20 日に入手した追加情報：
帯状疱疹の発現日が 2014 年 6 月 20 日に更新された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	392
無作為化番号	04139
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK050811
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	緑内障

35 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 5 月 6 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの投与開始から 56 日後の 7 月 1 日に、グレード 3 又は重度の緑内障が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。被験者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。ベリムマブ又はプラセボの投与を中止した（治験薬の投与中止後に有害事象は改善）。緑内障の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、緑内障がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者は 2015 年 4 月 8 日に線維柱帯形成を受けた。

2015 年 5 月 4 日に入手した追加情報：
線維柱帯形成は継続していた。

2015 年 5 月 4 日に入手した追加情報；
併用薬には、リドカイン注射、sodium phenoarbital 注射、ジアゼパム錠、estazolamum、アドレナリン注射、tabellae carbaochromi、注射用 gemocoagulase、ラニチジン・カプセル、dexamethason acetate 注射、注射用マイトマイシン、塩化カリウム徐放錠が含まれた。被験者は、トブラマイシン眼軟膏、デキサメタゾン点眼薬、トブラマイシン及びデキサメタゾン懸濁性点眼液、トブラマイシン及びデキサメタゾン眼軟膏、デキサメタゾン眼軟膏、atropine gutta 点眼薬、アトロピン眼軟膏、1%ピロカルピン点眼薬、組換え型ウシ塩基性線維芽細胞増殖因子の眼ジェル、トブラマイシン注射による治療を受けた。

2015 年 5 月 7 日に入手した追加情報：
Dexamethasone acetate は術後腫脹の予防のため投与し、アドレナリンは術後出血の予防のため投与した。

2015 年 5 月 8 日に入手した追加情報：

被験者には、右眼の緑内障の病歴があった。

2015 年 5 月 13 日に入手した追加情報：
本事象は、両眼のグルココルチコイド誘発性緑内障に更新された。

2015 年 6 月 8 日に入手した追加情報：
併発疾患には緑内障が含まれた。

被験者は、ブリンゾラミド（点眼薬）、トラボプロスト、及びジフェンヒドラミン塩酸塩による治療を受けた。

2015 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は、2014 年 9 月 2 日から 2014 年 10 月 16 日まで、ブリンゾラミド点眼薬による治療を受けた。

2015 年 6 月 18 日に入手した追加情報；
治験薬に対して取られた処置はなかった。

2015 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
被験者の既往歴には、緑内障及び眼部手術が含まれた。併発疾患には、霧視及び眼圧高値が含まれた。

2015 年 7 月 3 日に入手した追加情報：
緑内障の転帰は、2015 年 7 月 2 日に回復（後遺症あり）であった。

2015 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
ピロカルピン点眼薬、トブラマイシン注射、及び estazolamum の投与頻度は 1 日 1 回であった。

2016 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、緑内障と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	423
無作為化番号	04609
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK038046
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

29 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 4 月 28 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの投与開始から 219 日後の 2014 年 12 月 3 日に、グレード 1 又は軽度のループス腎炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。ループス腎炎の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、ループス腎炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
被験者は 2014 年 4 月 3 日に同意説明文書（ICF）に署名し、2014 年 4 月 28 日に本治験に組み入れられた。被験者は、薬剤タクロリムスを増量したため、2014 年 11 月 25 日に治療不成功と確認された。本日、被験者より電話があり、腹水及び下肢腫脹のため 2014 年 12 月 3 日に入院し、ループス腎炎と診断されたことが報告された。

2014 年 12 月 19 日及び 22 日に入手した追加情報：
被験者は、正常ヒト血清アルブミン、正常ヒト免疫グロブリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロン（錠）、ヒドロキシクロロキン硫酸塩（錠）、タクロリムス（カプセル）、カルシトリオール（軟カプセル）、カルシウム（錠）、フロセミド（錠）、及びスピロノラクトン（錠）による治療を受けた。ループス腎炎の転帰は、2014 年 12 月 18 日に回復へと更新された。

治験責任医師の文章：
入院後、異常な臨床検査データと、少量の心嚢液貯留及び腹膜滲出液を認め、ループス腎炎と診断され、対症療法を行った後、腹水及び心嚢液貯留は吸収され、浮腫は消失した。本 SAE は中等度であり、薬剤を試行することを検討し、11 月 25 日グループに背部に対する計画があり、現在は安定した状態にある。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：

治験責任医師は、ヒドロキシクロロキン硫酸塩（錠）、タクロリムス（カプセル）、カルシトリオール（軟カプセル）及びカルシウム（錠）は併用薬として服用されたと報告した（以前は治療薬として報告された）。

2014 年 12 月 24 日に入手した追加情報：
2014 年 12 月 9 日の診断結果：血中アルブミン 25.6 g/L（正常下限：40、正常上限：55）、総蛋白 45.9 g/L（正常下限：40、正常上限：50）。

2014 年 1 月 7 日に入手した追加情報：
臨床検査結果は正常範囲内。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
ヒドロキシクロロキン硫酸塩の投与は 2006 年 10 月に開始した。

2016 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は SLE のため 2014 年 4 月 28 日からベリムマブ 10 mg/kg の投与を受けた。グレード 2 又は中等度のループス腎炎が発現した。治験責任医師は、ループス腎炎がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

治験依頼者の見解：
ループス腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	111
無作為化番号	5022
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0901858A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	異所性妊娠

女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 4 月 3 日から 2013 年 5 月 30 日まで受けた。

併用薬には、prednisone 及びヒドロキシクロロキンが含まれていた。

治験薬投与開始から不明の期間経過後に、妊娠時の薬物曝露が発現した。被験者は避妊法（コンドーム及び安全期間）を用いていたと報告された。被験者は尿中 HCG 検査を受けた。最終月経期は 2013 年 5 月 24 日と報告された。治験薬の投与は 2013 年 5 月 30 日に中止し、被験者は治験から離脱した。

2013 年 7 月 15 日に入手した追加情報：
被験者は異所性妊娠と診断された。
被験者は選択的妊娠中絶を受け、そのため 2013 年 6 月 17 日にメトトレキサート 70 mg の筋肉内投与を受けた。感染予防のため、2013 年 6 月 14 日に cefaroxim 3.0 g の静脈内投与も受けた。血清 HCG 値は 2013 年 7 月 5 日に正常範囲に下がった。

2013 年 7 月 23 日に入手した追加情報：
異所性妊娠の診断日は 2013 年 6 月 6 日であった。治験責任医師は、異所性妊娠と治験薬とは関連なしと報告した。

2013 年 7 月 25 日に入手した追加情報：
2013 年 5 月 30 日、被験者は尿中 HCG 陽性であった。これは血中 HCG 検査によって確認された（日付不明）。2013 年 6 月 7 日、超音波検査で異所性妊娠が判明した。治験責任医師は治験薬とは関連なしと考え、被験者は中絶することにした。異所性妊娠は 2013 年 7 月 5 日に回復したと判断された。

2013 年 8 月 15 日に入手した追加情報：
事象名の選択的妊娠中絶は治療的流産に変更された。

2014 年 5 月 19 日に入手した追加情報：
異所性妊娠は 2013 年 5 月 24 日に診断された。

2014 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
異所性妊娠の事象の転帰は、2013 年 6 月 17 日に回復へと更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解徐。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、異所性妊娠と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	124
無作為化番号	05049
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0942385A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎

50 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 20 日から開始した。

併用薬には、prednisone、ヒドロキシクロロキン、炭酸カルシウム、及びカルシトリオールが含まれていた。

治験薬投与開始から 113 日後の 2013 年 10 月 11 日に、グレード 1 又は軽度の肺感染が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 1 月 23 日に入手した追加情報；
肺感染の事象の重症度は、軽度から重度に変更された。

2014 年 3 月 6 日に入手した追加情報：
事象名が、肺感染から市中感染性肺炎に更新され、発現日は 2013 年 9 月 22 日であった。

被験者には、発熱、悪寒、硬直、軽度の咳嗽、喀出、及び呼吸困難の症状が認められた。呼吸困難は 2013 年 10 月 11 日以降悪化し、被験者は入院した。入院中（2013 年 10 月 11 日～2013 年 10 月 18 日）に実施した CT スキャンにて、肺感染が示された。2013 年 10 月 11 日から 2013 年 10 月 18 日まで、被験者はモキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回の投与を受けた。本事象は 2013 年 10 月 18 日に回復した。

2014 年 3 月 12 日に入手した追加情報：
Prednisone 及びベリムマブ／プラセボは治験期間中の治療薬であり、免疫抑制効果があるページに記載されている。

2014 年 3 月 26 日に入手した追加情報：
Prednisone 及びベリムマブ／プラセボは、肺感染のリスクを高める可能性がある。

2014 年 10 月 29 日に入手した追加情報：

治験責任医師の文章：治験責任医師は、2014 年 11 月 6 日の予定来院について述べた。患者は原始データは最終的に失われたと主張したため、患者記録は回収されなかった。努力を

して原始（データ）を入手できなかった後、2014 年 3 月 6 日に治験責任医師は患者の記憶に基づいて患者と共に情報をチェックした。

2014 年 11 月 21 日に入手した追加情報：
被験者は、アモキシシリン及び小児用アセトアミノフェンによる治療を受けた。

2014 年 12 月 9 日に入手した追加情報：
被験者は、2013 年 11 月 13 日まで prednisone 25 mg/日の投与を受けた。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、prednisone の投与終了日は 2013 年 11 月 13 日と報告した。

2015 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
被験者は小児用パラセタモールによる治療を受けた。転帰日は 2013 年 10 月 17 日へと更新された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は、2013 年 6 月 20 日に盲検治験薬の初回投与を受け、2014 年 5 月 22 日に最終投与を受けた。
被験者は、2014 年 6 月 19 日に非盲検での治験薬投与を開始した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肺炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	187
無作為化番号	05154
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK005737
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	虫垂炎

27 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの投与を 2014 年 1 月 26 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの投与開始から 166 日後の 2014 年 7 月 11 日に、グレード 3 又は重度の慢性虫垂炎が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。ベリムマブ又はプラセボの投与を中止した。慢性虫垂炎の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、慢性虫垂炎がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：被験者は治験から離脱した。本 SAE は、治験関連の活動によって引き起こされたものではなかった。

2014 年 10 月 25 日に入手した追加情報：
併用薬には prednisone が含まれた。

2014 年 11 月 13 日に入手した追加情報：
事象発現時の医学的状態には、腹部及び発熱が含まれた。被験者は、セフォペラゾンナトリウム及び注射用スルバクタムナトリウムによる治療を受けた。入院は 2014 年 9 月 29 日から 2014 年 10 月 11 日までであった。

2014 年 11 月 28 日に入手した追加情報：
慢性虫垂炎の事象は SAE から AE へと更新された。

2014 年 12 月 1 日に入手した追加情報：
被験者は、慢性虫垂炎のため 2014 年 9 月 29 日に入院し、その後 2014 年 10 月 11 日に退院した。2014 年 6 月 16 日の白血球数測定値は 7.3 g/L であった。2014 年 8 月 6 日に実施した結腸デュアル X 線検査にて虫垂癒着が認められた。

2014 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 12 月 12 日に再入院した。

2015 年 2 月 2 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 12 月 12 日に回復した。

2015 年 3 月 11 日に入手した追加情報：
被験者は、2014 年 1 月 26 日の 10:00 から 2014 年 1 月 26 日の 11:40 まで、ベリムマブ又はプラセボの投与を受けた。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	454
無作為化番号	5011
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0936564A
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	虫垂炎

29 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 3 月 18 日から開始した。

既往歴には腹痛が含まれていた。

治験薬投与開始から 213 日後の 2013 年 10 月 17 日に、グレード 3 又は重度の急性虫垂炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与を中断した。被験者は、2013 年 10 月 17 日にクリンダマイシン 1.2 g、2013 年 10 月 17 日に ornidazole 注射 0.25 g による治療を受けた。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、急性虫垂炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 10 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬には、クリンダマイシン及び ornidazole が含まれた。

2013 年 11 月 1 日に入手した追加情報：
本事象は 2013 年 10 月 28 日に回復した。

2013 年 12 月 24 日に入手した追加情報：
事象回復日が 2013 年 10 月 17 日に変更された。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
身体診察及び好中球白血球の結果は急性虫垂炎を示した。治験責任医師は、本 SAE は治験薬の投与と関連しておらず、被験者は完全に回復したと報告した。

2014 年 2 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬の頻度は 1 日 1 回であった。治験薬に対して取られた処置を「該当なし」に更新した。

2015 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
事象発現日は 2013 年 10 月 17 日であった。治験薬に対して取られた処置を「投与の変更なし」に更新した。
治療の盲検化は解除されなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、虫垂炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	467
無作為化番号	4042
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0954493A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	子宮頚部癌

女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした GSK 依頼の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 6 日から開始した。

治験薬投与開始から 190 日後の 2013 年 12 月 13 日に、グレード 3 又は重度の膣出血が発現した。治験薬投与開始から 193 日後の 2013 年 12 月 16 日に、グレード 3 又は重度の子宮頚部癌が発現した。被験者は入院した。報告時点で両事象は未回復であった。治験責任医師は、膣出血及び子宮頚部癌が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
重篤な有害事象は子宮頚部癌と確認され、膣出血は重度の有害事象と判断された。膣出血は子宮頚部癌の症状であった。被験者は子宮頚部癌のため治験から離脱した。被験者は 2013 年 11 月 22 日に治験薬の最終投与を受けた。被験者は子宮頚部癌治療のため外科手術を受けた。

2014 年 2 月 13 日に入手した追加情報：
SAE である子宮頚部癌の転帰は不明と報告された。

2014 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
治療としてカルボプラチンを使用した。

2014 年 3 月 25 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 2 月 22 日に、子宮摘出、両側子宮付属器切除、及び骨盤リンパ節郭清を受けた。被験者は、2014 年 2 月 18 日から 2014 年 3 月 18 日までパクリタキセル 240 mg 1 日 2 回、2014 年 2 月 18 日にカルボプラチン 600 mg 1 日 2 回による治療を受けた。

本事象は 2014 年 3 月 1 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、子宮頚部癌と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	471
無作為化番号	4530
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0941492A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

29 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与を 2013 年 6 月 25 日から開始した。

2013 年 11 月 1 日に、グレード 1 又は軽度の帯状疱疹が発現した。本事象は臨床的に重要な（又は介入を必要とする）ものであった。治験薬の投与を中断した。被験者は 2013 年 11 月 3 日より、ガンシクロビル 0.25 g による治療を受けた。日付不明、本事象は改善した。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断し、また、本事象は治験参加によるものかもしれないと判断した。

2013 年 12 月 19 日に入手した追加情報：
ガンシクロビルによる治療は 2013 年 11 月 18 日に中止した。

的を絞った追跡調査質問票を介して 2013 年 12 月 11 日に入手した追加情報：
帯状疱疹感染は皮膚と判断された。特定の臓器系の関与は認められなかった。罹患した皮節は、右腰部真皮及び右腰部であった。皮膚感染は 1 つの deramtone に限局していると考えられた。これは被験者にとって初めての帯状疱疹エピソードであった。T8 から 10 の皮節が関与しているとも述べられた。

2013 年 12 月 16 日に入手した追加情報：
日付不明、本事象は回復した。

2013 年 12 月 25 日に入手した追加情報：
2013 年 12 月 12 日に治験薬投与を再開した。

2013 年 12 月 24 日に入手した追加情報；
本事象は 2013 年 12 月 12 日に回復した。治験薬の更なる投与後に本事象が再発したかどうかは不明であった。

2013 年 12 月 25 日及び 26 日に入手した追加情報：
本事象の重症度が軽度から重度に変更された。治験責任医師は、「SLE 患者は帯状疱疹のリスクが高い。本 SAE は治験薬の投与とは関連していない」と述べた。

2014 年 8 月 21 日に入手した追加情報：
事象名が帯状疱疹感染（皮膚炎）に更新された。

2015 年 6 月 9 日に入手した追加情報：
帯状疱疹感染（皮膚炎）は治験薬と関連なしと判断された。

更新された的を絞った追跡調査質問票を介して 2015 年 8 月 11 日に入手した追加情報：
右腰部真皮部位は腰仙部と報告された。更新された質問票にて、帯状疱疹感染は播種性であることが示された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、帯状疱疹と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	487
無作為化番号	5124
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0984232A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス腎炎

本被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 12 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

年月日不明、治験薬の投与開始後に、SLE、腎症、高血圧、肺感染が発現した。これらの事象は「臨床的に重要」（又は「介入を要するもの」）であった。報告時、転帰は不明であった。報告時、治験薬との因果関係は不明であった。

2014 年 4 月 5 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、高血圧とループス腎炎であった。併用薬に、プレドニゾン、アルプロスタジル、ミコフェノール酸モフェチル、硫酸ヒドロキシクロロキン、カルシウム塩、カルシトリオール、イルベサルタン、ベニジピンが含まれていた。

被験者は浮腫と咳嗽があり、体調がすぐれなかった。被験者は自分の病気が治験薬によってコントロールされていないと感じており、より効果的な治療を望んでいた。治験薬による治療は 2014 年 3 月 19 日に中止され、被験者は本治験から離脱した。

その後、治験薬投与開始から 102 日後の 2014 年 4 月 4 日に、被験者は入院した。報告時、本事象は継続中であった。治験責任医師は、被験者の病状は既存のループス腎炎によって引き起こされたと考えたが、本病状が悪化したか否かについての更なる調査は未決定であった。肺感染も疑われた。治験責任医師は、ループス腎炎の事象は治験薬と関連なしと報告した。

2014 年 4 月 8 日に入手した追加情報：
事象用語がループス腎炎性浮腫に更新された。本事象の強度は中等度であった。

2014 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
本事象は 2014 年 6 月 5 日に回復した。

2014 年 6 月 27 日に入手した追加情報：
事象用語が浮腫（ループス腎炎の改善なし）からループス腎炎悪化に更新された。被験者は SLE とループス腎炎に対して 2014 年 4 月 22 日から 2014 年 4 月 30 日までプレドニゾンによる治療も受けたと報告された。

2014 年 7 月 31 日に入手した追加情報：

肺感染、SLE、及び高血圧は SAE ではないと判断されたことが治験責任医師によって確認された。被験者は、全身の浮腫、咳嗽、全身の不快感があると述べた。有効性の欠如のために、被験者の治験からの離脱が求められた。

2014 年 8 月 21 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、関連のある診断結果はないと報告した。被験者は治験から早期離脱しなければならなかった。

2015 年 1 月 9 日の事象用語修正：
事象用語がループス腎炎悪化に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1122
無作為化番号	04553
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0985438A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	脳梗塞

43 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 10 月 10 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 162 日後の 2014 年 3 月 21 日に、グレード 2 又は中等度の脳血栓症が発現した。被験者は右側の身体活動障害も経験した。被験者は 15 日間入院した。治験薬の投与は中断された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、脳血栓症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
グレードがグレード 2 又は中等度からグレード 3 又は重度に修正された。

2014 年 6 月 11 日に入手した追加情報：
事象用語が脳梗塞に更新された。被験者はナドロパリンカルシウム、マンニトール、エダラボン、オザグレルによって治療された。本事象は 2014 年 6 月 3 日に回復した。

治験責任医師の記述：
被験者が治験来院のために病院を訪れ、右半身の身体活動障害のために 2014 年 3 月 21 日に入院し、その後地域の病院に入院し、脳梗塞と診断され、症状が改善し、2014 年 4 月 4 日に退院したと報告した。

2014 年 6 月 20 日に入手した追加情報：

被験者は左側の腕と脚の運動喪失を経験したと報告された。2014 年 3 月 21 日の CT スキャンで梗塞のエビデンスが明らかになった。最終診断の虚血性脳卒中が確認された。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
本事象はグレード 2 又は中等度の脳梗塞に更新された。D 168 は 4 月 8 日であったが、来院は延期された。従って、治療は延期された。

2014 年 7 月 29 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 28 日から、脳梗塞の治療のためにアスピリン 0.1 g/日が経口投与された。

2014 年 7 月 31 日に入手した追加情報：

診断検査が追加された。

2014 年 9 月 19 日に入手した追加情報：
アスピリンによる治療が削除された。

2014 年 10 月 15 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、併用薬は投与されなかったことを確認した。

2014 年 11 月 12 日に入手した追加情報：
被験者はアスピリンで治療された。

2015 年 3 月 27 日に入手した追加情報：
被験者は、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アデノシン三リン酸、ジナトリウム塩（アデノシン三リン酸二ナトリウム注射）、オザグレル、リン酸デキサメタゾンナトリウム（リン酸デキサメタゾンナトリウム注射）で治療された。

2015 年 5 月 26 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 10 月 10 日から 2014 年 9 月 15 日まで盲検期であった。被験者は 2014 年 10 月 10 日から非盲検期に入った。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は盲検化された治験薬を 2013 年 10 月 10 日から投与され、最終投与は 2014 年 9 月 15 日であった。2014 年 10 月 10 日に非盲検の治験薬の投与が開始された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、脳梗塞と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	1122
無作為化番号	04553
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0985438B
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	子宮平滑筋腫塞

43 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 10 月 10 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、両側卵管卵巣摘除と子宮全摘であった。

治験薬投与開始から 193 日後の 2014 年 4 月 21 日に、グレード 3 または重度の子宮筋腫が発現した。被験者は入院した。被験者は、セフトリアキソンナトリウム、チニダゾール、乳酸レボフロキサシンで治療された。治験薬による治療は中断された。2014 年 5 月 11 日に本事象は回復した。治験責任医師は、子宮筋腫が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：
被験者は 6 月 11 日の来院で、子宮筋腫が診断され、医師が子宮全摘と両側卵管卵巣摘除を行ったことを認めた。被験者は 2014 年 4 月 20 日に下腹部痛を感じ、2014 年 4 月 25 日に入院し、医師が両側卵管卵巣摘除と子宮全摘を実施し、被験者は回復し 2014 年 5 月 11 日に退院した。

2014 年 7 月 16 日に入手した追加情報：
グレード 2 子宮筋腫の発現日が、2014 年 4 月 20 日に更新された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：
被験者は 2013 年 10 月 10 日に盲検化された治験薬の初回投与を受け、最終投与は 2014 年 9 月 15 日であった。2014 年 10 月 10 日から非盲検の治験薬の投与が開始された。

2014 年 7 月 16 日に入手し 2014 年 7 月 31 日に翻訳された追加情報：
2014 年 4 月 26 日の超音波検査は、多発性子宮類線維症、右卵巣嚢胞性腫瘤、左卵巣黄体嚢胞を示した。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
被験者はコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムで治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	1128
無作為化番号	04097
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK026345
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	肩甲骨骨折

25 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2013 年 12 月 20 日、SLE に対して治験薬の投与が開始された。

治験薬投与開始から 337 日後の 2014 年 11 月 22 日に、中等度（グレード 2）の右肩甲骨骨折が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は中断された（投与中止に伴う肩甲骨骨折の再発の有無は「陽性」）。右肩甲骨骨折の転帰は軽快であった。

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

追加情報：

被験者は治験責任医師に電話し、2014 年 11 月 24 日の朝交通事故にあい、その結果入院したと伝えた。被験者は右肩甲骨骨折と診断された。本 SAE のために、原計画に従って 2014 年 11 月 25 日に IP の投与を受けることができなかった。現在、被験者は軽快。

2014 年 12 月 6 日に入手した追加情報：
施設番号と無作為化番号が追加された。被験者は依然入院中で、転帰は軽快。

2015 年 1 月 21 日に入手した追加情報：
事象用語が右肩甲骨烏口突起骨折に更新された。被験者は ossotide、マムシ毒液、オキシコドンとアセトアミノフェン、及び漢方薬で治療された。被験者は 2015 年 1 月 20 日に病院に行った。強度はグレード 1 に更新された。当初の計画に従い、被験者は本事象のために、2014 年 11 月 25 日に IP を投与されなかった。本事象は 2015 年 1 月 13 日に回復した。

2015 年 2 月 4 日に入手した追加情報：
被験者は漢方薬の Jin yao gao を投与された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合時に、報告された事象用語が右肩甲骨烏口突起骨折に更新された。

2015 年 6 月 5 日に入手した追加情報：

被験者は 2013 年 12 月 20 日に盲検化された治験薬の初回投与を受け、最終投与は 2014 年 9 月 26 日であった。
2014 年 12 月 23 日に、非盲検の治験薬の投与が開始された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、肩甲骨骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	571
無作為化番号	04577
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1014698A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	滑液嚢腫

33 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2013 年 12 月 24 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬にプレドニゾン、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、アルファカルシドールが含まれていた。

治験薬投与開始から 114 日後の 2014 年 4 月 17 日に、グレード 2 又は中等度の膝窩嚢腫が発現した。被験者は、2014 年 4 月 16 日の過労後に左膝関節の関節痛が悪化したと報告した。疼痛と局所的な腫脹があった。年月日不明、MRI スキャンが実施され、左膝の膝窩嚢胞が示された。安静にし、抗炎症鎮痛薬のジクロフェナクナトリウムを経口投与後、症状が改善した。その後 2014 年 7 月上旬に関節痛の症状が再び悪化した。

2014 年 7 月 9 日、被験者は関節鏡下膝窩嚢胞切除術を受けるために入院した。本処置に合併症はなく、病状は改善し、2014 年 7 月 11 日に退院した。治験薬の投与は継続された。治験責任医師は、膝窩嚢胞が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 9 月 3 日に入手した追加情報：

2014 年 4 月 17 日、MRI 検査は、左膝の膝窩嚢胞を示した。2014 年 9 月 3 日に被験者と連絡をとったと報告された。被験者は左膝関節の関節痛が消失し、後遺症はないことを確証した。

2014 年 12 月 29 日に入手した追加情報：
関節鏡下膝窩嚢胞切除の発現日が 2014 年 4 月 16 日であることが確認された。

2015 年 1 月 3 日に入手した追加情報：
本ナラティブの更新が要求され、安全性データベース番号 CN2014GSK005714 に結核事象が追加されている。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
2015 年 9 月 8 日、プレドニゾンの投与が中止された。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
左膝窩嚢胞を治療するために、ジクロフェナクナトリウムが投与された。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、滑液嚢腫と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	571
無作為化番号	4577
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK005714
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	播種性結核、ループス脳炎、結核性髄膜炎

33 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 12 月 24 日から SLE の治療のために治験薬の投与が開始された。

併用薬に、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、アルファカルシドール、ジクロフェナク（ジクロフェナクナトリウム）が含まれていた。

治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度のグレード 3 のループス脳症が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は抗生物質で治療された。治験薬の投与は中止された（投与中止に伴うループス脳症の再発の有無は「陰性」）。ループス脳症の転帰は未回復であった。

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

関連検査：昏蒙が認められ、両肺の呼吸音は粗かった。
左下肢の病理学的徴候は恐らく陽性であった。CTTIS はループス肺臓炎の可能性を示した。頭蓋 CT は、両側側脳室前角の白質変性及び脳幹ラクナ梗塞を示した。

診断検査結果（他に明記されていない限り、正常値は提供されていなかった）：年月日不明、頭部コンピュータ断層撮影法。年月日不明、心拍数は 90 拍/min。

追加情報：被験者は頭痛に苦しみ、2014 年 10 月 1 日に発熱があった。現在、被験者は抗生物質治療を受けており、関連検査後に更なる治療計画が決定される予定。

2014 年 10 月 10 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度（グレード 3）の肺感染が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は抗生物質で治療された。治験薬の投与は中止された（投与中止に伴う肺感染の再発の有無は「陰性」）。肺感染の転帰は未回復であった。

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

2015 年 1 月 3 日に入手した追加情報は、安全性データベース管理番号 B1014698A に含まれている情報でナラティブを更新するよう要求した。

結核の事象に関する全ての追加情報は、この安全性データベース管理番号 CN2014GSK005714 に追加される。

2014 年 10 月 16 日、17 日、20 日、及び 21 日に入手した追加情報：
SAE の肺感染は、グレード 3 又は重度の血行性粟粒結核に更新された。被験者は入院し、本事象は「生命を脅かすもの」であった。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連なしと報告した。被験者は本治験から離脱した。

ナラティブコメント：
被験者は頭痛に苦しみ、2014 年 10 月 1 日に発熱があった。2014 年 10 月 10 日、被験者は入院した。昏蒙が認められ、両肺の呼吸音は粗く、HR は 90/min であった。左下肢の病理学的徴候は恐らく陽性であった。CTTIS はループス肺臓炎の可能性を示した。頭蓋 CT は、両側側脳室前角の白質変性及び脳幹ラクナ梗塞を示した。現在、被験者は抗生物質治療を受けており、更なる治療計画は関連検査後に決定される。

身体検査結果：BP 125/80 mmHg、HR 100～120/min、BR 25～35/min、体温 38.0～39.0、瞳孔は等しく、光に反応。両肺の呼吸音は粗いが、ラ音や低音性連続性ラ音はない。心拍は規則正しく、心雑音はなし、腹部は平らで、下肢の浮腫はなし。被験者は四肢の筋力及び筋緊張テストの実施に非協力的。下肢の病理学的徴候は陽性。被験者は祖母と一緒に暮らしており、祖母は TB を罹患している。一方、被験者は SLE の治療に長期間グルココルチコイドを使用しており、2013 年 12 月 24 日以降 BEL113750 治験に参加していた。肺専門病院の相談医の意見を考慮して、診断は血行性粟粒結核だと思われる。SLE の病状として被験者に血管炎があり、CT は大脳の大領域に梗塞があることを示しており、したがって脳結核の診断を除外することはできない。被験者の病状は増加し致死的である。

白血球数 GI/L 3.8～10.8 7.2 4.7 4.4 6.3 6.4 5.3 7.3 10.0 7.7 9.2 7.6
好中球絶対数 GI/L 1.80-8.00 6.16 3.80 3.13 5.04 4.49 3.69 8.19 に 5.58 H 8.02 に 6.24 H 6.27
補体 C3 G/L 0.90～1.80 1.18 1.19 1.02 1.10 1.07 1.04 1.26 1.24 0.90 1.02
補体 C4 G/L 0.10～0.40 0.19 0.24 0.18 0.19 0.22 0.20 0.27 0.25 0.21 0.24
IGG、血清 G/L 6.94～16.18 15.70 14.60 12.60 11.70 9.27

抗カルジオリピン IgM は 19 に上昇し、正常値は 12 未満で、IgA 及び IgM 抗カルジオリピン抗体は正常。B 型肝炎表面抗体陽性、おそらくワクチン接種によるもので、B 型肝炎及び C 型肝炎は陰性。

2014 年 12 月 28 日に入手した追加情報：

被験者は抗生物質、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド、デキサメタゾン、丹参（サルビアノリン）、ヘパリン分画（低分子量ヘパリン）、マンニトール、人参（Xue Shuan Tong）で治療された。
被験者の病状は増加し、致死的であった。

2015 年 1 月 16 日に入手した追加情報：
被験者は死亡していないが、状況は極めてきびしく、意味のある改善はなかった。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
併用薬にメチルプレドニゾロンが含まれていた。

2015 年 1 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、被験者は死亡しておらず、生存を確認した。

2015 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
2014 年 10 月 11 日に、メチルプレドニゾロンの投与が開始された。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：
併用薬にモキシフロキサシンが含まれていた。

2015 年 5 月 18 日に入手した追加情報：

被験者は 2014 年 9 月 28 日に治験薬の最終投与を受け、2014 年 10 月 10 日に治験から離脱した。

2015 年 6 月 3 日に入手した追加情報：
SAE 照合で、事象用語が血行性粟粒結核と SLE 事象用語のループス脳症に更新された。

2015 年 6 月 18 日及び 19 日に入手した追加情報：
治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度、グレード 3 の肺結核と結核性髄膜炎が発現した。重篤性基準は、「生命を脅かすもの」、「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」であった。被験者は、イトラコナゾール、モキシフロキサシン、リネゾリド、デキサメタゾン、ピラジナミド、エタンブトール、リファンピシンで治療された。肺結核及び結核性髄膜炎の転帰は未回復であった。治験責任医師は、肺結核及び結核性髄膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 25 日に入手した追加情報：
付加的な被験者記録に、被験者が血行性粟粒結核に感染したことが含まれていた。

治験薬投与開始から 281 日後の 2014 年 10 月 1 日に、重度（グレード 3）の粟粒結核が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」であった。2014 年 10 月 1 日の重度（グレード 3）の SLE 脳症、重篤性基準は「入院を要するもの」と GSK 基準で「医学的に重要」、2014 年 10 月 1 日の重度（グレード 3）の結核性髄膜炎、重篤性基準は「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」、2014 年 10 月 1 日の重度（グレード 3）の肺結核、重篤性基準は「入院を要するもの」、GSK 基準で「医学的に重要」、「生命を脅かすもの」、及び 2014 年 12 月 3 日の重度（グレード 3）の結核性髄膜炎、重篤性基準は GSK 基準で「医学的に重要」及びその他「報告者が重篤と判断」の事象が追加された。

治験責任医師は、粟粒結核、SLE 脳症、結核性髄膜炎、肺結核及び結核性髄膜炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

追加情報：
頭部 MRI は基底核領域の結節性陰影を示し、医師は結核だと判断した。血行性粟粒結核後に、被験者は脳脊髄液の検査を受け、その結果は被験者が結核性髄膜炎に感染していると思われることを反映していた。被験者は抗結核治療を受けた。頭部 MRI は基底核領域の結節性陰影を示した。被験者は治療に同じ薬物を使用した。医師は被験者の家族と連絡をとった。結核性髄膜炎が回復したことがわかった。被験者は現在、血行性粟粒結核の治療のために抗結核治療を継続している。治験責任医師は、被験者が現在安定していると考えている。

2015 年 6 月 26 日に入手した追加情報：
治験責任医師によると、肺結核の事象は削除された。結核性髄膜炎の発現日が 2014 年 10 月 31 日、転帰は 2015 年 6 月 18 日に回復に更新された。

2015 年 6 月 30 日に SAE 照合の一環として入手した追加情報：
結核性髄膜炎の転帰が回復（後遺症あり）に更新された。
ループス脳症が「生命を脅かすもの」に更新された。
血行性粟粒結核事象の転帰が軽快に更新された。

2015 年 7 月 7 日に入手した追加情報：

関連検査：
2014 年 10 月 17 日：無色透明、PRO+。

診断検査（他に明記してない限り、正常値は提供されなかった）：2014 年 10 月 17 日、アデノシンデアミナーゼが増加し 5.0 μ/L（正常低値：0、正常高値：3）、血中クロール 123 mmol/L（正常低値：120、正常高値：132）、血中ブドウ糖 4.4 mmol/L（正常低値：2.5、正常高値：4.5）、総蛋白 0.75 g/L（正常低値：0.15、正常高値：0.45）、白血球数 5×106/L（正常低値：0、正常高値：8）。

治験責任医師の記述：

身体検査：
2014 年 10 月 10 日　傾眠状態；筋力：左上肢レベル 0、右上肢レベル IV、左下肢レベル III、右下肢レベル IV。バビンスキー試験：左（+）。
2014 年 10 月 11 日　傾眠状態；筋力：左上肢レベル 0、右上肢レベル IV、左下肢レベル III、右下肢レベル IV。バビンスキー試験：左（+）。
2014 年 12 月 8 日　意識消失；筋力：左上肢レベル 0、右上肢レベル 0、左下肢レベル 0、右下肢レベル 0。バビンスキー試験：陰性。

TB 検査：
2014 年 10 月 28 日　TB 抗体検査：陰性
2014 年 10 月 29 日　T-スポット：陽性
2014 年 11 月 29 日　喀痰スミア：TB 陰性
2015 年 1 月 14 日　喀痰スミア：TB 陰性
2015 年 2 月 28 日　T-スポット：陽性
CSF 検査：

2014 年 10 月 17 日　CSF 生化学検査
ブドウ糖：4.4 mmol/L、CL：123 mmol/L、総蛋白：0.75 g/L、ADA5.0 U/L；無色透明、PRO+、総細胞：8×106/L、WBC 5×106/L
2014 年 10 月 17 日　CSF スミア　クリプトコッカス：なし、TB：なし
2014 年 10 月 20 日　CSF 培養　細菌の増殖なし

2014 年 10 月 31 日　CSF 生化学検査：
ブドウ糖：4.4 mmol/L、CL：119 mmol/L、総蛋白：0.776 g/L、ADA：2.10 U/L、LDH：53 U/L。

2014 年 11 月 29 日　CSF 生化学検査：
ブドウ糖：2.4 mmol/L、CL：118 mmol/L、総蛋白：1.484 g/L、ADA：8.0 U/L、LDH：42 U/L、無色透明、PRO +、WBC 5×106/L
2015 年 1 月 14 日　CSF 生化学検査：
ブドウ糖：2.9 mmol/L、CL：117 mmol/L、総蛋白：2.345 g/L、ADA：3.4 U/L、LDH：10 U/L、透明、PRO 3+、WBC 5×106/L

2015 年 2 月 28 日　ブドウ糖：2.8 mmol/L、CL：121 mmol/L、総蛋白：1.692 g/L、ADA：3.0 U/L、LDH：5 U/L、無色透明、PRO 2+、WBC 5×106/L

CT 検査：

2014 年 10 月 20 日　肺 CT　両側性肺炎、TB の疑い
2014 年 10 月 11 日　頭部 CT　脳幹及び脳基底核ラクナ梗塞
2014 年 10 月 6 日　肺 CT　両側性肺炎、HRCT で多くの粟粒結節が認められる。
2014 年 11 月 18 日　肺 CT　HRCT で多くの粟粒結節が認められ、血行性を意味している。

肺結核
2014 年 12 月 3 日　肺 CT　HRCT で多くの粟粒結節と新しい両側性胸水が認められる。
2015 年 1 月 14 日　肺 CT　HRCT で依然多くの粟粒結節と両側性胸水が認められるが、
2014 年 12 月 3 日の画像よりも改善している。
2015 年 2 月 27 日　肺 CT　HRCT で依然多くの粟粒結節が認められるが、2015 年 1 月 14 日の画像よりも改善している。

MRI 検査：
2014 年 10 月 11 日　頭部 MRI で、右視床、右脳幹、両側脳基底核の急性梗塞が認められる。
2014 年 12 月 3 日　頭部 MRI　両側基底核の結節、TB 感染？
2015 年 1 月 16 日　頭部 MRI　両側基底核の結節、臨床症状に基づいて TB 感染の可能性
2015 年 1 月 16 日　頭部 MRI　右側頭葉、後頭葉の脳結核腫。TB 髄膜炎。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。
本症例は順次盲検解除された。

治験依頼者の見解：
播種性結核、ループス脳炎、結核性髄膜は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	214
無作為化番号	05524
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0981858A
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	虚血性壊死

26 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 6 月 18 日に治験薬の投与が開始された。

併用薬に、メドロール、アザチオプリン、イルベサルタン、ランソプラゾール、炭酸カルシウム、アルファカルシドール、及びアスピリンであった。

2013 年 10 月 8 日、グレード 3 又は重度の左大腿骨骨頭の虚血性壊死が発現した。被験者は入院した。股関節置換術が実施された。被験者は、リバーロキサバン、セファゾリン、エノキサパリンナトリウム、エソメプラゾールで治療された。治験薬の投与は中断された。本事象は 2014 年 3 月 22 日に回復した。治験責任医師は、左大腿骨骨頭の虚血性壊死が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：2013 年 10 月 8 日から左大腿骨骨頭の虚血性壊死が発現し、既に AE として記録され、本症例のために特別な処置はとられなかった。2014 年 3 月 22 日、被験者は入院し、股関節置換術が実施された。

2014 年 8 月 28 日に入手した追加情報：
エノキサパリンナトリウム、リバーロキサバン、セファゾリン、エソメプラゾールは併用薬として報告された。

2014 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 7 日、リバーロキサバン療法が終了した。

2014 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬のメドロールの投与が 2014 年 5 月 26 日に中止された。治験薬の投与開始日が 2013 年 6 月 18 日に更新された。盲検化された治験薬投与開始から 112 日後の 2013 年 10 月 8 日に、グレード 3 の跛行が生じた。本事象は 2014 年 3 月 22 日に回復した。治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、跛行が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。被験者は本治験から離脱しなかった。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	653
無作為化番号	04013
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0891276A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	高カリウム血症

43 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 3 月 9 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 58 日後の 2013 年 5 月 6 日に、グレード 1 又は軽度の高カリウム血症が発現した。被験者は入院した。被験者は、炭酸カルシウムとフロセミドで治療された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、高カリウム血症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2013 年 5 月 15 日に入手した追加情報：
高カリウム血症の発現日が、2013 年 3 月 25 日に更新された。カリウム値は 2013 年 3 月 25 日に 5.6 mmol/L（正常範囲 3.5～5.3）、2013 年 4 月 9 日に 5.7 mmol/L であった。2013 年 5 月 9 日に被験者は本事象から回復した。

2014 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、高尿酸血症、白血球減少症、肺感染、腎性高血圧、腎不全であった。併用薬に、漢方薬（Yi Gang Ling）、thymomodulin が含まれていた。

2013 年 10 月 21 日から、結核性胸膜炎の治療にイソニアジド 0.3 g/日、エタンブトール 0.75 g/日、ピラジナミド 0.5 g/日の投与（全て経口）が開始された。

2014 年 7 月 29 日に入手した追加情報：
被験者は、2013 年 5 月 7 日から 2013 年 5 月 8 日まで 50%ブドウ糖 60 mL/日を静脈内投与、2013 年 5 月 6 日から 2013 年 5 月 8 日までレギュラーインスリン 12 IU/日を静脈内投与された。

2014 年 8 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬にレギュラーインスリンが含まれていた。

2014 年 8 月 20 日に入手した追加情報：
併用薬にグルコン酸カルシウムが含まれていた。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：

併用薬にアスピリン、シンバスタチン、オメプラゾール、プレドニゾン、ベシル酸アムロジピン、ヒドロキシクロロキン、塩酸ベナゼプリルが含まれていた。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
蛋白尿を減少させるために、併用薬の塩酸ベナゼプリルが使用された。カリウムは現在正常範囲内。

2014 年 10 月 7 日に入手した追加情報：
併用薬及び治療薬の中止日が追加された。
治験責任医師は、被験者はグルコン酸カルシウム、フロセミド、レギュラーインスリンで治療されたと報告した。

2014 年 12 月 17 日に入手された追加情報：
2013 年 5 月 9 日のカリウム値は 3.9 mmol/L（正常範囲：3.5～5.3）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、高カリウム血症と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	653
無作為化番号	4013
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0891276B
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	結核性胸膜炎

43 歳の男性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 3 月 9 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は、ループス腎炎、SLE、及び感染症であった。併用薬にアシクロビル、ビタミン B、シアノコバラミン、プレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、フロセミド、クロニジン、塩酸ベナゼプリル、ベシル酸アムロジピン、アスピリン、及びシンバスタチンが含まれていた。

治験薬投与開始から 155 日後の 2013 年 8 月 11 日に、グレード 3 又は重度の胸水が発現した。被験者は入院した。診断を確定するために胸部 X 線検査が実施された。2013 年 8 月 26 日、好中球 76.96%（46～76.5）、リンパ球 14.36%（18.7～47）、赤血球 3.4×1012/L（4.09～5.74）、ヘモグロビン 108.2 G/I（131～172）であった。治験薬の投与は中断された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、胸水が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験参加が原因かもしれないと判断した。

2013 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
被験者はオメプラゾールとレボフロキサシン乳酸、及び塩化ナトリウム注射で治療された。被験者は 2013 年 8 月 11 日から体調がすぐれず、発熱、咳嗽、胸部絞扼感が見られ、息を詰まらせていた。2013 年 8 月 26 日に、被験者は治験薬の 8 回目の投与のために施設を訪れ、胸部 X 線検査で胸水が認められ、被験者は入院し、治験薬の投与は一時中止となった。胸水（TB？）と診断され、9 月 3 日に被験者は更なる治療のために胸部専門病院に転院した。被験者の病歴に TB はなかった。

2013 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
被験者は本 SAE のために 2013 年 9 月 9 日に治験から離脱した。

2013 年 9 月 23 日に入手した追加情報：
被験者は退院し、胸水の正確な原因が見つかっていなかったため、更なる検査を受けた。病院では利用可能なエビデンスに基づき、結核は診断されなかった。

2013 年 9 月 24 日に入手した追加情報：

微生物について胸水を試験したが、微生物は検出されなかった。被験者に肺炎は認められなかった。被験者に TB の病歴はなかった。被験者に感染症歴はなかった。TB が疑われたため胸水の治療に抗生物質が投与された。過去に胸水が発現したことはなかった。

2013 年 9 月 26 日に入手した追加情報：
併用薬に、レボフロキサシン乳酸、炭酸カルシウム、オメプラゾール、プレドニゾンが含まれていた。被験者は 2013 年 9 月 9 日に本治験から離脱した。

2013 年 9 月 30 日に入手した追加情報。
併用薬にエタンブトールも含まれていた。
被験者はプレドニゾン、イソニアジド、リファンピシン、及び Yi Gan Ling で治療された。被験者は 2013 年 3 月 1 日に BEL113750 治験のスクリーニングを受け、2013 年 3 月 9 日に無作為に割り付けられ、2013 年 3 月 9 日に治験薬（IP）の 1 回目の投与を受け、2013 年 3 月 9 日から 2013 年 7 月 3 日までに計 6 回投与され、IP の 7 回目の投与が 2013 年 7 月 27 日に予定されていたが帯状疱疹のために中止された。被験者は 2013 年 8 月 11 日から体調がすぐれず、発熱、咳嗽、胸部絞扼感が見られ、息を詰まらせていた。被験者は 2013 年 8 月 26 日に 8 回目の IP 投与のために施設を訪れた。胸部 X 線検査で胸水が認められ、2013 年 8 月 26 日に更なる治療のために入院し、8 回目の IP 投与は中止となった。2013 年 9 月 3 日に胸水（TB？）が診断され、被験者に TB の既往歴はなかった。2013 年 9 月 3 日に被験者は更なる治療のために移され、2013 年 9 月 17 日に被験者の決定で退院した。被験者は 2013 年 9 月 17 日に臨床診断のために別の病院を受診した。2013 年 9 月 29 日 21:40、治験責任医師は被験者が胸水のために再入院したことを電話で知らされた。安全性データベースの診断情報が更新された。

SAE 用語が結核性胸膜炎に更新された。

2013 年 10 月 17 日に更新された追加情報：
治験責任医師は、胸水が発見されたときにループス活動性が低く、安定していたことを確認した。SS スコアは Day 0 に 9、Day 112 にはわずか 2 であった。腎炎症候群は回復していた。

胸水は右側のみで、右胸膜炎性胸痛を伴った。胸水検査で浸出物が認められ、ブドウ糖の検査は行われず、単核球が顕著で、ADA は 40 であった。血清 T スポットは強陽性であった（A-抗原 38、B-抗原 110、陰性対照 7）。胸水スミア及び培養で TB が認められた。抗結核治療と胸腔ドレナージで胸水は回復した。

2013 年 10 月 23 日に入手した追加情報：

被験者は 2013 年 9 月 27 日から 2013 年 10 月 21 日まで入院した。被験者は抗結核療法として、イソニアジド／リファンピシン／ピラジナミド／エタンブトールを投与された。右胸部の胸腔ドレナージが行われた。カルテを入手していないため、これらの治療の詳細は不明。

2013 年 10 月 11 日にマイコバクテリウムが検出されたため、本事象は結核性胸膜炎であることが確認された。

治験責任医師は、2013 年 10 月 21 日に被験者が安定した状態で退院したことを 2013 年 10 月 23 日に知らされた。

治験責任医師は、本事象は軽快であると報告した。

2013 年 10 月 31 日に入手した追加情報：
2013 年 9 月 3 日の胸水サンプルの検査で、マイコバクテリウムが培養され、抗生物質に対する薬物感受性試験は継続中。

2014 年 7 月 28 日に入手した追加情報：
併用薬の使用開始日と投与レジメンが更新された。

2014 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
被験者はリファンピシン 0.45 g で治療された。

治験依頼者の見解：
結核性胸膜炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	673
無作為化番号	05130
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0988555A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	血尿

24 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2013 年 12 月 27 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬に、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、アスピリン、カルシウム＋ビタミン D、アルギン酸、ビタミン E、及びアスコルビン酸が含まれていた。

治験薬投与開始から 85 日後の 2014 年 3 月 22 日に、グレード 2 又は中等度の血尿が発現した。尿の色も変化していた（肉を洗った水の様な色）。被験者は入院した。被験者はプレドニゾロンで治療された。治験薬の投与は継続された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、血尿が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があり、本事象は治験参加が原因かもしれないと判断した。

2014 年 4 月 24 日、治験薬の盲検が解除された。

2014 年 4 月 30 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、ループス腎炎であった。

併用薬にプレドニゾン、ピリドキシン塩酸塩、フロセミド、デキサメタゾン、オメプラゾール、抗うつ薬、シクロホスファミド、メトクロプラミド、漢方薬、及びカルシトリオールが含まれていた。

被験者は、2014 年 4 月 21 日から 2014 年 4 月 25 日まで IVI ビタミン K1 30 mg/日とエタンシラート 3 g/日、2014 年 4 月 23 日から 2014 年 4 月 28 日までデキサメタゾン 10 mg 1 日 2 回で治療された。

被験者は 2014 年 4 月 29 日に本治験から離脱した。血尿は肉眼では確認されなかった。本事象は改善し、被験者は 2014 年 4 月 29 日に退院した。尿の顕微鏡検査で赤血球が依然認められたため、SLE 及びループス腎炎について被験者を経過観察することになった。

2014 年 5 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬に shen shuai ning が含まれていた。

2014 年 7 月 8 日に入手した追加情報：

治験責任医師は 2014 年 4 月 29 日に血尿が回復したと報告した。

2014 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
併用薬のビタミン B6 が治療薬に更新された。

2014 年 7 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬のフロセミドが血尿の治療薬に更新された。

2014 年 7 月 24 日に入手した追加情報：
本事象発現時の病状は、腹水、胆嚢結石症、腎不全であった。

2014 年 9 月 25 日に入手した追加情報：
併用薬の shen shaui ning（漢方薬）が追加された。

2014 年 10 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬のカルシウム＋ビタミン D 錠が投与された。

2015 年 9 月 23 日に入手した追加情報：
併用薬が更新された。ビタミン E は軟カプセル剤として投与され、2013 年 12 月 8 日に開始された。アルギン酸は 2013 年 12 月 7 日に開始された。ビタミン C は 2013 年 12 月 8 日に開始された。

治験依頼者の見解：
血尿は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	680
無作為化番号	05163
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B1011872A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス膀胱炎

本女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2014 年 2 月 10 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

被験者の既往歴に血尿が含まれていた。本事象発現時の病状は、ループス腎炎であった。併用薬にプレドニゾン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、アルファカルシドール、オメプラゾールが含まれていた。

盲検化された治験薬の投与開始から 112 日後の 2014 年 6 月 2 日に、グレード 3 又は重度のループス出血性膀胱炎が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。2014 年 6 月 28 日、本事象は回復した。治験責任医師は、出血性膀胱炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師の記述：被験者は 2014 年 1 月 7 日に BEL113750 治験のスクリーニングを受け、2014 年 2 月 10 日に無作為に割り付けられ、同日 IP の初回投与を受け、2014 年 5 月 29 日までに計 6 回 IP が投与され、2014 年 7 月 3 日に 7 回目の IP 投与のために被験者は治験実施施設に来た。治験責任医師は、被験者が 2014 年 6 月 4 日から 2014 年 6 月 28 日まで、血尿のため［削除］医科大学の第 1 関連病院に入院していたことを知らされた。被験者によって 2008 年の血尿の病歴が確認された。本来院では被験者に対して IP 投与が継続された。2014 年 6 月 2 日、被験者の尿に血液が現れ、2014 年 6 月 4 日に入院し、ループス出血性膀胱炎と診断され、2014 年 6 月 28 日に肉眼で血尿が完全に消失し、被験者は 2014 年 6 月 28 日に退院した。被験者は 2014 年 7 月 3 日の来院中に治験責任医師に本事象について告げた。最初及び最後の SAE がこの日に報告された。

2014 年 10 月 16 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 6 月 19 日から 2014 年 6 月 21 日まで、ループス出血性膀胱炎の治療にエタンシラート 2 /日 g を登用された。

2015 年 4 月 15 日に入手した追加情報：
被験者はメチルプレドニゾロンでも治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	264
無作為化番号	04096
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0994471A
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	顎の骨折

本被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。年月日不明、治験薬の静脈内投与が開始された。

2014 年 4 月 21 日、06 時 45 分、交通事故に起因するグレード 3 又は重度の骨折が発現した。被験者は入院した。治験薬の投与は継続された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、骨折が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 11 月 20 日に入手した追加情報：
被験者の病歴に交通事故が含まれていた。

治験薬投与開始から 123 日後の 2014 年 4 月 21 日、06 時 45 分に、重度（グレード 3）の骨折が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」であった。治験薬の投与は継続され、変更はなかった。骨折の転帰は 2014 年 5 月 13 日に回復であった。

追加情報：
本 SAE は自動車事故が原因で、被験者は 2014 年 4 月 21 日から 2014 年 5 月 5 日まで入院し、被験者は 2014 年 4 月 25 日に右下顎骨折の切断固定術を受けた。

2015 年 1 月 9 日に安全性データベースの修正：
事象用語が骨折から下顎の骨折に修正されたことが 2014 年 11 月 20 日に報告された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合で、事象用語が右下顎の骨折に更新されたことが報告された。

2015 年 4 月 2 日に入手した追加情報：
併用薬に漢方薬が含まれていた。被験者は漢方薬と組換えヒト上皮増殖因子で治療された。

2015 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
組換えヒト上皮増殖因子は局所的に投与された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	266
無作為化番号	04120
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0990982A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	腹痛

本女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。2014 年 1 月 27 日に治験薬の静脈内投与が開始された。

関連のある病状又は併用薬はなかった。

2014 年 4 月 24 日、虫垂炎が発現した。被験者は入院した。被験者は腹痛と嘔吐を経験した。被験者は抗生物質で治療された。年月日不明、本事象は改善した。治験責任医師は、虫垂炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 8 日に入手した追加情報：
事象用語が腹痛、発現日が 2014 年 5 月 5 日に更新された。

2014 年 5 月 15 日に入手した追加情報：
病状は 2011 年からの突発性肝臓出血であった。被験者は、2014 年 4 月 24 日（発現日は以前は 2014 年 5 月 5 日と報告されていた）から 2014 年 5 月 8 日まで、突発性の腹痛（重度）を経験し、不特定の抗生物質で治療後に回復した。診断結果が更新された。2014 年 5 月 6 日、被験者は B タイプ超音波検査と腹部コンピュータ断層撮影スキャンを受け、どちらも陰性であった。

2014 年 5 月 21 日に入手した追加情報：
依然として腹痛の最終診断はなかった。被験者は 2014 年 4 月 24 日から腹痛を経験した。入院中に、B モード超音波検査で虫垂炎が疑われた。いくつか抗生物質を投与した後、被験者は症状が緩和し、退院した。
2014 年 5 月 5 日、被験者は更なる検査のために再入院し、B モード超音波検査、腹部 CT が実施され、結果は全て正常であった。2014 年 5 月 8 日、症状が緩和し、被験者は退院した。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
被験者は 2014 年 1 月 27 日から治験薬を静脈内投与された。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：
被験者の体重は 41.1 kg、誕生日は 1991 年 6 月 23 日であった。2011 年から SLE があった。

2014 年 9 月 24 日に入手した追加情報：

SLE は 2012 年に診断された。無作為化番号が追加された。
腹痛は他の関連活動によって引き起こされたものではなかった。

2014 年 12 月 3 日に入手した追加情報：
2014 年 4 月 26 日、C3：0.58 g/L、C4：0.12 g/L、2014 年 5 月 6 日の B タイプ超音波検査は陰性。被験者はレボフロキサシンとメトロニダゾールで治療された。突発的な腹痛、特定の抗生物質を投与後に緩和された。

2016 年 1 月 22 日に入手した追加情報：
併用薬にスクラルファート、モキシフロキサシン、及びフルコナゾールが含まれていた。

被験者はレボフロキサシン、メトロニダゾール及び塩化カリウムで治療された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腹痛と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	833
無作為化番号	5560
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0982093A
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス血管炎

22 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

2014 年 1 月 23 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

治験薬投与開始から 60 日後の 2014 年 3 月 24 日、グレード 3 又は重度の SLE 悪化が生じた。被験者は入院した。治験薬の投与は中断され、被験者は治験から離脱した。報告時、本事象は未回復。治験責任医師は、SLE 増悪が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は治験への参加が原因かもしれないと判断した。

治験責任医師の記述：有効性の欠如、治験から離脱。

2014 年 4 月 9 日に入手した追加情報：
因果関係は、「SLE 増悪」事象について「あり」に更新され、本治験への参加との関連は「なし」に変更されている。治療盲検化は解除されていない。

治験薬の詳細が更新された。

2014 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
被験者は、エスタゾラム、アルプラゾラム、トリアムシノロンアセトニドエコナゾールクリーム、及びヒルドイドで治療された。治験責任医師は、本事象は治験関連活動によって引き起こされたと報告した。SLE 悪化事象は 2014 年 4 月 1 日に回復した。

2014 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
併用薬に、カルシトリオール、グリチルリチン酸、及びランソプラゾールが含まれていた。

被験者は、プレドニゾン、エバスチン、及びアザチオプリンでも治療された。

2014 年 4 月 11 日に入手した追加情報：
被験者はコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムでも治療された。

2014 年 4 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 用語が血管炎の悪化に更新された。

2014 年 6 月 17 日に入手した追加情報：
事象用語が皮膚血管炎に更新された。治験薬の投与が中止された。

2014 年 9 月 28 日に入手した追加情報：
薬物の詳細が、以下の併用薬及び治療薬で更新された：
トリアムシノロンアセトニド、硝酸エコナゾール、メチルプレドニゾロン、ソルメドロール、アザチオプリン、エバスチン、プレドニゾン。

2014 年 10 月 22 日に更新された追加情報：
治験責任医師は、本事象は治験関連活動が原因ではないと報告した。

2014 年 12 月 15 日に入手した追加情報：
被験者は breviscapine でも治療された。

2015 年 2 月 16 日に入手した追加情報：
SAE 照合は、本事象が SLE 悪化：皮膚血管炎に更新されたと報告した。

照合後の更新：
本事象の基本語がループス血管炎に更新された。

2015 年 9 月 14 日に入手した追加情報：
診断検査結果：
2014 年 3 月 25 日：
アルブミン 41.3 g/L（正常低値：35、正常高値：55）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 20 U/L（正常低値：6、正常高値：37）
直接ビリルビン 10.19 mmol/L（正常低値：6、正常高値：22）
アルカリホスファターゼ 55 U/L（正常低値 36、正常高値：93）
カルシウム 2.1 mmol/L（正常低値：2.25、正常高値：2.25）
クロール 109.2 mmol/L（正常低値：96、正常高値：108）
総コレステロール 4.61 mmol/L（正常低値：3.1、正常高値：5.17）
血中尿素窒素 2.88 mmol/L（正常低値：2.86、正常高値：7.14）
C-反応性蛋白 0.1 IU/mL（正常低値：0、正常高値：8）

治験依頼者の見解：
ループス血管炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	841
無作為化番号	4598
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2014GSK006122
投与群	ベリムマブ、不明、10 mg/kg
重篤な有害事象	肝機能異常

44 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボ 10 mg/kg の投与を 2014 年 2 月 21 日から開始した。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 287 日後の 2014 年 12 月 5 日に、グレード 3 又は重度の肝機能低下が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれた。ベリムマブ又はプラセボの投与を中止した。肝機能低下の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、肝機能低下がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連検査：ALT は 3 日間にわたり 1,000 U/L 超に上昇した。診断検査結果：2014 年 12 月 5 日、アラニンアミノトランスフェラーゼ 1,185 u/L（正常下限：0、正常上限：40）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1,252 u/L（正常下限：0、正常上限：40）。

2014 年 12 月 16 日に入手した追加情報：
日付不明、GGT 1,139 u/L（0～48）。

2014 年 12 月 9 日、AST 84.0 u/L（13～35）、ALT 381 u/L（3～35）、S/L 0.22（0.91～2.25）、総蛋白 57.4 g（61.0～82.0）、グロブリン 19.9 g/L（25.0～35.0）、LDH 284.0 u/L（71～231）、HBDH 238 u/L（71～200）。アルブミン、A/G、クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ - MB、LDH-1 及び MGB は全て正常範囲内であった。2014 年 12 月 12 日、AST 34.0 u/L（13～35）、ALT 152 u/L（3～35）及び S/L 0.22（0.91～2.25）。BUN 及びクレアチニンは正常範囲内であった。

被験者に対する画像診断検査及び生検は実施されなかった。A 型、B 型、及び C 型肝炎に対する血清検査は行われなかった。被験者には、肝疾患（A 型、B 型、及び C 型肝炎、肝不全、肝硬変）、ジルベール病、その他の自己免疫疾患の既往歴はなかった。被験者には、発展途上国への最近の旅行歴はなかった。

追加情報：
実施医療機関 086534 からの被験者 000841 は、いくつかの検査を受け、被験者は ALT：152 u/L であったが体調に問題なし。治験責任医師は被験者が帰宅したときに ALT を検査す

る必要があると求め、結果を入手次第送付する；この ALT 増加は治験薬又は SLE 活動が原因である可能性があると判断したが、確信はなく、ALT が正常値になるまで被験者を観察し続けて理由を見つける。治験責任医師は、本事象は 2014 年 12 月 16 日に回復したと報告した。

2014 年 12 月 23 日に入手した追加情報：

併用薬にはメチルプレドニゾロンが含まれた。

被験者は、magnesium isoglycyrrhizinate（注射剤）、glutathione sodium、glycyrrhizic acid、及び glucurolactone による治療を受けた。

2015 年 4 月 9 日に入手した追加情報：

治験責任医師の文章：
被験者の ALT 値は 2014 年 12 月 6 日に上昇したと報告された。ALT 値の再検査を行い、2014 年 12 月 8 日に 559 U/L と同等であった。同日、被験者は入院し、肝機能を改善するための薬剤を服用した。肝障害は治験薬と関連している可能性があったため、2014 年 12 月 8 日に重度の有害事象が報告された。ALT 値は 152 U/L へと下降し、患者は 2014 年 12 月 15 日に退院した。

2015 年 7 月 14 日に入手した追加情報：
肝機能障害の SAE の回復日が 2015 年 1 月 6 日に更新された。

治験依頼者の見解：
肝機能異常は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	003026
無作為化番号	7514
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201201198
投与群	ベリムマブ注射液
重篤な有害事象	脳幹梗塞

44 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの静脈内投与を 2011 年 8 月 31 日から 2011 年 8 月 31 日まで受けた。2011 年 9 月 14 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 9 月 29 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 10 月 26 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 11 月 24 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2011 年 12 月 28 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2012 年 1 月 19 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2012 年 2 月 22 日、投与量が不明の投与量へと変更された。2012 年 3 月 14 日、投与量が不明の投与量へと変更された。

併発疾患には、SLE、抗リン脂質抗体症候群、及び高コレステロール血症が含まれていた。併用薬には、プレドニゾロン、タクロリムス、サルポグレラート塩酸塩、ベラプロストナトリウム、アセチルサリチル酸、ワルファリンカリウム、及びアトルバスタチンカルシウムが含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から 152 日後の 2012 年 1 月 30 日に、軽度ではない脳幹梗塞が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」、及び GSK 基準で「医学的に重要」が含まれた。被験者は、エダラボン、シチコリン、チアミン＋ピリドキシン＋ヒドロキソコバラミン、metoclopramide chorhydrate、及び炭酸水素ナトリウムによる治療を受けた。脳幹梗塞の転帰は、2012 年 3 月 21 日に回復（後遺症あり）であった。

治験責任医師は、脳幹梗塞がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2015 年 6 月 4 日に入手した追加情報：
関連のある併用薬／治療薬に関する情報が更新された。

2015 年 10 月 2 日に入手した追加情報：
関連のある併用薬／治療薬に関する情報が更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	003149
無作為化番号	07016
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201213865
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg　1 日 1 回
重篤な有害事象	白内障

47 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬 10 mg/kg/日の投与を 2011 年 12 月 29 日、2012 年 1 月 12 日、2012 年 1 月 26 日、2012 年 2 月 23 日、2012 年 3 月 22 日、2012 年 4 月 19 日、2012 年 5 月 17 日、2012 年 6 月 14 日、2012 年 7 月 12 日、2012 年 8 月 9 日、2012 年 9 月 13 日、及び 2012 年 10 月 11 日に受けた。

治験薬投与開始から 291 日後、直近投与から 4 日後の 2012 年 10 月 15 日に、白内障増悪が発現した。被験者は入院した。治験薬に対する処置は取られなかった。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、白内障増悪と治験薬投与とは関連なしと報告した。

2012 年 10 月 23 日に入手した追加情報：
被験者の白内障は治験薬とは関連しておらず、長期間使用しているコルチコステロイドのメチルプレドニゾロンと関連していた。被験者は 2012 年 10 月 15 日に右眼白内障手術を受け、2012 年 10 月 22 日に左眼白内障手術を受けた。本事象は 2012 年 10 月 23 日に回復したと報告された。

2012 年 11 月 18 日に入手した追加情報：
報告者が使用した事象名が「進行性ステロイド白内障」（ステロイド誘発性白内障）に変更された。本事象は 2012 年 10 月 23 日に回復した。

2013 年 1 月 17 日に入手した追加情報：

［関連のある医学的状態／リスク因子］
具体的な状態の名称：メチルプレドニゾロン～
発現日：2011 年 4 月 14 日～～～
継続しているか：はい

2013 年 1 月 18 日に入手した追加情報：
関連のある医学的状態／リスク因子が変更された。
具体的な状態の名称：メチルプレドニゾロン～白内障
発現日：2011 年 4 月 21 日から 1992 年 11 月 1 日まで

2013 年 11 月 7 日に入手した追加情報：
無作為化番号：07016

全体的な叙述コメント：右眼白内障手術のため 2012 年 10 月 15 日に入院し、2012 年 10 月 16 日に退院。左眼白内障手術のため 2012 年 10 月 22 日に入院、2012 年 10 月 23 日に退院。

医師を介して 2014 年 11 月 5 日に入手した追加情報：
47 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験（GSK1550188）に組み入れられた。被験者は SLE のため、ベリムマブ又はプラセボの（非経口）投与 1 日 1 回を 2011 年 12 月 29 日から開始した。2012 年 1 月 12 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 1 月 26 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 2 月 23 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 3 月 22 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 4 月 19 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 5 月 17 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 6 月 14 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 7 月 12 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 8 月 9 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 9 月 13 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。2012 年 10 月 11 日、投与量を不明の投与量 1 日 1 回へと変更した。

併用被疑薬には、SLE のためのメチルプレドニゾロン（経口薬、剤形不明）が含まれていた。

併発疾患には SLE が含まれていた。

ベリムマブ又はプラセボの初回投与から不明の期間経過後の 2012 年 10 月 15 日に、軽度ではないステロイド誘発性白内障が発現した。重篤性基準には「入院を要するもの」が含まれた（治験薬の投与中止後の有害事象の改善の有無は不明である）。ベリムマブ又はプラセボの再投与に伴うステロイド誘発性白内障の再発の有無は不明である。ステロイド誘発性白内障の転帰は、2012 年 10 月 23 日に回復であった。

治験責任医師は、ステロイド誘発性白内障がベリムマブ又はプラセボによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 12 月 29 日に入手した追加情報：
医学的状態、リスク因子、及び併用療法が更新された。

2015 年 3 月 5 日に入手した追加情報：
以前に報告された関連のある医学的状態、「ステロイド白内障」が「ステロイド誘発性白内障」に修正された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、白内障と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003163
無作為化番号	7516
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201201845
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	帯状疱疹

40 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2011 年 9 月 2 日、2011 年 9 月 16 日、2011 年 10 月 1 日、2011 年 10 月 28 日、2011 年 11 月 25 日、2011 年 12 月 24 日、及び 2012 年 1 月 20 日に受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 159 日後の 2012 年 2 月 8 日に、帯状疱疹が発現した。被験者は入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、帯状疱疹が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2012 年 2 月 13 日に入手した追加情報：

治験薬投与開始から 159 日後、最終投与から 19 日後の 2012 年 2 月 8 日に、グレード 2 又は中等度の帯状疱疹が発現した。被験者は 2012 年 2 月 10 日に入院した。被験者は、塩化カリウム、アシクロビル、リドカイン塩酸塩、ビダラビン、メコバラミン、及びプレガバリンによる治療を受けた。治験薬の投与を中断した。報告時点で本事象は未回復であった。

2012 年 2 月 24 日に入手した追加情報：
2012 年 2 月 24 日、本事象は回復した。

全体的な叙述コメント：2012 年 2 月 10 日来院。同日入院。2012 年 2 月 8 日　部位：右膝右股関節　退院：2012 年 2 月 14 日　仕事のスケジュールのため。関連性：あり　帯状疱疹感染が生じた。治験薬投与後。

2012 年 2 月 27 日に入手した追加情報：
SAE 用語：帯状疱疹感染（皮膚）。

2012 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
帯状疱疹感染（皮膚）に対する治療薬は、ビダラビン、メコバラミン、プレガバリン、potassium shloride、クロルヘキシジングルコン酸塩。

- 治験責任医師は、感染は皮膚、播種性、又は両方と考えているか？ -> 皮膚感染
- 治験責任医師は、特定の臓器系の関与を認識しているか -> いいえ

- 治験責任医師が罹患した具体的な皮節を正確に指摘できる場合は、ここで指摘してください：右 S2 領域
- 感染が皮膚症状に限られている場合、治験責任医師は：1 つの皮節に限局していると考える

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
帯状疱疹は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	003302
無作為化番号	7006
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201207598
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	挫傷

51 歳の男性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2011 年 9 月 12 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。併用薬にはレバミピドが含まれていた。

治験薬投与開始から 255 日後の 2012 年 5 月 24 日、グレード 3 又は重度の殿部の挫傷が発現した。2012 年 5 月 24 日、被験者はオートバイから落ちた時に右殿部に挫傷を負った。被験者は疼痛のため歩くことができなかったので入院した。2012 年 5 月 27 日、X 線検査を実施したところ、骨折は認められなかった。治療には、スリンダク 100 mg 1 日 3 回（経口、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 29 日）、レバミピド 100 mg 1 日 3 回（経口、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 29 日）、塩酸ペンタゾシン 15 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 31 日）、及びジアゼパム 10 mg 1 日 2 回（静注、2012 年 5 月 27 日～2012 年 5 月 31 日）が含まれた。治験薬の投与は継続した。2012 年 5 月 29 日、被験者はリハビリテーションを開始した。経過は良好で、退院した。本事象は 2012 年 6 月 2 日に回復した。治験責任医師は、殿部挫傷は治験薬投与とは関連しておらず、本事象はオートバイから落ちたことによって生じた偶発的事象によるものかもしれないと報告した。

2012 年 5 月 24 日
オートバイから落ちた時に右殿部に挫傷を負った。
2012 年 5 月 27 日
X 線検査で骨折なし。2012 年 5 月 27 日、右殿部の疼痛で歩くことができなかったため入院。
2012 年 5 月 29 日
リハビリテーションを開始した。
2012 年 6 月 2 日
経過良好であったため、退院。

2012 年 6 月 12 日に入手した追加情報：
レバミピドの薬剤の種類を（殿部の挫傷のための）治療薬から（胃炎予防のための）併用薬に修正された。

2012 年 6 月 22 日に入手した追加情報：

X 線検査日は 2012 年 5 月 27 日と確認された。

2012 年 7 月 18 日に入手した追加情報：
事象発現／回復までの期間は「不明」と報告された。

2012 年 11 月 6 日に入手した追加情報：
事象名が、殿部の挫傷に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、挫傷と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003303
無作為化番号	7521
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201116769
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	靭帯断裂

44 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬 10 mg/kg/日の投与を 2011 年 9 月 21 日、2011 年 10 月 5 日、2011 年 10 月 19 日、及び 2011 年 11 月 16 日に受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 73 日後、最終投与から 17 日後の 2011 年 12 月 3 日に、被験者は階段から落ちて膝靭帯損傷を負った。被験者は右膝の疼痛のため病院を受診した。2011 年 12 月 5 日に実施した X 線検査にて骨折は認められなかった。2011 年 12 月 9 日に実施した MRI にて、膝蓋靭帯断裂が認められた。患者は外科手術を受けるため 2011 年 12 月 13 日に入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、膝靭帯損傷は治験薬投与と関連なしと報告した。

2012 年 1 月 14 日に入手した追加情報：
併用薬にはロルノキシカムが含まれた。

本事象は転倒によって生じた偶発的事象と判断されるため、治験薬が本事象を引き起こした可能性は除外できる。

2012 年 2 月 7 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 2 月 7 日に回復した。治験薬の投与を中断し、2012 年 2 月に再開した。被験者は術後疼痛のため、ロルノキシカム 4 mg による治療を 2011 年 12 月 16 日から 2011 年 12 月 23 日まで受けた。

2012 年 4 月 19 日に入手した追加情報：

2011 年 12 月 14 日、外科手術のため治験薬（84 日目）の投与を中断した。2011 年 12 月 15 日、被験者は膝蓋腱の縫合を受けた。

2012 年 2 月 27 日、被験者は経過良好であったため退院した。本事象は転倒によって生じた偶発的事象と判断されるため、治験薬が本事象を引き起こした可能性は除外できる。

2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
2011 年 12 月 5 日の X 線検査の所見が「骨折」から「骨折なし」に修正された。

2012 年 7 月 11 日に入手した追加情報：
ロルノキシカムが併用薬として報告された。

2012 年 8 月 17 日に入手した追加情報：
退院日が 2012 年 2 月 7 日に修正された。ロルノキシカムの薬剤の種類を併用薬から治療薬に修正した。

治験薬投与を中止した場合、報告された事象は更に治験薬を投与した後に再発したか？：いいえ。

［治療薬］
術後疼痛緩和のため、ロルノキシカム 4 mg 1 日 3 回を 2011 年 12 月 16 日から 2011 年 12 月 23 日まで投与。

［全体的な叙述コメント］
2012 年 2 月 7 日（以前の報告では 2012 年 2 月 27 日）、患者は経過良好であったため退院した。

2012 年 10 月 26 日に入手した追加情報：
調整の一環として、事象名が靭帯断裂に更新された。

2014 年 4 月 17 日に入手した追加情報：
無作為化番号 07521 が確認された。
関連のある治療薬が追加された：
膝蓋靭帯断裂のため、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 50 mg 1 日 1 回海綿体内投与（2011 年 12 月 15 日～2011 年 12 月 15 日）。

2014 年 6 月 6 日に入手した追加情報：

［関連のある治療薬］投与経路が修正された：
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 50 mg 1 日 1 回静脈内投与（2011 年 12 月 15 日～2011 年 12 月 15 日）。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、靭帯断裂と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	003304
無作為化番号	7523
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201116310
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	痔出血

55 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の静脈内投与（1 日当たり）を、2011 年 9 月 28 日、2011 年 10 月 12 日、2011 年 10 月 26 日、及び 2011 年 11 月 22 日に受けた。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 63 日後の 2011 年 11 月 30 日に、胃腸出血が発現した。被験者は入院した。報告時点で本事象は未回復であった。治験責任医師は、胃腸出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2011 年 11 月 11 日　1:30
被験者は血性便を 3 回認めたため、病院を受診した。血圧 130/81 mmHg、心拍数 156 bpm、体温 36.7℃、ヘモグロビン 6.9 g/dL。医師は胃腸出血を疑い、濃厚赤血球 2E、カルバゾクロム 25 mgx2、トラネキサム酸注射 250 mgx2 を投与し、被験者は入院した。
2011 年 12 月 1 日
結腸内視鏡検査は正常であった。
2011 年 12 月 3 日
胃内視鏡検査は正常であった。
2011 年 12 月 5 日
患者は出血を再発していないため、ヘモグロビンは 8.8 g/dL であった。
2011 年 12 月 5 日　11:30
AM 11:00 に退院。

2011 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
病歴には内痔核が含まれた。

本事象は、胃腸出血から痔出血に変更された。被験者は、濃厚赤血球、カルバゾクロム、及びトラネキサム酸による治療を受けた。本事象は 2011 年 12 月 5 日に回復した。治験責任医師は、痔出血が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はなく、本事象は医学的状態の内痔核が原因であったかもしれないと報告した。

2011 年 12 月 5 日に入手した追加情報：
事象名が「痔出血」から「内痔核」に更新された。

2011 年 12 月 8 日に入手した追加情報：

治験責任医師の報告によると、被験者は血性便を 3 回認めたため、2011 年 11 月 11 日に病院を受診した。血圧 130/81 mmHg、心拍数 156 bpm、体温 36.7℃、ヘモグロビン 6.9 g/dL であった。医師は胃腸出血を疑い、被験者は入院した。2011 年 12 月 1 日の結腸内視鏡検査は正常、2011 年 12 月 3 日の胃内視鏡検査の結果も正常であった。2011 年 12 月 5 日、出血は再発せず、ヘモグロビン 8.8 g/dL であった。

2012 年 1 月 24 日に入手した追加情報：

2011 年 11 月 30 日、血小板数 10.8 x10^4/mcL（正常範囲 13-36.6）、赤血球数 2.26 x10^6/mcL（正常範囲：3.76～5）。2011 年 12 月 3 日、血小板数 5 x 10^4/mcL、赤血球数 2.95 x10^6/mcL。

2012 年 5 月 23 日に入手した追加情報：

事象名が痔出血に更新された。治験薬に対する処置は取られなかった。

2015 年 5 月 19 日に入手した追加情報：

SAE 調整により、事象名が痔出血に更新され記録された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：

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

被験者番号	003305
無作為化番号	7531
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	A201208172
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	大腸菌性尿路感染

40 歳の女性被験者は、北東アジアで実施される全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象に SLE の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する 52 週間の盲検試験に組み入れられた。被験者は治験薬の投与を 2012 年 1 月 25 日から開始した。

事象発現時の医学的状態には SLE が含まれていた。

治験薬投与開始から 136 日後の 2012 年 6 月 9 日に、グレード 2 又は中等度の尿路感染が発現した。2012 年 6 月 4 日から排尿困難があり、2012 年 6 月 9 日から発熱が生じた。2012 年 6 月 10 日、被験者は入院した。被験者は、静注セフォチアム塩酸塩 1 g 1 日 3 回（2012 年 6 月 10 日～）による治療を受けた。治験薬の投与は継続した。報告時点で本事象は未回復であった。報告時点で治験責任医師による因果関係は不明であった。治験責任医師は、本事象は治験参加と関連していると報告した。

2012 年 6 月 15 日に入手した追加情報：

2012 年 6 月 15 日、被験者は経過良好であり、本事象は回復していた。被験者は退院した。

尿路感染のため、静注セフォチアム塩酸塩 1 g 1 日 3 回を 2012 年 6 月 10 日から 2012 年 6 月 14 日まで投与した。

2012 年 6 月 18 日に入手した追加情報：
治験薬に対して取られた処置が「投与の変更なし」から「投与中断」に更新された。

2012 年 6 月 22 日に入手した追加情報：
本事象は 2012 年 6 月 15 日の 10:00 に回復した。

2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
日付不明、治験薬の投与を中止した。関連のある診断検査結果が報告された：2012 年 6 月 9 日、11 日、及び 14 日の C-反応性蛋白は、3.81、4.03、及び 0.44 mg（正常範囲 0～0.3）という値を示した。本事象は治験参加に関連した活動によって引き起こされたものではないと報告された。治験責任医師は、尿路感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

治療薬の投与情報が以下の通り修正された：

［関連のある治療薬］
尿路感染治療のため、セフォチアム塩酸塩を、2012 年 6 月 10 日に 1.25 g 1 日 4 回静注、2012 年 6 月 11 日に 1 g QTID 静注、及び、2012 年 6 月 12 日から 2012 年 6 月 14 日まで 1 g 1 日 3 回

2012 年 7 月 2 日に入手した追加情報：
被験者は、2012 年 6 月 10 日から 6 月 14 日までセフォチアムによる治療を受け、経過良好と報告された。2012 年 6 月 15 日、被験者は退院した。
被験者は今回の入院の前に治験薬及び免疫抑制剤の投与を受けていたため、尿路感染は SLE 及びステロイドと関連していると判断された。

クエリーを介して 2012 年 6 月 28 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、事象発現前の治験薬の最終投与日は 2012 年 5 月 16 日と確認した。

2012 年 7 月 25 日に入手した追加情報：
プレドニゾロン及びタクロリムスが SAE の原因として報告された。

2012 年 8 月 17 日に再び入手した追加情報：
報告された事象は、治験薬の更なる投与後に再発しなかったことが確認された。プレドニゾロン及びタクロリムス（両剤とも SAE の原因として報告された）に対して取られた処置は「継続」に修正された。

［全体的な叙述コメント］
本事象は、SLE、ステロイド、免疫抑制剤、及び治験薬と多分関連ありと判断された。被験者は入院前にこれらの薬剤による治療を受けていたためである。

2012 年 9 月 3 日に入手した追加情報：
2012 年 6 月 9 日、腹部エコーにて、腎盂腎炎の可能性が示された。以前の感染の既往はなかった。最終注入は 2012 年 5 月 16 日の 16:35～17:50。

血液培養結果を含む、培養結果（コアグラーゼ陽性又は陰性ブドウ球菌）：注入部位とその他のアクセス部位との相関関係調査は行われなかった。

臨床検査結果：
2012 年 1 月 25 日：
C-反応性蛋白 0.06 mg/dL（0～0.3）、eGFR 111.8 mL/min（正常結果 50）、WBC 6.0 x10E3/uL（3.5～9.1）、RBC 3.3 x10E3/uL（3.76～5.00）

2012 年 6 月 9 日：

C-反応性蛋白 3.81 mg/dL（0～0.3）、eGFR 139.3 mL/min（正常結果 50）、WBC 8.7 x10E3/uL（3.5～9.1）、RBC 2.83 x10E3/uL（3.76～5.00）

2012 年 9 月 12 日に入手した追加情報：
被験者はアモキシシリンの予防的投与を受けていた。尿中大腸菌の培養及び感受性検査を完了し、セフォチアムの投与を開始した。

2014 年 4 月 15 日に入手した追加情報。無作為化番号 07531 が確認された。事象名が「大腸菌性尿路感染」に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報」
治験終了による盲検解除。

治験依頼者の見解：
大腸菌性尿路感染は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	1066
無作為化番号	05145
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0976790A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	肺炎

46 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的としてベリムマブ（Benlysta）とプラセボを比較する北東アジアの 52 週試験に組み入れられた。

2014 年 1 月 14 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

本事象発現時の病状は高血圧であった。

治験薬投与開始から 56 日後の 2014 年 3 月 11 日に、グレード 2 または中等度の肺感染が発現した。被験者は入院した。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、肺感染が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2014 年 5 月 26 日に入手した追加事象：
事象用語が市中肺炎に更新され、2014 年 3 月 11 日から 3 月 16 日まで、ピペラシリンとスルバクタムで治療された。治験薬の投与は中断された。本事象は 2014 年 3 月 17 日に回復した。

2014 年 5 月 27 日に入手した追加情報：
治験薬に対してとられた処置が、変更なしに更新された。臨床検査が実施された。CT スキャンは肺感染を示し、心臓影が大きくなり、胸腔の両側で少量の胸水が認められた。2014 年 3 月 17 日被験者は退院し、診断は市中肺炎であった。治験責任医師は、市中肺炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2014 年 7 月 17 日に入手した追加情報：
ピペラシリンとスルバクタムが静脈内経路で投与された。

2014 年 7 月 21 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与が、SAE 発現前の 2014 年 3 月 10 日であったことが報告された。

2014 年 8 月 30 日に入手した追加情報：
ピペラシリンとスルバクタムは 1 日 2 回投与された。

2015 年 5 月 7 日に入手した追加情報：
肺 CT は肺感染を示し、肺に少量の液体が充満していた。

2015 年 5 月 13 日に入手した追加情報：
市中肺炎の発現日が 2014 年 3 月 4 日に更新された。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除

治験依頼者の見解：
肺炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	1066
無作為化番号	5145
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	CN2015GSK009738
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	ループス肺臓炎、心筋症、ループス腎炎

47 歳の女性被験者は、全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者の治療においてベリムマブ（Benlysta）又はプラセボを投与する GSK1550188 A 52 週試験と題する北東アジアの盲検試験に組み入れられた。2014 年 1 月 14 日、SLE の治療に治験薬の投与が開始された。

治験薬投与開始から 349 日後の 2014 年 12 月 29 日に、中等度（グレード 2）のループス肺臓炎が発現した。重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。付加的な事象は、2014 年 12 月 29 日の中等度（グレード 2）のエリテマトーデス、重篤性基準は、「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」、及び 2014 年 12 月 29 日の中等度（グレード 2）の心筋症、重篤性基準は「入院を要するもの」であった。ループス肺臓炎の転帰は軽快であった。付加的な事象のエリテマトーデスの転帰は軽快、心筋症の転帰は軽快であった。

治験責任医師は、ループス肺臓炎、エリテマトーデス、及び心筋症が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

追加情報：
SAE 用語はエリテマトーデス心筋症。
関連診断検査結は記載なし：不明
更なる投与後の再発：該当なし
全般的なナラティブコメント：治験責任医師は 2015 年 1 月 23 日に、被験者はループス肺炎とエリテマトーデス心筋症で入院し、入院日は 2014 年 12 月 29 日で、退院日は 2015 年 1 月 10 日であると伝えた。特異的な薬物及び特異的な治療については不明。

2015 年 4 月 27 日に入手した追加情報：
治験薬の最終投与は 2014 年 10 月 23 日であった。

治験薬投与開始から 349 日後の 2014 年 12 月 29 日に、中等度（グレード 2）のループス腎炎が発現した。重篤性基準は「入院を要するもの」及び GSK 基準で「医学的に重要」であった。ループス腎炎の転帰は軽快であった。

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

SAE 用語エリテマトーデス心筋症がループス心筋症に更新された。

追加情報：
治験責任医師は患者及びその家族と繰り返し連絡をとろうとした。連絡を取ることができなかったため、治験責任医師は更なる情報を得ることができなかった。

患者が追跡不能となった。被験者は連続 3 回の来院と未使用の IP を有しており、治験要件に従って治験から脱落となった。

2015 年 5 月 7 日に入手した追加情報：
ループス腎炎の事象重症度が重度に変えられた。

2015 年 5 月 8 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ループス肺臓炎、心筋症、及びループス腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

2015 年 6 月 24 日に入手した追加情報：
治験責任医師は、ループス肺臓炎、心筋症、及びループス腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：
治験終了による盲検解除

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ループス肺臓炎、心筋症、及びループス腎炎と本剤との関連性は否定できると考える。

被験者番号	2570
無作為化番号	06760
治験実施計画書番号	113750
安全性データベース管理番号	B0885077A
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	細菌性腎盂腎炎

29 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした盲検試験に組み入れられた。2012 年 9 月 24 日から治験薬の静脈内投与が開始された。

併用薬にタクロリムスとプレドニゾロンが含まれていた。病歴には細菌尿路感染が含まれていた。

治験薬投与開始から 193 日後及び直近投与から 25 日後の 2013 年 4 月 5 日に、グレード 3 又は重度の細菌性腎盂腎炎が発現した。被験者は入院した。報告時、本事象は未回復であった。2013 年 4 月 10 日までに、発熱及び右腹部疼痛の症状は軽減されつつあった。被験者はシプロフロキサシンとセフトリアキソンで治療された。治験責任医師は、細菌性腎盂腎炎が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

診断：感染部位：上部尿路、腎臓。病原菌：尿培養：WBC は少数（1～5）、EP は稀（,1）、桿菌は多数（> 10）。血液培養：増殖なし。2013 年 4 月 8 日：血液学的検査：WBC > 14.8×10^3/μL。CRP 4.49（正常範囲：0～0.5 mg/dL）。2013 年 4 月 8 日の X 線検査：両腎の多発性石灰化病変。2013 年 4 月 5 日：腎臓の CT：右近位の尿管結石と L3VB レベルの軽度の水腎症。根底にある両腎の髄質性腎石灰化症。
尿検査：2013 年 4 月 8 日：アルブミン 2+、WBC 3+、RBC 30～49、WBC > 100。

2013 年 4 月 10 日に入手した追加情報：
病歴には体外衝撃波結石破砕術も含まれていた。併存症に腎結石が含まれていた。

被験者は本事象の治療にシプロフロキサシン、セフォタキシム、及びセフトリアキソンを投与された。

治験責任医師の記述：
2012 年 12 月 17 日、KUB 検査で複数の腎結石が認められた。
2013 年 3 月 11 日、被験者は、細菌尿路感染と診断され、膿尿及び血尿を伴っていた。シプロフロキサシンを 5 日間経口投与した後、被験者は改善した。
2013 年 4 月 1 日、右側腹部痛が生じた。
2013 年 4 月 5 日、右尿管結石と診断された。
被験者は体外衝撃波結石破砕術を受け、その後夕方に熱が出た。

2013 年 4 月 9 日、被験者は ER を受診、APN と診断された。発熱、右側腹部痛、及び膿尿があった。
セフトリアキソンの静脈内投与後、発熱及び症状が改善した。
UTI 及び APN の発現は IP と多分関連している。

診断：
2013 年 4 月 3 日の腎臓、尿管、膀胱 X 線検査：両腎に多発性の石灰化病変。
右近位尿管に尿路結石の疑い。

CT 尿路造影（3P）＋3D（造影剤）：灌流の減少と RKLP の腎周囲の脂肪のより。
APN の悪化、可能性が高い。
膀胱に新たに発現した石、おそらく流れた石。
根底にある髄質性腎石灰化症、BK、膀胱に新たに発現した石、おそらく移動した石。
根底にある髄質性腎石灰化症、BK
−臨床相関が必要
BK に水腎症なし。
両尿管の拡張なし。
［結論］：予備診断と一致
右の水腎症の消失、尿管結石が膀胱に移動。
右腎臓の多巣性の灌流低下小領域。-d/t 閉塞症又は重感染。

尿培養：微生物は分離されなかった。

2013 年 4 月 19 日に入手した追加情報：
治験薬の投与は、腎盂腎炎のために中断された。被験者は抗生物質を投与されていたため、2013 年 4 月 10 日に予定されていた治験薬の投与を受けなかった。

2013 年 4 月 10 日に発熱と症状が改善した。2013 年 4 月 11 日に被験者は退院した。退院後、被験者は経口抗生物質（セフィキシム）を 12 日間使用していた。2013 年 4 月 15 日、被験者は外来を受診し、急性細菌性腎盂腎炎は改善していた。

2013 年 4 月 22 日に入手した追加情報：
2013 年 4 月 5 日の腎 CT（造影剤なし）：右近位尿管結石と L3VB レベルの軽度の水腎症、根底にある髄質性腎石灰化症、BK−臨床相関が必要。腹水収集なし。
2013 年 4 月 8 日の KUB X 線写真：両腎の多発性石灰化病変。右中腹部の放射線不透過性病変は消失。
治験責任医師は、更なる診断は入手されなかったと報告した。細菌性腎盂腎炎の事象は 2013 年 4 月 19 日に回復した。

2016 年 2 月 26 日に入手した追加情報：

治験終了による盲検解除

治験依頼者の見解：
　細菌性腎盂腎炎は投与後に発現している事象であり、時間的経過から本剤との関連性は否定できないと考える。

被験者番号	003103
無作為化番号	7754
治験実施計画書番号	114333
安全性データベース管理番号	A201216639
投与群	ベリムマブ注射液 10 mg/kg
重篤な有害事象	胃腸炎

37 歳の男性被験者は、北東アジアの BEL113750 第 III 相試験を完了した全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象としたベリムマブの非盲検多施設継続試験に組み入れられた。BEL113750 に登録中に、被験者は 2011 年 12 月 15 日から 2012 年 11 月 20 日まで盲検化された治験治療を受けた。

被験者は 2012 年 12 月 13 日から 4 週毎にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内に注入された。

本事象発現時の病状は SLE であった。

2012 年 12 月 13 日、ベリムマブの投与開始と同じ日に、グレード 3 又は重度の急性胃腸炎が発現した。被験者は入院した。ベリムマブの投与は継続された。報告時、本事象は未回復であった。治験責任医師は、急性胃腸炎はベリムマブの投与と関連なしと報告した。

2012 年 12 月 17 日に入手した追加情報：
2012 年 12 月 13 日に、被験者は非盲検の治験薬の初回投与を受けた。注入から 3 時間後に問題はなかった。午後 8 時以降に、悪寒、腹痛、嘔吐、軟便が生じ始めた。被験者は入院した。

2012 年 12 月 14 日、腹部 CT スキャンは腸浮腫を示した。ノロウイルス検査が依頼された。
2012 年 12 月 17 日、ノロウイルス検査は陰性であった。
2012 年 12 月 13 日、被験者は夕食にしめサバを食べていたため、本事象は食中毒が原因であった。
本事象は、治験薬や臨床試験への参加と関連していなかった。

2012 年 12 月 18 日、重篤感染症追跡調査質問表に対する回答を治験責任医師から入手した。
本事象の転帰は軽快に更新された。本事象発現時及びベースラインの臨床検査値が提供された。

［臨床検査結果の追加］
2012 年 12 月 17 日　ESR 値（mm/hr）：2/30-min、7/1-hr、15/2-hr
サンプルについてのコメント：脂肪血症+ −、溶血+ −、黄疸指数 1+

［治療薬］

ブスコパン注射 20 mg 1 日 1 回、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日に注射
ロピオン 50 mg 1 日 1 回、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日に注射
維持液（グルアセト 35 注）500 mL BID、急性胃炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に注射
点滴静注用セフメタゾールナトリウム 1 g BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に注射
酢酸リンゲル液 500 mL BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に注射
複合ビタミン B 剤注 2 mL QD、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 16 日に注射
プレドニゾロン 9 mg QD、SLE に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 16 日に注射
entomol 1 g BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 14 日～2012 年 12 月 17 日に経口投与
ベルベリン塩化物水和物／ゲンノショウコエキス配合錠 1 錠 BID、急性胃腸炎に対して 2012 年 12 月 17 日に経口投与

2012 年 12 月 20 日に入手した追加情報：
本事象の発現日は 2012 年 12 月 13 日で、回復日は 2012 年 12 月 19 日であった。

2013 年 1 月 11 日に入手した追加情報：
［治療薬］投与頻度が更新された。
維持液（グルアセト 35 注）：BID から Q3D
セフメタゾール：BID から Q3D
酢酸リンゲル液注射：BID から Q3D
複合ビタミン B 剤注：QD から PRN
プレドニゾロン：QD から PRN
entomol：BID から PRN
ベルベリン塩化物水和物／ゲンノショウコエキス配合錠：BID から 1D

［関連病状リスク因子］
食中毒（しめサバ）2012 年 12 月 13 日～2012 年 12 月 19 日

2013 年 1 月 16 日に入手した追加情報：

［治療薬］頻度及び経路が更新された。
セフメタゾール：Q3D から 2D
酢酸リンゲル液注：Q3D から 2D
複合ビタミン B 剤注：PRN から 2D
プレドニゾロン：PRN から 1D、経路：注射から静脈内投与
entomol：PRN から 2D

2013 年 4 月 5 日に入手した追加情報：

［治療薬］頻度が以下のとおり更新された
維持液（グルアセト 35 注）：Q3D から 4D

2013 年 4 月 8 日に入手した追加情報：

［治療薬］経路が以下のとおり更新された
ブスコパン注射：筋肉内投与（以前は注射として報告された）
ロピオン：静脈内投与（以前は注射として報告された）

2013 年 4 月 25 日に入手した追加情報：
［治療薬］経路が以下のとおり更新された
維持液（グルアセト 35 注）：静脈内（以前は注射として報告された）
点滴静注用セフメタゾールナトリウム：静脈内投与（以前は注射として報告された）
酢酸リンゲル液：静脈内投与（以前は注射として報告された）

2013 年 4 月 26 日に入手した追加情報：
［治療薬］：情報が以下のとおり更新された
薬物名「点滴静注用セフメタゾールナトリウム」が「点滴静注用セフメタゾールナトリウム（リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン）」に修正された。
複合ビタミン B 剤注：経路が注射から静脈内投与に修正された
プレドニゾロン：投与中止日が 2012 年 12 月 17 日（以前は 2012 年 12 月 16 日と報告）に修正された
entomol：投与開始日が 2012 年 12 月 17 日（以前は 2012 年 12 月 14 日と報告）に修正された

2013 年 4 月 27 日に入手した追加情報：

［治療薬］情報が以下のとおり更新された
薬物名の「ブスコパン注」が「ブチルスコポラミン臭化物」に置きかけられた。
薬物名の「ロピオン」が「フルルビプロフェンアキセチル」に置き換えられた。
薬物名の「点滴静注用セフメタゾールナトリウム」が「セフメタゾールナトリウム（リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン）」に置き換えられた。
複合ビタミン B 剤の用量が 2 mL 2D（1 日 2 回）から 1 バイアル 2D に修正された。

2013 年 5 月 1 日に入手した追加情報
しめサバが急性胃腸炎事象の関連リスク因子として報告された。

関連病状／リスク因子に 2012 年 12 月 13 日から 2012 年 12 月 19 日のしめサバが含まれていた。

治療薬の点滴静注用セフメタゾールナトリウムがセフメタゾールに置き換えられた。
被験者は急性胃腸炎に対して、2012 年 12 月 14 日から 2012 年 12 月 14 日まで維持液（グルアセト 35 注）500mL/日の静脈内投与、2012 年 12 月 15 日に 500 mL 1 日 2 回の静脈内投与、2012 年 12 月 16 日から 2012 年 12 月 17 日まで 500 mL/日の静脈内投与で治療された。

2013 年 6 月 10 日と 11 日に入手した追加情報：

関連病状／リスク因子が以下のとおり修正された

2012 年 12 月 13 日から 2012 年 12 月 19 日までの食中毒（以前に報告されたしめサバが修正された）

2013 年 10 月 21 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 12 月 13 日から 2012 年 12 月 14 日に修正された。

2014 年 5 月 19 日に入手した追加情報：
事象発現日が 2012 年 12 月 13 日に修正された。

200339試験

200339 試験

1. 治験の標題

An Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector that Administers Belimumab Subcutaneously in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

2. 報告書番号

2014N216921_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（米国 27 施設）

4. 公表文献

総括報告書作成時点においてなし

5. 治験期間

2014 年 5 月 20 日～2015 年 4 月 13 日

6. 開発のフェーズ

第 IIb 相

7. 目的

本試験の主要目的は、オートインジェクターが全身性エリテマトーデス（SLE）患者のベリムマブ自己注射に適しているか否かを評価することであった。副次目的は、オートインジェクターが実施医療機関内及び外での使用に適しているか否かを評価することであった。その他の目的は以下であった。

- オートインジェクターの操作や動作が原因の注射失敗の評価
- オートインジェクターによりベリムマブを投与したときの安全性及び忍容性の評価
- 静脈内投与から皮下投与に切り替えたときのベリムマブのトラフ濃度変化の評価

8. 治験方法

本試験は、SLE の被験者を対象にオートインジェクターによりベリムマブ（200 mg）を皮下投与する非盲検、単群、反復投与試験であり、オートインジェクターが SLE 患者の自己注射に適しているかを評価することを目的とした。また、静脈内投与から皮下投与に切り替えたときのベリムマブのトラフ濃度の変化を評価した。

スクリーニング後、適格性を満たした被験者は、オートインジェクターによりベリムマブを週 1 回、8 週間、大腿部又は腹部の皮下に自己注射した。8 回のうち 4 回（1、2、4 及び 8

週来院時）は実施医療機関における観察下で投与し、他の 4 回（3、5、6 及び 7 週時）は実施医療機関外における非観察下で投与した。スクリーニング時及び Day 0 の自己注射前に、治験実施医療機関のスタッフがオートインジェクターによるベリムマブ自己注射のトレーニングを被験者に対して行った。被験者はオートインジェクターの操作と動作性能に加えて、投与が成功したかどうかを各投与後に患者日誌に記入した。実施医療機関で投与した場合は、治験責任医師が観察し症例報告書に記録した。また、実施医療機関外で投与した場合は、医療機関のスタッフが患者日誌を確認し症例報告書に記入した。自己注射は以下の 3 基準を満たした場合、成功とみなした。

- 正しい注射部位（腹部又は大腿部）への投与
- 注射部位におけるオートインジェクターの正常な動作（金色のニードルガードが注射部位にぴったりと完全に押し当てられ、注射が開始される）
- 全量が完全に投与されるまでオートインジェクターが注射部位に固定されている（紫のインジケータが表示窓の最下部で静止するまで）

失敗と記録されたすべての投与に対し、失敗の根本原因の調査並びにオートインジェクターの操作性及び信頼性の全般的評価を可能とするために、発生したエラーについても記録した。

8 回の皮下投与完了後、被験者はベリムマブの静脈内投与を再開又は開始することを可能とした。ベリムマブの初回静脈内投与の時期は、最終皮下投与後 2～3 週間とした。8 回の投与を完了し、ベリムマブの静脈内投与を再開又は開始する被験者は、10 週以降 12 週時より前の試験終了時に来院した。12 週時より前にベリムマブの静脈内投与を再開又は開始しなかった被験者は、12 週時に試験終了とした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の主な選択基準は、以下に該当する場合とした。

- 米国リウマチ学会（ACR）の基準に基づき SLE 患者と臨床診断された 18 歳以上の男女
- スクリーニング時又はこれまでに、抗核抗体（ANA）又は抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 ds-DNA 抗体）の陽性が確認されている。
- ベリムマブ静脈内投与（28 日間隔）による SLE 治療を 3 サイクル以上受けているか、又は BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115）の非盲検期を完了した被験者であることとした。ベリムマブ静脈内投与を受けた被験者の場合、Day 0（本試験における治験薬の初回投与日）は、ベリムマブ静脈内投与の最終日から約 2 週間後と規定したが、最終静脈内投与後 1 週間から 4 週間までは可とした。

本試験の主な除外基準は、以下に該当する場合とした。

- SLE の症状が安定していない患者
- Day 0 より前 30 日以内に生ワクチンを使用した患者、試験期間中又は治験薬の最終投与 120 日以内に生ワクチン投与予定のある患者
- Day 0 より前 60 日以内に治験薬として非生物学的製剤を使用した患者

- Day 0 より前 60 日以内に治療介入が必要な重度の疾患活動性を有する中枢神経ループスを有する患者

10. 治療及び投与

ベリムマブオートインジェクターは 1 回投与分の薬液（注射液 1 mL にベリムマブ 200 mg を含有）を充填した使い捨ての針付プレフィルドシリンジと自動注入システムを組み合わせた注入器であり、GlaxoSmithKline 社から提供した。

治療用のベリムマブオートインジェクターのバッチ番号及びロット番号は各々C663534 及び 142380686 であった。本試験では、トレーニングで使用する練習用オートインジェクターも提供した。練習用オートインジェクターのバッチ番号及びロット番号は各々C663534 及び 142383367 であった。練習用オートインジェクターは治療用としては使用されず、実演及びトレーニング目的のみに使用した。

被験者はオートインジェクターにより週 1 回、8 週間、ベリムマブ 200 mg を大腿部又は腹部に皮下投与した。

8 回のうち 4 回は実施医療機関における観察下で投与し、他の 4 回は実施医療機関外において非観察下で投与した。

11. 評価基準

有効性

オートインジェクターの適切性

主要有効性評価項目：

- 実施医療機関内における観察下で 1 及び 2 週時の自己注射が成功した被験者の割合

副次有効性評価項目：

- 4 及び 8 週時に実施医療機関内における観察下で自己注射が成功した被験者の割合
- 3、5、6 及び 7 週時に実施医療機関外における非観察下で自己注射の成功を報告した被験者の割合

他の有効性評価項目は、誤操作又はオートインジェクターの動作のいずれかに関連して失敗した注射ごとの根本原因の分析及び評価であった。

オートインジェクターの操作性と信頼性

被験者はオートインジェクターの操作と動作性能に加えて、投与が成功したかどうかを各投与後に患者日誌に記入した。実施医療機関内における投与については、治験責任医師が観察し記録した。すべての投与は、治験責任医師による観察及び／又は患者日誌に基づいて、成功かどうかを治験責任医師が評価した。以下に示す 3 基準を満たした場合、自己注射成功とみなした。

- 正しい注射部位（腹部又は大腿部）への投与
- 注射部位におけるオートインジェクターの正しい動作（金色のニードルガードが注射部位にぴったりと完全に押し当てられ、注射が開始される）

- 全量が完全に投与されるまでオートインジェクターが注射部位に固定されている（紫のインジケータが表示窓の最下部で静止するまで）

注射の失敗（誤操作、オートインジェクターの不具合）について、機器開発グループ（device development group）がオートインジェクターの使用を評価した。更に、機器開発グループが投与成功を含むすべての使用後のオートインジェクターについて、全般的な性能及び構造安定性を評価した。

薬物動態

薬物動態の評価項目は、Day 0、2 週、4 週、8 週時のベリムマブ投与前における血清中ベリムマブ濃度であった。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、オートインジェクターの不具合、臨床検査値、免疫原性、バイタルサイン、注射部位疼痛であった。

12. 統計手法

すべての解析は記述的に行った。

目標被験者数の設定及び症例数の設定根拠

本試験は統計学的に算出した目標症例数の設定は行っていない。スクリーニング時の脱落率を 15%と仮定すると、約 100 例に治験薬を投与するためには約 120 例をスクリーニングする必要があった。

中間解析

中間解析は計画されなかった。

各解析対象集団とその定義

スクリーニング集団は、本試験のスクリーニング検査を受けた全被験者と定義し、試験に組み入れられたかどうかは問わなかった。

組入れ集団は、試験に組み入れられた全被験者と定義した。

Intention-to-treat（ITT）集団は、本試験に組み入れられ 1 回以上ベリムマブ投与を受けた全被験者と定義し、オートインジェクターの適切性及びオートインジェクターによるベリムマブ投与の安全性及び忍容性の解析に用いられた。

PK 集団は、ITT 集団のうち 1 回以上 PK 検体が採取され分析された被験者と定義し、薬物動態（PK）の解析に用いられた。

有効性の解析方法

オートインジェクターの適切性の評価：主要評価項目及び副次評価項目について、各投与週時（主要評価項目は 1 及び 2 週時、副次評価項目は 4 及び 8 週時及び 3、5、6 及び 7 週時）に自己注射が成功した被験者の例数及び割合を報告した。

オートインジェクターの操作性と信頼性の評価：各投与失敗（誤操作、オートインジェクターの不具合）について、オートインジェクター使用の評価を行った。

本試験に使用したすべてのオートインジェクターは、投与の成否に関わらず機器開発グループが全般的な性能及び構造安定性を評価した。操作性及び信頼性の評価の結果は、記録し要約した。オートインジェクターの不具合や誤操作については、機器開発グループが考えられる根本原因と適切な補正動作を特定し要約した。

安全性の解析方法

本試験の安全性は、有害事象、臨床検査値のベースラインからの変化、バイタルサイン、疼痛及び免疫原性について評価した。治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象について、ICH 国際医薬用語（MedDRA）version 17.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングし集計した。有害事象及び臨床検査値の重症度は、Adverse Event and Laboratory Value Severity Grade Tables[1]に従って治験責任医師が軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の 4 段階（Grade 1～4）で評価した。治験薬との因果関係は、治験責任医師が評価し、治験薬の投与により事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はあるか否かにより 2 段階（はい、いいえ）で判断し、「はい」を治験薬との因果関係がある有害事象として集計した。注目すべき有害事象として、悪性新生物、注射後全身性反応及び過敏症、感染症及びうつ病及び自殺／自傷を評価した。

注射部位の疼痛は、0～100 mm の視覚的評価スケール（0 mm は痛みなし、100 mm は最高の痛み）を用いて被験者が評価した。各投与週時（1～8 週）の各時点［注射直後、注射 1 時間後、注射 24 時間後（±4 時間）］における視覚的評価スケールスコアの要約統計量を示した。また、被験者による疼痛のタイプ、程度（予想以上の痛み、予想以下の痛み、予想通りの痛み）及び疼痛が許容可能かどうかの評価を要約した。

薬物動態

ベリムマブのトラフ濃度は記述的に要約し、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。本試験では、合計 95 例の被験者が米国の医療機関 27 施設で組み入れられた。そのうち 91 例（96%）が本試験を完了し、4 例（4%）が本試験を中止した。試験中止理由は、4 例中 3 例が「有害事象」であった。

---

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

表 1　被験者の内訳（ITT 集団）

	合計 N=95 n (%)
完了	91 (96)
試験中止	4 (4)
中止の理由	
有害事象	3 (3)
追跡不能	1 (1)

Data Source: 200339 CSR Table 1.4

13.2. 解析対象集団

解析対象集団の各被験者数を表 2 に示す。本試験には合計 95 例が組み入れられ、1 回以上ベリムマブ投与を受けた 95 例が ITT 集団及び PK 集団に含まれた。

表 2　解析対象集団

解析対象集団名	被験者数
スクリーニング集団	119
組入れ集団	95
ITT 集団 [1]	95
PK 集団 [2]	95

Data Source: 200339 CSR Table 1.2

1. 本試験に組み入れられ、1 回以上ベリムマブ投与を受けた全被験者
2. 1 回以上 PK 検体が採取され分析された ITT 集団の全被験者

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 3 に示す。

被験者の大半は女性（88/95 例、93%）であった。全被験者の年齢の平均値（SD）は 44.8（12.50）歳であり、年齢の範囲は 24～74 歳であった。被験者の大半は白人（73%）であり、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 24%、アジア人が 3%であった。合計 84 例（88%）が非ヒスパニック／ラテン民族であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 31.4 kg/m^2（8.68）であり、体重の最小値は 47.5 kg、最大値は 175.9 kg であった。

表 3　人口統計学的及びベースラインの特性（ITT 集団）

	200 mg オートインジェクター群 N=95
年齢（歳）、平均値（SD）	44.8 (12.50)
年齢（歳）, n (%)	
45 歳以下	55 (58)
45 歳超 65 歳未満	33 (35)
65 歳以上	7 (7)
65 歳以上 75 歳未満	7 (7)
性別, n (%)	
女性	88 (93)
男性	7 (7)
身長（cm）、平均値（SD）	165.2 (8.06)
体重（kg）、平均値（SD）	85.9 (24.70)
BMI（kg/m^2）、平均値（SD）	31.4 (8.68)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	11 (12)
非ヒスパニック／ラテン民族	84 (88)
人種, n (%)	
黒人－アフリカ系アメリカ人	23 (24)
アジア人－東アジア人	3 (3)
白人－アラビア人／北アフリカ人	1 (1)
白人－白人／白色人種／ヨーロッパ人	68 (72)

Data Source: 200339 CSR Table 1.7, Table 1.9

13.4. 前治療及び併用療法

被験者は、ベリムマブ静脈内投与以外の SLE 治療薬を継続することが可能であった。投与されていた SLE 治療薬は、ステロイド、免疫抑制剤、免疫調節剤、抗マラリア剤であった。

試験前及び試験後のベリムマブへの曝露状況を表 4 に示す。93 例（98%）は本試験に組み入れられる前にベリムマブ静脈内投与を受けており、2 例（2%）はベリムマブ皮下投与を受けていた。90 例（95%）の被験者は、本試験終了後にベリムマブ静脈内投与を再開又は開始した。

表 4　試験前及び試験後のベリムマブへの曝露状況（ITT 集団）

	200 mg オートインジェクター群 N=95 n (%)
試験前のベリムマブ投与経路	
静脈内投与	93 (98)
皮下投与	2 (2)
試験後のベリムマブ静脈内投与再開／開始	
再開／開始	90 (95)
再開／開始せず	5 (5)

Data Source: 200339 CSR Table 1.12

13.5. 治療の遵守状況

被験者の大部分（98.2%）は、本試験中投薬を遵守した（表 5）。

表 5　　8 週時までの投薬遵守率（ITT 集団）

	200 mg オートインジェクター群 N=95
投薬遵守率 [1]	
平均値（SD）	98.2 (5.15)
中央値	100.0
最小値, 最大値	75, 100

Data Source: 200339 CSR Table 1.15
1.　遵守率＝100×（規定の投与回数 – 投与しなかった回数）÷規定の投与回数

14. 有効性の結果

14.1. オートインジェクターの適切性

主要評価項目

自己注射に成功した割合を表 6 に示す。1 及び 2 週時に実施医療機関内における観察下でオートインジェクターによるベリムマブ 200 mg 皮下投与が成功した被験者の割合は高かった（89/90 例、99%）。これには 1 週時に投与の補助を受けた 5 例も含まれたが、これらの被験者は以降の実施医療機関内及び実施医療機関外での投与は補助なしで行うことができた。

副次評価項目

自己注射が成功した被験者の割合は、4 及び 8 週時における実施医療機関内での観察下の投与（85/87 例、98%）及び 3、5、6 及び 7 週時における実施医療機関外での投与（81/87 例、93%）共に高かった。投与が失敗した被験者は少数であった（実施医療機関内 3 例、実施医療機関外 6 例）。

表 6　　自己注射に成功した被験者の割合（ITT 集団）

	n[1]			200 mg オートインジェクター群 N=95
主要有効性評価項目				
1 及び 2 週時 （実施医療機関内）	90	治験薬の投与に成功したか？	はい いいえ	89 (99) 1 (1)
副次有効性評価項目				
4 及び 8 週時 （実施医療機関内）	87	治験薬の投与に成功したか？	はい いいえ	85 (98) 2 (2)
3、5、6 及び 7 週時 （実施医療機関外）	87	治験薬の投与に成功したか？	はい いいえ	81 (93) 6 (7)

Data Source: 200339 CSR Table 2.1
注：Day 0（1 週時）1 例、3 週時 1 例、5 週時 1 例、7 週時 2 例の計 5 例の被験者は 1 度目の投与は失敗したが、その後 2 度目の投与は成功したため 2 度目の投与成功のデータのみを用いた。
主要評価項目は 1 及び 2 週時を対象としたため、2 週時に投与を行わなかった 5 例の被験者は、主要評価項目の解析に含めなかった。
1 週時に投与の補助を受けた 5 例の被験者は投与成功として主要評価項目の分母及び分子に含めた。
1.　n＝投与を行った被験者数

14.2. オートインジェクターの操作性と信頼性

オートインジェクターの操作性と信頼性は、自己注射の回数に対する成功した回数と定義した。8 週間の治療期において、週 1 回の投与は合計 736 回行われ、720 回（98%）の投与

が成功であり、オートインジェクターの操作性及び信頼性が高いことが示唆された。不成功と報告された 16 回のうち 14 回（うち 4 回は同一の被験者）は誤操作に関連しており、そのうち、13 回は投与が終了するまで正しい位置にオートインジェクターが保たれていなかったことに関連すると判断された。誤操作は 1 例を除き繰り返されておらず、これにより誤操作については被験者自身で誤りを修正出来たこと、及びオートインジェクターの操作性には慢性的な問題がないことが示唆された。オートインジェクターの使用（キャップを外す作業、オートインジェクターの動作及び注入時間）に関して、多くの被験者からの満足度の高いフィードバックに加えて、投与の成功率の高さ（98%）を考慮すると、オートインジェクターの操作性は高いと判断された。

オートインジェクターの性能に関して、2 つのオートインジェクターに故障の可能性があることが明らかとなり、機器開発グループが再調査を行った。1 つについては、返送されたオートインジェクターを技術的に評価した結果、オートインジェクターの不具合が実証された。オートインジェクターの性能的遂行の成功率は 99.9%であった。

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

8 週時までの治験薬の曝露状況を表 7 に示す。ベリムマブ 200 mg 皮下投与の曝露期間の中央値（範囲）は、56.0（14～60）日であった。被験者の大部分（91/95 例、96%）は、本試験の 8 週時までに 7～8 回の投与を行った。これよりも投与回数が少なかったのは 4 例（4%）であった。

表 7　　8 週時までの治験薬の曝露状況（ITT 集団）

	200 mg オートインジェクター群 N=95
曝露期間（日）[1]	
平均値（SD）	55.2 (5.68)
中央値（範囲）	56.0 (14, 60)
総投与回数, n (%)	
1～2 回	1 (1)
3～4 回	1 (1)
5～6 回	2 (2)
7～8 回	91 (96)

Data Source: 200339 CSR Table 1.15

1. 曝露期間（日数）=（最終投与日 - 初回投与日 ＋7）。曝露期間の計算には完了日のみを用いる。欠測のある投与回に関わらず初回投与日及び最終投与日を使用した。

15.2. 有害事象

15.2.1. 有害事象の概略

治験薬投与後に認められた有害事象の概略を表 8 に示す。また、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を付録表 1、すべての有害事象を付録表 2 に、いずれも治験薬との因果関係がある有害事象と共に示す。

全体で 39 例（41%）に有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は 15 例（16%）に認められた。重篤な有害事象は 4 例（4%）に認められた。3 例（3%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。本試験中に死亡例は認められなかった。

表 8　有害事象の概略（ITT 集団）

	200 mg オートインジェクター群 N=95 n (%)
有害事象発現例数	39 (41)
治験薬との因果関係がある有害事象	15 (16)
重篤な有害事象	4 (4)
重度の有害事象	2 (2)
重篤及び／又は重度の有害事象	4 (4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (3)
死亡	0

Data Source: 200339 CSR Table 3.2
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。

治験薬投与後にみられた有害事象の器官別大分類（SOC）を表 9 に示す。最も多く（被験者の 5%以上に発現）みられた有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（19%）、「筋骨格系および結合組織障害」（13%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（11%）及び「胃腸障害」（9%）であった。

表 9　有害事象の SOC（ITT 集団）

SOC	200 mg オートインジェクター群 N=95 n[1] (%)
有害事象発現例数	39 (41)
感染症および寄生虫症	18 (19)
筋骨格系および結合組織障害	12 (13)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (11)
胃腸障害	9 (9)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4)
血管障害	3 (3)
皮膚および皮下組織障害	3 (3)
血液およびリンパ系障害	2 (2)
臨床検査	2 (2)
代謝および栄養障害	2 (2)
神経系障害	2 (2)
生殖系および乳房障害	1 (1)
耳および迷路障害	1 (1)
精神障害	1 (1)

Data Source: 200339 CSR Table 3.3
MedDRA ver.17.1/J ver.17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。
1.　1 つの SOC につき被験者は 1 回のみカウントした。

15.2.2. 比較的良くみられる有害事象

治験薬投与後に比較的良くみられた有害事象（2%以上）を表 10 に示す。3 例以上の被験者に発現した有害事象は、悪心（6%）、関節痛（4%）、気管支炎、副鼻腔炎、下痢、全身性エリテマトーデス（各 3%）であった。

表 10　治験薬投与後に 2%以上の被験者に発現した有害事象（ITT 集団）

PT	200 mg オートインジェクター群 N=95 n[1] (%)
有害事象発現例数	39 (41)
悪心	6 (6)
関節痛	4 (4)
気管支炎	3 (3)
副鼻腔炎	3 (3)
下痢	3 (3)
全身性エリテマトーデス	3 (3)
注射部位紅斑	2 (2)
ウイルス性胃腸炎	2 (2)
帯状疱疹	2 (2)
鼻咽頭炎	2 (2)
肺炎	2 (2)
尿路感染	2 (2)
嘔吐	2 (2)
疲労	2 (2)
倦怠感	2 (2)
発熱	2 (2)
滑液包炎	2 (2)
貧血	2 (2)
頭痛	2 (2)

Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.8
MedDRA ver.17.1/J ver.17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。
1.　1 つの PT につき被験者は 1 回のみカウントした。

15.2.3. 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と判断され治験薬投与後に最もよくみられた有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6%）、「感染症および寄生虫症」（6%）であった。2%以上に発現した治験薬との因果関係がある有害事象は、気管支炎（3%）、悪心（3%）、注射部位紅斑（2%）、及び帯状疱疹（2%）であった（表 11）。

治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

表 11　治験薬との因果関係がある有害事象（ITT 集団）

PT	200 mg オートインジェクター群 N=95 n[1] (%)
有害事象発現例数	15 (16)
気管支炎	3 (3)
悪心	3 (3)
注射部位紅斑	2 (2)
帯状疱疹	2 (2)
びくびく感	1 (1)
注射部位そう痒感	1 (1)
注射部位発疹	1 (1)
注射部位反応	1 (1)
小結節	1 (1)
耳感染	1 (1)
副鼻腔炎	1 (1)
尿路感染	1 (1)
外陰部腟カンジダ症	1 (1)
注射に伴う反応	1 (1)
靱帯捻挫	1 (1)
滑液包炎	1 (1)

Data Source: 200339 CSR Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J ver.17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。
1.　1 つの PT につき被験者は 1 回のみカウントした。

15.2.4.　重症度別の有害事象

治験薬投与後に発現した重度の有害事象は 2 例（2%）であった。1 例（1%、被験者 122）は術後膿瘍で、もう 1 例（1%、被験者 464）は深部静脈血栓症であった。

15.3.　死亡

本試験で死亡の発現はなかった。

15.4.　重篤な有害事象

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は 4 例（4%）であった（表 12）。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（表 13）。

表 12　　重篤な有害事象（ITT 集団）

PT	200 mg オートインジェクター群 N=95 n[1] (%)
有害事象発現例数	4 (4)
貧血	1 (1)
好中球減少症	1 (1)
肺炎	1 (1)
術後膿瘍	1 (1)
発熱	1 (1)
肺塞栓症	1 (1)
深部静脈血栓症	1 (1)

Data Source: 200339 CSR Table 3.4, Table 3.12
MedDRA ver.17.1/J ver.17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。
1.　1 つの PT につき被験者は 1 回のみカウントした。

表 13　　被験者別の重篤な有害事象の概略（ITT 集団）

被験者番号 （性別、人種、年齢）	有害事象発現に関連する投与回	重篤な有害事象（PT）	重症度	治験薬との因果関係	試験中止の有無	転帰
66 （女性、白人、55 歳）	2	貧血	中等度	なし	なし	回復
	2	好中球減少症	軽度	なし	なし	回復
	2	発熱	中等度	なし	なし	回復
	2	肺炎	中等度	なし	なし	回復
122 （女性、黒人－アフリカ系アメリカ人、24 歳）	3	術後膿瘍	重度	なし	あり	軽快
223 （女性、白人、63 歳）	8	肺塞栓症	中等度	なし	なし	回復
464 （女性、白人、25 歳）	5	深部静脈血栓症	重度	なし	なし	回復

Data Source: 200339 CSR Listing 3.5
MedDRA ver.17.1/J ver.17.1

15.5. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与後に投与中止に至った有害事象は 3 例（3%）に発現した。その内訳は、1 例（被験者 122）が重篤な有害事象の術後膿瘍、1 例（被験者 366）が悪心、嘔吐及び発熱、1 例（被験者 441）が帯状疱疹であった。

15.6. 注射部位反応

注射部位反応に関連する有害事象の概略を表 14 に示す。4 例（4%）の被験者に注射部位反応に関連する有害事象が認められた。注射部位反応に関連する有害事象の大半は、治験薬の腹部投与後に発現した。そのうち 3 例は、それぞれ 2 件の注射部位反応に関連する有害事象を発現した。その内訳は、被験者 141 が 2 件の注射部位紅斑、被験者 41 が注射部位そう痒感及び注射部位発疹、被験者 366 が注射に伴う反応及び注射部位反応であった。これらの

注射部位反応に関連する有害事象のうち、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 14　　注射部位反応に関連する有害事象の概略（ITT 集団）

PT	200 mg オートインジェクター群 N=95 n[1] (%)	被験者番号	有害事象発現に関連する投与回（週時）	該当注射部位
有害事象発現例数	4 (4)			
注射部位紅斑	2 (2)	141 141 102	6 7 6	左腹部 右腹部 右腹部
注射部位そう痒感	1 (1)	41	8	左腹部
注射部位発疹	1 (1)	41	8	左腹部
注射に伴う反応	1 (1)	366	1	右腹部
注射部位反応	1 (1)	366	2	左大腿部

Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Listing 2.2, Listing 3.2
MedDRA ver.17.1/J ver.17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。
1.　1 つの PT につき被験者は 1 回のみカウントした。

15.7. 注目すべき有害事象

悪性新生物、注射後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷、及び死亡を注目すべき有害事象として個別に解析した。
注目すべき有害事象の発現割合は低く、いずれも臨床上懸念される傾向はみられなかった。

悪性新生物

本試験中に悪性新生物を発現した被験者はいなかった。

注射後全身性反応

注射後全身性反応及び重篤な注射後全身性反応の検索を行った。本試験中に CMQ[2]のアナフィラキシー反応（狭域検索、アルゴリズム検索、GSK の判断による重篤な事象）に該当する注射後全身性反応を発現した被験者はいなかった。

4 例の被験者が CMQ のアナフィラキシー反応（広域検索）に該当する注射後全身性反応を発現した。咳嗽、そう痒症、発疹及び腫脹の有害事象がそれぞれ 1 例の被験者で報告された。重篤又は治験薬の投与中止に至った事象はなく、いずれも軽度であった。

感染症

治験薬投与後に 2 例（2%）の被験者が感染症を発現し、いずれも帯状疱疹であった。1 例（1%）の被験者（被験者 441）は、7 回目の投与後に帯状疱疹を発現し、治験薬の投与中止に至った。

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

うつ病及び自殺／自傷

本試験中にうつ病／自殺／自傷の報告はなかった。

死亡

本試験中に死亡の報告はなかった。

15.8. 臨床検査値の評価

血液学的検査

血液学的検査で Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は低く、4%を超えなかった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合又は試験中の血液学的検査値のベースラインからの変化（平均値）において臨床的に懸念される傾向は認められなかった。

血液生化学検査

血液生化学検査で Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は 3%を超えなかった。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常の発現割合又試験中の血液生化学検査のベースラインからの変化（平均値）において臨床的に懸念される傾向は認められなかった。

免疫グロブリン

合計 2 例（2%）の被験者で Grade 3 の IgG 値が報告された。この 2 例はスクリーニング及び Day 0 においても Grade 3 であった。本試験中に IgG が Grade 4 又はベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者はいなかった。

尿検査

1 例（1%）の被験者で Grade 3 の尿蛋白／クレアチニン比が報告された。試験中に、尿蛋白／クレアチニン比が Grade 4 又はベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者はいなかった。

15.9. その他の安全性評価

免疫原性

試験中に免疫原性解析の結果（一過性又は持続性）が陽性の報告はなかった。

バイタルサイン

いずれのバイタルサインにおいても安全性上の懸念はなかった。

注射部位疼痛

各時点［注射直後、注射 1 時間後、注射 24 時間後（±4 時間）］における注射部位疼痛の視覚的評価スケールスコア（平均値）は、注射直後から 24 時間後へ経時的に減少した。また、注射直後の注射部位疼痛の視覚的評価スケールスコアの平均値（SD）は、2 週時、5 週

時、7 週時を除き 1 週時から 8 週時へと経時的に減少し、2 週時 8.149（15.6025）～8 週時 2.299（6.3335）の範囲であった（0：痛みなし、100：最高の痛み）。

各投与週時の疼痛が予想以上の痛みと報告した被験者の割合は、1～3 週時では 13%～16%であり、その割合は 8 週時まで経時的に減少した。予想以下の痛み、予想通りの痛みと報告した被験者の割合が高く、大半の被験者にとって注射による疼痛は許容可能であった。

16. 薬物動態の結果

週ごとの血清中ベリムマブ濃度の要約を表 15 に示す。8 週時における血清中ベリムマブ濃度の中央値は 113 µg/mL であり、週 1 回のベリムマブ 200 mg 皮下投与の定常状態の平均値は、ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間ごとに静脈内投与した平均濃度（Cavg）の 110 µg/mL と同程度であることが示された。

被験者の血清中ベリムマブ濃度の平均値は、4 週時までに 8 週時の濃度と同程度になっていた。すなわち、被験者の血清中ベリムマブ濃度は初回皮下投与から 3 週間後又はそれよりも早期に定常状態の濃度付近に到達していた。静脈内投与から皮下投与への切替えの間隔が 2～4 週間の被験者では 1 週時での平均濃度は定常状態濃度に近かった。切替えの間隔が 2 週間未満の被験者では 1 週時の濃度は静脈内投与の Cmax と皮下投与の最終的な定常状態濃度の間であった。ベリムマブ初回皮下投与後の血清中ベリムマブ濃度は定常状態に近く、安全性又は有効性への臨床的な影響は評価しなかった。

表 15　　血清中ベリムマブ濃度（µg/mL）の要約（PK 集団）

	200 mg オートインジェクター群 N=95			
来院時	n	補完した被験者数 [1]	平均値（SD）	中央値（最小値, 最大値）
Day 0（1 週時）	91	1	144.76 (91.71)	118.04 (0, 504.29)
2 週時	89	0	136.13 (82.37)	112.42 (17.47, 467.86)
4 週時	93	0	120.98 (53.28)	111.78 (34.41, 278.27)
8 週時	90	0	120.90 (53.12)	112.70 (30.19, 296.47)

Data Source: 200339 CSR Table 4.1
注：定量下限値（LLQ）=0.100 µg/mL
注：試験前のベリムマブ投与経路が皮下投与であった 2 例は、薬物動態の解析から除外した。
注：データは source table の ng/mL から µg/mL に変換した。
1. Day 0（1 週時）の 1 例の PK 濃度は定量不可（NQ）であったため、0 を補完した。

17. 結論

- 実施医療機関内における観察下で 1 及び 2 週時のオートインジェクターによるベリムマブ 200 mg 皮下投与が成功した被験者の割合は高かった（89/90 例、99%）。
- オートインジェクターによるベリムマブ 200 mg 皮下投与が成功した被験者の割合は、4 及び 8 週時における実施医療機関内での観察下の投与（85/87 例、98%）、3、5、6 及び 7 週時における実施医療機関外での非観察下の投与（81/87 例、93%）共に高かった。
- オートインジェクターは、ベリムマブの自己注射として使用する場合、動作及び性能の点で操作性及び信頼性が高かった。補助を必要とした場合又は誤操作の場合、被験者の大部分はその後の投与ではオートインジェクターの正しい使用法を習得できた。

- 本試験中にオートインジェクターの使用において、安全性又は忍容性で問題となる明らかな徴候はみられなかった。
- 8 週時における血清中ベリムマブ濃度の中央値は 113 µg/mL であり、ベリムマブ 200 mg の週 1 回皮下投与の定常状態の平均値は、ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間ごとに静脈内投与したときの Cavg の 110 µg/mL と同程度であった。
- 被験者の血清中ベリムマブ濃度の平均値は 4 週時までに 8 週時の濃度と同程度となっていた。すなわち、被験者の血清中ベリムマブ濃度は初回皮下投与から 3 週間後又はそれよりも早期に定常状態濃度付近に到達していた。静脈内投与から皮下投与への切替えの間隔が 2～4 週間の被験者の 1 週時での平均濃度は定常状態の濃度に近く、切替えの間隔が 2 週間未満の被験者では 1 週時の濃度は静脈内投与の Cmax と皮下投与の最終的な定常状態濃度の間であった。ベリムマブ初回皮下投与後の血清中濃度は定常状態に近く、安全性又は有効性への臨床的な影響は評価しなかった。
- 臨床及び薬物動態の結果は、治験実施計画書で定めた静脈内投与から皮下投与への切替えの間隔である 1～4 週間を支持するものであった。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

付録表1 2%以上に発現した有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
有害事象発現例数	39 (41.1%)	15 (15.8%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	18 (18.9%)	6 (6.3%)
気管支炎 Bronchitis	3 (3.2%)	3 (3.2%)
副鼻腔炎 Sinusitis	3 (3.2%)	1 (1.1%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	2 (2.1%)	0
帯状疱疹 Herpes zoster	2 (2.1%)	2 (2.1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (2.1%)	0
肺炎 Pneumonia	2 (2.1%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	2 (2.1%)	1 (1.1%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (12.6%)	1 (1.1%)
関節痛 Arthralgia	4 (4.2%)	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	3 (3.2%)	0
滑液包炎 Bursitis	2 (2.1%)	1 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	10 (10.5%)	6 (6.3%)

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表1 2%以上に発現した有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
注射部位紅斑 Injection site erythema	2 (2.1%)	2 (2.1%)
疲労 Fatigue	2 (2.1%)	0
倦怠感 Malaise	2 (2.1%)	0
発熱 Pyrexia	2 (2.1%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	9 (9.5%)	3 (3.2%)
悪心 Nausea	6 (6.3%)	3 (3.2%)
下痢 Diarrhoea	3 (3.2%)	0
嘔吐 Vomiting	2 (2.1%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (2.1%)	0
貧血 Anaemia	2 (2.1%)	0
神経系障害 Nervous system disorders	2 (2.1%)	0
頭痛 Headache	2 (2.1%)	0

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.790.821.560

付録表2 有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
有害事象発現例数	39 (41.1%)	15 (15.8%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	18 (18.9%)	6 (6.3%)
気管支炎 Bronchitis	3 (3.2%)	3 (3.2%)
副鼻腔炎 Sinusitis	3 (3.2%)	1 (1.1%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	2 (2.1%)	0
帯状疱疹 Herpes zoster	2 (2.1%)	2 (2.1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (2.1%)	0
肺炎 Pneumonia	2 (2.1%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	2 (2.1%)	1 (1.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	1 (1.1%)	0
耳感染 Ear infection	1 (1.1%)	1 (1.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (1.1%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	1 (1.1%)	0

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2 有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
咽頭炎 Pharyngitis	1 (1.1%)	0
術後膿瘍 Postoperative abscess	1 (1.1%)	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	1 (1.1%)	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	1 (1.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (12.6%)	1 (1.1%)
関節痛 Arthralgia	4 (4.2%)	0
全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus	3 (3.2%)	0
滑液包炎 Bursitis	2 (2.1%)	1 (1.1%)
背部痛 Back pain	1 (1.1%)	0
鼠径部痛 Groin pain	1 (1.1%)	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	1 (1.1%)	0
関節腫脹 Joint swelling	1 (1.1%)	0

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2 有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
筋痙縮 Muscle spasms	1 (1.1%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (1.1%)	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (1.1%)	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	1 (1.1%)	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	1 (1.1%)	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	1 (1.1%)	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (1.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	10 (10.5%)	6 (6.3%)
注射部位紅斑 Injection site erythema	2 (2.1%)	2 (2.1%)
びくびく感 Feeling jittery	1 (1.1%)	1 (1.1%)
疲労 Fatigue	2 (2.1%)	0
倦怠感 Malaise	2 (2.1%)	0
発熱 Pyrexia	2 (2.1%)	0

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2 有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
注射部位そう痒感 Injection site pruritus	1 (1.1%)	1 (1.1%)
注射部位発疹 Injection site rash	1 (1.1%)	1 (1.1%)
注射部位反応 Injection site reaction	1 (1.1%)	1 (1.1%)
小結節 Nodule	1 (1.1%)	1 (1.1%)
腫脹 Swelling	1 (1.1%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	9 (9.5%)	3 (3.2%)
悪心 Nausea	6 (6.3%)	3 (3.2%)
下痢 Diarrhoea	3 (3.2%)	0
嘔吐 Vomiting	2 (2.1%)	0
齲歯 Dental caries	1 (1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	4 (4.2%)	2 (2.1%)
転倒 Fall	1 (1.1%)	0
注射に伴う反応 Injection related reaction	1 (1.1%)	1 (1.1%)

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2 有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
靭帯捻挫 Ligament sprain	1 (1.1%)	1 (1.1%)
肉離れ Muscle strain	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (4.2%)	0
咳嗽 Cough	1 (1.1%)	0
鼻閉 Nasal congestion	1 (1.1%)	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	1 (1.1%)	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (1.1%)	0
血管障害 Vascular disorders	3 (3.2%)	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (1.1%)	0
ほてり Hot flush	1 (1.1%)	0
高血圧 Hypertension	1 (1.1%)	0
神経原性ショック Neurogenic shock	1 (1.1%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (2.1%)	0

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2 有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
貧血 Anaemia	2 (2.1%)	0
好中球減少症 Neutropenia	1 (1.1%)	0
臨床検査 Investigations	2 (2.1%)	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	1 (1.1%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.1%)	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	1 (1.1%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (3.2%)	0
脱毛症 Alopecia	1 (1.1%)	0
そう痒症 Pruritus	1 (1.1%)	0
発疹 Rash	1 (1.1%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	2 (2.1%)	0
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (1.1%)	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	1 (1.1%)	0

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae.sas 1.790.821.560

付録表2 有害事象（200339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	200 mg-sc群 (N=95)	200 mg-sc群 (N=95)
神経系障害 Nervous system disorders	2 (2.1%)	0
頭痛 Headache	2 (2.1%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (1.1%)	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (1.1%)	0
子宮出血 Uterine haemorrhage	1 (1.1%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (1.1%)	0
回転性めまい Vertigo	1 (1.1%)	0
精神障害 Psychiatric disorders	1 (1.1%)	0
夢遊症 Somnambulism	1 (1.1%)	0

n (%)
Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Table 3.6
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: ITT集団
mid200339_final_cdisc_table_ae.sas 1.790.821.560

200339 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	000066
無作為化番号	101045
治験実施計画書番号	200339
安全性データベース管理番号	US2014002908
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	肺炎、好中球減少症、発熱、貧血

55 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした非盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 200 mg/週の皮下投与を 2014 年 9 月 24 日から開始し、試験を完了した。

本治験薬投与開始前に、生命を脅かすような感染症はなかった。又、過去にいかなる日和見感染もなかった。併用薬には、ミコフェノール酸が含まれていた。被験者は、以前ベリムマブの静脈内投与を受けていた（曝露期間：924 日間）。

ベリムマブ皮下注の初回投与から 10 日後で事象発現前最終投与の 3 日後の 2014 年 10 月 3 日に、中等度の肺炎が発現した。右葉の急性肺炎であった。胸部 X 線検査では異常が認められたが、病原体（微生物）は不明であった。2014 年 10 月 3 日に実施された胸部 CT では、右側により顕著な散在性浸潤影、及び／或いは亜区域性無気肺が斑状に認められ、肺炎を示していた。ベリムマブ皮下投与開始前には感染症はなかった。危険因子には、SLE 再燃が含まれていた。更に、事象として、軽度の好中球減少症［2014 年 10 月 3 日発現、白血球数 $1.9\times10^3/\mu L$（正常範囲：4～10）］、中等度の発熱（pyrexia）［報告用語：発熱（fever）、発現日：2014 年 10 月 3 日］、及び中等度の貧血（発現日：2014 年 10 月 3 日）が追加された。2014 年 10 月 4 日、ヘモグロビンが 9.7 g/dL（正常範囲：12～16）であった。ヘパリン（NOS）、セフェピム、レボフロキサシン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、及びバンコマイシンによる治療が実施された。

ベリムマブの投与は休止された。肺炎、好中球減少症、発熱、及び貧血は全て 2014 年 11 月 12 日に回復した。治験責任医師は、肺炎、好中球減少症、発熱、及び貧血がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤と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、好中球減少症、発熱、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	000122
無作為化番号	101063
治験実施計画書番号	200339
安全性データベース管理番号	US2014011806
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	術後膿瘍

24 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした非盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 200 mg/週の皮下投与を 2014 年 10 月 2 日から開始したが、重篤な本有害事象のため、ベリムマブは中止された。

本事象発現時の病歴には SLE が含まれていた。被験者は、以前ベリムマブ静脈内投与を受けていた（曝露期間：553 日間）。

ベリムマブ皮下注の初回投与から 20 日後で事象発現前最終投与の 6 日後の 2014 年 10 月 21 日に、重度の術後膿瘍（報告用語：陰核膿瘍、2/2 ピアス穴）が発現した。2014 年 10 月 21 日、陰核膿瘍の切開及び排膿が実施された。創部培養検査報告によると、グラム陽性桿菌及び多数の嫌気性生物の混合が検出された。2014 年 10 月 21 日、リンパ球数は 0.60×10^9/L（正常範囲：1.5～5）、白血球数 3.5×10^9/L（正常範囲：4.5～11）であった。バンコマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、及びメロペネムによる治療が実施された。

ベリムマブの投与は中止された。術後膿瘍は軽快した。治験責任医師は、術後膿瘍がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、術後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	000223
無作為化番号	101046
治験実施計画書番号	200339
安全性データベース管理番号	US2014030774
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	肺塞栓症

63 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした非盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 200 mg/週の皮下投与を 2014 年 9 月 25 日から開始し、試験を完了した。

病歴には、敗血症、高血圧、高脂血症、変形性関節症、及び筋膜疼痛が含まれていた。併用薬には、ワーファリンが含まれていた。被験者は、以前ベリムマブの静脈内投与を受けていた（曝露期間：1000 日間）。

ベリムマブ皮下注の初回投与から 64 日後で事象発現前最終投与の 16 日後の 2014 年 11 月 27 日に、中等度（G2）の肺塞栓症［報告用語：肺塞栓（pulmonary embolus）］が発現した。胸膜炎性胸痛、及び心拍数が 100 回／分を超える頻脈を認めていた。2014 年 11 月 28 日、コンピュータ断層造影、下肢圧迫超音波検査、及び血管造影等の検査が実施された。ループス以外に肺塞栓症の危険因子となるものはなかった。深部静脈血栓はなかった。これまで、リン脂質抗体は陰性であった。胸部 X 線検査及び血管造影では異常は認められなかった。2014 年 11 月 28 日に CT スキャンが実施され、肺塞栓症と診断された。胸部 CT スキャンでは、小血餅負荷を伴う左肺の肺塞栓が認められた。エノキサパリンナトリウムによる治療が実施された。肺塞栓症は、2014 年 12 月 26 日に回復した。

被験者は、本事象発現時にはベリムマブの皮下投与による治療を完了していた。それ故、ベリムマブに対して取られた処置は「適応なし」である。治験責任医師は、肺塞栓症がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤と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	000464
無作為化番号	101085
治験実施計画書番号	200339
安全性データベース管理番号	US2014039417
投与群	ベリムマブ
重篤な有害事象	深部静脈血栓症

25 歳の女性被験者は全身性エリテマトーデス（SLE）の治療を目的とした非盲検試験に組み入れられた。被験者はベリムマブ 200 mg/週の皮下投与を 2014 年 10 月 29 日から開始し、試験を完了した。

合併症には、SLE による凝固能亢進状態が含まれていた。併用薬には、ゾルピデムが含まれていた。さらに、SLE に対する治療として、ヒドロキシクロロキン 400 mg 2 回／日、ミコフェノール酸 500 mg 2 回／日、及びアスピリン 81 mg/日も投与されていた。被験者は、以前ベリムマブの静脈内投与を受けていた（曝露期間：1069 日間）。

ベリムマブ皮下注の初回投与から 33 日後で事象発現前最終投与の 4 日後の 2014 年 11 月 30 日に、重度の深部静脈血栓症［報告用語：右上肢 DVT（深部静脈血栓症）］が発現した。2014 年 11 月 30 日、右腕の浮腫、紅斑及び膝窩から肘にかけての軽度の痛みが 4 日間続いたため、被験者は救急医療室を受診した。関節可動域が狭くなっていた。2014 年 11 月 30 日、右上肢静脈ドップラー超音波検査が実施され、上腕静脈及び尺側皮静脈の深部静脈血栓症が確認された。右上肢痛に対して、エノキサパリンナトリウム 30 mg 1 回／日、及びアセトアミノフェン／hydrocodone による治療が必要に応じて実施された。同日、被験者は救急医療室を退室し、呼吸器科医に紹介された。2014 年 12 月 3 日、被験者は、右上肢の浮腫が続くと訴えて、救急医療室を再受診した。右上肢の静脈ドップラー超音波検査が再度実施され、右上肢 DVT の拡大が確認された。今回は、右鎖骨下静脈から膝窩静脈へ及んでいた。

関連する臨床検査は、ESR 34 H（0～20 mm/時）、PTT 24.1 L（25.0～38.2 秒）、C3 59.8 L（79.0～152.0 mg/dL）、C4 14.4 L（18.0～55.0 mg/dL）、D ダイマー定量 691 H（0～240 ng/mL）であった。2014 年 11 月 30 日：右上肢静脈ドップラー超音波検査にて右上腕静脈及び尺側皮静脈に及ぶ DVT が報告された。2014 年 12 月 3 日：右上肢静脈ドップラー超音波検査にて DVT の拡大、今回は右鎖骨下静脈から膝窩静脈に及んでいることが報告された。2014 年 12 月 5 日：胸部 CT 血管造影（造影剤使用/造影剤なし）では、肺塞栓のエビデンスは認められなかった。診断結果（特に明記がない場合、正常値未入手）は以下の通りである：2014 年 12 月 3 日：プロトロンビン時間 13.0 秒（11.7～15）。2014 年 12 月 4 日：血中アルブミン 2.9 g/dL（3.5～5）、ヘモグロビン 11.5 g/dL（12～16）、総蛋白 5.3 g/dL（6～8）、赤血球数 3.81 10^6/μL（4.2～5.4）、白血球数 3.6 10^3/μL（4.5～11）。

ベリムマブの投与は継続された。深部静脈血栓症は、2015 年 1 月 15 日に回復した。

治験責任医師は、腕の深部静脈血栓症がベリムマブによって引き起こされた合理的な可能性はないと判断した。

治験依頼者の見解：
　得られた情報から、本剤と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。

BEL113750試験オープンラベル期及びBEL114333試験

BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合

BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者のうち、日本と韓国の被験者は BEL114333 試験に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、中国の被験者は BEL113750 試験のオープンラベル期に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、BEL114333 試験には BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115、皮下投与）を完了した日本人の被験者も移行可能であった。

現時点では、これらの試験の結果は得られていない。本項では安全性データベースのデータを元に、2016 年 3 月 8 日までに BEL113750 試験のオープンラベル期又は BEL114333 試験で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例の情報を記載する。

BEL114333 試験と BEL113750 試験のオープンラベル期の目的、治験方法、主要な組入れ基準、治療及び投与、評価基準は同じであった。

1. 治験の標題

BEL114333 試験

BEL114333, a multicenter, continuation study of belimumab in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) who completed the phase III study BEL113750 in Northeast Asia or completed the open-label extension of HGS1006-C1115 in Japan

BEL113750 試験

GSK1550188.　A 52 week study of belimumab versus placebo in the treatment of subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) located in Northeast Asia

2. 報告書番号

なし

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（日本：18 施設、韓国：9 施設、中国：24 施設）

4. 公表文献

なし

5. 治験期間

2012 年 6 月 11 日～実施中

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

主要目的

北東アジアの全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者を対象にベリムマブ長期投与の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

北東アジアの SLE の被験者を対象にベリムマブ長期投与の有効性を評価する。

8. 治験方法

BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期は標準的な SLE 治療にベリムマブを追加投与する多施設共同の継続投与試験であり、北東アジアで実施した第 III 相の BEL113750 試験（静脈内投与）を完了した被験者及び BEL112341 試験（皮下投与）のオープンラベル期を完了した日本人被験者を対象とした。BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期では、被験者の安全性及び有効性の観察を継続した。

BEL113750 試験二重盲検期の 48 週間の投与又は BEL112341 試験の 6 ヵ月間のオープンラベル期を完了し、BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期の適格性基準に合致して同意が取得できた被験者を組み入れた。初回投与は、BEL113750 試験二重盲検期からの移行被験者の場合はその最終の静脈内投与（48 週時）の 4 週間後、BEL112341 試験からの移行被験者の場合はその最終の皮下投与（オープンラベル期の 23 週時）の 1 週間後とした。BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期では全例が 28 日間隔でベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した。

治験責任医師が先行試験で決定した SLE 治療を、被験者全員が継続することとした。治験責任医師は、試験期間の臨床症状の改善又は悪化により併用薬を調整（追加、中止、投与用量／頻度の変更）することが可能であった。ただし、試験期間中に併用禁止薬及び療法を併用した被験者はベリムマブの投与を中止し、フォローアップ期に移行することとした。

被験者は、以下に該当するまでベリムマブの静脈内投与を継続して受けることが可能であった。

- 被験者が在住する国でベリムマブの静脈内投与製剤が市販される
- ベリムマブの SLE 被験者を対象とした別の臨床試験に移行する
- 治験責任医師がベリムマブの投与中止を決定する
- 治験実施者が SLE を対象としたベリムマブの開発中止を決定する

ベリムマブの投与を終了／中止した被験者は、最終投与の 4 週間後に来院し、更に最終投与の 16 週間後にフォローアップ来院をすることとした。16 週後のフォローアップ来院で抗ベリムマブ抗体反応が確認された被験者は、最終投与の少なくとも 6 ヵ月以上後に抗ベリムマブ抗体検査のための血清検体採取を試みることとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準を以下に示す。

- 北東アジアで実施した BEL113750 試験の二重盲検期の 48 週時までを完了した被験者、又は BEL112341 試験のオープンラベル期を完了した日本人被験者
- 以下の規定通り、本試験での初回投与を受けることができる被験者
  - BEL113750 試験二重盲検期から移行した被験者は、その最終の静脈内投与（48 週時）の 4 週間後（最短で 2 週間後、最長で 8 週間後）
  - BEL112341 試験から移行した被験者は、その最終の皮下投与（オープンラベル期の 23 週時）の 1 週間後（最長で 2 週間後）

除外基準を以下に示す。

- 重大で不安定又はコントロール不良の急性又は慢性疾患の臨床症状（SLE に起因するものを除く）が認められる被験者
- 第 III 相の先行試験で発現した有害事象が被験者にリスクを与える可能性があると治験責任医師が判断した場合
- 他の内科的疾患（心肺疾患など）、臨床検査値異常、又は状態（静脈内投与が困難）により本試験への組入れが適切でないと治験責任医師が判断した場合

10. 治療及び投与

ベリムマブ（単回投与バイアルに充てんされた含有量 400 mg の凍結乾燥製剤）は注射用滅菌水を加えて溶解して 80 mg/mL とし、1 時間かけて静脈内投与することとした。ベリムマブは 10 mg/kg を SLE の標準治療に追加して 28 日間隔で投与することとした。

併用薬

治験責任医師が先行試験で決定した SLE 治療を、被験者全員が継続することとした。治験責任医師は、試験期間の臨床症状の改善又は悪化により併用薬を調整（追加、中止、投与用量／頻度の変更）することが可能であった。ただし、試験期間に併用禁止薬及び療法を併用した被験者はベリムマブの投与を中止し、フォローアップ期に移行することとした。併用禁止薬及び療法は、他の治験薬、抗腫瘍壊死因子療法（抗 TNF 療法）又は抗インターロイキン-6 療法（抗 IL-6 療法）（例：アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ）、その他の生物学的製剤［例：リツキシマブ、アバタセプト、IL-1 受容体拮抗薬（Anakinra）］、免疫グロブリン静脈内投与、シクロホスファミド静脈内投与、血漿交換、白血球除去法とした。

また、試験期間中の生ワクチンの投与は禁止した。

11. 評価基準

有効性の主要評価項目は各評価時点（各年の 24 週時及び 48 週時）における SRI レスポンダー率とした。SRI レスポンダーは、以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）をすべて満たす被験者と定義した。

- Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアが 4 点以上改善（減少）
- 医師による全般的評価（PGA）の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）
- British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

その他の有効性評価項目は SELENA SLEDAI、PGA、BILAG、modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index（SLE Flare Index）、ステロイド投与量、腎症 Flare、尿蛋白を評価した。バイオマーカーは、免疫グロブリン（IgG）、補体、抗二本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）を評価し、一部の施設では B 細胞サブセットも評価した。安全性評価［免疫原性、有害事象、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）］、ベリムマブ血漿中濃度の評価も行った。

12. 統計手法

重篤な有害事象と妊婦使用例の一覧表を作成した。一覧表には 2016 年 3 月 8 日までに治験依頼者に報告された事象を含めた。BEL113750 試験の二重盲検期にプラセボ群に無作為化された被験者では両方の薬剤名（ベリムマブ又はプラセボ）を示した。発現日（初回投与からの期間）は被験者が無作為化された群、ベリムマブの初回投与を受けた期にかかわらず、ベリムマブの初回投与からの期間を示した。

13. 結果

13.1. 治験薬の曝露

2016 年 2 月 24 日現在で合計 564 例が BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期でベリムマブの投与を受けた。このうち 382 例（68%）が試験実施中であり、182 例（32%）が中止した。総曝露期間は 758.7 人年であった。

13.2. 重篤な有害事象

2016 年 3 月 8 日までに BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例の一覧を付録表 1 に示す。

2016 年 3 月 8 日現在、重篤な有害事象は 77 例（14%）に 110 件発現した。110 件のうち最も多く発現した重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（24 件）であり、次いで「腎および尿路障害」（13 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（12 件）であった。

2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 1 に示す。被験者の 1%超に発現した重篤な有害事象はループス腎炎（1.2%）と骨壊死（1.1%）であった。

表 1　2 例以上に発現した重篤な有害事象
（BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期）

PT	ベリムマブ N=564 n (%)
ループス腎炎	7 (1.2)
骨壊死	6 (1.1)
挫傷	3 (0.5)
発熱	3 (0.5)
心内膜炎	2 (0.4)
肺炎	2 (0.4)
自然流産	2 (0.4)
腎結石症	2 (0.4)
関節内遊離体	2 (0.4)
尿管結石症	2 (0.4)

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 Safety Report Table 1
MedDRA 18.1/J 18.1

転帰及び因果関係

110 件の重篤な有害事象の転帰は、回復が 88 件、回復（後遺症あり）が 10 件、報告時点で軽快が 8 件、報告時点で未回復が 2 件、死亡（感染性の心内膜炎、偶発的な転倒）が 2 件であった。

83 件は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。また、27 件は因果関係があると判定された。治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象で最も多かったのはループス腎炎（2 例）と肺炎（2 例）であり、この他はすべて 1 例のみの発現であった。

死亡

死亡に至った重篤な有害事象は 2 例で報告された。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

- 被験者 3304（57 歳女性、日本人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 281 日後に感染性の心内膜炎により死亡した。本被験者はタクロリムスを併用していた。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。
- 被験者 613（32 歳女性、中国人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 411 日後に、偶発的な転倒により死亡した。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。

注目すべき事象

- 感染症：重篤な日和見感染が 1 件報告された（被験者 602、皮膚結核）。重篤な日和見性の帯状疱疹の報告はなかった。重篤なヘルペス性皮膚炎、単純ヘルペス性咽頭炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、陰部帯状疱疹の報告があったが、いずれも治験依頼者により非日和見性と判定された。

- 悪性新生物：重篤な悪性新生物が 1 件報告された。本被験者は 26 歳の女性であり（被験者 114）、ベリムマブの投与開始から 497 日後に乳頭様甲状腺癌が発現した。本事象は後遺症を残して回復し、ベリムマブとの因果関係はなしと判定された。
- 注入後全身性反応：重篤な注入後全身性反応（治験依頼者の判定による）の報告はなかった。
- 自殺／自傷：重篤な自殺念慮又は自殺行為の報告はなかった。

13.3. 妊婦使用例

データロックまでに合計 14 件の妊娠が報告された。妊娠の転帰は 10 件が妊娠中絶、3 件が自然流産（1 件の生化学的妊娠を含む）であった。残り 1 件の妊娠の転帰は報告時点で不明であった。

13.4. 日本で組み入れられた被験者における重篤な有害事象及び妊婦使用例

BEL114333 試験に日本から組み入れられた被験者は 72 例であり、うち 71 例の人種が日本人であった。

日本で組み入れられた被験者で発現した重篤な有害事象及び妊婦使用例を表 2 に示す。

日本で組み入れられた被験者では 23 件の重篤な有害事象が発現した。死亡に至ったのは 1 例であった（心内膜炎、治験薬との因果関係なし）。その他の重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係はないと判定され、ほとんどが回復又は軽快した。

また、1 件の妊娠が報告された。

表 2　日本人における重篤な有害事象及び妊婦使用例

被験者番号	年齢 性別	有害事象	発現日 [1]	転帰	重症度	治験薬との因果関係
009005	46 歳 女性	回転性めまい	1 日	軽快	重度/ Grade 3	あり
003027	26 歳 女性	尿崩症	1130 日	未回復	中等度/ Grade 2	あり
003203	59 歳 男性	大腸ポリープ	765 日	回復	軽度/ Grade 1	なし
003302	50 歳 男性	発熱	34 日	回復	軽度/ Grade 1	なし
009011	44 歳 女性	顎膿瘍	288 日	軽快	中等度/ Grade 2	なし
003028	30 歳 男性	異型肺炎	8 日	回復	軽度以外	あり
		ループス心膜炎	369 日	回復	軽度以外	なし
		胸膜炎	335 日	回復	軽度以外	なし
003064	34 歳 女性	骨盤内炎症性疾患	210 日	回復	軽度以外	なし
003303	46 歳 女性	蜂巣炎	645 日	回復	中等度/ Grade 2	あり
		皮膚エリテマトーデス	648 日	回復	重度/ Grade 3	あり
	47 歳 女性	サルモネラ菌性胃腸炎	1345 日	回復	重度/ Grade 3	あり

被験者番号	年齢 性別	有害事象	発現日 [1]	転帰	重症度	治験薬との 因果関係
003304	57 歳 女性	全身性エリテマトーデス皮疹	226 日	回復	軽度/ Grade 1	なし
		心内膜炎	280 日	死亡	軽度以外	なし
003222	39 歳 女性	尿中蛋白陽性	112 日	回復	中等度/ Grade 2	あり
003221	34 歳 女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 日	回復	軽度以外	あり
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 日	回復	軽度以外	あり
003306	59 歳 女性	被殻出血	173 日	軽快	軽度以外	なし 不明
003182	37 歳 女性	自然流産	784 日	回復	－	なし
		妊娠時曝露 [2]	－	回復	－	該当せず
003145	53 歳 女性	腎結石症	－	軽快	軽度/ Grade 1	なし
		急性腎盂腎炎	－	回復	軽度以外	なし
	52 歳 女性	尿管結石症	99 日	回復	軽度以外	なし
	55 歳 女性	尿管結石	1372 日	回復	重度/ Grade 3	なし

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 Safety Report Appendix 1
MedDRA 18.1/J 18.1
1. ベリムマブ初回投与からの日数
2. 非重篤

14. 結論

2016 年 3 月 8 日までに BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期で報告された重篤な有害事象を検討した結果、これまでに確立されているベリムマブの安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性の徴候は認められなかった。SLE 治療薬としてのベリムマブのベネフィットーリスクプロファイルは依然として良好であった。

BEL112626試験（旧番号：LBSL99）

BEL112626 試験（旧番号：LBSL99）

1. 治験の標題

A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial of LymphoStat-B Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 2 Protocol LBSL02

2. 報告書番号

2014N212069_00
2016N297603_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同治験（米国 57 施設、カナダ 1 施設）

4. 公表文献

Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(10):3364-73.
Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2014;41(2):300-9.

5. 治験期間

試験開始：2005 年 1 月 16 日（最初の被験者の同意取得日）
承認申請のための中間解析時データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了：2016 年 2 月 23 日（最後の被験者の最終来院日）

6. 開発のフェーズ

第 IIB 相

7. 目的

- LBSL02 試験で十分な反応性が得られた全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者に継続して治療を提供する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、第 II 相の LBSL02 試験で十分な反応性が得られた SLE の被験者におけるベリムマブの多施設共同、非盲検、継続投与試験であった。本試験はベリムマブの継続投与を提供し、SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性を評価するためにデザインされた。本

継続投与試験への組入れに同意した適格な被験者に、SLE の標準治療に加えてベリムマブ 10 mg/kg を 28 日ごとに 1～2 時間かけて静脈内投与した。

本試験でのベリムマブの初回投与は先行の LBSL02 試験の Day 532（76 週時）の最終投与時から 4±2 週間後とした。本 BEL112626 試験は最終被験者の組入れから 10 年間、又は参加被験者数が 100 例以下になるまで（いずれか早い方）継続することとした。被験者が試験中止となるまで、又は本試験が中止されるまでベリムマブの投与を継続することとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

LBSL02 試験で Day 532（76 週時）までを完了した被験者のみを本試験への組入れに適格とし、更に LBSL02 試験継続投与期の Day 532 又は 476 の医師による全般的評価（PGA）で Day 364 又はベースライン（ベリムマブ初回投与日：Day 0）からの改善が認められていることとした。LBSL02 試験の最後の 30 日間～本試験の初回投与日の間に SLE flare［SLE Flare Index（SFI）による軽度／中等度又は重度の flare］が認められた被験者は除外することとした。しかし、この期間に軽度／中等度の flare が認められた被験者で、Day 364 又は 0 と比較した Day 532 又は 476 の全体的な効果が flare の影響よりも明らかに大きいと治験責任医師が判断した場合は、本試験への組入れを可能とした。

10. 治療及び投与

治験薬（ベリムマブ）は 28 日ごとに 10 mg/kg を静脈内投与することとした。

ベリムマブは無菌の単回投与バイアルに充てんされた静脈内投与用の凍結乾燥製剤として提供した。10 mg/kg 投与用として、ベリムマブの凍結乾燥製剤 100 mg（注射用滅菌水にて溶解し 20 mg/mL とする）又は 400 mg（注射用滅菌水にて溶解し 80 mg/mL とする）を 20 mL バイアルにて提供した。

100 mg 製剤は 5 種類、400 mg 製剤は 13 種類のロットを使用した。

被験者は、先行試験で使用していた併用薬を本試験でも継続することが可能であった。また、他の治験薬、生物学的製剤（例：アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、リツキシマブ）、シクロホスファミド（静脈内投与）、100 mg/日（prednisone 換算）超のステロイド（重度の SLE flare のための投与を除く）は併用禁止とし、投与した場合は試験を中止することとした。

11. 評価基準

有効性：有効性の評価項目は Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）、PGA、SFI、Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）、SLE Responder Index（SRI）、ステロイド

の減量、バイオマーカー（免疫グロブリン、補体 C3、C4）、自己抗体［抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、抗 Smith 抗体（抗 Sm 抗体）、抗 RNP 抗体等］とした。

安全性：安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値［血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、妊娠検査、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgE、IgM）、免疫原性］、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温）とした。

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

本長期継続投与試験への組入れ被験者数は、先行試験である無作為化、プラセボ対照試験の LBSL02 試験を完了し、十分な反応性が得られた被験者数に左右される。本試験への組入れは随意的なものであるため、被験者数の算出はしなかった。また、本試験では要約統計量による集計のみを行うため、検出力の算出は必須ではなかった。

12.2. 中間解析及び最終解析

本試験の中間解析は既に実施されているが、この解析では正式なデータ固定は行わなかった（データカットオフ：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。ベリムマブの製造承認申請のために、[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフとし、安全性の中間解析を行った。今回、すべての被験者が試験を終了したため、有効性を含むすべての解析を行った。

12.3. 解析対象集団

全被験者集団は先行試験に組み入れられたすべての被験者とし、BEL112626 試験に組み入れられたかどうかは問わないものとした。全被験者集団は被験者の組入れ状況の集計に用いた。

全組入れ集団は BEL112626 試験に組み入れられたすべての被験者とし、治験薬の投与を受けたかどうかは問わないものとした。全組入れ集団は被験者の内訳の集計に用いた。

Modified Intention-to-Treat（MITT）集団は BEL112626 試験に組み入れられ、ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者とした。特に明記しない限り、集計は MITT 集団を対象とした。

高疾患活動性集団は抗 dsDNA 抗体が陽性（30 IU/mL 以上）で補体が低値（C3 が 0.9 g/L 未満又は C4 が 0.16 g/L 未満）の被験者とした。有害事象に関しては、MITT 集団の他に高疾患活動性集団を対象とした集計も行った。

12.4. 解析方法

本試験は非盲検の継続投与試験であり、正式な統計学的仮説検定は行わなかった。すべての解析は探索的に実施した。

データは、ベリムマブ投与 1 年（365 日）ごと又は評価時点ごとにまとめた。評価時点ごとの集計は来院スケジュールにあわせてまとめ、継続投与試験では 48 週間を 1 年とした。先行試験の治療期でベリムマブ投与に無作為化された被験者は、先行試験（LBSL02 試験）

の治療期の初回投与時を起点とした。先行試験の治療期でプラセボ投与に無作為化された被験者は、先行試験の継続投与期のベリムマブ初回投与時を起点とした。したがって、本BEL112626 試験の解析には先行試験のデータが含まれている。

なお、SLICC 障害指数は先行試験の LBSL02 試験でデータを収集しておらず、BEL112626 試験では前向きな評価を行っていないため、集計は行わず一覧表を作成するのみとした。

ベースラインの定義

本試験のベースライン値はベリムマブ初回投与前直近の利用可能な値とし、先行試験のデータを用いた。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者のベースラインは、ほとんどの評価項目で先行試験でのベースラインと一致する。ベースライン時のデータがない場合、又はスクリーニング時のみに評価する項目ではスクリーニング時のデータとした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では、先行試験の継続投与期開始直前の利用可能な値をベースラインとした。

治療間の比較

長期継続投与試験では、すべての被験者はベリムマブを非盲検下で投与された。そのため、すべての被験者を 1 つのベリムマブ投与群として併合した解析を主解析とした。この他に、先行試験における無作為化（ベリムマブ又はプラセボ）に基づいた解析も記述的に行った。

欠測値の取扱い

特記していない場合、欠測値の補完は行わなかった。

SRI レスポンダーの解析では、構成要素（SELENA SLEDAI、PGA 及び BILAG）のベースライン値がすべて欠測の場合、被験者／評価時点のデータを除外し欠測とした。構成要素のいずれかの値がない場合、SRI レスポンスは算出せず欠測とした。SRI レスポンス以外の疾患活動性に関する評価項目では、先行試験におけるデータが欠測の場合は、先行試験と同様の方法で補完し、本試験におけるデータが欠測の場合は、補完は行わなかった。なお本試験の BILAG の臓器系「腎症」の一部の項目が欠測の場合、「腎症」の前来院からのカテゴリーの変化は該当せずとして取り扱った。

12.4.1. 有効性

有効性はベリムマブ初回投与を起点とした評価時点ごと（PGA、ステロイド投与量及び免疫グロブリンは 8 週間ごと、その他の評価は 16 週間ごと）に検討した。

SRI レスポンダー率

評価時点ごとに SRI レスポンダー率を要約した。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）をすべて満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）
- PGA の悪化がない（スコアの増加が 0.3 点未満）

- BILAG の悪化がない（カテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）

SELENA SLEDAI

SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量及び変化率を評価時点ごとに要約した。また、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者数及び割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに要約した。

BILAG

本試験で用いた BILAG form はベリムマブの他の長期継続投与試験よりも古いため、試験間の比較には注意が必要である。

BILAG レスポンダー数と割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに示した。BILAG レスポンダーは以下の 2 項目をいずれも満たす被験者と定義した。

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

ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系があり、かつ評価時点に評価が実施された被験者のみがレスポンダーとなり得るため、当該被験者を BILAG レスポンダー率算出時の分母とした。

また、BILAG の悪化がない（カテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）被験者数及び割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに要約した。

PGA

PGA スコアのベースラインからの変化量及び変化率を評価時点ごとに要約した。また、PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者数及び割合を評価時点及び先行試験の無作為化群ごとに要約した。

SLE flare

BILAG による SLE flare は、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ある場合と定義した。

ベースライン後の各評価時点に SLE flare がみられた被験者数及び割合を先行試験の無作為化群ごとに示した。

ベリムマブの初回投与日から最初の SLE flare が発現した日までの期間を BILAG による SLE flare までの期間と定義し、要約した。SLE flare が発現する前に死亡した被験者は死亡日、試験を中止又は完了した被験者は最終評価時で打切りとした。

これらの解析では、ベースライン後に認められた SLE flare のみを対象とした。

SFI による SLE flare は、SELENA SLEDAI スコアの増加のみにより重度の flare と判定する基準を除外した改訂版 SFI を用いて定義した。

ベースライン後の各評価時点に重度の SLE flare がみられた被験者数及び割合、SLE flare がみられた被験者数及び割合を先行試験の無作為化群ごとに示した。

ベリムマブの初回投与日から最初の重度の SLE flare が発現した日までの期間を SFI による重度の SLE flare までの期間とし、要約した。重度の SLE flare が発現する前に死亡した被験者は死亡日、試験を中止又は完了した被験者は最終評価時で打切りとした。SLE flare が発現した日までの期間についても、同様の解析を行った。

これらの解析では、ベースライン後に認められた SLE flare のみを対象とした。

ステロイド投与量

ステロイドを prednisone の平均投与量（mg/日）に換算し、解析した。ステロイドの平均投与量のベースラインからの変化量及び変化率を先行試験の無作為化群及び評価時点ごとに要約した。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち各評価時点で 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち各評価時点で 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合を、それぞれ先行試験の無作為化群ごとに要約した。

12.4.2. バイオマーカー

バイオマーカーはベリムマブ初回投与を起点とした評価時点ごと（免疫グロブリンは 8 週間ごと、その他の評価は 16 週間ごと）に検討した。免疫グロブリン、自己抗体（抗 dsDNA 抗体）及び補体（C3 及び C4）のベースラインからの変化量及び変化率は、先行試験の無作為化群及び評価時点ごとに要約した。ベースラインで自己抗体陽性又は補体が低値であった被験者を対象とした解析も実施した。

12.4.3. 安全性

治験薬の曝露

治験薬の曝露として、ベリムマブの曝露期間と投与回数を集計した。投与中断の有無にかかわらず、初回投与日と最終投与日のデータから算出した。

有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.1（中間解析）及び ver.18.1（最終解析）を用いてコーディングした。すべての有害事象は発現した年ごとに集計し、更に全期間についても集計した。有害事象の概略、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡について要約した。注目すべき有害事象として悪性新生物、注入後全身性反応、感染症、死亡、うつ病及び自殺／自傷について要約した。注目すべき有害事象として集計する MedDRA 基本語（PT）を事前に定義した。

有害事象の発現例数及び割合を集計した。また、器官別大分類（SOC）レベルの集計と注目すべき有害事象の集計では、100 人年当たりの発現件数についても集計した。

有害事象の重症度は Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき、治験責任医師が軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の 4 段階で判定した。

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が Definitely Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）、Probably Not Related（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 5 段階で判定した。このうち、関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

臨床検査値

臨床検査値の集計では、連続データは要約統計量、カテゴリカルデータは頻度と割合を用いて要約した。また、Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレーディングし、集計した。グレードの規定がない検査項目については、基準値よりも低値又は高値への変動について集計した。

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類し、来院ごとに集計した。また、1 年ごとにも集計し、年間に複数のデータがある場合は直近のデータを用いた。持続性の陽性とは免疫原性反応が 2 回以上連続して陽性となったか、又は最終測定日に陽性となった場合とした。一過性の陽性とは、最終測定日以外に 1 回のみ免疫原性反応が陽性となった場合とした。

バイタルサイン

バイタルサイン及びベースラインからの変化量を来院ごとに集計した。

---

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

13. 中間解析（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の結果

13.1. 治験対象集団の結果

13.1.1. 被験者の内訳

先行試験（LBSL02 試験）からの組入れ状況を表 1 に示す。LBSL02 試験の被験者は本 BEL112626 試験のみに移行することができた。合計 476 例の被験者が先行試験で無作為化され、ベリムマブ又はプラセボの投与を受けた。そのうち 63%（298/476 例）の被験者が BEL112626 試験に組み入れられた。

表 1　先行試験からの組入れ状況（全被験者集団）

	先行試験における治療		
	プラセボ群 n (%)	ベリムマブ群 n (%)	合計 n (%)
LBSL02 試験			
無作為化された被験者	119 (100)	357 (100)	476 (100)
完了した被験者	93 (78.2)	271 (75.9)	364 (76.5)
BEL112626 試験に移行した被験者	74 (62.2)	224 (62.7)	298 (62.6)
BEL112626 試験の MITT 集団	72 (60.5)	224 (62.7)	296 (62.2)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.1
注：LBSL02 試験で無作為化された被験者数を分母として割合を算出した。

BEL112626 試験の被験者の内訳を表 2 に示す。BEL112626 試験では、組み入れられた 298 例のうち 296 例がベリムマブの投与を 1 回以上受けた。データカットオフ時点で 130 例（44%）が試験を継続中であり、168 例（57%）が中止していた。最も多い中止理由（上位 3 つ）は被験者の希望（30%）、有害事象（26%）、有効性欠如（12%）であった。

表 2　被験者の内訳（全組入れ集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

	先行試験における治療		
	プラセボ群 N=74 n (%)	ベリムマブ群 N=224 n (%)	合計 N=298 n (%)
組み入れられた被験者	74 (100)	224 (100)	298 (100)
ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者 [1]	72 (97.3)	224 (100)	296 (99.3)
試験継続 [2]	34 (47.2)	96 (42.9)	130 (43.9)
試験中止 [2]	40 (55.6)	128 (57.1)	168 (56.8)[4]
中止理由 [3]			
被験者の希望	11 (27.5)	39 (30.5)	50 (29.8)
有害事象	11 (27.5)	32 (25.0)	43 (25.6)
有効性欠如	3 (7.5)	17 (13.3)	20 (11.9)
その他	4 (10.0)	14 (10.9)	18 (10.7)
治験責任医師による判断	6 (15.0)	11 (8.6)	17 (10.1)
服薬不遵守	4 (10.0)	12 (9.4)	16 (9.5)
追跡不能	1 (2.5)	2 (1.6)	3 (1.8)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.8)	1 (0.6)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.4

1. 全組入れ集団に対する割合。
2. ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者に対する割合。
3. 試験を中止した被験者に対する割合。
4. 先行試験でプラセボ群に無作為化され、BEL112626 試験でベリムマブの投与を受ける前に中止した 2 例の被験者を含む。

13.1.2. 解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者（全組入れ集団）298 例のうち、ベリムマブの投与を受けなかった 2 例を除いた 296 例を MITT 集団とした。高疾患活動性集団は 99 例であった。

13.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 3 に示す。被験者のほとんどは女性であった（276/296 例、93%）。年齢の平均値（SD）は 43.0 歳（11.58）、範囲は 20～75 歳であった。被験者の 18%はヒスパニック又はラテン系民族であった。人種はアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 2%、アジア人が 2%、黒人－アフリカ系アメリカ人が 23%、ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系が 0.3%、白人が 73%であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 30.0 kg/m^2（7.85）、体重の範囲は 40.0～157.3 kg であった。

表 3　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）

人口統計学的／ベースライン特性	合計 N=296
性別, n (%)	
女性	276 (93.2)
男性	20 (6.8)
年齢（歳）	
平均値（SD）	43.0 (11.58)
年齢, n (%)	
45 歳以下	171 (57.8)
45 歳超 65 歳未満	117 (39.5)
65 歳以上 75 歳未満	7 (2.4)
75 歳以上	1 (0.3)
体重（kg）	
平均値（SD）	81.10 (21.312)
中央値（範囲）	77.00 (40.0, 157.3)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	29.99 (7.853)
地域, n (%)	
米国／カナダ	296 (100)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	54 (18.2)
非ヒスパニック／ラテン民族	242 (81.8)
人種, n (%)	
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	6 (2.0)
アジア人	6 (2.0)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	68 (23.0)
ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系	1 (0.3)
白人	215 (72.6)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.8, Table 1.16

米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準のうち、ベースラインに少なくとも 50%の被験者で認められた症状は抗核抗体（ANA、88%）、関節炎（83%）、免疫異常（55%）であった。

ベースラインの疾患活動性を表 4 に示す。SLE の罹病期間（SLE の診断から先行試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 7.3 年、範囲は 0～42 年であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアは被験者の多く（64%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 8.4 点（4.68）であった。ベースラインの PGA スコアは比較的低く、平均値（SD）は 1.3 点（0.57）であった。被験者の多く（70%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。BILAG による重症度でカテゴリーB の臓器系がベースラインに 1 つ以上みられた被験者は 87%であった。ベースライン時点で SFI に基づく SLE flare の経験があった被験者は 50 例（17%）であった。46%の被験者でベースラインの補体は低値であった（C3 が 0.9 g/L 未満及び／又は C4 が 0.16 g/L 未満）。被験者のほとんど（88%）でベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以下であった。

表 4　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）

	合計 N=296
SLE 罹病期間[1]（年）	
平均値（SD）	9.1 (7.80)
中央値（範囲）	7.3 (0, 42)
BILAG[2], n (%)	
1A 以上及び／又は 2B 以上[3]	168 (56.8)
1A 以上[4]	37 (12.5)
1B 以上[5]	257 (86.8)
0A かつ 0B[6]	29 (9.8)
SELENA SLEDAI スコア（点）	
平均値（SD）	8.4 (4.68)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)	
9 点以下	190 (64.2)
10 点以上	106 (35.8)
SFI, n (%)	
1 回以上の SLE flare	50 (16.9)
1 回以上の重度の SLE flare	1 (0.3)
PGA スコア（点）	
平均値（SD）	1.3 (0.57)
PGA スコア, n (%)	
0～1 点	87 (29.4)
1 点超～2.5 点	207 (69.9)
2.5 点超～3 点	2 (0.7)
補体, n (%)	
C3 低値（0.9 g/L 未満）及び／又は C4 低値（0.16 g/L 未満）	135 (45.6)
上記以外	158 (53.4)
欠測	3
尿蛋白（g/24 hr）	
平均値（SD）	0.3 (0.56)
尿蛋白, n (%)	
0.5 g/24 hr 以下	261 (88.2)
0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満	18 (6.1)
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	7 (2.4)
2 g/24 hr 以上	10 (3.4)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.19

1. 罹病期間は（ベリムマブ初回投与日－SLE の診断日＋1）/365.25 とした。
2. 被験者は複数の行でカウントされている可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
6. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

SELENA SLEDAI の各項目のうちベースラインに最もよくみられた症状（上位 5 つ）は関節炎（64%）、抗 dsDNA 抗体上昇（51%）、低補体血症（44%）、発疹（44%）、脱毛（41%）であった。BILAG の各臓器系のうちベースラインの重症度が中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった症状（上位 3 つ）は筋骨格系（62%）、皮膚粘膜症状（45%）、血液異常（23%）であった。

ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）を表 5 に示す。被験者の 87%がベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA が陽性であった。ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であったのはそれぞれ 30%及び 40%であった。被験者のほとんど（101 例、82%）でベースラインの B-リンパ球刺激因子（BLyS）が検出可能であった。

表 5　ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）（MITT 集団）

	合計 N=296
抗 dsDNA 抗体	
n	296
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	149 (50.3)
平均値（SD）, IU/mL	80.5 (97.66)
ANA[1]	
n	256
陽性（80 倍以上）, n (%)	208 (81.3)
平均値（SD）, 倍	297.8 (244.36)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA	
n	260
陽性 [2], n (%)	225 (86.5)
aCL 抗体	
n	79
陽性 [3], n (%)	79 (100)
IgG	
n	293
平均値（SD）, g/L	13.97 (5.345)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	17 (5.7)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	86 (29.1)
IgM	
n	293
平均値（SD）, g/L	1.11 (0.871)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	45 (15.2)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	13 (4.4)
IgA	
n	293
平均値（SD）, g/L	2.93 (1.862)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	18 (6.1)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	35 (11.8)
C3	
n	294
平均値（SD）, g/L	1.11 (0.336)
低値（0.9 g/L 未満）, n (%)	88 (29.9)

	合計 N=296
C4	
n	293
平均値（SD）, g/L	0.19 (0.103)
低値（0.16 g/L 未満）, n (%)	116 (39.6)
BLyS（ng/mL）	
n	124
検出限界超, n (%)	101 (81.5)
平均値（SD）, ng/mL	1.88 (4.541)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.28, Table 1.29, Table 1.30
aCL 抗体：抗カルジオリピン抗体、LLN：基準値下限、ULN：基準値上限
1. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
2. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は力価 80 倍以上を陽性とした。
3. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

13.1.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに 10%超の被験者で投与されていた SLE 治療薬の組み合わせはステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（25%）、ステロイド及び抗マラリア薬（22%）、抗マラリア薬のみ（16%）、ステロイド及び免疫抑制剤（11%）であった。

ベースラインに最も多く投与されていた免疫抑制剤はアザチオプリンとメトトレキサートであった。最も多く投与されていた抗マラリア薬はヒドロキシクロロキンであった。被験者の 35%はベースライン時点でステロイドを投与されていなかった。ベースラインのステロイドの平均投与量（prednisone 換算）は 40 mg/日超が 2 例（0.7%）、0 mg/日超 7.5 mg/日以下が 33%、7.5 mg 超 40 mg/日以下が 31%であった。ベースラインに最も多く投与されていたステロイドは prednisone であった。

ステロイドを投与された被験者の割合を表 6 に示す。全体的に、ステロイドを投与された被験者の割合は 0～1 年目から 9～10 年目にかけて経時的に低下した。ステロイドを投与されていない被験者（最高投与量が 0 mg/日）の割合は 0～1 年目（22%）から 9～10 年目（47%）にかけて経時的に上昇した。一方、ステロイドの最高投与量が 7.5 mg/日超 40 mg/日以下の被験者の割合は 0～1 年目（36%）から 9～10 年目（18%）にかけて低下した。最高投与量が 0 mg/日超 7.5 mg/日以下、40 mg/日超の被験者の割合は、いずれも長期にわたり安定していた。ステロイドの投与量の経時的な集計からは、臨床的な懸念は認められなかった。

表 6　ステロイドを投与された被験者の割合（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

	ベースライン N=296 n (%)	ベースライン後 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10 年目～ N=99 n (%)
ステロイド最高投与量（prednisone 換算）													
0 mg/日	103 (34.8)	16 (5.4)	66 (22.3)	64 (21.8)	79 (28.6)	76 (30.4)	81 (36.3)	68 (32.5)	67 (34.9)	67 (37.6)	69 (40.8)	72 (47.4)	45 (45.5)
0 mg/日超, 7.5 mg/日以下	99 (33.4)	23 (7.8)	57 (19.3)	57 (19.4)	55 (19.9)	49 (19.6)	44 (19.7)	41 (19.6)	33 (17.2)	36 (20.2)	32 (18.9)	24 (15.8)	17 (17.2)
7.5 mg/日超, 40 mg/日以下	92 (31.1)	85 (28.7)	106 (35.8)	113 (38.4)	78 (28.3)	81 (32.4)	59 (26.5)	56 (26.8)	46 (24.0)	39 (21.9)	36 (21.3)	27 (17.8)	22 (22.2)
40 mg/日超	2 (0.7)	169 (57.1)	66 (22.3)	56 (19.0)	62 (22.5)	42 (16.8)	38 (17.0)	40 (19.1)	44 (22.9)	35 (19.7)	30 (17.8)	25 (16.4)	9 (9.1)
不明	0	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.6)	6 (6.1)

Data Source: BEL112626 CSR Table 1.36

13.2. 有効性の結果

本中間解析では有効性の解析は行わなかった。

13.3. 安全性の結果

13.3.1. 治験薬の曝露

ベリムマブの曝露状況を表 7 に示す。曝露期間の平均値（SD）は 2668 日（1189.3）であり、最小値は 260 日、最大値は 3970 日であった。データカットオフ時点で 58%の被験者が 90 回以上の投与を受けていた。投与回数の平均値（SD）は 92 回（41.8）であった。

表 7　ベリムマブの曝露状況（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

曝露状況	合計 N=296
曝露期間（日）[1]	
n	296
平均値（SD）	2667.5 (1189.26)
中央値（範囲）	3303.0 (260, 3970)
投与回数（回）	
n	296
平均値（SD）	92.2 (41.77)
中央値（範囲）	109.5 (7, 143)
投与回数, n (%)	
0～9 回	2 (0.7)
10～19 回	4 (1.4)
20～29 回	25 (8.4)
30～39 回	21 (7.1)
40～49 回	16 (5.4)
50～59 回	19 (6.4)
60～69 回	17 (5.7)
70～79 回	8 (2.7)
80～89 回	11 (3.7)
90 回以上	173 (58.4)

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.1

1. 曝露期間は（最終投与日＋28 日とデータカットオフ日＋1 日のうち早い方の日）－初回投与日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

13.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 8 に、有害事象の累積発現率を図 1 に示す。また、全期間で 2%以上に発現した有害事象の発現割合を、治験薬との因果関係がある有害事象と共に付録表 1-1 に示す。

データカットオフ時点で、被験者の 99.3%（294/296 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は被験者の 73%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った被験者は 14%であった。重度の有害事象は 49%、重篤な有害事象は 60%で報告された。本試験での死亡例は 8 例（2.7%）であった。有害事象の年ごとの発現割合は 69%（10 年目～）～98%（0～1 年目）であった。全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 0～1 年目から 9～10 年目にかけて一定であり、経時的な発現割合に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

高疾患活動性集団における有害事象の年ごとの発現割合は MITT 集団と同様であった。高疾患活動性集団では 3 例が死亡した。

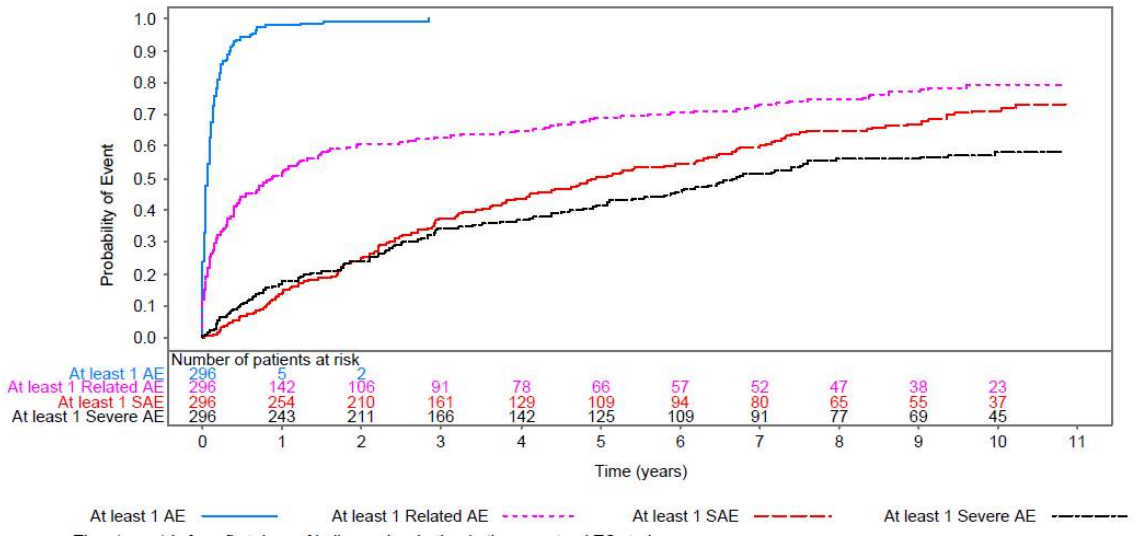


図 1 有害事象の累積発現率（MITT 集団） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ

Data Source: BEL112626 CSR Figure 3.1
注：横軸はベリムマブの初回投与（先行試験又は本試験）からの期間。
注：Number of patients at risk はその時点で有害事象を発現していない被験者数を示す。曲線は上から有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の累積発現率を示している。

表 8　有害事象の概略（MITT 集団及び高疾患活動性集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

	全期間 n (%)	0～1 年目 n (%)	1～2 年目 n (%)	2～3 年目 n (%)	3～4 年目 n (%)	4～5 年目 n (%)	5～6 年目 n (%)	6～7 年目 n (%)	7～8 年目 n (%)	8～9 年目 n (%)	9～10 年目 n (%)	10 年目～ n (%)
MITT 集団												
	N=296	N=296	N=294	N=276	N=250	N=223	N=209	N=192	N=178	N=169	N=152	N=99
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	181 (94.3)	162 (91.0)	157 (92.9)	127 (83.6)	68 (68.7)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	216 (73.0)	152 (51.4)	100 (34.0)	70 (25.4)	69 (27.6)	67 (30.0)	58 (27.8)	54 (28.1)	46 (25.8)	43 (25.4)	30 (19.7)	9 (9.1)
重篤な有害事象	178 (60.1)	41 (13.9)	43 (14.6)	50 (18.1)	30 (12.0)	40 (17.9)	33 (15.8)	35 (18.2)	34 (19.1)	28 (16.6)	20 (13.2)	5 (5.1)
重度の有害事象 [2]	145 (49.0)	52 (17.6)	35 (11.9)	39 (14.1)	23 (9.2)	32 (14.3)	29 (13.9)	27 (14.1)	27 (15.2)	18 (10.7)	14 (9.2)	2 (2.0)
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	197 (66.6)	72 (24.3)	58 (19.7)	60 (21.7)	40 (16.0)	50 (22.4)	44 (21.1)	43 (22.4)	43 (24.2)	34 (20.1)	23 (15.1)	6 (6.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	42 (14.2)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.1)	7 (2.8)	5 (2.2)	6 (2.9)	6 (3.1)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.3)	0
死亡	8 (2.7)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0
高疾患活動性集団（抗 dsDNA 抗体が陽性で補体が低値）												
	N=99	N=99	N=97	N=87	N=84	N=76	N=71	N=65	N=59	N=54	N=47	N=34
有害事象発現例数	98 (99.0)	96 (97.0)	92 (94.8)	78 (89.7)	79 (94.0)	70 (92.1)	65 (91.5)	60 (92.3)	53 (89.8)	49 (90.7)	35 (74.5)	19 (55.9)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	71 (71.7)	51 (51.5)	30 (30.9)	18 (20.7)	24 (28.6)	28 (36.8)	19 (26.8)	18 (27.7)	14 (23.7)	13 (24.1)	9 (19.1)	4 (11.8)
重篤な有害事象	55 (55.6)	14 (14.1)	12 (12.4)	12 (13.8)	5 (6.0)	17 (22.4)	9 (12.7)	12 (18.5)	11 (18.6)	9 (16.7)	5 (10.6)	0
重度の有害事象 [2]	52 (52.5)	25 (25.3)	15 (15.5)	11 (12.6)	5 (6.0)	15 (19.7)	11 (15.5)	7 (10.8)	8 (13.6)	3 (5.6)	3 (6.4)	0
重篤及び／又は重度 [2] の有害事象	63 (63.6)	30 (30.3)	22 (22.7)	16 (18.4)	9 (10.7)	21 (27.6)	16 (22.5)	13 (20.0)	15 (25.4)	9 (16.7)	6 (12.8)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (9.1)	2 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (3.1)	1 (1.7)	1 (1.9)	0	0
死亡	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.2, Table 3.3

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は、該当するカテゴリーの各列、各行で 1 回のみカウントした。各列の被験者数に対する割合を示した。

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

2. Grade 3 又は 4 の有害事象（「生命を脅かす」は重度に含めた）。

13.3.2.1. 有害事象

有害事象の SOC ごとの発現割合を表 9 に示す。全期間に最もよくみられた（25%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（96%）、「筋骨格系および結合組織障害」（93%）、「皮膚および皮下組織障害」（87%）、「胃腸障害」（87%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（83%）、「神経系障害」（82%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（81%）、「臨床検査」（76%）、「傷害、中毒および処置合併症」（73%）、「精神障害」（60%）、「代謝および栄養障害」（49%）、「血管障害」（46%）、「眼障害」（44%）、「血液およびリンパ系障害」（43%）、「生殖系および乳房障害」（38%）、「腎および尿路障害」（35%）、「免疫系障害」（33%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（31%）、「心臓障害」（28%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は徐々に安定した。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は 0〜1 年目には 3%であったが、その後は 9〜10 年目（6%）にかけて上昇した。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 10 に示す。全期間に最もよくみられた（15/100 人年以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（161/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（129/100 人年）、「胃腸障害」（75/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（55/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（53/100 人年）、「臨床検査」（49/100 人年）、「神経系障害」（48/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（46/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（44/100 人年）、「精神障害」（18/100 人年）、「代謝および栄養障害」（16/100 人年）であった。全体的に、SOC ごとの発現率は 0〜1 年目から 9〜10 年目にかけて一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の発現割合を表 11 に示す。全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は上気道感染（73%）、関節痛（66%）、頭痛（51%）、悪心（47%）及び副鼻腔炎（47%）であった。よくみられた有害事象の発現割合は 0〜1 年目から 9〜10 年目にかけておおむね一定であったか、もしくは経時的に低下した。有害事象の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 9　有害事象の SOC ごとの発現割合（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10 年目～ N=99 n (%)
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	181 (94.3)	162 (91.0)	157 (92.9)	127 (83.6)	68 (68.7)
感染症および寄生虫症	285 (96.3)	223 (75.3)	216 (73.5)	191 (69.2)	181 (72.4)	144 (64.6)	128 (61.2)	139 (72.4)	113 (63.5)	110 (65.1)	78 (51.3)	31 (31.3)
筋骨格系および結合組織障害	276 (93.2)	203 (68.6)	187 (63.6)	145 (52.5)	136 (54.4)	112 (50.2)	100 (47.8)	99 (51.6)	88 (49.4)	82 (48.5)	59 (38.8)	18 (18.2)
皮膚および皮下組織障害	257 (86.8)	147 (49.7)	110 (37.4)	85 (30.8)	66 (26.4)	61 (27.4)	54 (25.8)	50 (26.0)	44 (24.7)	50 (29.6)	33 (21.7)	9 (9.1)
胃腸障害	256 (86.5)	154 (52.0)	131 (44.6)	100 (36.2)	74 (29.6)	60 (26.9)	65 (31.1)	77 (40.1)	56 (31.5)	44 (26.0)	32 (21.1)	13 (13.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	246 (83.1)	140 (47.3)	112 (38.1)	77 (27.9)	58 (23.2)	61 (27.4)	34 (16.3)	38 (19.8)	37 (20.8)	29 (17.2)	18 (11.8)	8 (8.1)
神経系障害	242 (81.8)	134 (45.3)	116 (39.5)	85 (30.8)	71 (28.4)	52 (23.3)	46 (22.0)	50 (26.0)	34 (19.1)	33 (19.5)	24 (15.8)	8 (8.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	239 (80.7)	129 (43.6)	97 (33.0)	88 (31.9)	70 (28.0)	67 (30.0)	60 (28.7)	56 (29.2)	48 (27.0)	37 (21.9)	30 (19.7)	5 (5.1)
臨床検査	224 (75.7)	93 (31.4)	69 (23.5)	36 (13.0)	41 (16.4)	46 (20.6)	40 (19.1)	52 (27.1)	59 (33.1)	46 (27.2)	40 (26.3)	16 (16.2)
傷害、中毒および処置合併症	217 (73.3)	88 (29.7)	83 (28.2)	67 (24.3)	61 (24.4)	56 (25.1)	53 (25.4)	57 (29.7)	45 (25.3)	39 (23.1)	39 (25.7)	12 (12.1)
精神障害	176 (59.5)	59 (19.9)	58 (19.7)	40 (14.5)	36 (14.4)	25 (11.2)	19 (9.1)	28 (14.6)	16 (9.0)	21 (12.4)	11 (7.2)	4 (4.0)
代謝および栄養障害	145 (49.0)	42 (14.2)	38 (12.9)	29 (10.5)	30 (12.0)	28 (12.6)	19 (9.1)	18 (9.4)	22 (12.4)	20 (11.8)	15 (9.9)	3 (3.0)
血管障害	135 (45.6)	52 (17.6)	35 (11.9)	23 (8.3)	23 (9.2)	14 (6.3)	17 (8.1)	20 (10.4)	11 (6.2)	17 (10.1)	6 (3.9)	4 (4.0)
眼障害	131 (44.3)	36 (12.2)	35 (11.9)	26 (9.4)	18 (7.2)	18 (8.1)	18 (8.6)	18 (9.4)	11 (6.2)	15 (8.9)	11 (7.2)	2 (2.0)
血液およびリンパ系障害	126 (42.6)	55 (18.6)	32 (10.9)	26 (9.4)	17 (6.8)	10 (4.5)	12 (5.7)	11 (5.7)	9 (5.1)	10 (5.9)	5 (3.3)	0
生殖系および乳房障害	113 (38.2)	36 (12.2)	29 (9.9)	24 (8.7)	12 (4.8)	16 (7.2)	17 (8.1)	7 (3.6)	6 (3.4)	9 (5.3)	4 (2.6)	5 (5.1)
腎および尿路障害	103 (34.8)	33 (11.1)	23 (7.8)	14 (5.1)	13 (5.2)	17 (7.6)	18 (8.6)	8 (4.2)	9 (5.1)	6 (3.6)	9 (5.9)	2 (2.0)
免疫系障害	99 (33.4)	18 (6.1)	28 (9.5)	16 (5.8)	10 (4.0)	14 (6.3)	8 (3.8)	10 (5.2)	12 (6.7)	8 (4.7)	6 (3.9)	4 (4.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	93 (31.4)	8 (2.7)	22 (7.5)	10 (3.6)	13 (5.2)	13 (5.8)	15 (7.2)	8 (4.2)	8 (4.5)	10 (5.9)	9 (5.9)	1 (1.0)
心臓障害	84 (28.4)	21 (7.1)	11 (3.7)	19 (6.9)	12 (4.8)	12 (5.4)	6 (2.9)	11 (5.7)	11 (6.2)	10 (5.9)	3 (2.0)	2 (2.0)
耳および迷路障害	68 (23.0)	14 (4.7)	10 (3.4)	10 (3.6)	10 (4.0)	2 (0.9)	11 (5.3)	10 (5.2)	13 (7.3)	3 (1.8)	6 (3.9)	3 (3.0)
内分泌障害	40 (13.5)	8 (2.7)	7 (2.4)	5 (1.8)	5 (2.0)	5 (2.2)	2 (1.0)	2 (1.0)	7 (3.9)	4 (2.4)	1 (0.7)	0
肝胆道系障害	25 (8.4)	8 (2.7)	1 (0.3)	6 (2.2)	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
社会環境	12 (4.1)	3 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.3)	0

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10 年目～ N=99 n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.5
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。

Aug 18 2017 10:48:04

表 10　有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（全期間で 5/100 人年以上に発現）（MITT 集団）

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

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
有害事象発現件数	17469 (778.0)	3554 (1203.1)	2794 (967.2)	2077 (799.4)	1636 (693.3)	1419 (651.0)	1302 (653.1)	1354 (731.6)	1209 (706.3)	1028 (644.1)	738 (624.7)	224 (517.3)
感染症および寄生虫症	3621 (161.3)	575 (194.6)	543 (188.0)	479 (184.4)	405 (171.6)	306 (140.4)	277 (138.9)	336 (181.6)	253 (147.8)	223 (139.7)	151 (127.8)	49 (113.2)
筋骨格系および結合組織障害	2903 (129.3)	638 (216.0)	483 (167.2)	341 (131.2)	286 (121.2)	215 (98.6)	213 (106.8)	191 (103.2)	210 (122.7)	163 (102.1)	120 (101.6)	32 (73.9)
胃腸障害	1677 (74.7)	368 (124.6)	308 (106.6)	206 (79.3)	122 (51.7)	119 (54.6)	134 (67.2)	140 (75.6)	102 (59.6)	82 (51.4)	54 (45.7)	22 (50.8)
皮膚および皮下組織障害	1225 (54.6)	305 (103.2)	198 (68.5)	145 (55.8)	115 (48.7)	102 (46.8)	77 (38.6)	71 (38.4)	71 (41.5)	76 (47.6)	48 (40.6)	9 (20.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1186 (52.8)	254 (86.0)	175 (60.6)	158 (60.8)	120 (50.9)	106 (48.6)	98 (49.2)	89 (48.1)	74 (43.2)	57 (35.7)	43 (36.4)	5 (11.5)
臨床検査	1104 (49.2)	170 (57.5)	122 (42.2)	79 (30.4)	62 (26.3)	79 (36.2)	79 (39.6)	115 (62.1)	150 (87.6)	113 (70.8)	90 (76.2)	31 (71.6)
神経系障害	1067 (47.5)	257 (87.0)	201 (69.6)	135 (52.0)	107 (45.3)	75 (34.4)	68 (34.1)	78 (42.1)	56 (32.7)	43 (26.9)	27 (22.9)	11 (25.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1026 (45.7)	317 (107.3)	197 (68.2)	127 (48.9)	82 (34.8)	87 (39.9)	49 (24.6)	47 (25.4)	45 (26.3)	39 (24.4)	22 (18.6)	8 (18.5)
傷害、中毒および処置合併症	991 (44.1)	133 (45.0)	140 (48.5)	99 (38.1)	97 (41.1)	100 (45.9)	101 (50.7)	90 (48.6)	70 (40.9)	73 (45.7)	68 (57.6)	16 (36.9)
精神障害	403 (17.9)	81 (27.4)	78 (27.0)	44 (16.9)	42 (17.8)	31 (14.2)	23 (11.5)	31 (16.8)	25 (14.6)	25 (15.7)	12 (10.2)	4 (9.2)
代謝および栄養障害	353 (15.7)	61 (20.6)	47 (16.3)	33 (12.7)	39 (16.5)	45 (20.6)	28 (14.0)	26 (14.0)	27 (15.8)	25 (15.7)	17 (14.4)	5 (11.5)
眼障害	297 (13.2)	50 (16.9)	46 (15.9)	37 (14.2)	25 (10.6)	26 (11.9)	29 (14.5)	29 (15.7)	12 (7.0)	17 (10.7)	17 (14.4)	8 (18.5)
血管障害	271 (12.1)	67 (22.7)	43 (14.9)	26 (10.0)	26 (11.0)	17 (7.8)	17 (8.5)	22 (11.9)	17 (9.9)	20 (12.5)	8 (6.8)	4 (9.2)
血液およびリンパ系障害	240 (10.7)	77 (26.1)	51 (17.7)	29 (11.2)	18 (7.6)	13 (6.0)	13 (6.5)	11 (5.9)	9 (5.3)	10 (6.3)	6 (5.1)	0
生殖系および乳房障害	208 (9.3)	45 (15.2)	35 (12.1)	33 (12.7)	15 (6.4)	23 (10.6)	21 (10.5)	7 (3.8)	6 (3.5)	13 (8.1)	5 (4.2)	5 (11.5)
腎および尿路障害	205 (9.1)	52 (17.6)	27 (9.3)	19 (7.3)	18 (7.6)	19 (8.7)	20 (10.0)	11 (5.9)	12 (7.0)	6 (3.8)	12 (10.2)	3 (6.9)
心臓障害	173 (7.7)	28 (9.5)	19 (6.6)	32 (12.3)	14 (5.9)	15 (6.9)	7 (3.5)	20 (10.8)	13 (7.6)	14 (8.8)	8 (6.8)	2 (4.6)
免疫系障害	151 (6.7)	24 (8.1)	32 (11.1)	16 (6.2)	10 (4.2)	14 (6.4)	10 (5.0)	11 (5.9)	13 (7.6)	8 (5.0)	6 (5.1)	6 (13.9)

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	141 (6.3)	12 (4.1)	25 (8.7)	11 (4.2)	14 (5.9)	15 (6.9)	21 (10.5)	9 (4.9)	10 (5.8)	10 (6.3)	11 (9.3)	1 (2.3)
耳および迷路障害	115 (5.1)	18 (6.1)	12 (4.2)	11 (4.2)	11 (4.7)	2 (0.9)	13 (6.5)	14 (7.6)	18 (10.5)	4 (2.5)	9 (7.6)	3 (6.9)

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.16
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

表 11　よくみられた有害事象の発現割合（全期間で 25%以上に発現）（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	17469, 294 (99.3)	3554, 291 (98.3)	2794, 283 (96.3)	2077, 260 (94.2)	1636, 239 (95.6)	1419, 203 (91.0)	1302, 190 (90.9)	1354, 181 (94.3)	1209, 162 (91.0)	1028, 157 (92.9)	738, 127 (83.6)	224, 68 (68.7)
上気道感染	666, 217 (73.3)	127, 91 (30.7)	100, 75 (25.5)	84, 65 (23.6)	81, 68 (27.2)	68, 53 (23.8)	54, 39 (18.7)	51, 42 (21.9)	38, 30 (16.9)	40, 30 (17.8)	19, 16 (10.5)	3, 3 (3.0)
関節痛	684, 194 (65.5)	161, 90 (30.4)	130, 84 (28.6)	87, 61 (22.1)	71, 54 (21.6)	39, 33 (14.8)	41, 38 (18.2)	41, 31 (16.1)	39, 27 (15.2)	36, 26 (15.4)	30, 20 (13.2)	7, 6 (6.1)
頭痛	354, 152 (51.4)	111, 72 (24.3)	76, 48 (16.3)	43, 31 (11.2)	31, 29 (11.6)	17, 16 (7.2)	20, 14 (6.7)	19, 17 (8.9)	17, 14 (7.9)	8, 7 (4.1)	5, 5 (3.3)	5, 5 (5.1)
悪心	330, 139 (47.0)	102, 63 (21.3)	51, 40 (13.6)	43, 30 (10.9)	25, 21 (8.4)	16, 16 (7.2)	22, 17 (8.1)	22, 20 (10.4)	17, 15 (8.4)	12, 10 (5.9)	10, 10 (6.6)	5, 4 (4.0)
副鼻腔炎	379, 139 (47.0)	46, 39 (13.2)	59, 45 (15.3)	69, 53 (19.2)	39, 28 (11.2)	32, 24 (10.8)	30, 20 (9.6)	39, 31 (16.1)	19, 17 (9.6)	23, 22 (13.0)	13, 10 (6.6)	8, 7 (7.1)
疲労	271, 136 (45.9)	98, 67 (22.6)	70, 50 (17.0)	35, 22 (8.0)	19, 17 (6.8)	12, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	9, 8 (4.2)	6, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	3, 3 (2.0)	2, 2 (2.0)
尿路感染	372, 136 (45.9)	62, 45 (15.2)	52, 38 (12.9)	46, 37 (13.4)	36, 26 (10.4)	33, 23 (10.3)	37, 31 (14.8)	41, 33 (17.2)	29, 22 (12.4)	18, 16 (9.5)	13, 11 (7.2)	4, 4 (4.0)
背部痛	225, 122 (41.2)	43, 35 (11.8)	35, 33 (11.2)	23, 22 (8.0)	20, 20 (8.0)	20, 16 (7.2)	22, 16 (7.7)	14, 14 (7.3)	22, 18 (10.1)	12, 12 (7.1)	12, 11 (7.2)	2, 2 (2.0)
咳嗽	238, 122 (41.2)	49, 40 (13.5)	45, 39 (13.3)	33, 26 (9.4)	25, 21 (8.4)	14, 13 (5.8)	24, 20 (9.6)	15, 15 (7.8)	12, 11 (6.2)	9, 9 (5.3)	11, 11 (7.2)	0, 0
気管支炎	250, 113 (38.2)	34, 30 (10.1)	31, 28 (9.5)	42, 35 (12.7)	31, 24 (9.6)	26, 23 (10.3)	16, 15 (7.2)	22, 17 (8.9)	20, 16 (9.0)	9, 8 (4.7)	14, 12 (7.9)	2, 2 (2.0)
下痢	223, 112 (37.8)	68, 51 (17.2)	42, 27 (9.2)	30, 27 (9.8)	12, 12 (4.8)	12, 12 (5.4)	17, 16 (7.7)	17, 15 (7.8)	11, 10 (5.6)	5, 5 (3.0)	3, 3 (2.0)	3, 3 (3.0)
不眠症	137, 104 (35.1)	25, 23 (7.8)	32, 30 (10.2)	22, 22 (8.0)	12, 12 (4.8)	8, 8 (3.6)	8, 8 (3.8)	10, 10 (5.2)	4, 4 (2.2)	9, 8 (4.7)	3, 3 (2.0)	3, 3 (3.0)
関節炎	210, 101 (34.1)	78, 53 (17.9)	50, 36 (12.2)	17, 10 (3.6)	18, 15 (6.0)	8, 6 (2.7)	12, 10 (4.8)	6, 6 (3.1)	5, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	8, 6 (3.9)	0, 0
四肢痛	198, 100 (33.8)	36, 28 (9.5)	39, 27 (9.2)	23, 19 (6.9)	23, 20 (8.0)	17, 14 (6.3)	21, 15 (7.2)	9, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	15, 11 (6.5)	5, 4 (2.6)	1, 1 (1.0)
発疹	148, 97 (32.8)	36, 31 (10.5)	26, 21 (7.1)	22, 18 (6.5)	13, 13 (5.2)	17, 14 (6.3)	6, 6 (2.9)	5, 5 (2.6)	4, 4 (2.2)	8, 8 (4.7)	7, 7 (4.6)	2, 2 (2.0)

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
うつ病	123, 96 (32.4)	26, 26 (8.8)	24, 21 (7.1)	10, 10 (3.6)	11, 11 (4.4)	10, 10 (4.5)	6, 5 (2.4)	13, 13 (6.8)	10, 10 (5.6)	6, 6 (3.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
筋肉痛	159, 92 (31.1)	44, 35 (11.8)	32, 27 (9.2)	20, 18 (6.5)	16, 15 (6.0)	10, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	8, 8 (4.2)	10, 9 (5.1)	3, 3 (1.8)	3, 3 (2.0)	3, 3 (3.0)
嘔吐	154, 88 (29.7)	33, 27 (9.1)	31, 24 (8.2)	24, 19 (6.9)	14, 13 (5.2)	9, 9 (4.0)	16, 15 (7.2)	7, 7 (3.6)	10, 9 (5.1)	4, 4 (2.4)	4, 4 (2.6)	1, 1 (1.0)
末梢性浮腫	165, 81 (27.4)	36, 27 (9.1)	32, 23 (7.8)	15, 11 (4.0)	19, 14 (5.6)	22, 19 (8.5)	10, 9 (4.3)	10, 10 (5.2)	14, 14 (7.9)	4, 4 (2.4)	1, 1 (0.7)	1, 1 (1.0)
発熱	157, 80 (27.0)	51, 39 (13.2)	21, 13 (4.4)	21, 15 (5.4)	17, 13 (5.2)	12, 12 (5.4)	6, 6 (2.9)	8, 8 (4.2)	5, 3 (1.7)	9, 9 (5.3)	5, 5 (3.3)	1, 1 (1.0)
高血圧	109, 75 (25.3)	15, 15 (5.1)	23, 20 (6.8)	14, 13 (4.7)	10, 8 (3.2)	9, 7 (3.1)	8, 8 (3.8)	13, 12 (6.3)	7, 6 (3.4)	5, 5 (3.0)	3, 2 (1.3)	1, 1 (1.0)
筋骨格痛	118, 74 (25.0)	16, 16 (5.4)	20, 18 (6.1)	21, 19 (6.9)	11, 11 (4.4)	6, 5 (2.2)	11, 10 (4.8)	8, 6 (3.1)	10, 9 (5.1)	5, 4 (2.4)	8, 6 (3.9)	1, 1 (1.0)

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.50
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

13.3.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

全期間によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 12 に示す。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 73%であった。治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は 0～1 年目（51%）が最も高く、9～10 年目（20%）が最も低かった。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 5%以下であった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（24%）、副鼻腔炎（17%）、尿路感染（15%）、悪心（13%）、気管支炎（12%）、頭痛（12%）、疲労（8%）、下痢（7%）、肺炎（7%）、関節痛（6%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 13 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の全期間の発現率は 86/100 人年であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、0～1 年目では 197/100 人年であったが 9～10 年目には 48/100 人年に低下した。全期間の発現率が 15/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった（37/100 人年）。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象は 7 件（0.3/100 人年）のみであった。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は 0～1 年目から 9～10 年目にかけて比較的一定であったか、もしくは低下した。

表 12　よくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（全期間で 3%以上に発現）（MITT 集団）

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

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	1936, 216 (73.0)	582, 152 (51.4)	343, 100 (34.0)	238, 70 (25.4)	167 69 (27.6)	146, 67 (30.0)	105, 58 (27.8)	110, 54 (28.1)	86, 46 (25.8)	71, 43 (25.4)	57, 30 (19.7)	15, 9 (9.1)
上気道感染	163, 71 (24.0)	22, 17 (5.7)	27, 24 (8.2)	21, 18 (6.5)	17, 14 (5.6)	17, 15 (6.7)	19, 13 (6.2)	13, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	10, 8 (4.7)	6, 5 (3.3)	2, 2 (2.0)
副鼻腔炎	110, 50 (16.9)	12, 12 (4.1)	15, 12 (4.1)	23, 16 (5.8)	12, 10 (4.0)	9, 8 (3.6)	5, 5 (2.4)	17, 13 (6.8)	7, 7 (3.9)	6, 6 (3.6)	3, 3 (2.0)	0, 0
尿路感染	104, 44 (14.9)	20, 13 (4.4)	14, 10 (3.4)	7, 6 (2.2)	9, 6 (2.4)	11, 9 (4.0)	14, 10 (4.8)	12, 11 (5.7)	6, 5 (2.8)	6, 5 (3.0)	4, 4 (2.6)	0, 0
悪心	96, 37 (12.5)	48, 27 (9.1)	11, 8 (2.7)	12, 3 (1.1)	8, 5 (2.0)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.0)	4, 3 (1.7)	3, 3 (1.8)	1, 1 (0.7)	2, 2 (2.0)
気管支炎	66, 35 (11.8)	5, 5 (1.7)	12, 11 (3.7)	14, 12 (4.3)	8, 6 (2.4)	6, 5 (2.2)	2, 2 (1.0)	5, 4 (2.1)	5, 5 (2.8)	3, 3 (1.8)	5, 5 (3.3)	0, 0
頭痛	82, 34 (11.5)	42, 24 (8.1)	23, 9 (3.1)	6, 6 (2.2)	3, 3 (1.2)	5, 5 (2.2)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
疲労	70, 23 (7.8)	28, 17 (5.7)	19, 9 (3.1)	18, 7 (2.5)	3, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	47, 21 (7.1)	19, 12 (4.1)	15, 8 (2.7)	4, 4 (1.4)	2, 2 (0.8)	2, 2 (0.9)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
肺炎	25, 21 (7.1)	2, 2 (0.7)	4, 4 (1.4)	3, 3 (1.1)	3, 3 (1.2)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.4)	3, 3 (1.6)	3, 3 (1.7)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
関節痛	56, 19 (6.4)	25, 12 (4.1)	16, 6 (2.0)	8, 7 (2.5)	4, 4 (1.6)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
白血球減少症	30, 14 (4.7)	15, 11 (3.7)	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.2)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
鼻咽頭炎	27, 14 (4.7)	7, 2 (0.7)	0, 0	5, 4 (1.4)	0, 0	5, 4 (1.8)	3, 3 (1.4)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	1, 1 (1.0)
咳嗽	24, 12 (4.1)	4, 3 (1.0)	5, 4 (1.4)	6, 6 (2.2)	4, 3 (1.2)	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
帯状疱疹	19, 12 (4.1)	2, 2 (0.7)	5, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	3, 3 (1.6)	2, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	2, 1 (0.7)	1, 1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	19, 12 (4.1)	5, 4 (1.4)	3, 3 (1.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
体重増加	21, 11 (3.7)	13, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	19, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	5, 3 (1.2)	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
口腔カンジダ症	18, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	3, 2 (0.7)	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	5, 3 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
副鼻腔うっ血	17, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	5, 3 (1.2)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
嘔吐	14, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	4, 2 (0.7)	6, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
蜂巣炎	12, 10 (3.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	5, 4 (1.8)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
発疹	12, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
中耳炎	14, 9 (3.0)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	0, 0	5, 4 (1.6)	3, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
好中球減少症	12, 9 (3.0)	6, 6 (2.0)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
インフルエンザ	10, 9 (3.0)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	2, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.57
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 13　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	1936 (86.2)	582 (197.0)	343 (118.7)	238 (91.6)	167 (70.8)	146 (67.0)	105 (52.7)	110 (59.4)	86 (50.2)	71 (44.5)	57 (48.3)	15 (34.6)
感染症および寄生虫症	830 (37.0)	119 (40.3)	121 (41.9)	102 (39.3)	84 (35.6)	84 (38.5)	67 (33.6)	89 (48.1)	60 (35.1)	46 (28.8)	39 (33.0)	8 (18.5)
胃腸障害	195 (8.7)	78 (26.4)	40 (13.8)	25 (9.6)	10 (4.2)	12 (5.5)	6 (3.0)	4 (2.2)	9 (5.3)	4 (2.5)	3 (2.5)	2 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	154 (6.9)	74 (25.0)	33 (11.4)	23 (8.9)	11 (4.7)	5 (2.3)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	134 (6.0)	71 (24.0)	25 (8.7)	15 (5.8)	9 (3.8)	3 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.1)	0	4 (2.5)	0	2 (4.6)
神経系障害	124 (5.5)	57 (19.3)	34 (11.8)	10 (3.8)	8 (3.4)	7 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (1.9)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	114 (5.1)	24 (8.1)	17 (5.9)	23 (8.9)	15 (6.4)	9 (4.1)	10 (5.0)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (5.1)	0
臨床検査	103 (4.6)	50 (16.9)	20 (6.9)	6 (2.3)	9 (3.8)	6 (2.8)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	84 (3.7)	41 (13.9)	22 (7.6)	5 (1.9)	4 (1.7)	5 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	73 (3.3)	28 (9.5)	16 (5.5)	11 (4.2)	6 (2.5)	5 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	0
免疫系障害	18 (0.8)	3 (1.0)	5 (1.7)	2 (0.8)	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	2 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症	18 (0.8)	2 (0.7)	0	6 (2.3)	4 (1.7)	0	2 (1.0)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	16 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.7)	0
眼障害	14 (0.6)	7 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	13 (0.6)	7 (2.4)	3 (1.0)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12 (0.5)	0	2 (0.7)	2 (0.8)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
血管障害	10 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	9 (0.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (0.2)	2 (0.7)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	5 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
耳および迷路障害	4 (0.2)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
肝胆道系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.23
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.2.2.3. 重度の有害事象

全期間によくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合を表 14 に示す。重度の有害事象の発現割合は全期間で 49%であった。10 年目以降を除き、重度の有害事象の年ごとの発現割合は 9%（3～4 年目、9～10 年目）から 18%（0～1 年目）の範囲内であった。最もよくみられた重度の有害事象（上位 5 つ）は頭痛（4%）、肺炎（3%）、腹痛（3%）、変形性関節症（3%）、処置による疼痛（3%）であった。

重度の有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 15 に示す。重度の有害事象の発現率は全期間で 26/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0～1 年目（31/100 人年）から 9～10 年目（26/100 人年）にかけておおむね一定であった。最も発現率が高かったのは 4～5 年目（35/100 人年）であり、最も低かったのは 3～4 年目（17/100 人年）であった。全期間の発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（4/100 人年）。ほとんどの SOC で、重度の有害事象の発現率は 0～1 年目から 9～10 年目にかけておおむね一定であった。重度の有害事象の SOC の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 14　よくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（MITT 集団）

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

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	575, 145 (49.0)	91, 52 (17.6)	55, 35 (11.9)	69, 39 (14.1)	39, 23 (9.2)	76, 32 (14.3)	55, 29 (13.9)	53, 27 (14.1)	45, 27 (15.2)	29, 18 (10.7)	31, 14 (9.2)	3, 2 (2.0)
頭痛	27, 13 (4.4)	7, 7 (2.4)	4, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	4, 4 (1.9)	2, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
肺炎	12, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
腹痛	10, 8 (2.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
変形性関節症	9, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0
処置による疼痛	10, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 1 (0.5)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
背部痛	10, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
呼吸困難	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
疲労	7, 6 (2.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
ウイルス性胃腸炎	9, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
悪心	11, 6 (2.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
嘔吐	10, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
関節痛	8, 5 (1.7)	2, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
薬物過敏症	5, 5 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0
上気道感染	7, 5 (1.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
貧血	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
心房細動	4, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
うつ病	5, 4 (1.4)	0, 0	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
胃腸炎	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
低血圧	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
ループス腎炎	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	2, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
片頭痛	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
好中球減少症	6, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
非心臓性胸痛	5, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
発熱	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
失神	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
蜂巣炎	4, 3 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	3, 2 (1.0)	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
深部静脈血栓症	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
脱水	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
白血球減少症	5, 3 (1.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
筋肉痛	7, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
骨壊死	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
ループス心膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
胸膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
一過性脳虚血発作	4, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
尿路感染	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	2, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	2, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.56
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

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

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	575 (25.6)	91 (30.8)	55 (19.0)	69 (26.6)	39 (16.5)	76 (34.9)	55 (27.6)	53 (28.6)	45 (26.3)	29 (18.2)	31 (26.2)	3 (6.9)
感染症および寄生虫症	95 (4.2)	12 (4.1)	12 (4.2)	8 (3.1)	11 (4.7)	10 (4.6)	7 (3.5)	9 (4.9)	9 (5.3)	5 (3.1)	4 (3.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	72 (3.2)	10 (3.4)	5 (1.7)	10 (3.8)	7 (3.0)	9 (4.1)	10 (5.0)	4 (2.2)	7 (4.1)	2 (1.3)	6 (5.1)	0
神経系障害	72 (3.2)	17 (5.8)	9 (3.1)	11 (4.2)	2 (0.8)	6 (2.8)	7 (3.5)	9 (4.9)	4 (2.3)	3 (1.9)	3 (2.5)	0
胃腸障害	63 (2.8)	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (4.2)	2 (0.8)	8 (3.7)	3 (1.5)	5 (2.7)	5 (2.9)	5 (3.1)	7 (5.9)	2 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症	44 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	7 (3.0)	12 (5.5)	7 (3.5)	4 (2.2)	7 (4.1)	0	2 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (1.7)	7 (2.4)	4 (1.4)	5 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.5)	7 (3.8)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (1.5)	8 (2.7)	3 (1.0)	4 (1.5)	0	7 (3.2)	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	2 (1.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	21 (0.9)	8 (2.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0	4 (2.0)	2 (1.1)	0	0	0	0
心臓障害	20 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	6 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
腎および尿路障害	19 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (2.3)
血管障害	16 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	0	0
臨床検査	15 (0.7)	8 (2.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.7)	0
代謝および栄養障害	13 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.8)	0	5 (2.3)	2 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
精神障害	13 (0.6)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (0.5)	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
免疫系障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.7)	0
生殖系および乳房障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
肝胆道系障害	4 (0.2)	1 (0.3)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
眼障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.22
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.3. 死亡

死亡の一覧を表 16 に示す。データカットオフ時点で 8 例の死亡が報告された。2 例（シュードモナス菌性肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定され、他の死亡はすべて治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。死亡例のうち 7 例は治験薬投与中の死亡であり、1 例（シュードモナス菌性肺感染）は追跡調査期間の死亡であった。1 例（呼吸不全）は治験依頼者の判定により感染症による死亡とされた。

治験実施計画書では、ベリムマブの最終投与後 8 週間超経過後に発現した有害事象は報告する義務はなく、重篤な有害事象の場合は治験責任医師が治験薬と関連あると判定したもののみ報告する規定であった。しかし、ベリムマブの最終投与から 8 週間超経過後に発現した 1 例の死亡が報告され、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定されていた（敗血症性ショック）。この死亡は臨床データベースには含まれていないが安全性データベースには含まれているため、本中間報告でも記載する。また、この死亡は治験依頼者の判定により悪性新生物による死亡とされた。

表 16　死亡の一覧（MITT 集団）

被験者番号	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係	ベリムマブ最終投与からの日数
US034-011	心停止	関連なし	54
US062-002	冠動脈疾患	多分関連なし	9
US004-002	後腹膜出血	関連なし	10
US013-008	呼吸不全	関連なし	113
US021-004	シュードモナス菌性肺感染	関連あるかもしれない	187
US023-005	自殺既遂	関連なし	25
US032-002	サイトメガロウイルス性肺炎	関連あるかもしれない	32
US041-003	急性呼吸窮迫症候群	関連なし	4
US013-014[1]	敗血症性ショック	関連なし	8 週間超

Data Source: BEL112626 CSR Listing 22, GSK Safety Database
MedDRA ver.17.1/J 17.1
1. 安全性データベースのデータ。有害事象名は医師記載用語。

13.3.4. 重篤な有害事象

全期間によくみられた重篤な有害事象の発現割合を表 17 に示す。重篤な有害事象は 178 例（60%）に 672 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象は肺炎のみであった。肺炎（5%）、変形性関節症（5%）、非心臓性胸痛（4%）が最もよくみられた重篤な有害事象であった。重篤な有害事象のほとんどが、治験責任医師により治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。

重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 18 に示す。重篤な有害事象の全期間の発現率は 30/100 人年であった。10 年目以降を除き、重篤な有害事象の年ごとの発現率は 19/100 人年（0～1 年目）から 43/100 人年（4～5 年目）の範囲内であった。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであり（5.1/100 人年）、ほとんどの SOC の発現率は 2/100 人年未満であった。全期間の発現率が 2/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（5.1/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（4.4/100 人年）、「胃腸障害」（3.3/100 人年）、「神経系障害」（2.1/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（2.0/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.0/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（2.0/100 人年）であった。重篤な有害事象の SOC ごとの発現率は 1 つの有害事象（PT）によるものではなかったが、SOC「肝胆道系障害」は例外であり、11 件中 7 件（63%）の PT が胆石症であった。全体的に、重篤な有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 17　よくみられた重篤な有害事象の発現割合（全期間で 2%以上に発現）（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	672, 178 (60.1)	55, 41 (13.9)	65, 43 (14.6)	90, 50 (18.1)	48, 30 (12.0)	93, 40 (17.9)	67, 33 (15.8)	68, 35 (18.2)	63, 34 (19.1)	49, 28 (16.6)	40, 20 (13.2)	6, 5 (5.1)
肺炎	16, 15 (5.1)	0, 0	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 2 (1.0)	4, 4 (2.1)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0
変形性関節症	18, 14 (4.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.3)	2, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	0, 0
非心臓性胸痛	17, 12 (4.1)	0, 0	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	0, 0	3, 3 (1.3)	5, 4 (1.9)	1, 1 (0.5)	3, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
発熱	13, 11 (3.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	0, 0	3, 3 (1.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0
腹痛	10, 8 (2.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	10, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	14, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	4, 3 (1.6)	2, 2 (1.1)	2, 2 (1.2)	0, 0	1, 1 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	11, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
胆石症	7, 7 (2.4)	2, 2 (0.7)	0, 0	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
椎間板突出	7, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0
背部痛	10, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	2, 1 (0.7)	0, 0
脱水	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	3, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	8, 6 (2.0)	0, 0	2, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
低血圧	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0
骨壊死	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.53　　MedDRA ver.17.1/J 17.1

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 18　重篤な有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	672 (29.9)	55 (18.6)	65 (22.5)	90 (34.6)	48 (20.3)	93 (42.7)	67 (33.6)	68 (36.7)	63 (36.8)	49 (30.7)	40 (33.9)	6 (13.9)
感染症および寄生虫症	115 (5.1)	11 (3.7)	15 (5.2)	12 (4.6)	10 (4.2)	9 (4.1)	8 (4.0)	16 (8.6)	11 (6.4)	9 (5.6)	5 (4.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	98 (4.4)	3 (1.0)	12 (4.2)	11 (4.2)	8 (3.4)	12 (5.5)	14 (7.0)	4 (2.2)	14 (8.2)	9 (5.6)	9 (7.6)	1 (2.3)
胃腸障害	75 (3.3)	6 (2.0)	6 (2.1)	15 (5.8)	6 (2.5)	7 (3.2)	4 (2.0)	10 (5.4)	4 (2.3)	7 (4.4)	5 (4.2)	1 (2.3)
神経系障害	48 (2.1)	4 (1.4)	6 (2.1)	5 (1.9)	2 (0.8)	8 (3.7)	8 (4.0)	5 (2.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	5 (4.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	45 (2.0)	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.4)	5 (2.1)	16 (7.3)	6 (3.0)	3 (1.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	8 (3.7)	6 (3.0)	6 (3.2)	5 (2.9)	4 (2.5)	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	8 (3.1)	2 (0.8)	5 (2.3)	4 (2.0)	8 (4.3)	4 (2.3)	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (2.3)
心臓障害	39 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (1.0)	7 (3.8)	2 (1.2)	5 (3.1)	5 (4.2)	0
腎および尿路障害	24 (1.1)	3 (1.0)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (2.8)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	24 (1.1)	5 (1.7)	5 (1.7)	8 (3.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	1 (0.8)	0
血管障害	23 (1.0)	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	4 (2.5)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (3.4)	0
代謝および栄養障害	21 (0.9)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	5 (2.9)	2 (1.3)	0	2 (4.6)
肝胆道系障害	11 (0.5)	3 (1.0)	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (0.4)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	7 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
精神障害	7 (0.3)	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

SOC	全期間 2245 人年 件数 (率)	0～1 年目 295 人年 件数 (率)	1～2 年目 289 人年 件数 (率)	2～3 年目 260 人年 件数 (率)	3～4 年目 236 人年 件数 (率)	4～5 年目 218 人年 件数 (率)	5～6 年目 199 人年 件数 (率)	6～7 年目 185 人年 件数 (率)	7～8 年目 171 人年 件数 (率)	8～9 年目 160 人年 件数 (率)	9～10 年目 118 人年 件数 (率)	10 年目～ 43 人年 件数 (率)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.19
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間によくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 19 に示す。データカットオフ時点で 42 例（14%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 2%を超えたのは 3～4 年目（2.8%）、4～5 年目（2.2%）、5～6 年目（2.9%）、6～7 年目（3.1%）、9～10 年目（3.3%）であった。中止に至った有害事象のほとんどは 1 例のみに発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は浸潤性乳管癌（3 例、1%）と低γグロブリン血症（2 例、1%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 20 に示す。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（2/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 9～10 年目であった（4/100 人年）。全期間の発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。全期間の発現率が高かった SOC（0.1/100 人年以上）は「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.5/100 人年）、「感染症および寄生虫症」（0.3/100 人年）、「心臓障害」（0.1/100 人年）、「免疫系障害」（0.1/100 人年）、「神経系障害」（0.1/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.1/100 人年）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 19　よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（全期間で 2 例以上に発現）（MITT 集団）

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

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10 年目～ N=99 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	43, 42 (14.2)	2, 2 (0.7)	3, 3 (1.0)	3, 3 (1.1)	7, 7 (2.8)	5, 5 (2.2)	7, 6 (2.9)	6, 6 (3.1)	1, 1 (0.6)	3, 3 (1.8)	5, 5 (3.3)	0, 0
浸潤性乳管癌	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0
低γグロブリン血症	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.58
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

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

SOC	全期間 2245 人年 件数 （率）	0～1 年目 295 人年 件数 （率）	1～2 年目 289 人年 件数 （率）	2～3 年目 260 人年 件数 （率）	3～4 年目 236 人年 件数 （率）	4～5 年目 218 人年 件数 （率）	5～6 年目 199 人年 件数 （率）	6～7 年目 185 人年 件数 （率）	7～8 年目 171 人年 件数 （率）	8～9 年目 160 人年 件数 （率）	9～10 年目 118 人年 件数 （率）	10 年目～ 43 人年 件数 （率）
有害事象発現件数	43 (1.9)[1]	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	7 (3.0)	5 (2.3)	7 (3.5)	6 (3.2)	1 (0.6)	3 (1.9)	5 (4.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	2 (1.7)	0
感染症および寄生虫症	7 (0.3)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.5)	0	0	0	2 (1.7)	0
心臓障害	3 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
免疫系障害	3 (0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
神経系障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
臨床検査	2 (<0.1)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (<0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 CSR Table 3.24

MedDRA ver.17.1/J 17.1

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112626 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

1. 被験者 US006-007 では治験薬投与中止に至った急性 C 型肝炎が 2 件報告された。この 2 件は同じ有害事象であったが、2 件の別々の事象として集計されている。

13.3.6. 注目すべき有害事象

13.3.6.1. 悪性新生物

悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率は 0.8/100 人年であった。ベリムマブの長期継続投与試験である BEL112234 試験では 0.2/100 人年、BEL112233 試験（中間集計）では 0.6/100 人年であった。

固形癌と血液癌の全期間の発現率はそれぞれ 0.7/100 人年と 0.1/100 人年未満であった。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の年ごとの発現率は 0.4/100 人年（2～3 年目）から 3/100 人年（9～10 年目）の範囲内であった（0～1 年目、1～2 年目、7～8 年目、10 年目以降は 0/100 人年であった）。悪性新生物の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

本試験における悪性新生物の発現率を他の SLE のコホートと比較した。SLE 患者における悪性新生物の発現率が 2005 年に SLICC グループにより報告されている[Bernatsky, 2005]。この研究では、9547 例の患者において 76948 人年にわたり評価したときの悪性新生物の発現率は、100 人年当たり 0.6 件であった。この値は本試験で得られた値よりも数値的に低いが、患者の 35%は北米以外で評価されており、また、評価された時期（1958～2000 年）における医療環境は本試験実施時（2005 年～）とは非常に異なっている。この違いを考慮すると、本試験における悪性新生物の発現率は SLE 患者における悪性新生物の背景発現率とおおむね一致していると考えられた。

13.3.6.2. 注入後全身性反応

CMQ[2]「アナフィラキシー反応」の広域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は 44/100 人年であった。年ごとの発現率は 0～1 年目（82/100 人年）が最も高く、その後は低下し、9～10 年目には 33/100 人年となった。狭域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は低く（2/100 人年）、最も発現率が高かったのは 1～2 年目と 7～8 年目（それぞれ 4/100 人年）であった。

アルゴリズム検索による注入後全身性反応の全期間での発現率は 6/100 人年であった。最も発現率が高かったのは 0～1 年目（16/100 人年）であり、低かったのは 8～9 年目（2/100 人年）であった。治験依頼者の判定により重篤とされた事象は全期間に 2 件発現した（0.1/100 人年未満）。いずれも 3～4 年目より前に発現し、1 件は 1～2 年目（0.3/100 人年）、1 件は 2～3 年目（0.4/100 人年）であった。これら 2 件の重篤な注入後全身性反応のうち、Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致したものはなかった。注入後全身性反応の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.6.3. 感染症

感染症の発現率は全期間に 5/100 人年であった。9～10 年目までに最も発現率が低かったのは 2～3 年目（3/100 人年）であり、最も高かったのは 9～10 年目（8/100 人年）であった。

---

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

重篤な感染症の発現率は低く（全期間に 0.5/100 人年）、最も発現率が高かったのは 7～8 年目であった（1.2/100 人年）。日和見感染の全期間の発現率は 1.0/100 人年であり、年ごとの発現率は 0（0～1 年目及び 8～9 年目）から 2.5/100 人年（5～6 年目及び 9～10 年目）の範囲内であった。敗血症の発現率も同様に低かった。全期間に合計 8 件（0.4/100 人年）の敗血症が報告され、すべてが重篤であった。重篤な敗血症の発現率はいずれの年においても 1.5/100 人年を超えることはなかった。感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.6.4. うつ病及び自殺／自傷

重篤なうつ病の全期間の発現率は低く（0.1/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 4～5 年目と 5～6 年目であった（0.5/100 人年）。全期間に合計 8 件（0.4/100 人年）の自殺／自傷が報告され、このうち 6 件（0.3/100 人年）は重篤と判断された。このうち 1 件（自殺企図）は 5～6 年目（0.5/100 人年）と 6～7 年目（0.5/100 人年）に、2 件は 2～3 年目（0.8/100 人年）と 4～5 年目（0.9/100 人年）に報告された。1 例は自殺既遂により死亡した。うつ病及び自殺／自傷の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.7. 臨床検査値の評価

Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 10%以上であった血液学的パラメータは好中球減少のみであり、46 例（16%）が Grade 3 であった。Grade 4 の好中球減少は全期間に 7 例（2%）で認められた。この他の血液学的パラメータで Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は低かったが、プロトロンビン時間延長は例外であった（Grade 3、4 ともに全期間に 7%）。血液生化学検査（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 5%を超えたのは γ-GTP 増加（Grade 3：5.1%、Grade 4：3.0%）と高血糖（Grade 3：5.1%、Grade 4：0.3%）のみであった。Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が最も多かった尿検査パラメータは尿蛋白排泄率（増加）であった（全期間に Grade 3：4%、Grade 4：2%）。Grade 3 の IgG（減少）が認められた被験者は全期間に 9 例（3%）であり、Grade 4 は 5 例（2%）であった。全体的に、Grade 3 又は 4 の臨床検査値に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.8. その他の安全性評価

13.3.8.1. 免疫原性

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合とした。

陽性（一過性又は持続性）となった被験者全例が、陽性反応が 1 回のみ得られたことによるものであった。最終評価時に 1 回のみ陽性となった 7 例は持続性の陽性とされたが、これ

ら 7 例では、陽性反応がみられた時点で局所反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

13.3.8.2. バイタルサイン

ベースラインの拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 73 mmHg（10.5）と 121 mmHg（16.9）であった。拡張期血圧と収縮期血圧の平均値は長期にわたり安定していた。10 年目の 48 週における拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 75 mmHg（10.1）と 124 mmHg（15.4）であった。

13.3.9. 妊娠

データカットオフまでに合計 9 件の妊娠が報告された。このうち 8 件は女性被験者の妊娠、1 件は男性被験者のパートナーの妊娠であった。9 件の妊娠のうち 5 件は正常出産（先天異常なし）、3 件は自然流産、1 件は妊娠中絶であった。2 件の妊娠（1 件は妊娠中絶、1 件は正常出産）は 1 例の被験者で報告された。

13.4. 結論

- SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。
- 今回の解析では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。
- 本試験における悪性新生物の発現率は、本試験よりも短期間である他の長期投与試験よりも数値的に高かったが、SLE 患者で報告されている背景発現率と一致していた。
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。

13.5. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

14. 最終解析の結果

14.1. 治験対象集団の結果

14.1.1. 被験者の内訳

BEL112626 試験の被験者の内訳を表 21 に示す。BEL112626 試験では、組み入れられた 298 例のうち 296 例がベリムマブの投与を 1 回以上受けた。試験終了時に 96 例（32.2%）が試験を完了し、202 例（67.8%）が中止した。最も多い中止理由（上位 3 つ）は被験者の希望（28.2%）、有害事象（21.8%）、服薬不遵守（13.9%）であった。

表 21　被験者の内訳（全組入れ集団）　最終データ

	先行試験における治療		
	プラセボ群 N=74 n (%)	ベリムマブ群 N=224 n (%)	合計 N=298 n (%)
組み入れられた被験者	74 (100)	224 (100)	298 (100)
ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者	72 (97.3)	224 (100.0)	296 (99.3)
試験完了	30 (40.5)	66 (29.5)	96 (32.2)
試験中止	44 (59.5)	158 (70.5)	202 (67.8)
中止理由 [1]			
被験者の希望	13 (29.5)	44 (27.8)	57 (28.2)
有害事象	11 (25.0)	33 (20.9)	44 (21.8)
服薬不遵守	5 (11.4)	23 (14.6)	28 (13.9)
その他	5 (11.4)	21 (13.3)	26 (12.9)
有効性欠如	3 (6.8)	19 (12.0)	22 (10.9)
治験責任医師による判断	6 (13.6)	13 (8.2)	19 (9.4)
追跡不能	1 (2.3)	3 (1.9)	4 (2.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (1.3)	2 (1.0)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.4
1. 試験を中止した被験者に対する割合。

14.1.2. 解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者（全組入れ集団）298 例のうち、ベリムマブの投与を受けなかった 2 例を除いた 296 例を MITT 集団とした。高疾患活動性集団は 99 例であった。

14.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 22 に示す。被験者のほとんどは女性であった（276/296 例、93.2%）。年齢の平均値（SD）は 43.0 歳（11.58）、範囲は 20～75 歳であった。被験者の 18.2%はヒスパニック又はラテン系民族であった。人種はアラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 2.0%、アジア人が 2.0%、黒人－アフリカ系アメリカ人が 23.0%、ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系が 0.3%、白人が 72.6%であった。BMI の平均値（SD）は 30.0 kg/m^2（7.85）、体重の範囲は 40～157 kg であった。

表 22　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）　最終データ

人口統計学的／ベースライン特性	合計 N=296
性別, n (%)	
女性	276 (93.2)
男性	20 (6.8)
年齢（歳）	
平均値（SD）	43.0 (11.58)
年齢, n (%)	
45 歳以下	171 (57.8)
45 歳超 65 歳未満	117 (39.5)
65 歳以上 75 歳未満	7 (2.4)
75 歳以上	1 (0.3)
体重（kg）	
平均値（SD）	81.1 (21.31)
中央値（範囲）	77.0 (40, 157)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	30.0 (7.85)
地域, n (%)	
米国／カナダ	296 (100)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	54 (18.2)
非ヒスパニック／ラテン民族	242 (81.8)
人種, n (%)	
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	6 (2.0)
アジア人	6 (2.0)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	68 (23.0)
ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系	1 (0.3)
白人	215 (72.6)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.10, Table 1.24

ACR の SLE 分類基準のうち、ベースラインに少なくとも 50%の被験者で認められた症状は ANA（88.2%）、関節炎（82.8%）、免疫異常（55.1%）であった。

ベースラインの疾患活動性を表 23 に示す。SLE の罹病期間（SLE の診断から先行試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 7.3 年、範囲は 0～42 年であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアは被験者の多く（64.2%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 8.4 点（4.68）であった。ベースラインの PGA スコアは比較的低く、平均値（SD）は 1.30 点（0.571）であった。被験者の多く（69.9%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。BILAG による重症度でカテゴリーB の臓器系がベースラインに 1 つ以上みられた被験者は 86.8%であった。ベースライン時点で SFI に基づく SLE flare の経験があった被験者は 47 例（15.9%）であった。45.6%の被験者でベースラインの補体は低値であった（C3 が 90 mg/dL 未満及び／又は C4 が 16 mg/dL 未満）。被験者のほとんど（88.2%）でベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以下であった。

本試験のベースラインのデータはベリムマブ投与開始前直近の利用可能な値としたため、先行試験（LBSL02 試験）でプラセボ群に無作為化された被験者とベリムマブ群に無作為化された被験者で、ベースラインデータの収集時点が異なった。更に、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者では、先行試験のベースラインと比較して本試験のベースラインの疾患活動性が低く、先行試験で疾患活動性の改善がみられたことを反映していた。先行試験（LBSL02 試験）では、プラセボ群（113 例）におけるベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値は 9.5 点であり、そのうち本試験に移行した 72 例における本試験でのベースライン値は 5.7 点であった。PGA スコアの平均値は先行試験のベースラインで 1.4 点、本試験のベースラインで 0.89 点であった。

したがって、先行試験でプラセボ群に無作為化され本試験に移行した被験者では、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者と比較して、本試験におけるベースラインの疾患活動性が低かった。本試験のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者で 5.7 点（4.32）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 9.3 点（4.45）であった。ベースラインの PGA スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者で 0.89 点（0.575）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 1.44 点（0.504）であった。更に、ベースラインに BILAG カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上あった被験者の割合は、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者（66.7%）と比べて、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者で高かった（93.3%）。

表 23　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）　最終データ

ベースラインの疾患活動性	先行試験における治療		
	プラセボ群 N=72	ベリムマブ群 N=224	合計 N=296
SLE 罹病期間[1]（年）			
平均値（SD）	9.5 (7.83)	9.0 (7.80)	9.1 (7.80)
中央値（範囲）	6.6 (1, 37)	7.3 (0, 42)	7.3 (0, 42)
BILAG[2], n (%)			
1A 以上及び／又は 2B 以上[3]	21 (29.2)	147 (65.6)	168 (56.8)
1A 以上[4]	5 (6.9)	32 (14.3)	37 (12.5)
1B 以上[5]	48 (66.7)	209 (93.3)	257 (86.8)
0A かつ 0B[6]	19 (26.4)	10 (4.5)	29 (9.8)
SELENA SLEDAI スコア（点）			
平均値（SD）	5.7 (4.32)	9.3 (4.45)	8.4 (4.68)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)			
9 点以下	62 (86.1)	128 (57.1)	190 (64.2)
10 点以上	10 (13.9)	96 (42.9)	106 (35.8)
SFI, n (%)			
1 回以上の SLE flare	15 (20.8)	32 (14.3)	47 (15.9)
1 回以上の重度の SLE flare	5 (6.9)	4 (1.8)	9 (3.0)
PGA スコア（点）			
平均値（SD）	0.89 (0.575)	1.44 (0.504)	1.30 (0.571)
PGA スコア, n (%)			
0～1 点	41 (56.9)	46 (20.5)	87 (29.4)
1 点超～2.5 点	31 (43.1)	176 (78.6)	207 (69.9)
2.5 点超～3 点	0	2 (0.9)	2 (0.7)
補体, n (%)			
C3 低値（90 mg/dL 未満）及び／又は C4 低値（16 mg/dL 未満）	28 (38.9)	107 (47.8)	135 (45.6)
上記以外	44 (61.1)	114 (50.9)	158 (53.4)
欠測	0	3 (1.3)	3 (1.0)
尿蛋白（g/24 hr）			
平均値（SD）	0.27 (0.593)	0.31 (0.549)	0.30 (0.559)
尿蛋白, n (%)			
0.5 g/24 hr 以下	65 (90.3)	196 (87.5)	261 (88.2)
0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満	4 (5.6)	14 (6.3)	18 (6.1)
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	2 (2.8)	5 (2.2)	7 (2.4)
2 g/24 hr 以上	1 (1.4)	9 (4.0)	10 (3.4)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.27
1. 罹病期間は（ベリムマブ初回投与日－SLE の診断日＋1）/365.25 とした。
2. 被験者は複数の行でカウントされている可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
6. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

SELENA SLEDAI の各項目のうちベースラインに最もよくみられた症状（上位 5 つ）は関節炎（63.5%）、抗 dsDNA 抗体上昇（51.0%）、低補体血症（44.3%）、発疹（44.3%）、脱毛（40.5%）であった。BILAG の各臓器系のうちベースラインの重症度が中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった症状（上位 3 つ）は筋骨格系（62%）、皮膚粘膜症状（45%）、血液異常（23%）であった。

ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）を表 24 に示す。被験者の 86.5%がベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA が陽性であった。ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であったのはそれぞれ 29.9%及び 39.6%であった。

表 24　ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）（MITT 集団）　最終データ

ベースラインの疾患特性	合計 N=296
抗 dsDNA 抗体	
n	296
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	149 (50.3)
平均値（SD）, IU/mL	153.3 (90.74)
ANA[1]	
n	256
陽性（80 倍以上）, n (%)	208 (81.3)
平均値（SD）, 倍	357.4 (233.53)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA	
n	260
陽性[2], n (%)	225 (86.5)
aCL 抗体	
n	79
陽性[3], n (%)	79 (100)
IgG	
n	293
平均値（SD）, g/L	13.972 (5.3453)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	17 (5.8)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	86 (29.4)
IgM	
n	293
平均値（SD）, g/L	1.107 (0.8705)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	45 (15.4)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	13 (4.4)
IgA	
n	293
平均値（SD）, g/L	2.930 (1.8622)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	18 (6.1)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	35 (11.9)
C3	
n	294
平均値（SD）, mg/dL	110.932 (33.6074)
低値（90 mg/dL 未満）, n (%)	88 (29.9)
C4	
n	293
平均値（SD）, mg/dL	19.399 (10.3252)
低値（16 mg/dL 未満）, n (%)	116 (39.6)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 1.45, Table 1.46, Table 1.47

1. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
2. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は力価 80 倍以上を陽性とした。
3. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

14.1.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに 10%超の被験者で投与されていた SLE 治療薬の組み合わせはステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（23.6%）、ステロイド及び抗マラリア薬（22.0%）、抗マラリア薬のみ（16.2%）、ステロイド及び免疫抑制剤（11.5%）であった。

ベースラインに最も多く投与されていた免疫抑制剤はアザチオプリンとメトトレキサートであった。最も多く投与されていた抗マラリア薬はヒドロキシクロロキンであった。被験者の 35.5%はベースライン時点でステロイドを投与されていなかった。ベースラインのステロイドの平均投与量（prednisone 換算）は 40 mg/日超が 1 例（0.3%）、0 mg/日超 7.5 mg/日以下が 33.4%、7.5 mg/日超 40 mg/日以下が 30.7%であった。ベースラインに最も多く投与されていたステロイドは prednisone であった。

ステロイドを投与された被験者の割合を表 25 に示す。全体的に、ステロイドを投与された被験者の割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて経時的に低下した。ステロイドを投与されていない被験者（最高投与量が 0 mg/日）の割合は 0～1 年目（23.0%）から 10～11 年目（42.7%）にかけて経時的に上昇した。一方、ステロイドの最高投与量が 7.5 mg/日超 40 mg/日以下の被験者の割合は 0～1 年目（38.2%）から 10～11 年目（21.4%）にかけて低下した。最高投与量が 0 mg/日超 7.5 mg/日以下、40 mg/日超の被験者の割合は、いずれも長期にわたり安定していた。ステロイドの投与量の経時的な集計からは、臨床的な懸念は認められなかった。

表 25　ステロイドを投与された被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

	ベースライン後 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10～11 年目 N=131 n (%)	11 年目～ N=88 n (%)
ステロイド最高投与量（prednisone 換算）													
0 mg/日	17 (5.7)	68 (23.0)	66 (22.4)	80 (29.0)	76 (30.4)	80 (35.9)	69 (33.0)	67 (34.9)	66 (37.1)	69 (40.8)	67 (44.1)	56 (42.7)	36 (40.9)
0 mg/日超, 7.5 mg/日以下	23 (7.8)	58 (19.6)	60 (20.4)	66 (23.9)	60 (24.0)	53 (23.8)	43 (20.6)	34 (17.7)	36 (20.2)	30 (17.8)	24 (15.8)	21 (16.0)	21 (23.9)
7.5 mg/日超, 40 mg/日以下	88 (29.7)	113 (38.2)	116 (39.5)	73 (26.4)	73 (29.2)	54 (24.2)	56 (26.8)	48 (25.0)	39 (21.9)	38 (22.5)	26 (17.1)	28 (21.4)	20 (22.7)
40 mg/日超	166 (56.1)	57 (19.3)	49 (16.7)	56 (20.3)	40 (16.0)	36 (16.1)	39 (18.7)	42 (21.9)	37 (20.8)	31 (18.3)	34 (22.4)	26 (19.8)	11 (12.5)
不明	2 (0.7)	0	3 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.3

14.2. 有効性の結果

先行試験で無作為化された群によりベースライン時点が異なること（12.4.）に加え、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者よりもプラセボ群に無作為化された被験者の方がベースラインの疾患活動性が低かったため（14.1.3.）、先行試験の治療による有効性の相違の解釈には注意が必要である。また、非盲検の長期継続投与試験である本試験において、経時的な有効性の推移は MITT 集団全体を対象に評価するのが適切である。そのため、有効性の結果として、MITT 集団全体の結果をベリムマブ初回投与を起点とした評価時点ごとに検討した。

また、12 年目の 32 週時より後は被験者数が少なく有効性の結果の解釈には注意が必要である（なお SRI レスポンダー率の評価を受けた被験者は 12 年目の 32 週時に 90 例、12 年目の 48 週時に 71 例であった）。このことから、有効性に関しては 12 年目の 32 週時までのデータについて検討した（ただし図には 13 年目の 32 週時までのデータが含まれている）。

14.2.1. SRI レスポンダー率

各評価時点の SRI レスポンダー率を図 2 に示す。SRI レスポンダー率は 1 年目の 16 週時（32.8%）から 12 年目の 32 週時（75.6%）にかけて全体的に増加した。SRI レスポンダー率が最も高かったのは 12 年目の 32 週時であった。

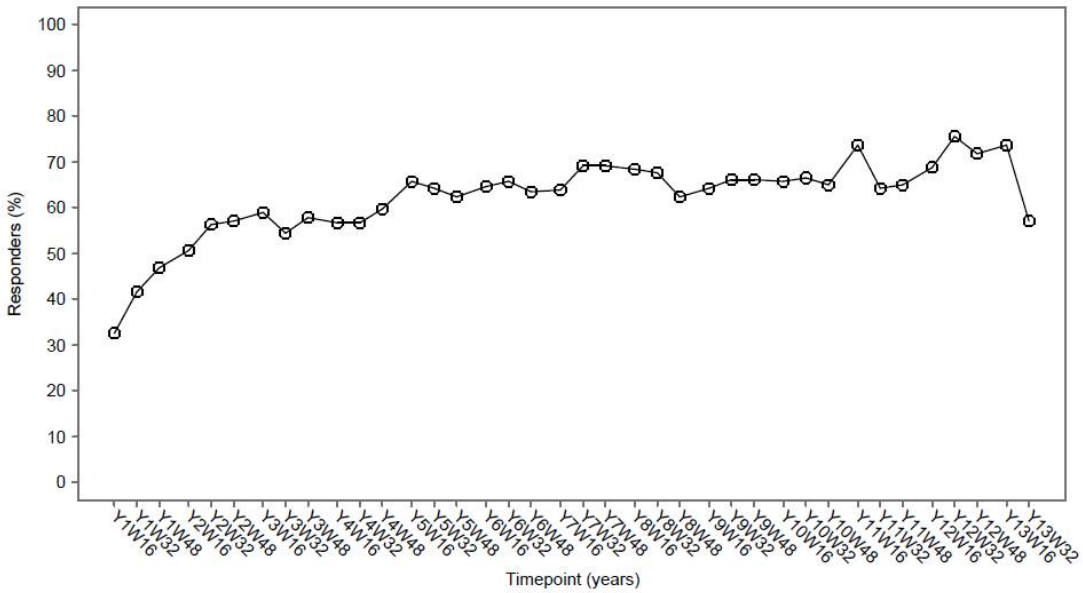


図 2　SRI レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.1
注：ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満の被験者は本解析から除外した。

14.2.1.1. SELENA SLEDAI

各評価時点の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率から、SLE の疾患活動性の経時的な低下が示された（図 3）。SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率（SD）は、1 年目の 16 週時に-15.11%（63.701）、12 年目の 32 週時に-68.58%（33.432）であった。SELENA SLEDAI スコアの平均減少率が最も大きかったのは 12 年目の 32 週時であった。

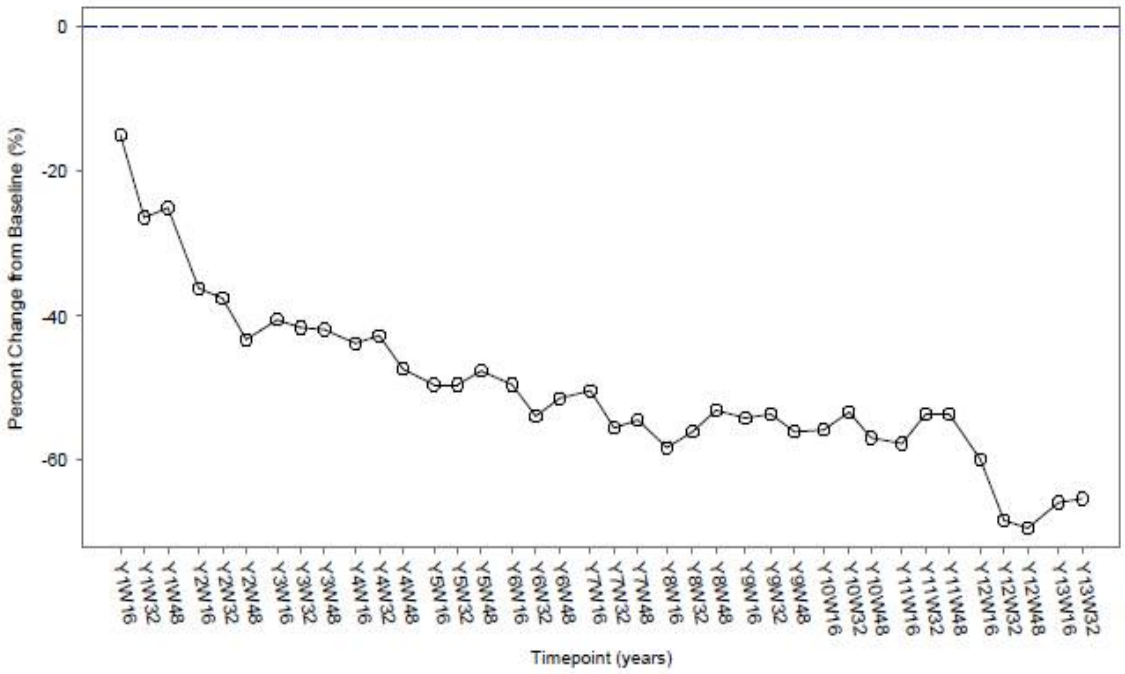


図 3 SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの平均変化率（MITT 集団）最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.2

SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合を評価時点ごとに図 4 に示す。SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善の評価からも、被験者の疾患活動性が経時的に低下することが示された。SRI レスポンダー率と同様に、SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合は 1 年目の 16 週時（33.7%）から 12 年目の 32 週時（76.7%）にかけて全体的に増加した。SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合が最も高かったのは 12 年目の 32 週時であった。

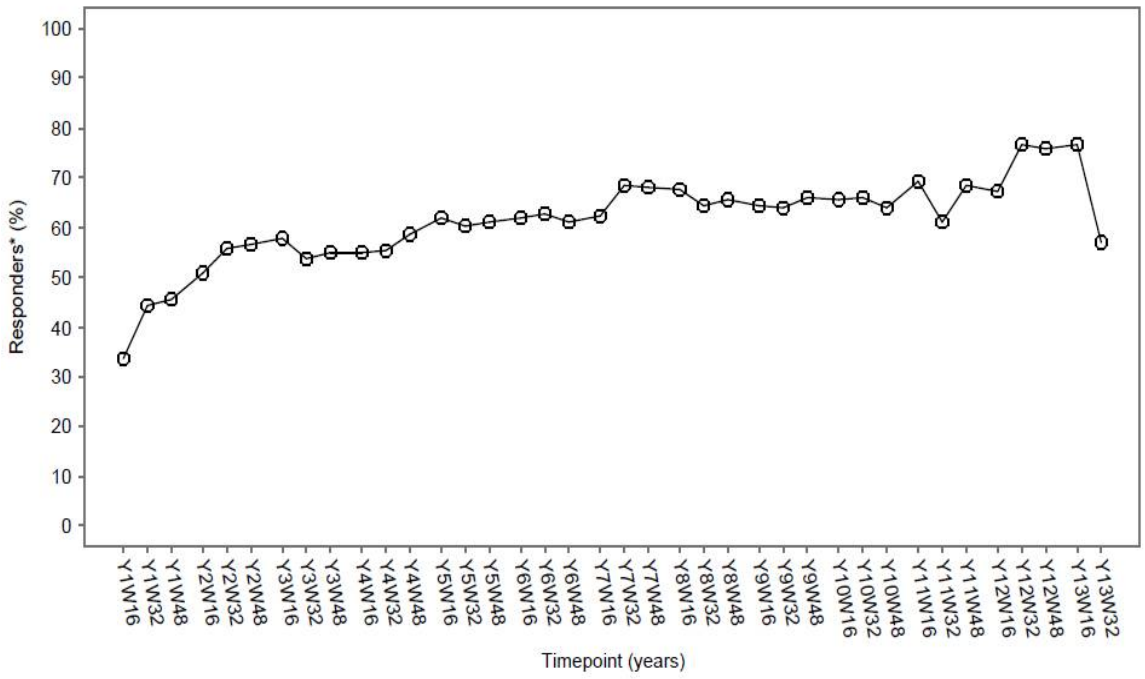


図 4　SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.3
注：ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満の被験者は本解析から除外した。
*Responders: SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者

14.2.1.2. BILAG

ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系があった被験者における、各評価時点の BILAG レスポンダー率を図 5 に示す。BILAG レスポンダー率は 1 年目の 16 週時（59.6%）から 12 年目の 32 週時（88.5%）にかけて全体的に増加した。BILAG レスポンダー率が最も高かったのは 12 年目の 32 週時であった。

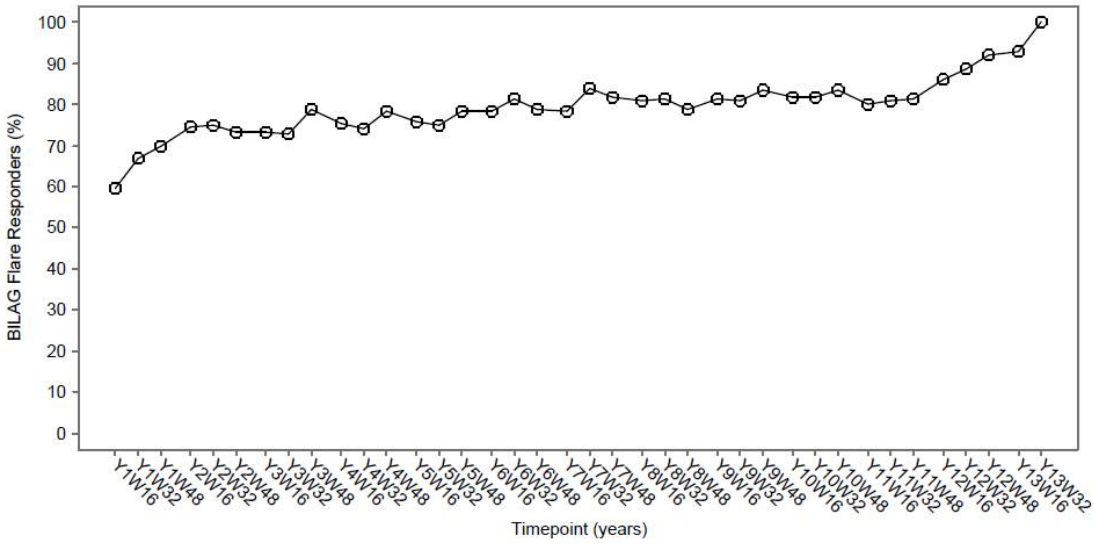


図 5　　BILAG レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.4
注：以下の 2 項目をいずれも満たす被験者を BILAG レスポンダーと定義した。①ベースラインにカテゴリーA であった臓器系が B、C 又は D に改善、又はカテゴリーB であった臓器系が C 又は D に改善した。②ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。
注：ベースラインに BILAG カテゴリーA 及び B の臓器系がない被験者は解析から除いた。

BILAG の悪化がない（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）被験者の割合は SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

BILAG の悪化がない被験者の割合を評価時点ごとに表 26 に示す。BILAG の悪化がない被験者の割合はいずれの評価時点でも高く 90%を超えていた。BILAG の悪化がない被験者の割合には全体的に大きな変動はみられず、90.2%（1 年目の 32 週時）から 98.4%（11 年目の 32 週時）の範囲内であった。

表 26　BILAG の悪化がない被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

評価時点	合計 N=296 n/n (%)
1 年目, 16 週時	269/296 (90.9)
1 年目, 32 週時	267/296 (90.2)
1 年目, 48 週時	271/292 (92.8)
2 年目, 16 週時	272/294 (92.5)
2 年目, 32 週時	265/291 (91.1)
2 年目, 48 週時	250/274 (91.2)
3 年目, 16 週時	252/269 (93.7)
3 年目, 32 週時	234/255 (91.8)
3 年目, 48 週時	228/247 (92.3)
4 年目, 16 週時	225/246 (91.5)
4 年目, 32 週時	211/233 (90.6)
4 年目, 48 週時	212/225 (94.2)
5 年目, 16 週時	206/218 (94.5)
5 年目, 32 週時	198/214 (92.5)
5 年目, 48 週時	193/211 (91.5)
6 年目, 16 週時	182/201 (90.5)
6 年目, 32 週時	187/200 (93.5)
6 年目, 48 週時	184/192 (95.8)
7 年目, 16 週時	172/183 (94.0)
7 年目, 32 週時	178/186 (95.7)
7 年目, 48 週時	166/175 (94.9)
8 年目, 16 週時	162/175 (92.6)
8 年目, 32 週時	162/173 (93.6)
8 年目, 48 週時	149/160 (93.1)
9 年目, 16 週時	154/165 (93.3)
9 年目, 32 週時	152/161 (94.4)
9 年目, 48 週時	144/153 (94.1)
10 年目, 16 週時	147/153 (96.1)
10 年目, 32 週時	140/146 (95.9)
10 年目, 48 週時	129/136 (94.9)
11 年目, 16 週時	129/134 (96.3)
11 年目, 32 週時	127/129 (98.4)
11 年目, 48 週時	114/118 (96.6)
12 年目, 16 週時	101/106 (95.3)
12 年目, 32 週時	88/90 (97.8)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.6
注：ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない場合を BILAG の悪化なしとした。

14.2.1.3.　PGA

各評価時点の PGA スコアのベースラインからの平均変化率を図 6 に示す。PGA スコアは経時的に低下する傾向がみられ、疾患活動性の全体的な改善が示された。ベースラインからの平均変化率（SD）は 1 年目の 8 週時には-14.515%（65.509）であったが、12 年目の 32 週時には-70.531%（34.277）となった。

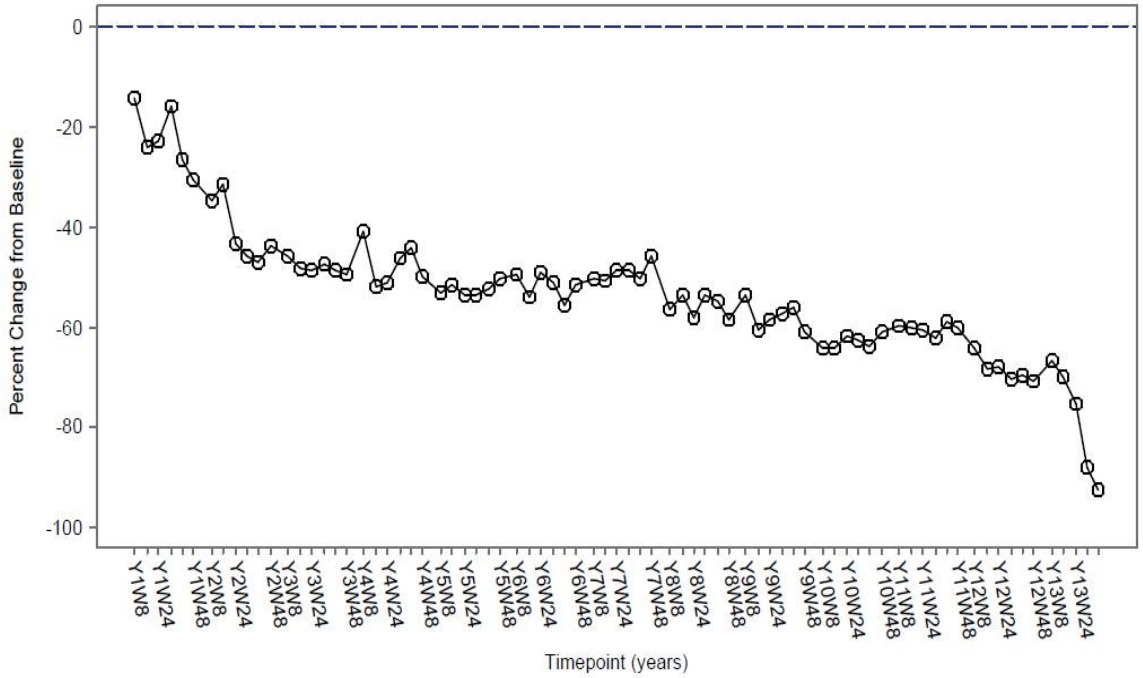


図 6　　PGA スコアのベースラインからの平均変化率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.7
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合は SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

PGA の悪化がない被験者の割合はいずれの評価時点でも 88%を超えていた（図 7）。PGA の悪化がない被験者の割合は 1 年目の 8 週時で 88.6%であり、12 年目の 32 週時で 97.7%であった。PGA の悪化がない被験者の割合が最も高かったのは 11 年目の 32 週時の 99.2%であった。

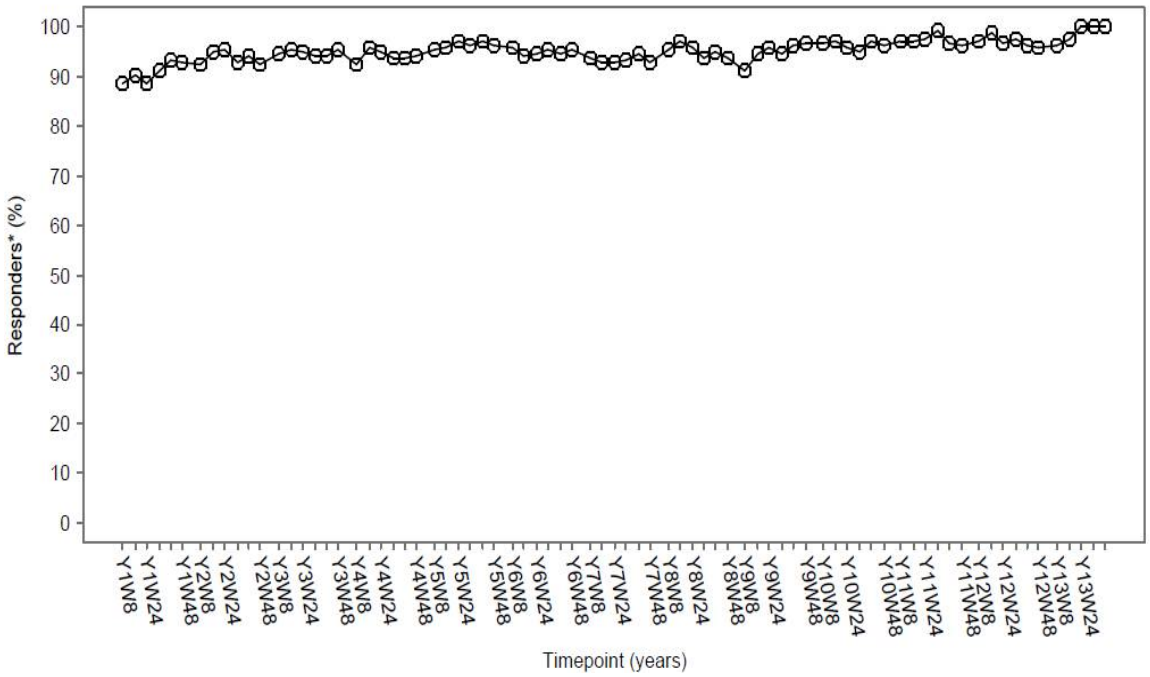


図 7　　PGA の悪化がない被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.8
注：ベースラインからの PGA スコアの増加が 0.3 点未満の場合を PGA の悪化なしとした。
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

14.2.2.　SLE flare

14.2.2.1.　　BILAG で定義した SLE flare（BILAG flare）

BILAG flare がみられた累積被験者数を評価時点ごとに表 27 に示す。ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、1 年目の 16 週時までに 1 回以上の BILAG flare がみられた被験者は 18.6%であった。この 1 回以上の BILAG flare がみられた被験者の割合は 11 年目の 16 週時までで 60.8%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。

表 27　BILAG flare がみられた累積被験者数（MITT 集団）最終データ

評価時点	合計 N=296 n (%)
ベースライン後に Flare の評価を行った被験者数	296
1 年目, 16 週時	55 (18.6)
1 年目, 32 週時	82 (27.7)
1 年目, 48 週時	101 (34.1)
2 年目, 16 週時	115 (38.9)
2 年目, 32 週時	125 (42.2)
2 年目, 48 週時	136 (45.9)
3 年目, 16 週時	140 (47.3)
3 年目, 32 週時	144 (48.6)
3 年目, 48 週時	147 (49.7)
4 年目, 16 週時	148 (50.0)
4 年目, 32 週時	151 (51.0)
4 年目, 48 週時	153 (51.7)
5 年目, 16 週時	154 (52.0)
5 年目, 32 週時	156 (52.7)
5 年目, 48 週時	158 (53.4)
6 年目, 16 週時	161 (54.4)
6 年目, 32 週時	161 (54.4)
6 年目, 48 週時	164 (55.4)
7 年目, 16 週時	167 (56.4)
7 年目, 32 週時	168 (56.8)
7 年目, 48 週時	168 (56.8)
8 年目, 16 週時	169 (57.1)
8 年目, 32 週時	169 (57.1)
8 年目, 48 週時	172 (58.1)
9 年目, 16 週時	173 (58.4)
9 年目, 32 週時	173 (58.4)
9 年目, 48 週時	175 (59.1)
10 年目, 16 週時	175 (59.1)
10 年目, 32 週時	178 (60.1)
10 年目, 48 週時	179 (60.5)
11 年目, 16 週時	180 (60.8)
11 年目, 32 週時	180 (60.8)
11 年目, 48 週時	180 (60.8)
12 年目, 16 週時	180 (60.8)
12 年目, 32 週時	180 (60.8)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.7

注：BILAG による SLE flare は、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ある場合とした。

注：BILAG による SLE flare は来院時ごとの累積とした。ベースラインに BILAG による SLE flare があった場合、ベースライン後の flare には含めなかった。被験者 US017-000003、US033-000008 及び US058-000005 は、最初の BILAG による SLE flare がフォローアップ期にみられたため、本表には含めていない。

BILAG flare が最初にみられるまでの時間を図 8 に示す。BILAG flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、1050.0 日（176.0、NC）であった。

なお試験中に BILAG flare がみられた被験者において、BILAG flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、283.0 日（112.0、723.0）であった。

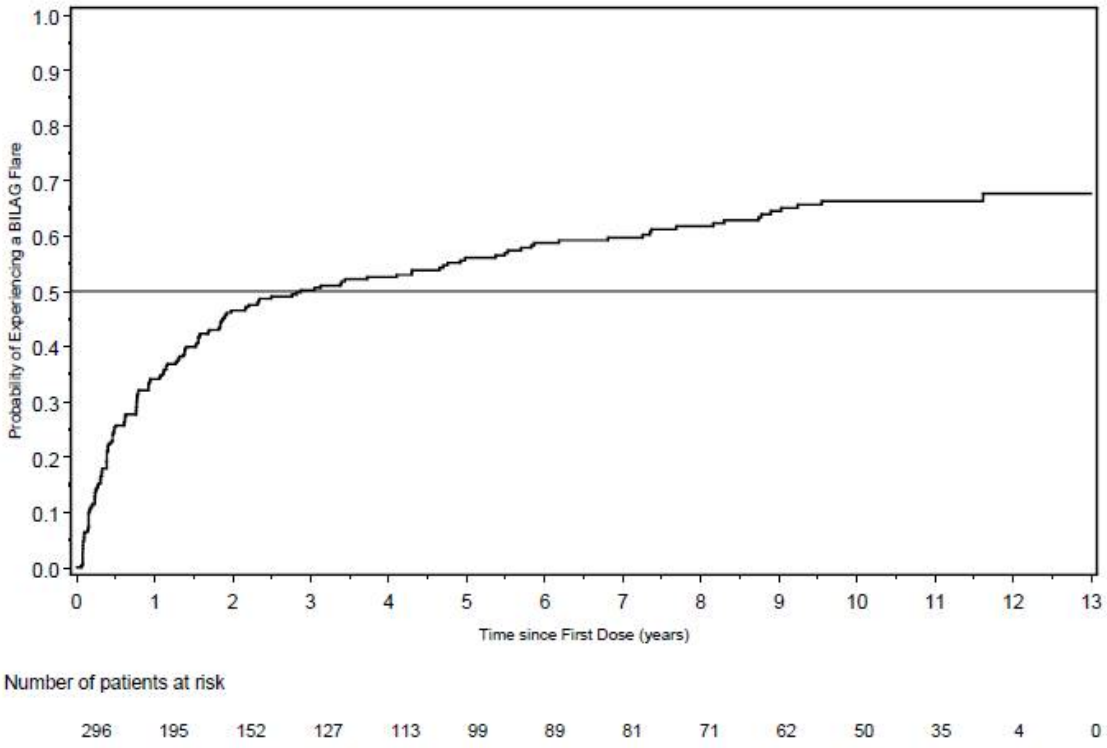


図 8　　BILAG flare が最初にみられるまでの時間（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.15

14.2.2.2.　　SFI で定義した SLE flare（SFI flare）

重度の SFI flare がみられた累積被験者数を表 28 に示す。ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、重度の SFI flare が 1 年目の 16 週時までに 1 回以上みられた被験者は 15.9%であった。この重度の SFI flare が 1 回以上みられた被験者の割合は 11 年目の 48 週時に 42.6%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。

また、ベースライン後に評価を受けた被験者のうち SFI flare（軽度、中等度又は重度）が 1 年目の 16 週時までにみられた被験者は 60.5%、9 年目の 16 週時までにみられた被験者は 96.6%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。

表 28　　重度の SFI flare がみられた累積被験者数（MITT 集団）　最終データ

評価時点	合計 N=296 n (%)
ベースライン後に Flare の評価を行った被験者数	296
1 年目, 16 週時	47 (15.9)
1 年目, 32 週時	59 (19.9)
1 年目, 48 週時	68 (23.0)
2 年目, 16 週時	77 (26.0)
2 年目, 32 週時	78 (26.4)
2 年目, 48 週時	80 (27.0)
3 年目, 16 週時	85 (28.7)
3 年目, 32 週時	89 (30.1)
3 年目, 48 週時	94 (31.8)
4 年目, 16 週時	101 (34.1)
4 年目, 32 週時	103 (34.8)
4 年目, 48 週時	105 (35.5)
5 年目, 16 週時	108 (36.5)
5 年目, 32 週時	108 (36.5)
5 年目, 48 週時	109 (36.8)
6 年目, 16 週時	110 (37.2)
6 年目, 32 週時	111 (37.5)
6 年目, 48 週時	112 (37.8)
7 年目, 16 週時	113 (38.2)
7 年目, 32 週時	114 (38.5)
7 年目, 48 週時	116 (39.2)
8 年目, 16 週時	116 (39.2)
8 年目, 32 週時	116 (39.2)
8 年目, 48 週時	117 (39.5)
9 年目, 16 週時	118 (39.9)
9 年目, 32 週時	120 (40.5)
9 年目, 48 週時	122 (41.2)
10 年目, 16 週時	121 (40.9)
10 年目, 32 週時	123 (41.6)
10 年目, 48 週時	124 (41.9)
11 年目, 16 週時	124 (41.9)
11 年目, 32 週時	124 (41.9)
11 年目, 48 週時	126 (42.6)
12 年目, 16 週時	126 (42.6)
12 年目, 32 週時	126 (42.6)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.9
注：重度の SFI flare は来院時ごとの累積とした。ベースラインにみられた重度の SFI flare は、ベースライン後の重度の SFI flare の累積には含めていない。

MITT 集団において重度の SFI flare が最初にみられるまでの時間を図 9 に示す。試験中に重度の SFI flare がみられた被験者において、重度の SFI flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、315.5 日（66.0、1002.0）であった。

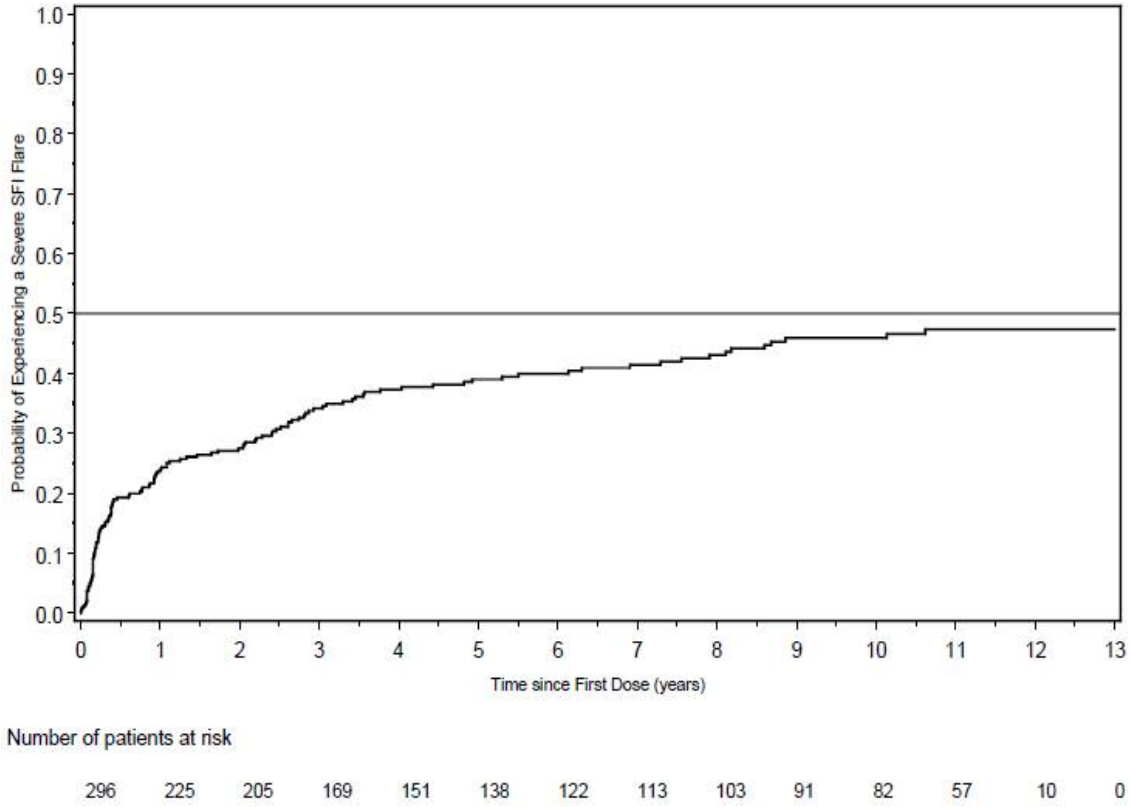


図 9　　重度の SFI flare がみられるまでの時間（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.5

MITT 集団において SFI flare（軽度、中等度又は重度）が最初にみられるまでの時間を図 10 に示す。試験中に SFI flare がみられた被験者において SFI flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、85.0 日（32.0、225.0）であった。

Kaplan Meier 法を用いて算出した SFI flare が最初にみられるまでの時間の中央値（25%点、75%点）は、85.5 日（34.5、255.0）であった。

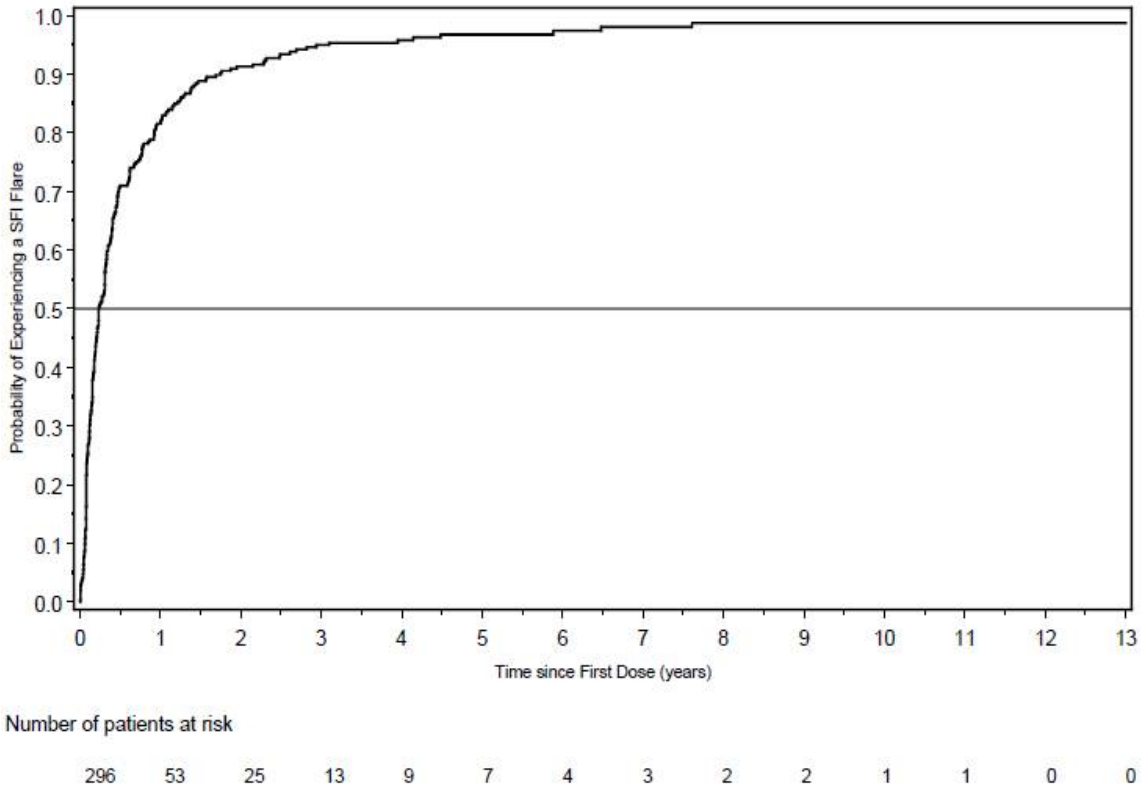


図 10　　SFI flare がみられるまでの時間（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.6

14.2.3.　ステロイド投与量

各評価時点のステロイド投与量のベースラインからの変化率を図 11 に示す。全体的に、ステロイドの投与量は経時的に減少した。ベースラインにステロイドの投与を受けていた被験者における、ステロイド投与量のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、1 年目の 8 週時には 6.492%（44.126）であったが、12 年目の 32 週時には-38.258%（100.919）となった。

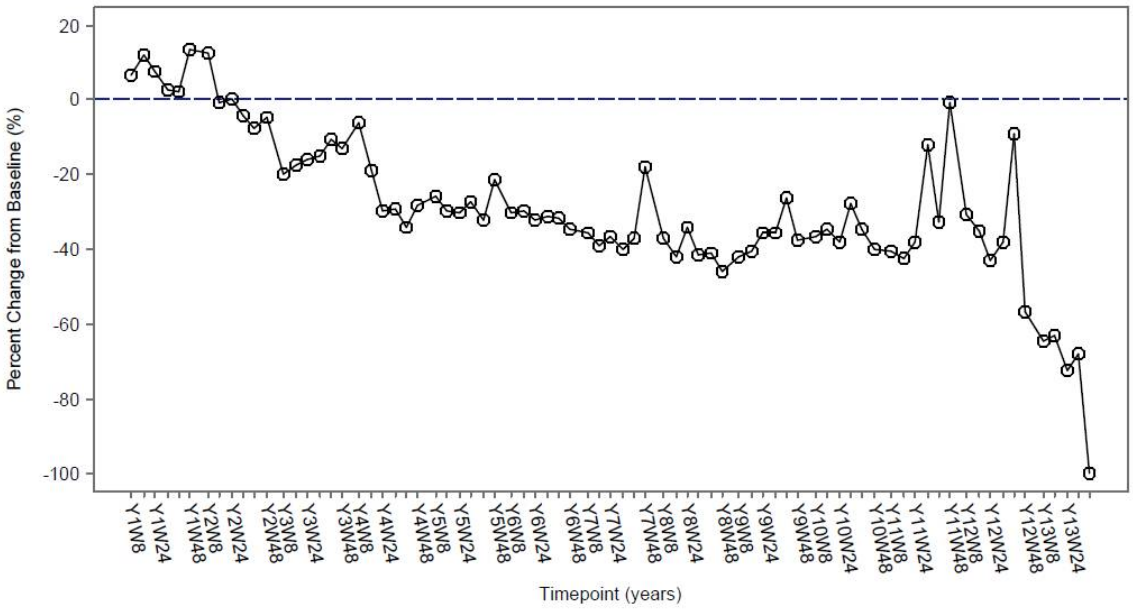


図 11　　ステロイド投与量のベースラインからの平均変化率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.9
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合を評価時点ごとに図 12 に示す。ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者は 1 年目の 8 週時には認められなかったが、12 年目の 32 週時には 40.0%の被験者がステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した。ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合が最も高かったのは、5 年目の 40 週時及び 6 年目の 24 週時の 48.3%であった。

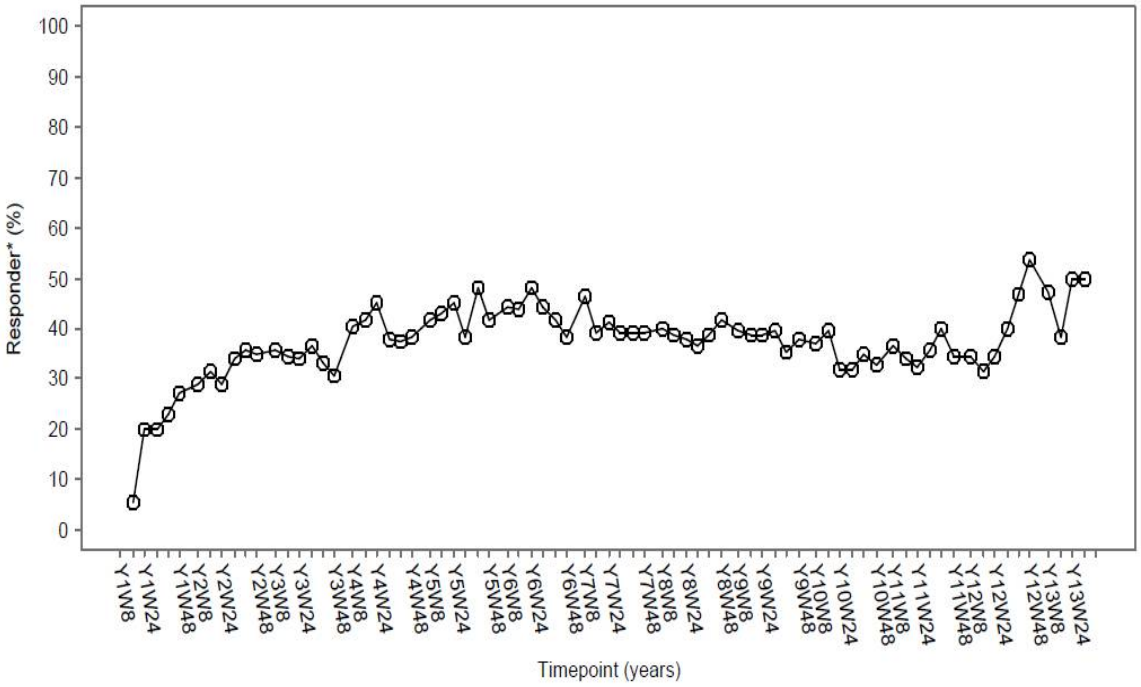


図 12　　ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（MITT 集団）最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.10
注：MITT 集団のうち、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者を対象とした。
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合を評価時点ごとに図 13 に示す。ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は全体的にわずかに増加した。ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は 1 年目の 8 週時は比較的低く（3.0%）、1 年目の 16 週時（8.8%）から 10 年目の 8 週時（10.3%）まではおおむね一定であった。12 年目 32 週時までに、7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は 19.0%まで増加した。

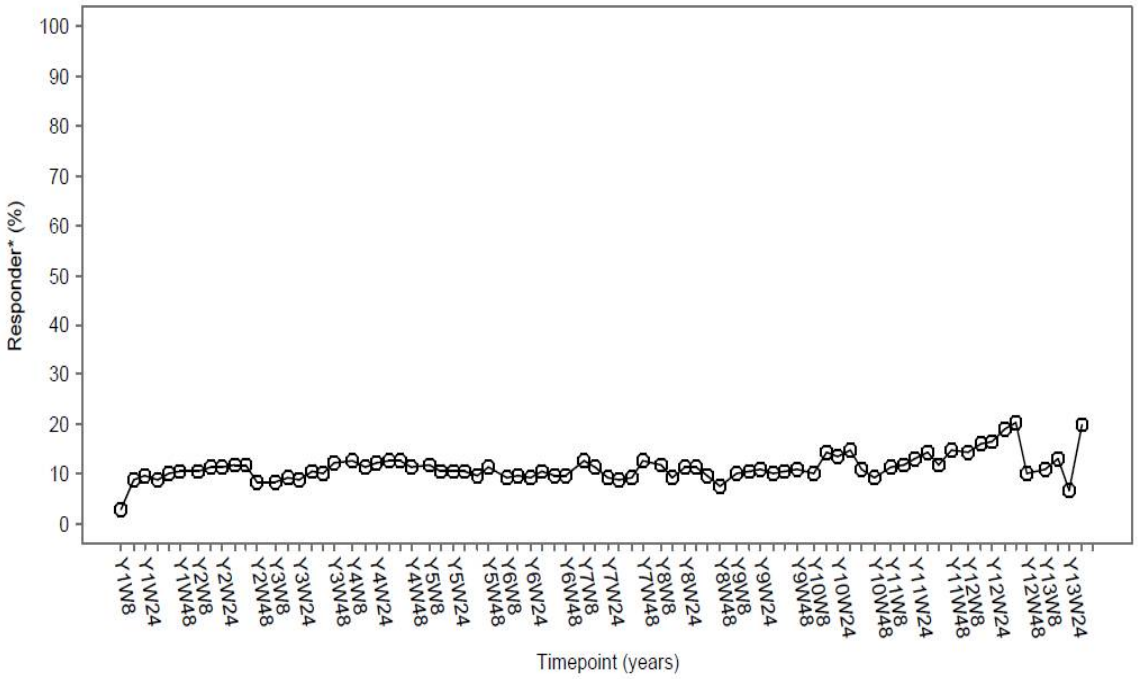


図 13　　ステロイド投与量を 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（MITT 集団）

最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.11
注：MITT 集団のうち、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者を対象とした。
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

14.3. バイオマーカーの結果

ベリムマブ初回投与を起点として 12 年目の 32 週時より後は被験者数が少なく、バイオマーカーの結果の解釈には注意が必要である。このことから、バイオマーカーに関しては 12 年目の 32 週時までのデータについて検討した（ただし、図には 13 年目の 32 週時までのデータが含まれている）。

14.3.1. 免疫グロブリン

各評価時点の IgG のベースラインからの平均変化率を図 14 に示す。IgG のベースラインからの変化率の平均値（SD）は 12 年目の 32 週時は-30.65%（16.631）であり、IgM も同様に経時的に減少した。減少幅はやや小さくなるが IgA 及び IgE も減少した。

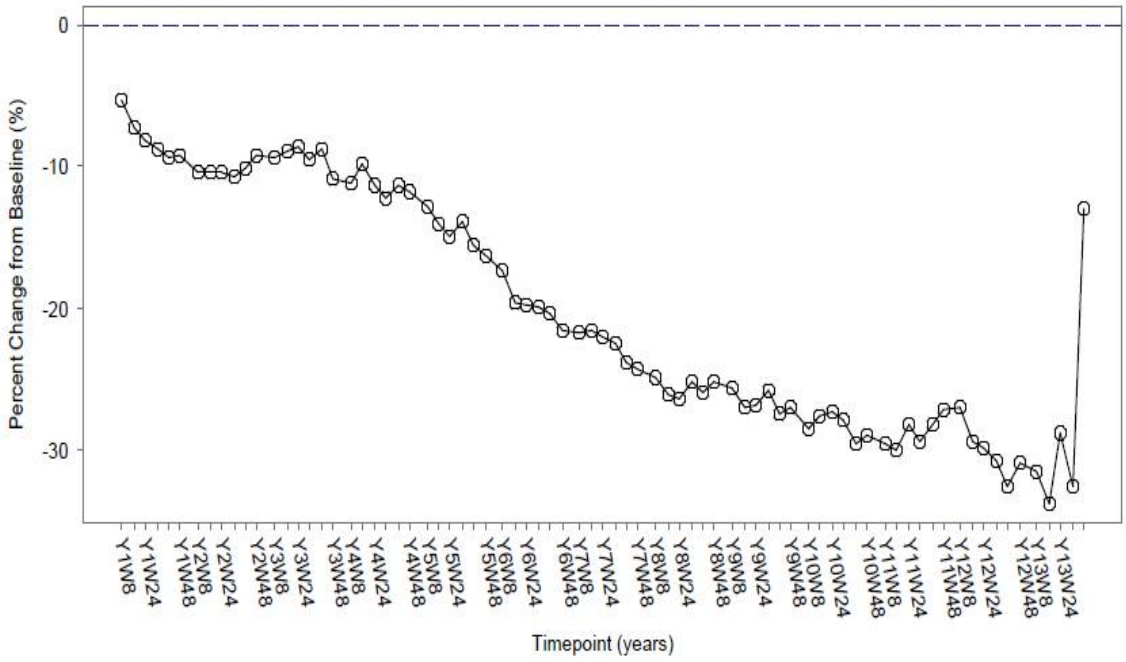


図 14　IgG（g/L）のベースラインからの平均変化率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.12
注：横軸の表記されていない時点は、各年 16、32、40 週時を示す。

IgG が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 5.8%であったが、12 年目の 32 週時には 21.6%に増加した。IgA が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 6.1%であったが、12 年目の 32 週時には 17.0%に増加した。IgM が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 15.4%であったが、12 年目の 32 週時には 77.3%に増加した。

IgG がベースライン後のいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合は 16.2%であり、そのうちベースラインに LLN 以上であった被験者は 11.1%であった（表 29）。なお、Grade 3 又は 4 の IgG 減少をベースライン後のいずれかの時点で示した被験者は 6.4%（19 例）であり、4.1%（12 例）が Grade 3、2.4%（7 例）が Grade 4 であった（14.4.7.）。IgA がベースライン後のいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合は 13.5%であり、

そのうちベースラインに LLN 以上であった被験者は 7.4%であった。IgM がベースライン後のいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合は 57.4%であり、そのうちベースラインに LLN 以上であった被験者は 42.6%であった（表 29）。

表 29　免疫グロブリンがいずれかの時点で LLN より低値であった被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

	ベースライン時 N=296 n (%)	ベースライン後のいずれかの時点 N=296 n (%)
IgG が LLN より低値	17 (5.7)	48 (16.2)
ベースライン時に低値		14 (4.7)
ベースライン時に LLN 以上		33 (11.1)
ベースライン時に欠測		1 (0.3)
IgA が LLN より低値	18 (6.1)	40 (13.5)
ベースライン時に低値		18 (6.1)
ベースライン時に LLN 以上		22 (7.4)
IgM が LLN より低値	45 (15.2)	170 (57.4)
ベースライン時に低値		43 (14.5)
ベースライン時に LLN 以上		126 (42.6)
ベースライン時に欠測		1 (0.3)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 4.20

14.3.2.　抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者における、抗 dsDNA 抗体のベースラインからの平均変化率を図 15 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、抗 dsDNA 抗体は全体的に減少し、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に-11.30%（46.417）、12 年目の 32 週時に-77.90%（33.165）であった。7 年目の 48 週時から 12 年目の 32 週時のほとんどの時点で、ベースラインからの抗 dsDNA 抗体価の変化率の平均値で 50%を超える減少が示された。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの抗 dsDNA 抗体陽性・陰性を問わない）でも抗 dsDNA 抗体は減少し、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 8.91%（97.573）、12 年目の 32 週時に-18.62%（104.717）であった。

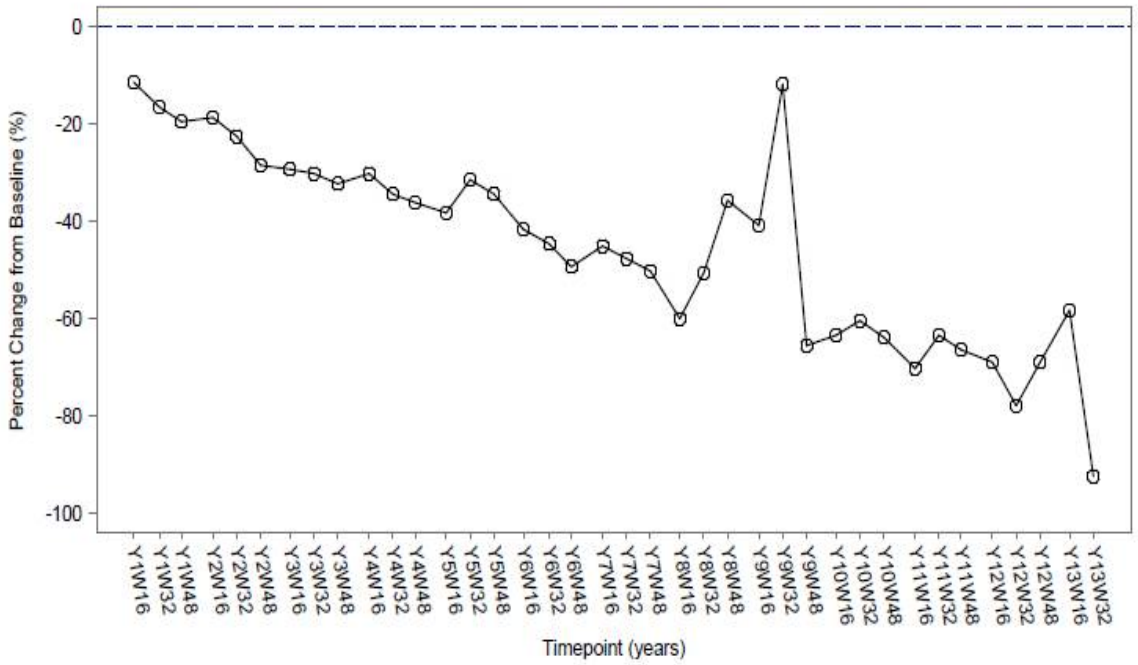


図 15　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの平均変化率（MITT 集団のうちベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.16

14.3.3.　補体（C3 及び C4）

ベースラインに C3 又は C4 が低値であった被験者における、補体値のベースラインからの平均変化率を図 16 に示す。ベースラインに C3 が低値（90 mg/dL 未満）であった被験者では C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 10.83%（18.489）、12 年目の 32 週時に 31.82%（38.328）であった。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの C3 値を問わない）でも C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 0.87%（16.201）、12 年目の 32 週時に 6.98%（36.751）であった。

ベースラインに C4 が低値（16 mg/dL 未満）であった被験者では C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 32.07%（39.626）、12 年目の 32 週時に 129.55%（109.510）であった。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの C4 値を問わない）でも C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 16.64%（30.357）、12 年目の 32 週時に 61.36%（105.617）であった。

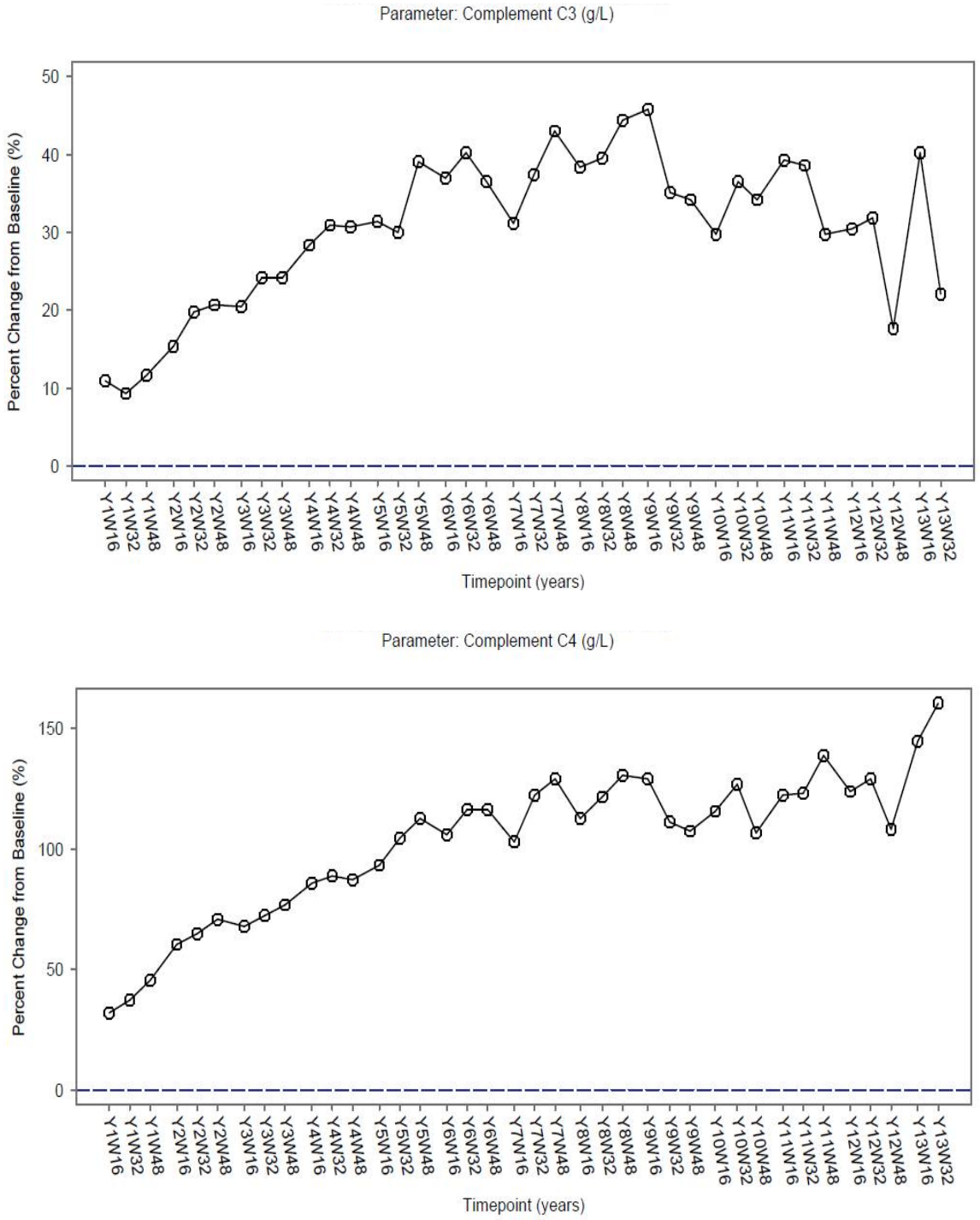


図 16　　補体値のベースラインからの平均変化率（MITT 集団のうちベースラインに C3 又は C4 低値であった被験者）　最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 4.17
注：C3 低値は 90 mg/dL 未満、C4 低値は 16 mg/dL 未満とした。

14.4. 安全性の結果

14.4.1. 治験薬の曝露

ベリムマブの曝露状況を表 30 に示す。曝露期間の平均値（SD）は 2812.0 日（1320.26）であり、最小値は 260 日、最大値は 4332 日であった。全体の 58.4%の被験者が 90 回以上の投与を受けていた。投与回数の平均値（SD）は 97.0 回（46.24）であった。

表 30　ベリムマブの曝露状況（MITT 集団）　最終データ

曝露状況	合計 N=296
曝露期間（日）[1]	
n	296
平均値（SD）	2812.0 (1320.26)
中央値（範囲）	3334.0 (260, 4332)
投与回数（回）	
n	296
平均値（SD）	97.0 (46.24)
中央値（範囲）	111.5 (7, 155)
投与回数, n (%)	
0～9 回	2 (0.7)
10～19 回	4 (1.4)
20～29 回	25 (8.4)
30～39 回	21 (7.1)
40～49 回	16 (5.4)
50～59 回	19 (6.4)
60～69 回	17 (5.7)
70～79 回	8 (2.7)
80～89 回	11 (3.7)
90 回以上	173 (58.4)

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.5

1. 曝露期間は最終投与日＋28 日－初回投与日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

14.4.2. 有害事象

有害事象の概略を表 31 に、有害事象の累積発現率を図 17 に示す。また、全期間で 2%以上に発現した有害事象の発現割合を、治験薬との因果関係がある有害事象と共に付録表 1-2 に示す。

被験者の 99.3%（294/296 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の年ごとの発現割合は 51.1%（11 年目～）～98.3%（0～1 年目）であった。治験薬との因果関係がある有害事象は被験者の 72.6%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 14.9%であった。重度の有害事象は 49.3%、重篤な有害事象は 61.5%で報告された。本試験での死亡例は 8 例（2.7%）であった。全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて一定であり、経時的な発現割合に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

高疾患活動性集団における有害事象の年ごとの発現割合は MITT 集団と同様であった。高疾患活動性集団では 3 例が死亡し、このうち 1 例は 0～1 年目、2 例は 6～7 年目に死亡した。

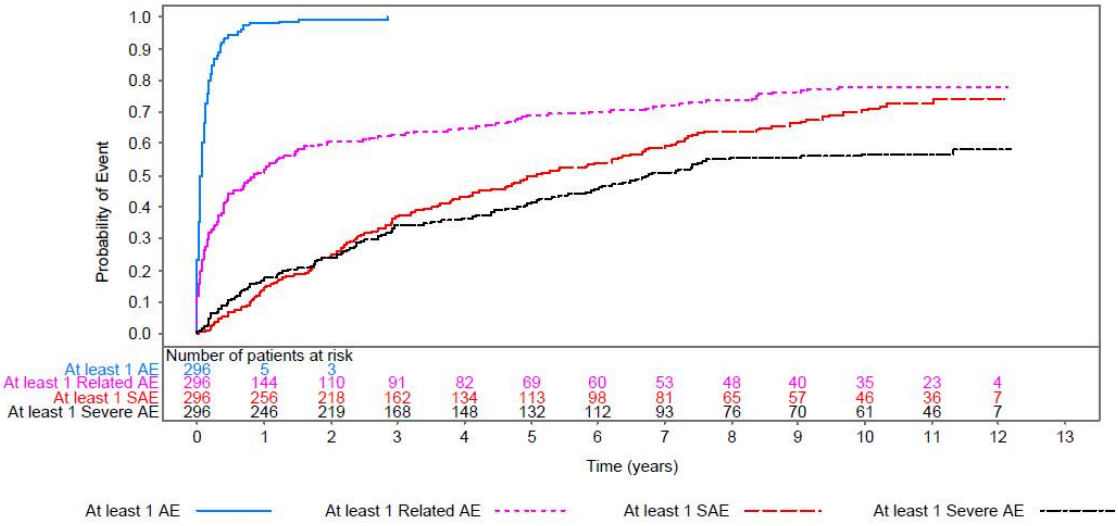


図 17 有害事象の累積発現率（MITT 集団） 最終データ

Data Source: BEL112626 FCSR Figure 2.2
注：横軸はベリムマブの初回投与（先行試験又は本試験）からの期間。
注：Number of patients at risk はその時点で有害事象を発現していない被験者数を示す。曲線は上から有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の累積発現率を示している。

表 31　有害事象の概略（MITT 集団及び高疾患活動性集団）　最終データ

	全期間 n (%)	0～1 年目 n (%)	1～2 年目 n (%)	2～3 年目 n (%)	3～4 年目 n (%)	4～5 年目 n (%)	5～6 年目 n (%)	6～7 年目 n (%)	7～8 年目 n (%)	8～9 年目 n (%)	9～10 年目 n (%)	10～11 年目 n (%)	11 年目～ n (%)
MITT 集団													
	N=296	N=296	N=294	N=276	N=250	N=223	N=209	N=192	N=178	N=169	N=152	N=131	N=88
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	182 (94.8)	162 (91.0)	157 (92.9)	137 (90.1)	105 (80.2)	45 (51.1)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	215 (72.6)	152 (51.4)	99 (33.7)	70 (25.4)	69 (27.6)	67 (30.0)	59 (28.2)	52 (27.1)	45 (25.3)	43 (25.4)	36 (23.7)	32 (24.4)	8 (9.1)
重篤な有害事象	182 (61.5)	41 (13.9)	43 (14.6)	50 (18.1)	30 (12.0)	40 (17.9)	33 (15.8)	35 (18.2)	34 (19.1)	28 (16.6)	25 (16.4)	14 (10.7)	7 (8.0)
重度の有害事象 [2]	146 (49.3)	52 (17.6)	35 (11.9)	39 (14.1)	23 (9.2)	32 (14.3)	30 (14.4)	28 (14.6)	26 (14.6)	16 (9.5)	15 (9.9)	11 (8.4)	7 (8.0)
重篤及び/又は重度 [2] の有害事象	198 (66.9)	72 (24.3)	58 (19.7)	60 (21.7)	40 (16.0)	50 (22.4)	45 (21.5)	44 (22.9)	42 (23.6)	33 (19.5)	27 (17.8)	18 (13.7)	9 (10.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	44 (14.9)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.1)	7 (2.8)	5 (2.2)	6 (2.9)	6 (3.1)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.3)	2 (1.5)	0
死亡	8 (2.7)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
高疾患活動性集団（抗 dsDNA 抗体が陽性で補体が低値）													
	N=99	N=99	N=97	N=87	N=84	N=76	N=71	N=65	N=59	N=54	N=47	N=44	N=31
有害事象発現例数	98 (99.0)	96 (97.0)	92 (94.8)	78 (89.7)	79 (94.0)	70 (92.1)	65 (91.5)	60 (92.3)	53 (89.8)	49 (90.7)	40 (85.1)	32 (72.7)	12 (38.7)
治験薬との因果関係がある有害事象 [1]	71 (71.7)	51 (51.5)	30 (30.9)	18 (20.7)	24 (28.6)	28 (36.8)	18 (25.4)	18 (27.7)	14 (23.7)	14 (25.9)	11 (23.4)	10 (22.7)	1 (3.2)
重篤な有害事象	56 (56.6)	14 (14.1)	12 (12.4)	12 (13.8)	5 (6.0)	17 (22.4)	9 (12.7)	12 (18.5)	11 (18.6)	9 (16.7)	8 (17.0)	3 (6.8)	1 (3.2)
重度の有害事象 [2]	52 (52.5)	25 (25.3)	15 (15.5)	11 (12.6)	5 (6.0)	15 (19.7)	12 (16.9)	8 (12.3)	8 (13.6)	2 (3.7)	3 (6.4)	2 (4.5)	1 (3.2)
重篤及び/又は重度 [2] の有害事象	63 (63.6)	30 (30.3)	22 (22.7)	16 (18.4)	9 (10.7)	21 (27.6)	17 (23.9)	14 (21.5)	15 (25.4)	9 (16.7)	8 (17.0)	4 (9.1)	1 (3.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (10.1)	2 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (3.1)	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (2.3)	0
死亡	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.6, Table 2.7

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は、該当するカテゴリーの各列、各行で 1 回のみカウントした。各列の被験者数に対する割合を示した。

注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

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

2. Grade 3 又は 4 の有害事象（「生命を脅かす」は重度に含めた）。

14.4.2.1. 有害事象

有害事象の SOC ごとの発現割合を表 32 に示す。全期間に最もよくみられた（25%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（96.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（93.2%）、「胃腸障害」（86.8%）、「皮膚および皮下組織障害」（86.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（83.4%）、「神経系障害」（82.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（81.4%）、「臨床検査」（76.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（74.7%）、「精神障害」（60.8%）、「代謝および栄養障害」（48.6%）、「血管障害」（45.3%）、「眼障害」（44.9%）、「血液およびリンパ系障害」（42.9%）、「生殖系および乳房障害」（38.5%）、「腎および尿路障害」（36.8%）、「免疫系障害」（34.1%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（33.8%）、「心臓障害」（29.1%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は徐々に安定した。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は 0～1 年目には 2.7%であったが、その後は 10～11 年目（5.3%）にかけて上昇した。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 33 に示す。全期間に最もよくみられた（15/100 人年以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（158.3/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（124.8/100 人年）、「胃腸障害」（71.7/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（52.0/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（51.4/100 人年）、「臨床検査」（50.6/100 人年）、「神経系障害」（45.4/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（43.6/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（43.0/100 人年）、「精神障害」（17.1/100 人年）、「代謝および栄養障害」（15.2/100 人年）であった。全体的に、SOC ごとの発現率は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の発現割合を表 34 に示す。全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は上気道感染（73.3%）、関節痛（66.2%）、頭痛（52.7%）、悪心（48.0%）及び副鼻腔炎（47.6%）であった。よくみられた有害事象の発現割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけておおむね一定であったか、もしくは経時的に低下した。有害事象の経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 32　有害事象の SOC ごとの発現割合（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10～11 年目 N=131 n (%)	11 年目～ N=88 n (%)
有害事象発現例数	294 (99.3)	291 (98.3)	283 (96.3)	260 (94.2)	239 (95.6)	203 (91.0)	190 (90.9)	182 (94.8)	162 (91.0)	157 (92.9)	137 (90.1)	105 (80.2)	45 (51.1)
感染症および寄生虫症	285 (96.3)	223 (75.3)	216 (73.5)	191 (69.2)	181 (72.4)	144 (64.6)	129 (61.7)	139 (72.4)	115 (64.6)	110 (65.1)	91 (59.9)	72 (55.0)	22 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	276 (93.2)	203 (68.6)	187 (63.6)	145 (52.5)	136 (54.4)	112 (50.2)	100 (47.8)	100 (52.1)	88 (49.4)	82 (48.5)	65 (42.8)	45 (34.4)	15 (17.0)
胃腸障害	257 (86.8)	154 (52.0)	131 (44.6)	101 (36.6)	76 (30.4)	61 (27.4)	66 (31.6)	78 (40.6)	54 (30.3)	44 (26.0)	37 (24.3)	29 (22.1)	5 (5.7)
皮膚および皮下組織障害	256 (86.5)	146 (49.3)	110 (37.4)	86 (31.2)	66 (26.4)	61 (27.4)	55 (26.3)	50 (26.0)	44 (24.7)	51 (30.2)	35 (23.0)	21 (16.0)	5 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	247 (83.4)	140 (47.3)	112 (38.1)	77 (27.9)	58 (23.2)	61 (27.4)	34 (16.3)	38 (19.8)	37 (20.8)	29 (17.2)	22 (14.5)	16 (12.2)	7 (8.0)
神経系障害	244 (82.4)	134 (45.3)	116 (39.5)	85 (30.8)	71 (28.4)	52 (23.3)	45 (21.5)	51 (26.6)	34 (19.1)	33 (19.5)	29 (19.1)	17 (13.0)	5 (5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	241 (81.4)	129 (43.6)	97 (33.0)	89 (32.2)	70 (28.0)	67 (30.0)	60 (28.7)	56 (29.2)	48 (27.0)	37 (21.9)	38 (25.0)	18 (13.7)	11 (12.5)
臨床検査	227 (76.7)	93 (31.4)	70 (23.8)	36 (13.0)	42 (16.8)	45 (20.2)	42 (20.1)	56 (29.2)	62 (34.8)	50 (29.6)	47 (30.9)	34 (26.0)	8 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	221 (74.7)	88 (29.7)	83 (28.2)	67 (24.3)	61 (24.4)	56 (25.1)	53 (25.4)	57 (29.7)	45 (25.3)	39 (23.1)	40 (26.3)	29 (22.1)	10 (11.4)
精神障害	180 (60.8)	59 (19.9)	59 (20.1)	40 (14.5)	36 (14.4)	24 (10.8)	19 (9.1)	28 (14.6)	16 (9.0)	21 (12.4)	14 (9.2)	7 (5.3)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	144 (48.6)	42 (14.2)	38 (12.9)	29 (10.5)	30 (12.0)	28 (12.6)	21 (10.0)	18 (9.4)	22 (12.4)	20 (11.8)	15 (9.9)	8 (6.1)	5 (5.7)
血管障害	134 (45.3)	51 (17.2)	35 (11.9)	23 (8.3)	23 (9.2)	14 (6.3)	17 (8.1)	20 (10.4)	11 (6.2)	17 (10.1)	7 (4.6)	6 (4.6)	0
眼障害	133 (44.9)	36 (12.2)	35 (11.9)	26 (9.4)	19 (7.6)	19 (8.5)	18 (8.6)	18 (9.4)	12 (6.7)	16 (9.5)	12 (7.9)	5 (3.8)	0
血液およびリンパ系障害	127 (42.9)	55 (18.6)	32 (10.9)	26 (9.4)	17 (6.8)	10 (4.5)	12 (5.7)	11 (5.7)	9 (5.1)	10 (5.9)	5 (3.3)	5 (3.8)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	114 (38.5)	35 (11.8)	29 (9.9)	24 (8.7)	12 (4.8)	16 (7.2)	17 (8.1)	7 (3.6)	7 (3.9)	9 (5.3)	5 (3.3)	9 (6.9)	0
腎および尿路障害	109 (36.8)	33 (11.1)	23 (7.8)	14 (5.1)	13 (5.2)	17 (7.6)	18 (8.6)	8 (4.2)	9 (5.1)	6 (3.6)	11 (7.2)	7 (5.3)	3 (3.4)
免疫系障害	101 (34.1)	18 (6.1)	28 (9.5)	16 (5.8)	10 (4.0)	14 (6.3)	8 (3.8)	10 (5.2)	13 (7.3)	8 (4.7)	6 (3.9)	5 (3.8)	2 (2.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	100 (33.8)	8 (2.7)	22 (7.5)	10 (3.6)	13 (5.2)	13 (5.8)	15 (7.2)	8 (4.2)	8 (4.5)	10 (5.9)	12 (7.9)	7 (5.3)	2 (2.3)
心臓障害	86 (29.1)	21 (7.1)	11 (3.7)	19 (6.9)	12 (4.8)	12 (5.4)	6 (2.9)	11 (5.7)	11 (6.2)	11 (6.5)	4 (2.6)	2 (1.5)	2 (2.3)
耳および迷路障害	69 (23.3)	14 (4.7)	10 (3.4)	10 (3.6)	10 (4.0)	2 (0.9)	11 (5.3)	10 (5.2)	13 (7.3)	3 (1.8)	6 (3.9)	6 (4.6)	1 (1.1)
内分泌障害	40 (13.5)	8 (2.7)	7 (2.4)	5 (1.8)	5 (2.0)	5 (2.2)	2 (1.0)	2 (1.0)	7 (3.9)	4 (2.4)	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	27 (9.1)	8 (2.7)	1 (0.3)	6 (2.2)	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)
社会環境	15 (5.1)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (2.0)	1 (0.8)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	7 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0

SOC	全期間 N=296 n (%)	0～1 年目 N=296 n (%)	1～2 年目 N=294 n (%)	2～3 年目 N=276 n (%)	3～4 年目 N=250 n (%)	4～5 年目 N=223 n (%)	5～6 年目 N=209 n (%)	6～7 年目 N=192 n (%)	7～8 年目 N=178 n (%)	8～9 年目 N=169 n (%)	9～10 年目 N=152 n (%)	10～11 年目 N=131 n (%)	11 年目～ N=88 n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.10
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 33　有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	18259 (755.8)	3554 (1203.1)	2796 (967.9)	2083 (801.7)	1639 (694.6)	1424 (653.3)	1319 (661.6)	1357 (733.3)	1228 (717.4)	1047 (656.0)	861 (612.8)	629 (603.4)	154 (426.7)
感染症および寄生虫症	3825 (158.3)	575 (194.6)	544 (188.3)	479 (184.4)	405 (171.6)	309 (141.8)	279 (139.9)	332 (179.4)	256 (149.6)	225 (141.0)	184 (131.0)	167 (160.2)	34 (94.2)
筋骨格系および結合組織障害	3015 (124.8)	639 (216.3)	482 (166.9)	342 (131.6)	288 (122.0)	217 (99.5)	214 (107.3)	191 (103.2)	210 (122.7)	163 (102.1)	133 (94.7)	95 (91.1)	23 (63.7)
胃腸障害	1732 (71.7)	369 (124.9)	308 (106.6)	210 (80.8)	124 (52.5)	119 (54.6)	134 (67.2)	139 (75.1)	101 (59.0)	84 (52.6)	62 (44.1)	51 (48.9)	10 (27.7)
皮膚および皮下組織障害	1257 (52.0)	304 (102.9)	197 (68.2)	148 (57.0)	115 (48.7)	102 (46.8)	78 (39.1)	70 (37.8)	71 (41.5)	77 (48.2)	52 (37.0)	28 (26.9)	6 (16.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1243 (51.4)	254 (86.0)	175 (60.6)	160 (61.6)	120 (50.9)	107 (49.1)	98 (49.2)	91 (49.2)	74 (43.2)	58 (36.3)	59 (42.0)	23 (22.1)	17 (47.1)
臨床検査	1222 (50.6)	170 (57.5)	123 (42.6)	79 (30.4)	62 (26.3)	78 (35.8)	87 (43.6)	122 (65.9)	164 (95.8)	119 (74.6)	106 (75.4)	78 (74.8)	18 (49.9)
神経系障害	1096 (45.4)	257 (87.0)	201 (69.6)	135 (52.0)	107 (45.3)	75 (34.4)	67 (33.6)	78 (42.1)	56 (32.7)	43 (26.9)	36 (25.6)	25 (24.0)	5 (13.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1054 (43.6)	317 (107.3)	197 (68.2)	126 (48.5)	82 (34.8)	86 (39.5)	49 (24.6)	47 (25.4)	45 (26.3)	39 (24.4)	28 (19.9)	23 (22.1)	7 (19.4)
傷害、中毒および処置合併症	1038 (43.0)	133 (45.0)	140 (48.5)	95 (36.6)	96 (40.7)	100 (45.9)	105 (52.7)	91 (49.2)	70 (40.9)	73 (45.7)	71 (50.5)	46 (44.1)	12 (33.2)
精神障害	412 (17.1)	81 (27.4)	79 (27.3)	44 (16.9)	42 (17.8)	31 (14.2)	23 (11.5)	31 (16.8)	25 (14.6)	25 (15.7)	16 (11.4)	7 (6.7)	1 (2.8)
代謝および栄養障害	367 (15.2)	61 (20.6)	47 (16.3)	33 (12.7)	39 (16.5)	45 (20.6)	30 (15.0)	26 (14.0)	27 (15.8)	26 (16.3)	17 (12.1)	10 (9.6)	6 (16.6)
眼障害	311 (12.9)	50 (16.9)	46 (15.9)	37 (14.2)	25 (10.6)	27 (12.4)	29 (14.5)	28 (15.1)	13 (7.6)	22 (13.8)	18 (12.8)	12 (11.5)	0
血管障害	275 (11.4)	67 (22.7)	43 (14.9)	26 (10.0)	26 (11.0)	17 (7.8)	17 (8.5)	22 (11.9)	17 (9.9)	20 (12.5)	9 (6.4)	7 (6.7)	0
血液およびリンパ系障害	249 (10.3)	77 (26.1)	51 (17.7)	29 (11.2)	18 (7.6)	13 (6.0)	13 (6.5)	11 (5.9)	9 (5.3)	10 (6.3)	6 (4.3)	7 (6.7)	1 (2.8)
生殖系および乳房障害	217 (9.0)	44 (14.9)	35 (12.1)	33 (12.7)	15 (6.4)	23 (10.6)	21 (10.5)	7 (3.8)	7 (4.1)	13 (8.1)	6 (4.3)	13 (12.5)	0
腎および尿路障害	215 (8.9)	52 (17.6)	27 (9.3)	19 (7.3)	18 (7.6)	19 (8.7)	20 (10.0)	11 (5.9)	12 (7.0)	6 (3.8)	14 (10.0)	8 (7.7)	3 (8.3)
心臓障害	178 (7.4)	28 (9.5)	19 (6.6)	32 (12.3)	14 (5.9)	15 (6.9)	7 (3.5)	20 (10.8)	13 (7.6)	15 (9.4)	9 (6.4)	3 (2.9)	2 (5.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	158 (6.5)	12 (4.1)	25 (8.7)	12 (4.6)	14 (5.9)	15 (6.9)	21 (10.5)	9 (4.9)	10 (5.8)	10 (6.3)	15 (10.7)	10 (9.6)	2 (5.5)
免疫系障害	157 (6.5)	24 (8.1)	32 (11.1)	16 (6.2)	10 (4.2)	14 (6.4)	10 (5.0)	11 (5.9)	14 (8.2)	8 (5.0)	6 (4.3)	8 (7.7)	3 (8.3)
耳および迷路障害	119 (4.9)	18 (6.1)	12 (4.2)	11 (4.2)	11 (4.7)	2 (0.9)	13 (6.5)	14 (7.6)	18 (10.5)	4 (2.5)	9 (6.4)	6 (5.8)	1 (2.8)
内分泌障害	51 (2.1)	8 (2.7)	8 (2.8)	6 (2.3)	5 (2.1)	5 (2.3)	2 (1.0)	3 (1.6)	8 (4.7)	4 (2.5)	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	36 (1.5)	9 (3.0)	3 (1.0)	8 (3.1)	2 (0.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	3 (8.3)
社会環境	17 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.1)	1 (1.0)	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
先天性、家族性および遺伝性障害	9 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (2.3)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.24
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 34　よくみられた有害事象の発現割合（全期間で 25%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	18259, 294 (99.3)	3554, 291 (98.3)	2796, 283 (96.3)	2083, 260 (94.2)	1639, 239 (95.6)	1424, 203 (91.0)	1319, 190 (90.9)	1357, 182 (94.8)	1228, 162 (91.0)	1047, 157 (92.9)	861, 137 (90.1)	629, 105 (80.2)	154, 45 (51.1)
上気道感染	700, 217 (73.3)	127, 91 (30.7)	100, 75 (25.5)	84, 65 (23.6)	81, 68 (27.2)	68, 53 (23.8)	54, 39 (18.7)	51, 42 (21.9)	39, 30 (16.9)	40, 30 (17.8)	26, 20 (13.2)	23, 17 (13.0)	4, 4 (4.5)
関節痛	707, 196 (66.2)	162, 90 (30.4)	130, 84 (28.6)	87, 61 (22.1)	71, 54 (21.6)	39, 33 (14.8)	41, 38 (18.2)	41, 31 (16.1)	39, 27 (15.2)	36, 26 (15.4)	31, 21 (13.8)	21, 14 (10.7)	3, 3 (3.4)
頭痛	362, 156 (52.7)	111, 72 (24.3)	76, 48 (16.3)	43, 31 (11.2)	31, 29 (11.6)	17, 16 (7.2)	19, 13 (6.2)	19, 17 (8.9)	17, 14 (7.9)	8, 7 (4.1)	7, 7 (4.6)	12, 9 (6.9)	0, 0
悪心	339, 142 (48.0)	102, 63 (21.3)	51, 40 (13.6)	43, 30 (10.9)	25, 21 (8.4)	16, 16 (7.2)	22, 17 (8.1)	22, 20 (10.4)	18, 16 (9.0)	13, 11 (6.5)	11, 11 (7.2)	10, 8 (6.1)	1, 1 (1.1)
副鼻腔炎	409, 141 (47.6)	46, 39 (13.2)	59, 45 (15.3)	69, 53 (19.2)	39, 28 (11.2)	32, 24 (10.8)	30, 20 (9.6)	39, 31 (16.1)	19, 17 (9.6)	24, 23 (13.6)	17, 13 (8.6)	26, 17 (13.0)	6, 6 (6.8)
疲労	278, 137 (46.3)	98, 67 (22.6)	70, 50 (17.0)	35, 22 (8.0)	19, 17 (6.8)	12, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	9, 8 (4.2)	6, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	5, 5 (3.3)	4, 4 (3.1)	3, 3 (3.4)
尿路感染	391, 137 (46.3)	62, 45 (15.2)	52, 38 (12.9)	46, 37 (13.4)	36, 26 (10.4)	33, 23 (10.3)	38, 32 (15.3)	39, 32 (16.7)	30, 23 (12.9)	18, 16 (9.5)	17, 15 (9.9)	14, 8 (6.1)	3, 3 (3.4)
背部痛	235, 125 (42.2)	43, 35 (11.8)	35, 33 (11.2)	23, 22 (8.0)	20, 20 (8.0)	21, 16 (7.2)	22, 16 (7.7)	14, 14 (7.3)	22, 18 (10.1)	12, 12 (7.1)	12, 11 (7.2)	11, 9 (6.9)	0, 0
咳嗽	246, 124 (41.9)	49, 40 (13.5)	45, 39 (13.3)	34, 27 (9.8)	25, 21 (8.4)	14, 13 (5.8)	24, 20 (9.6)	15, 15 (7.8)	12, 11 (6.2)	9, 9 (5.3)	12, 12 (7.9)	4, 4 (3.1)	2, 2 (2.3)
下痢	234, 115 (38.9)	68, 51 (17.2)	42, 27 (9.2)	34, 28 (10.1)	12, 12 (4.8)	12, 12 (5.4)	17, 16 (7.7)	17, 15 (7.8)	10, 9 (5.1)	5, 5 (3.0)	5, 5 (3.3)	6, 6 (4.6)	3, 3 (3.4)
気管支炎	260, 113 (38.2)	34, 30 (10.1)	31, 28 (9.5)	41, 34 (12.3)	31, 24 (9.6)	25, 22 (9.9)	16, 15 (7.2)	21, 16 (8.3)	19, 16 (9.0)	9, 8 (4.7)	17, 14 (9.2)	9, 7 (5.3)	3, 3 (3.4)
不眠症	143, 110 (37.2)	25, 23 (7.8)	32, 30 (10.2)	22, 22 (8.0)	12, 12 (4.8)	8, 8 (3.6)	9, 9 (4.3)	10, 10 (5.2)	4, 4 (2.2)	9, 8 (4.7)	6, 6 (3.9)	4, 4 (3.1)	1, 1 (1.1)
四肢痛	208, 107 (36.1)	36, 28 (9.5)	39, 27 (9.2)	23, 19 (6.9)	23, 20 (8.0)	17, 14 (6.3)	21, 15 (7.2)	9, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	15, 11 (6.5)	8, 7 (4.6)	4, 4 (3.1)	3, 3 (3.4)
関節炎	211, 101 (34.1)	78, 53 (17.9)	50, 36 (12.2)	17, 10 (3.6)	19, 15 (6.0)	8, 6 (2.7)	12, 10 (4.8)	6, 6 (3.1)	5, 5 (2.8)	7, 6 (3.6)	8, 6 (3.9)	0, 0	0, 0
発疹	149, 98 (33.1)	36, 31 (10.5)	26, 21 (7.1)	22, 18 (6.5)	13, 13 (5.2)	17, 14 (6.3)	6, 6 (2.9)	5, 5 (2.6)	4, 4 (2.2)	9, 9 (5.3)	7, 7 (4.6)	2, 2 (1.5)	0, 0
うつ病	121, 95 (32.1)	26, 26 (8.8)	25, 22 (7.5)	10, 10 (3.6)	10, 10 (4.0)	10, 9 (4.0)	6, 5 (2.4)	10, 10 (5.2)	10, 10 (5.6)	5, 5 (3.0)	3, 3 (2.0)	1, 1 (0.8)	0, 0
筋肉痛	162, 93 (31.4)	44, 35 (11.8)	32, 27 (9.2)	20, 18 (6.5)	16, 15 (6.0)	10, 10 (4.5)	9, 8 (3.8)	8, 8 (4.2)	10, 9 (5.1)	3, 3 (1.8)	3, 3 (2.0)	6, 5 (3.8)	0, 0
嘔吐	157, 89 (30.1)	33, 27 (9.1)	31, 24 (8.2)	24, 19 (6.9)	14, 13 (5.2)	9, 9 (4.0)	16, 15 (7.2)	7, 7 (3.6)	10, 9 (5.1)	4, 4 (2.4)	4, 4 (2.6)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.1)

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
末梢性浮腫	167, 83 (28.0)	36, 27 (9.1)	32, 23 (7.8)	15, 11 (4.0)	19, 14 (5.6)	22, 19 (8.5)	10, 9 (4.3)	10, 10 (5.2)	14, 14 (7.9)	4, 4 (2.4)	1, 1 (0.7)	3, 3 (2.3)	0, 0
発熱	161, 82 (27.7)	51, 39 (13.2)	21, 13 (4.4)	21, 15 (5.4)	17, 13 (5.2)	12, 12 (5.4)	6, 6 (2.9)	8, 8 (4.2)	5, 3 (1.7)	9, 9 (5.3)	7, 7 (4.6)	3, 3 (2.3)	0, 0
筋骨格痛	123, 77 (26.0)	16, 16 (5.4)	20, 18 (6.1)	21, 19 (6.9)	11, 11 (4.4)	6, 5 (2.2)	11, 10 (4.8)	8, 6 (3.1)	10, 9 (5.1)	5, 4 (2.4)	9, 6 (3.9)	4, 4 (3.1)	1, 1 (1.1)
高血圧	110, 74 (25.0)	15, 15 (5.1)	23, 20 (6.8)	14, 13 (4.7)	9, 7 (2.8)	9, 7 (3.1)	8, 8 (3.8)	13, 12 (6.3)	7, 6 (3.4)	5, 5 (3.0)	3, 2 (1.3)	3, 3 (2.3)	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.72
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

全期間によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 35 に示す。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 72.6%であった。11 年目以降を除き、治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は 0〜1 年目（51.4%）が最も高く、9〜10 年目（23.7%）が最も低かった。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 5%以下であった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（24.3%）、副鼻腔炎（16.9%）、尿路感染（14.9%）、気管支炎（12.8%）、悪心（12.5%）、頭痛（11.5%）、肺炎（8.1%）、疲労（7.8%）、下痢（7.1%）、関節痛（6.4%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 36 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の全期間の発現率は 82.9/100 人年であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、0〜1 年目では 197.0/100 人年であったが 10〜11 年目には 51.8/100 人年に低下した。10〜11 年目までに最も発現率が低かったのは 8〜9 年目（43.2/100 人年）であった。全期間の発現率が 15/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった（36.5/100 人年）。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象は 7 件（0.3/100 人年）のみであった。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は 0〜1 年目から 10〜11 年目にかけて比較的一定であったか、もしくは低下した。

表 35　よくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（全期間で 3%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	2004, 215 (72.6)	582, 152 (51.4)	343, 99 (33.7)	241, 70 (25.4)	167, 69 (27.6)	150, 67 (30.0)	105, 59 (28.2)	108, 52 (27.1)	85, 45 (25.3)	69, 43 (25.4)	64, 36 (23.7)	54, 32 (24.4)	10, 8 (9.1)
上気道感染	171, 72 (24.3)	22, 17 (5.7)	27, 24 (8.2)	21, 18 (6.5)	17, 14 (5.6)	17, 15 (6.7)	19, 13 (6.2)	13, 9 (4.7)	9, 8 (4.5)	9, 7 (4.1)	6, 6 (3.9)	7, 7 (5.3)	3, 3 (3.4)
副鼻腔炎	117, 50 (16.9)	12, 12 (4.1)	15, 12 (4.1)	22, 15 (5.4)	12, 10 (4.0)	9, 8 (3.6)	5, 5 (2.4)	17, 13 (6.8)	7, 7 (3.9)	5, 5 (3.0)	4, 4 (2.6)	5, 4 (3.1)	2, 2 (2.3)
尿路感染	111, 44 (14.9)	20, 13 (4.4)	14, 10 (3.4)	7, 6 (2.2)	9, 6 (2.4)	11, 9 (4.0)	15, 11 (5.3)	11, 10 (5.2)	6, 5 (2.8)	5, 4 (2.4)	6, 6 (3.9)	3, 3 (2.3)	1, 1 (1.1)
気管支炎	69, 38 (12.8)	5, 5 (1.7)	12, 11 (3.7)	14, 12 (4.3)	8, 6 (2.4)	6, 5 (2.2)	1, 1 (0.5)	5, 4 (2.1)	5, 5 (2.8)	3, 3 (1.8)	7, 7 (4.6)	2, 2 (1.5)	0, 0
悪心	96, 37 (12.5)	48, 27 (9.1)	11, 8 (2.7)	12, 3 (1.1)	8, 5 (2.0)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	4, 3 (1.7)	3, 3 (1.8)	1, 1 (0.7)	3, 3 (2.3)	0, 0
頭痛	82, 34 (11.5)	42, 24 (8.1)	23, 9 (3.1)	6, 6 (2.2)	3, 3 (1.2)	5, 5 (2.2)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
肺炎	30, 24 (8.1)	2, 2 (0.7)	5, 5 (1.7)	3, 3 (1.1)	3, 3 (1.2)	1, 1 (0.4)	4, 4 (1.9)	4, 4 (2.1)	3, 3 (1.7)	2, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	1, 1 (0.8)	0, 0
疲労	70, 23 (7.8)	28, 17 (5.7)	19, 9 (3.1)	18, 7 (2.5)	3, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
下痢	51, 21 (7.1)	19, 12 (4.1)	15, 8 (2.7)	8, 5 (1.8)	2, 2 (0.8)	2, 2 (0.9)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
関節痛	56, 19 (6.4)	25, 12 (4.1)	15, 5 (1.7)	8, 7 (2.5)	4, 4 (1.6)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
帯状疱疹	23, 14 (4.7)	2, 2 (0.7)	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	3, 3 (1.6)	2, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	2, 1 (0.7)	2, 2 (1.5)	1, 1 (1.1)
白血球減少症	30, 14 (4.7)	15, 11 (3.7)	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.2)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
鼻咽頭炎	27, 14 (4.7)	7, 2 (0.7)	0, 0	5, 4 (1.4)	0, 0	5, 4 (1.8)	3, 3 (1.4)	2, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
咳嗽	25, 13 (4.4)	4, 3 (1.0)	5, 4 (1.4)	6, 6 (2.2)	4, 3 (1.2)	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	2, 2 (1.5)	0, 0
ウイルス性上気道感染	20, 13 (4.4)	5, 4 (1.4)	3, 3 (1.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	1, 1 (0.8)	0, 0
蜂巣炎	13, 11 (3.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	5, 4 (1.8)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
体重増加	21, 11 (3.7)	13, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
口腔カンジダ症	18, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	3, 2 (0.7)	3, 3 (1.1)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	5, 3 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
発熱	19, 10 (3.4)	5, 4 (1.4)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	5, 3 (1.2)	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
発疹	12, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	5, 4 (1.4)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
副鼻腔うっ血	17, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	5, 3 (1.2)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	1, 1 (0.8)	0, 0
嘔吐	14, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	4, 2 (0.7)	6, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
インフルエンザ	10, 9 (3.0)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
好中球減少症	13, 9 (3.0)	6, 6 (2.0)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
中耳炎	14, 9 (3.0)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	0, 0	5, 4 (1.6)	3, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.81
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 36　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	2004 (82.9)	582 (197.0)	343 (118.7)	241 (92.8)	167 (70.8)	150 (68.8)	105 (52.7)	108 (58.4)	85 (49.7)	69 (43.2)	64 (45.6)	54 (51.8)	10 (27.7)
感染症および寄生虫症	881 (36.5)	119 (40.3)	123 (42.6)	101 (38.9)	84 (35.6)	88 (40.4)	66 (33.1)	88 (47.6)	59 (34.5)	44 (27.6)	46 (32.7)	37 (35.5)	7 (19.4)
胃腸障害	199 (8.2)	78 (26.4)	40 (13.8)	29 (11.2)	10 (4.2)	12 (5.5)	6 (3.0)	3 (1.6)	9 (5.3)	4 (2.5)	3 (2.1)	3 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	154 (6.4)	74 (25.0)	33 (11.4)	23 (8.9)	11 (4.7)	5 (2.3)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	134 (5.5)	71 (24.0)	24 (8.3)	15 (5.8)	9 (3.8)	3 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.1)	0	4 (2.5)	0	3 (2.9)	0
神経系障害	125 (5.2)	57 (19.3)	34 (11.8)	10 (3.8)	8 (3.4)	7 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (1.9)	0	2 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	117 (4.8)	24 (8.1)	16 (5.5)	23 (8.9)	15 (6.4)	8 (3.7)	10 (5.0)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (4.3)	4 (3.8)	1 (2.8)
臨床検査	107 (4.4)	50 (16.9)	20 (6.9)	9 (3.5)	10 (4.2)	6 (2.8)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	88 (3.6)	41 (13.9)	22 (7.6)	6 (2.3)	4 (1.7)	6 (2.8)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	76 (3.1)	28 (9.5)	16 (5.5)	11 (4.2)	6 (2.5)	5 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
免疫系障害	18 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.7)	2 (0.8)	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)	1 (2.8)
腎および尿路障害	16 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.4)	0	0
眼障害	14 (0.6)	7 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	14 (0.6)	0	2 (0.7)	2 (0.8)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (0.5)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	3 (1.3)	0	2 (1.0)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	13 (0.5)	7 (2.4)	3 (1.0)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	10 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (0.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (0.2)	2 (0.7)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
精神障害	5 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
耳および迷路障害	4 (0.2)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.33
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.2.3. 重度の有害事象

全期間によくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合を表 37 に示す。重度の有害事象の発現割合は全期間で 49.3%であった。11 年目以降を除き、重度の有害事象の年ごとの発現割合は 8.4%（10～11 年目）から 17.6%（0～1 年目）の範囲内であった。最もよくみられた重度の有害事象（上位 5 つ）は頭痛（4.4%）、肺炎（4.1%）、腹痛（2.7%）、変形性関節症（2.7%）、処置による疼痛（2.7%）であった。

重度の有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 38 に示す。重度の有害事象の発現率は全期間で 25.1/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0～1 年目（30.8/100 人年）から 10～11 年目（12.5/100 人年）にかけておおむね一定であった。10～11 年目までに最も発現率が高かったのは 4～5 年目（34.4/100 人年）であり、最も低かったのは 10～11 年目（12.5/100 人年）であった。全期間の発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（4.5/100 人年）。ほとんどの SOC で、重度の有害事象の発現率は 0～1 年目から 10～11 年目にかけておおむね一定であった。重度の有害事象の SOC の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 37　よくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	607, 146 (49.3)	91, 52 (17.6)	56, 35 (11.9)	69, 39 (14.1)	40, 23 (9.2)	75, 32 (14.3)	56, 30 (14.4)	55, 28 (14.6)	44, 26 (14.6)	26, 16 (9.5)	32, 15 (9.9)	13, 11 (8.4)	14, 7 (8.0)
頭痛	27, 13 (4.4)	7, 7 (2.4)	4, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	4, 4 (1.9)	2, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
肺炎	15, 12 (4.1)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 2 (1.0)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.1)
腹痛	10, 8 (2.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
変形性関節症	9, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.3)	0, 0	0, 0
処置による疼痛	11, 8 (2.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	0, 0	2, 1 (0.5)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
背部痛	10, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
呼吸困難	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
疲労	7, 6 (2.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
ウイルス性胃腸炎	9, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
悪心	11, 6 (2.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
嘔吐	10, 6 (2.0)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
関節痛	8, 5 (1.7)	2, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	7, 5 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	2, 1 (1.1)
薬物過敏症	5, 5 (1.7)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
上気道感染	7, 5 (1.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (0.8)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
貧血	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
心房細動	4, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
うつ病	5, 4 (1.4)	0, 0	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
胃腸炎	5, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
低血圧	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0	0, 0
ループス腎炎	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	2, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
片頭痛	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
好中球減少症	6, 4 (1.4)	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
非心臓性胸痛	5, 4 (1.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
骨壊死	6, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
発熱	5, 4 (1.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
失神	4, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
尿路感染	8, 4 (1.4)	1, 1 (0.3)	0, 0	2, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	0, 0	2, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
虫垂炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
喘息	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	7, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	3, 2 (1.0)	0, 0	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
深部静脈血栓症	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
脱水	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
白血球減少症	5, 3 (1.0)	3, 3 (1.0)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
筋肉痛	7, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	2, 2 (0.9)	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
ループス心膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
胸膜炎	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
敗血症性ショック	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
血小板減少症	5, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	2, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (1.1)
一過性脳虚血発作	4, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.80
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 38　重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	607 (25.1)	91 (30.8)	56 (19.4)	69 (26.6)	40 (17.0)	75 (34.4)	56 (28.1)	55 (29.7)	44 (25.7)	26 (16.3)	32 (22.8)	13 (12.5)	14 (38.8)
感染症および寄生虫症	108 (4.5)	12 (4.1)	13 (4.5)	7 (2.7)	11 (4.7)	10 (4.6)	7 (3.5)	9 (4.9)	8 (4.7)	4 (2.5)	4 (2.8)	6 (5.8)	4 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	76 (3.1)	10 (3.4)	5 (1.7)	10 (3.8)	8 (3.4)	8 (3.7)	11 (5.5)	5 (2.7)	7 (4.1)	2 (1.3)	6 (4.3)	1 (1.0)	1 (2.8)
神経系障害	73 (3.0)	17 (5.8)	9 (3.1)	11 (4.2)	2 (0.8)	6 (2.8)	7 (3.5)	9 (4.9)	4 (2.3)	2 (1.3)	3 (2.1)	1 (1.0)	1 (2.8)
胃腸障害	64 (2.6)	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (4.2)	2 (0.8)	8 (3.7)	3 (1.5)	5 (2.7)	5 (2.9)	5 (3.1)	7 (5.0)	3 (2.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	46 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	6 (2.5)	12 (5.5)	7 (3.5)	5 (2.7)	7 (4.1)	0	2 (1.4)	1 (1.0)	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (1.7)	7 (2.4)	4 (1.4)	6 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.5)	7 (3.8)	0	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (1.4)	8 (2.7)	3 (1.0)	4 (1.5)	0	7 (3.2)	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	2 (1.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	23 (1.0)	8 (2.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0	4 (2.0)	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.8)
心臓障害	20 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	6 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	0
腎および尿路障害	20 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (1.0)	1 (2.8)
臨床検査	17 (0.7)	8 (2.7)	2 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.4)	0	1 (2.8)
血管障害	17 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.8)	0	5 (2.3)	2 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (2.8)
精神障害	13 (0.5)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (0.5)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0	0
肝胆道系障害	7 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	3 (8.3)
免疫系障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.2)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
眼障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.32
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.3. 死亡

死亡の一覧を表 39 に示す。本試験では合計 8 例の死亡が報告された（中間解析後に新たな死亡の報告はなかった）。2 例（シュードモナス菌性肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定され、他の死亡はすべて治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。死亡例のうち 7 例は治験薬投与中の死亡であり、死亡時期は 0～1 年目が 1 例（0.3%）、2～3 年目が 1 例（0.4%）、3～4 年目が 1 例（0.4%）、5～6 年目が 1 例（0.5%）、6～7 年目が 2 例（1.0%）、9～10 年目が 1 例（0.7%）であった。残りの 1 例（シュードモナス菌性肺感染）は追跡調査期間の死亡であった。1 例（呼吸不全）は治験依頼者の判定により感染症による死亡とされた。

治験実施計画書では、ベリムマブの最終投与後 8 週間超経過後に発現した有害事象は報告する義務はなく、重篤な有害事象の場合は治験責任医師が治験薬と関連あると判定したもののみ報告する規定であった。しかし、ベリムマブの最終投与から 8 週間超経過後に発現した 1 例の死亡が報告され、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定されていた（敗血症性ショック）。この死亡は臨床データベースには含まれていないが安全性データベースには含まれているため、本報告でも記載する。また、この死亡は治験依頼者の判定により悪性新生物による死亡とされた。

表 39　死亡の一覧（MITT 集団）　最終データ

被験者番号	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係	ベリムマブ最終投与からの日数
US034-011	心停止	関連なし	54
US062-002	冠動脈疾患	多分関連なし	9
US004-002	後腹膜出血	関連なし	10
US013-008	呼吸不全	関連なし	113
US021-004	シュードモナス菌性肺感染	関連あるかもしれない	187
US023-005	自殺既遂	関連なし	25
US032-002	サイトメガロウイルス性肺炎	関連あるかもしれない	32
US041-003	急性呼吸窮迫症候群	関連なし	4
US013-014[1]	敗血症性ショック	関連なし	293

Data Source: BEL112626 FCSR Listing 23, GSK Safety Database
MedDRA ver.18.1/J 18.1
1. 安全性データベースのデータ。有害事象名は医師記載用語。

14.4.4. 重篤な有害事象

全期間によくみられた重篤な有害事象の発現割合を表 40 に示す。重篤な有害事象は 182 例（61.5%）に 719 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象は肺炎のみであった（6.8%）。肺炎（6.8%）、変形性関節症（4.7%）、非心臓性胸痛（4.1%）が最もよくみられた重篤な有害事象であった。重篤な有害事象のほとんどが、治験責任医師により治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。

重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 41 に示す。重篤な有害事象の全期間の発現率は 29.8/100 人年であった。11 年目以降を除き、重篤な有害事象の年ごとの発現率は 18.6/100 人年（0～1 年目）から 42.7/100 人年（4～5 年目）の範囲内であった。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであり（5.5/100 人年）、ほとんどの SOC の発現率は 2/100 人年未満であった。全期間の発現率が 2/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（5.5/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（4.1/100 人年）、「胃腸障害」（3.4/100 人年）、「神経系障害」（2.1/100 人年）であった。重篤な有害事象の SOC ごとの発現率は 1 つの有害事象（PT）によるものではなかったが、SOC「肝胆道系障害」は例外であり、14 件中 8 件（57.1%）の PT が胆石症であった。全体的に、重篤な有害事象の SOC ごとの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 40　よくみられた重篤な有害事象の発現割合（全期間で 2%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	719, 182 (61.5)	55, 41 (13.9)	65, 43 (14.6)	91, 50 (18.1)	47, 30 (12.0)	93, 40 (17.9)	65, 33 (15.8)	66, 35 (18.2)	63, 34 (19.1)	46, 28 (16.6)	47, 25 (16.4)	27, 14 (10.7)	19, 7 (8.0)
肺炎	22, 20 (6.8)	0, 0	5, 5 (1.7)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.9)	3, 3 (1.4)	4, 4 (2.1)	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	2, 2 (2.3)
変形性関節症	19, 14 (4.7)	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.0)	3, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.3)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	2, 2 (1.3)	2, 1 (0.8)	0, 0
非心臓性胸痛	17, 12 (4.1)	0, 0	1, 1 (0.3)	3, 3 (1.1)	0, 0	3, 3 (1.3)	4, 4 (1.9)	1, 1 (0.5)	3, 2 (1.1)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	0, 0
発熱	14, 11 (3.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.9)	0, 0	3, 3 (1.6)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
蜂巣炎	13, 10 (3.4)	2, 2 (0.7)	4, 3 (1.0)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.8)	2, 1 (1.1)
腹痛	12, 9 (3.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	2, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0	1, 1 (1.1)
胆石症	8, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	0, 0	3, 3 (1.1)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	1, 1 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	11, 8 (2.7)	2, 2 (0.7)	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	2, 2 (0.8)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.2)	0, 0	0, 0	0, 0
慢性閉塞性肺疾患	13, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.0)	4, 3 (1.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	0, 0
椎間板突出	7, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.6)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
嘔吐	11, 7 (2.4)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 3 (1.4)	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.6)	0, 0	1, 1 (0.7)	1, 1 (0.8)	1, 1 (1.1)
背部痛	10, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	3, 2 (1.0)	1, 1 (0.5)	2, 2 (1.1)	0, 0	2, 1 (0.7)	0, 0	0, 0
気管支炎	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	2, 2 (1.1)	0, 0	2, 2 (1.3)	0, 0	0, 0
脱水	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	2, 2 (0.7)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	3, 2 (1.1)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
呼吸困難	8, 6 (2.0)	0, 0	2, 1 (0.3)	1, 1 (0.4)	0, 0	2, 2 (0.9)	2, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
低血圧	8, 6 (2.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.4)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	3, 2 (1.2)	0, 0	0, 0	0, 0
骨壊死	9, 6 (2.0)	1, 1 (0.3)	2, 2 (0.7)	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	2, 2 (1.2)	1, 1 (0.7)	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.76
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 41　重篤な有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	719 (29.8)	55 (18.6)	65 (22.5)	91 (35.0)	47 (19.9)	93 (42.7)	65 (32.6)	66 (35.7)	63 (36.8)	46 (28.8)	47 (33.5)	27 (25.9)	19 (52.6)
感染症および寄生虫症	134 (5.5)	11 (3.7)	15 (5.2)	13 (5.0)	10 (4.2)	9 (4.1)	8 (4.0)	16 (8.6)	12 (7.0)	8 (5.0)	6 (4.3)	7 (6.7)	5 (13.9)
筋骨格系および結合組織障害	99 (4.1)	3 (1.0)	12 (4.2)	11 (4.2)	8 (3.4)	12 (5.5)	13 (6.5)	3 (1.6)	14 (8.2)	9 (5.6)	10 (7.1)	3 (2.9)	0
胃腸障害	83 (3.4)	6 (2.0)	6 (2.1)	15 (5.8)	6 (2.5)	7 (3.2)	4 (2.0)	9 (4.9)	4 (2.3)	7 (4.4)	7 (5.0)	3 (2.9)	5 (13.9)
神経系障害	51 (2.1)	4 (1.4)	6 (2.1)	5 (1.9)	2 (0.8)	8 (3.7)	8 (4.0)	5 (2.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	6 (4.3)	0	2 (5.5)
傷害、中毒および処置合併症	47 (1.9)	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.4)	4 (1.7)	16 (7.3)	6 (3.0)	3 (1.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.9)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (1.9)	2 (0.7)	3 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	8 (3.7)	5 (2.5)	6 (3.2)	5 (2.9)	4 (2.5)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.0)	8 (3.1)	2 (0.8)	5 (2.3)	4 (2.0)	8 (4.3)	3 (1.8)	1 (0.6)	3 (2.1)	2 (1.9)	0
心臓障害	41 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (1.0)	7 (3.8)	2 (1.2)	5 (3.1)	6 (4.3)	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	26 (1.1)	3 (1.0)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (2.8)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.9)	1 (2.8)
血管障害	25 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	4 (2.5)	0	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	24 (1.0)	5 (1.7)	5 (1.7)	8 (3.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	23 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.8)	0	0
代謝および栄養障害	21 (0.9)	0	1 (0.3)	3 (1.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	5 (2.9)	1 (0.6)	0	3 (2.9)	0
肝胆道系障害	14 (0.6)	3 (1.0)	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	3 (8.3)
血液およびリンパ系障害	11 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.5)	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.8)
臨床検査	8 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.0)	0
精神障害	7 (0.3)	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.9)	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0	0
免疫系障害	2 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
社会環境	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.28
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間によくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 42 に示す。44 例（14.9%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が 2%を超えたのは 3～4 年目（2.8%）、4～5 年目（2.2%）、5～6 年目（2.9%）、6～7 年目（3.1%）、9～10 年目（3.3%）であった。中止に至った有害事象のほとんどは 1 例のみに発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は浸潤性乳管癌（3 例、1.0%）と低γグロブリン血症（2 例、0.7%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 43 に示す。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（1.8/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 9～10 年目であった（3.6/100 人年）。全期間の発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。全期間の発現率が高かった SOC（0.1/100 人年以上）は「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.5/100 人年）、「感染症および寄生虫症」（0.3/100 人年）、「心臓障害」（0.1/100 人年）、「免疫系障害」（0.1/100 人年）、「神経系障害」（0.1/100 人年）、「臨床検査」（0.1/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.1/100 人年）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 42　　よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（全期間で 2 例以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

PT	全期間 N=296 件数, n (%)	0～1 年目 N=296 件数, n (%)	1～2 年目 N=294 件数, n (%)	2～3 年目 N=276 件数, n (%)	3～4 年目 N=250 件数, n (%)	4～5 年目 N=223 件数, n (%)	5～6 年目 N=209 件数, n (%)	6～7 年目 N=192 件数, n (%)	7～8 年目 N=178 件数, n (%)	8～9 年目 N=169 件数, n (%)	9～10 年目 N=152 件数, n (%)	10～11 年目 N=131 件数, n (%)	11 年目～ N=88 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	44, 44 (14.9)	2, 2 (0.7)	3, 3 (1.0)	3, 3 (1.1)	7, 7 (2.8)	5, 5 (2.2)	6, 6 (2.9)	6, 6 (3.1)	1, 1 (0.6)	3, 3 (1.8)	5, 5 (3.3)	2, 2 (1.5)	0, 0
浸潤性乳管癌	3, 3 (1.0)	0, 0	0, 0	1, 1 (0.4)	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	0, 0	1, 1 (0.6)	0, 0	0, 0	0, 0
低γグロブリン血症	2, 2 (0.7)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1 (0.5)	1, 1 (0.5)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.82
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

表 43　治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC ごとの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 2416 人年 件数（率）	0～1 年目 295 人年 件数（率）	1～2 年目 289 人年 件数（率）	2～3 年目 260 人年 件数（率）	3～4 年目 236 人年 件数（率）	4～5 年目 218 人年 件数（率）	5～6 年目 199 人年 件数（率）	6～7 年目 185 人年 件数（率）	7～8 年目 171 人年 件数（率）	8～9 年目 160 人年 件数（率）	9～10 年目 140 人年 件数（率）	10～11 年目 104 人年 件数（率）	11 年目～ 36 人年 件数（率）
有害事象発現件数	44 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	7 (3.0)	5 (2.3)	6 (3.0)	6 (3.2)	1 (0.6)	3 (1.9)	5 (3.6)	2 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0
感染症および寄生虫症	7 (0.3)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)	0
心臓障害	3 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
免疫系障害	3 (0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.1)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (<0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.34
MedDRA ver.18.1/J 18.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。
注：追跡調査期間に発現した有害事象は「全期間」の列には含めたが、各年の列には含めなかった。

14.4.6. 注目すべき有害事象

14.4.6.1. 悪性新生物

悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率は 0.8/100 人年であった。ベリムマブの長期継続投与試験である BEL112234 試験では 0.2/100 人年、BEL112233 試験では 0.6/100 人年（中間解析）、0.7/100 人年（最終解析）であった。

固形癌と血液癌の全期間の発現率はそれぞれ 0.7/100 人年と 0.1/100 人年未満であった。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の年ごとの発現率は 0.4/100 人年（2～3 年目）から 2.8/100 人年（9～10 年目）の範囲内であった（0～1 年目、1～2 年目、7～8 年目、10～11 年目、11 年目以降は 0/100 人年であった）。悪性新生物の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

4 例 4 件の扁平上皮癌が固形癌に分類されていた。これらの事象は皮膚の扁平上皮癌と判断するのに十分な発現部位の情報は得られなかったが、医師が記載した有害事象名［squamous cell carcinoma left cheek、squamous cell cancer (L) hand dorsum、squamous cell carcinoma of nose、squamous cell ca right lower extremity］から非メラノーマ性皮膚癌に該当することが示唆されたため、非メラノーマ性皮膚癌に分類しなおした。更に、2 件の固形癌の事象に対する処置（surgery to remove carcinoma、melanoma biopsy）が固形癌に分類され、固形癌の事象と重複してカウントされていた。これらを修正して Post-hoc 解析を行った結果、本試験での悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は 0.538/100 人年となった。

14.4.6.2. 注入後全身性反応[3]

CMQ[4]「アナフィラキシー反応」の広域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は 10.0/100 人年であった。年ごとの発現率は 0～1 年目（30.5/100 人年）が最も高く、その後は低下し、10～11 年目には 4.8/100 人年となった。狭域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は低く（0.7/100 人年）、最も発現率が高かったのは 5～6 年目（1.5/100 人年）であった。

アルゴリズム検索による注入後全身性反応の全期間での発現率は 4.6/100 人年であった。最も発現率が高かったのは 0～1 年目（13.9/100 人年）であり、低かったのは 7～8 年目（1.8/100 人年）、8～9 年目及び 10～11 年目（いずれも 1.9/100 人年）であった（11 年目以降は 0/100 人年であった）。治験依頼者の判定により重篤とされた事象は全期間に 5 件発現し（0.2/100 人年）、このうち 2～3 年目に発現した 1 件（0.4/100 人年）が Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致した。重篤な注入後全身性反応 5 件のうち 4 件は 2～3 年目に発現していたが、これらは同一被験者で発現した同じ事象（上述の Sampson 基準

---

3 解析計画書では、注入後全身性反応は治験薬投与後 3 日以内に発現した事象を対象とするよう規定していたが、中間解析の狭域検索と広域検索ではこの規定は適用せず、発現日にかかわらず集計に含めていた。最終解析では計画通り治験薬投与後 3 日以内に発現した事象を対象とした。

4 MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

に合致した事象）であった。他の 1 件は 1～2 年目に発現した。注入後全身性反応の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.6.3. 感染症

感染症の発現率は全期間に 5.1/100 人年であった。10～11 年目までに最も発現率が低かったのは 8～9 年目（2.5/100 人年）であり、最も高かったのは 1～2 年目（6.6/100 人年）であった。重篤な感染症の発現率は低く（全期間に 0.7/100 人年）、10～11 年目までに最も発現率が高かったのは 2～3 年目及び 7～8 年目であった（いずれも 1.2/100 人年）。日和見感染の全期間の発現率は 1.2/100 人年であり、年ごとの発現率は 0（0～1 年目及び 8～9 年目）から 2.5/100 人年（5～6 年目）の範囲内であった。帯状疱疹の発現率は全期間に 2.9/100 人年であり、年ごとの発現率は 1.4/100 人年（4～5 年目）から 5.5/100 人年（5～6 年目）の範囲内であった。再発性帯状疱疹、播種性帯状疱疹の全期間の発現率はそれぞれ 0.6/100 人年、0.1/100 人年未満であった。11 年目以降を除き、再発性帯状疱疹の発現率は 1.6/100 人年、播種性帯状疱疹の発現率は 0.4/100 人年を超えなかった。

敗血症の発現率も同様に低かった。全期間に合計 11 件（0.5/100 人年）の敗血症が報告され、すべてが重篤であった。11 年目以降を除き、重篤な敗血症の発現率はいずれの年においても 1.2/100 人年を超えることはなかった。感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.6.4. うつ病及び自殺／自傷

重篤なうつ病の全期間の発現率は低く（0.1/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 4～5 年目と 5～6 年目であった（0.5/100 人年）。全期間に合計 6 件（0.2/100 人年）の自殺／自傷が報告され、このうち 4 件（0.2/100 人年）は重篤と判断された。重篤な自殺／自傷は 2～3 年目に 1 件（0.4/100 人年）、4～5 年目に 2 件（0.9/100 人年）、5～6 年目に 1 件（0.5/100 人年）報告された。1 例は自殺既遂により死亡した。うつ病及び自殺／自傷の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.7. 臨床検査値の評価

Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 10%以上であった血液学的パラメータは好中球減少のみであり、45 例（15.2%）が Grade 3 であった。Grade 4 の好中球減少は全期間に 8 例（2.7%）で認められた。この他の血液学的パラメータで Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は低かった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長とプロトロンビン時間延長は例外であったが、これらの検査項目は臨床症状に応じて追加で測定することとしており、1～2 年目以降の測定例数が少なかった。血液生化学検査（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 5%を超えたのはγ-GTP 増加（Grade 3：5.7%、Grade 4：3.0%）と高血糖（Grade 3：4.7%、Grade 4：0.7%）のみであった。被験者の多く（195 例、65.9%）でベースライン後の IgG は Grade 0 であった。Grade 3 又は 4 の IgG 減少が認められた被験者は全期間に 19 例（6.4%）であり、このうち 12 例（4.1%）が Grade 3、7 例（2.4%）が Grade 4 であった。IgG の平均

値のベースラインからの減少が持続的に認められ、ベリムマブの作用機序と一致していた。感染症（重篤又は非重篤）の発現率は経時的に安定しており、Grade 3 又は 4 の IgG 減少に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

14.4.8. その他の安全性評価

14.4.8.1. 免疫原性

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合とした。

合計 7 例が持続性の陽性となり、これら全例が、陽性反応が最終評価時に 1 回のみ得られたことによるものであった。これら 7 例では、陽性反応がみられた時点で局所反応、注射後全身性反応、過敏症反応が示唆される有害事象の発現はなかった。

14.4.8.2. バイタルサイン

ベースラインの拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 73.4 mmHg（10.48）と 120.6 mmHg（16.91）であった。拡張期血圧と収縮期血圧の平均値は長期にわたり安定していた。12 年目の 32 週時における拡張期血圧と収縮期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 75.3 mmHg（9.87）と 123.3 mmHg（15.59）であった。

14.4.9. 妊娠

合計 9 件の妊娠が報告された（中間解析後に新たな妊娠の報告はなかった）。このうち 8 件は女性被験者の妊娠、1 件は男性被験者のパートナーの妊娠であった。9 件の妊娠のうち 5 件は正常出産（先天異常なし）、3 件は自然流産、1 件は妊娠中絶であった。2 件の妊娠（1 件は妊娠中絶、1 件は正常出産）は 1 例の被験者で報告された。

14.5. 結論

- SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。
- 全体的に、有害事象の発現率は SLE 患者で予想されるものと一致していた。
- 本試験では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。
- Post-hoc 解析における悪性新生物の発現率は、本試験よりも短期間である他の長期投与試験の結果や、SLE 患者で報告されている背景発現率と一致していた。
- 全体的に、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率から、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。
- ベリムマブの有効性は試験期間中維持された。

14.6. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
有害事象発現例数	294 (99.3%)	291 (98.3%)	283 (96.3%)	260 (94.2%)	239 (95.6%)	203 (91.0%)	190 (90.9%)	181 (94.3%)	162 (91.0%)	157 (92.9%)	127 (83.6%)	68 (68.7%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	285 (96.3%)	223 (75.3%)	216 (73.5%)	191 (69.2%)	181 (72.4%)	144 (64.6%)	128 (61.2%)	139 (72.4%)	113 (63.5%)	110 (65.1%)	78 (51.3%)	31 (31.3%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	217 (73.3%)	91 (30.7%)	75 (25.5%)	65 (23.6%)	68 (27.2%)	53 (23.8%)	39 (18.7%)	42 (21.9%)	30 (16.9%)	30 (17.8%)	16 (10.5%)	3 (3.0%)
副鼻腔炎 Sinusitis	139 (47.0%)	39 (13.2%)	45 (15.3%)	53 (19.2%)	28 (11.2%)	24 (10.8%)	20 (9.6%)	31 (16.1%)	17 (9.6%)	22 (13.0%)	10 (6.6%)	7 (7.1%)
尿路感染 Urinary tract infection	136 (45.9%)	45 (15.2%)	38 (12.9%)	37 (13.4%)	26 (10.4%)	23 (10.3%)	31 (14.8%)	33 (17.2%)	22 (12.4%)	16 (9.5%)	11 (7.2%)	4 (4.0%)
気管支炎 Bronchitis	113 (38.2%)	30 (10.1%)	28 (9.5%)	35 (12.7%)	24 (9.6%)	23 (10.3%)	15 (7.2%)	17 (8.9%)	16 (9.0%)	8 (4.7%)	12 (7.9%)	2 (2.0%)
インフルエンザ Influenza	70 (23.6%)	20 (6.8%)	9 (3.1%)	14 (5.1%)	16 (6.4%)	11 (4.9%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	67 (22.6%)	6 (2.0%)	13 (4.4%)	20 (7.2%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	7 (3.9%)	7 (4.1%)	13 (8.6%)	3 (3.0%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	63 (21.3%)	18 (6.1%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	9 (4.3%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	7 (4.1%)	6 (3.9%)	1 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	61 (20.6%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)	10 (3.6%)	12 (4.8%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	10 (5.6%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
胃腸炎 Gastroenteritis	54 (18.2%)	8 (2.7%)	8 (2.7%)	9 (3.3%)	12 (4.8%)	11 (4.9%)	5 (2.4%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	44 (14.9%)	13 (4.4%)	17 (5.8%)	14 (5.1%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	41 (13.9%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
歯膿瘍 Tooth abscess	41 (13.9%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	6 (3.6%)	0	1 (1.0%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	39 (13.2%)	7 (2.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
肺炎 Pneumonia	38 (12.8%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	3 (1.2%)	4 (1.8%)	7 (3.3%)	5 (2.6%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
口腔ヘルペス Oral herpes	34 (11.5%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
蜂巣炎 Cellulitis	32 (10.8%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
中耳炎 Otitis media	32 (10.8%)	4 (1.4%)	11 (3.7%)	2 (0.7%)	10 (4.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
咽頭炎 Pharyngitis	31 (10.5%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	25 (8.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	11 (4.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
歯感染 Tooth infection	25 (8.4%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	20 (6.8%)	0	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	2 (2.0%)
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	19 (6.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	5 (3.3%)	1 (1.0%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	17 (5.7%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	2 (1.2%)	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	17 (5.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ウイルス感染 Viral infection	17 (5.7%)	11 (3.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
皮膚感染 Skin infection	16 (5.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	15 (5.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	4 (4.0%)
喉頭炎 Laryngitis	14 (4.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	13 (4.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0
膿尿 Pyuria	13 (4.4%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
膀胱炎 Cystitis	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	11 (3.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	11 (3.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	11 (3.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	10 (3.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	10 (3.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
せつ Furuncle	10 (3.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
麦粒腫 Hordeolum	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
耳感染 Ear infection	9 (3.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
爪囲炎 Paronychia	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	8 (2.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	7 (2.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
爪感染 Nail infection	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
外耳炎 Otitis externa	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
足部白癬 Tinea pedis	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
細菌感染 Bacterial infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
眼感染 Eye infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
真菌感染 Fungal infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	276 (93.2%)	203 (68.6%)	187 (63.6%)	145 (52.5%)	136 (54.4%)	112 (50.2%)	100 (47.8%)	99 (51.6%)	88 (49.4%)	82 (48.5%)	59 (38.8%)	18 (18.2%)
関節痛 Arthralgia	194 (65.5%)	90 (30.4%)	84 (28.6%)	61 (22.1%)	54 (21.6%)	33 (14.8%)	38 (18.2%)	31 (16.1%)	27 (15.2%)	26 (15.4%)	20 (13.2%)	6 (6.1%)
背部痛 Back pain	122 (41.2%)	35 (11.8%)	33 (11.2%)	22 (8.0%)	20 (8.0%)	16 (7.2%)	16 (7.7%)	14 (7.3%)	18 (10.1%)	12 (7.1%)	11 (7.2%)	2 (2.0%)
関節炎 Arthritis	101 (34.1%)	53 (17.9%)	36 (12.2%)	10 (3.6%)	15 (6.0%)	6 (2.7%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	6 (3.9%)	0
四肢痛 Pain in extremity	100 (33.8%)	28 (9.5%)	27 (9.2%)	19 (6.9%)	20 (8.0%)	14 (6.3%)	15 (7.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	11 (6.5%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
筋肉痛 Myalgia	92 (31.1%)	35 (11.8%)	27 (9.2%)	18 (6.5%)	15 (6.0%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	74 (25.0%)	16 (5.4%)	18 (6.1%)	19 (6.9%)	11 (4.4%)	5 (2.2%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	1 (1.0%)
関節腫脹 Joint swelling	67 (22.6%)	19 (6.4%)	13 (4.4%)	17 (6.2%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	3 (1.6%)	7 (3.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (3.0%)
筋痙縮 Muscle spasms	62 (20.9%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	9 (3.6%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
変形性関節症 Osteoarthritis	57 (19.3%)	5 (1.7%)	9 (3.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	9 (4.0%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	8 (4.5%)	12 (7.1%)	7 (4.6%)	0
滑液包炎 Bursitis	52 (17.6%)	12 (4.1%)	4 (1.4%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	6 (3.6%)	2 (1.3%)	0
頚部痛 Neck pain	45 (15.2%)	11 (3.7%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
腱炎 Tendonitis	37 (12.5%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	30 (10.1%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	0
滑膜炎 Synovitis	28 (9.5%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	8 (3.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
線維筋痛 Fibromyalgia	27 (9.1%)	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	7 (3.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	25 (8.4%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	0	2 (1.0%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	25 (8.4%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	23 (7.8%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
骨減少症 Osteopenia	23 (7.8%)	2 (0.7%)	12 (4.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	3 (2.0%)	1 (1.0%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	22 (7.4%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (1.0%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	21 (7.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
弾発指 Trigger finger	18 (6.1%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
肋軟骨炎 Costochondritis	17 (5.7%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
側腹部痛 Flank pain	17 (5.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	0	2 (2.0%)
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	15 (5.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	15 (5.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)
関節硬直 Joint stiffness	14 (4.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	14 (4.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
筋力低下 Muscular weakness	13 (4.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	13 (4.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
多発性関節炎 Polyarthritis	13 (4.4%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	11 (3.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
足変形 Foot deformity	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
関節滲出液 Joint effusion	11 (3.7%)	5 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.8%)	0	0
外骨腫 Exostosis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	10 (3.4%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	9 (3.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0
単関節炎 Monarthritis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腱鞘炎 Tenosynovitis	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
関節障害 Arthropathy	6 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.4%)	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	6 (2.0%)	0	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	257 (86.8%)	147 (49.7%)	110 (37.4%)	85 (30.8%)	66 (26.4%)	61 (27.4%)	54 (25.8%)	50 (26.0%)	44 (24.7%)	50 (29.6%)	33 (21.7%)	9 (9.1%)
発疹 Rash	97 (32.8%)	31 (10.5%)	21 (7.1%)	18 (6.5%)	13 (5.2%)	14 (6.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	7 (4.6%)	2 (2.0%)
脱毛症 Alopecia	53 (17.9%)	22 (7.4%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	0
紅斑 Erythema	38 (12.8%)	13 (4.4%)	9 (3.1%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
そう痒症 Pruritus	35 (11.8%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
蕁麻疹 Urticaria	31 (10.5%)	14 (4.7%)	8 (2.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
斑状出血 Ecchymosis	24 (8.1%)	4 (1.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	24 (8.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	24 (8.1%)	13 (4.4%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	24 (8.1%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	23 (7.8%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	21 (7.1%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	4 (2.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	20 (6.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
皮膚炎 Dermatitis	20 (6.8%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0
湿疹 Eczema	19 (6.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
斑状皮疹 Rash macular	19 (6.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	3 (1.3%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	18 (6.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	17 (5.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
寝汗 Night sweats	17 (5.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	17 (5.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	16 (5.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
皮膚乾燥 Dry skin	15 (5.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	15 (5.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚病変 Skin lesion	12 (4.1%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
ざ瘡 Acne	11 (3.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.0%)
水疱 Blister	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
過角化 Hyperkeratosis	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
嵌入爪 Ingrowing nail	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
酒さ Rosacea	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
網状皮斑 Livedo reticularis	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
丘疹 Papule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
乾癬 Psoriasis	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
全身性皮疹 Rash generalised	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑 Macule	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
顔面腫脹 Swelling face	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	256 (86.5%)	154 (52.0%)	131 (44.6%)	100 (36.2%)	74 (29.6%)	60 (26.9%)	65 (31.1%)	77 (40.1%)	56 (31.5%)	44 (26.0%)	32 (21.1%)	13 (13.1%)
悪心 Nausea	139 (47.0%)	63 (21.3%)	40 (13.6%)	30 (10.9%)	21 (8.4%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	15 (8.4%)	10 (5.9%)	10 (6.6%)	4 (4.0%)
下痢 Diarrhoea	112 (37.8%)	51 (17.2%)	27 (9.2%)	27 (9.8%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	16 (7.7%)	15 (7.8%)	10 (5.6%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
嘔吐 Vomiting	88 (29.7%)	27 (9.1%)	24 (8.2%)	19 (6.9%)	13 (5.2%)	9 (4.0%)	15 (7.2%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	60 (20.3%)	28 (9.5%)	21 (7.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	4 (1.9%)	10 (5.2%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	59 (19.9%)	16 (5.4%)	17 (5.8%)	10 (3.6%)	1 (0.4%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
腹痛 Abdominal pain	50 (16.9%)	6 (2.0%)	12 (4.1%)	10 (3.6%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	7 (3.3%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
便秘 Constipation	50 (16.9%)	7 (2.4%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	5 (3.3%)	0
消化不良 Dyspepsia	40 (13.5%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	5 (2.2%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	32 (10.8%)	3 (1.0%)	8 (2.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
歯痛 Toothache	30 (10.1%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	0	0
齲歯 Dental caries	27 (9.1%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
口内乾燥 Dry mouth	22 (7.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	0	0
胃炎 Gastritis	22 (7.4%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	20 (6.8%)	2 (0.7%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	20 (6.8%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
嚥下障害 Dysphagia	19 (6.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	18 (6.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	18 (6.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	13 (4.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腹部圧痛 Abdominal tenderness	9 (3.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
大腸炎 Colitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
口内炎 Stomatitis	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)
血便排泄 Haematochezia	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
食道炎 Oesophagitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	246 (83.1%)	140 (47.3%)	112 (38.1%)	77 (27.9%)	58 (23.2%)	61 (27.4%)	34 (16.3%)	38 (19.8%)	37 (20.8%)	29 (17.2%)	18 (11.8%)	8 (8.1%)
疲労 Fatigue	136 (45.9%)	67 (22.6%)	50 (17.0%)	22 (8.0%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	2 (2.0%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	81 (27.4%)	27 (9.1%)	23 (7.8%)	11 (4.0%)	14 (5.6%)	19 (8.5%)	9 (4.3%)	10 (5.2%)	14 (7.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
発熱 Pyrexia	80 (27.0%)	39 (13.2%)	13 (4.4%)	15 (5.4%)	13 (5.2%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	8 (4.2%)	3 (1.7%)	9 (5.3%)	5 (3.3%)	1 (1.0%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	70 (23.6%)	12 (4.1%)	18 (6.1%)	18 (6.5%)	2 (0.8%)	12 (5.4%)	9 (4.3%)	5 (2.6%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	45 (15.2%)	15 (5.1%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	6 (2.4%)	6 (2.7%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
疼痛 Pain	43 (14.5%)	13 (4.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	20 (6.8%)	13 (4.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
悪寒 Chills	19 (6.4%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	14 (4.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	12 (4.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
倦怠感 Malaise	12 (4.1%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
無力症 Asthenia	9 (3.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
胸痛 Chest pain	9 (3.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
浮腫 Oedema	8 (2.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
小結節 Nodule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	242 (81.8%)	134 (45.3%)	116 (39.5%)	85 (30.8%)	71 (28.4%)	52 (23.3%)	46 (22.0%)	50 (26.0%)	34 (19.1%)	33 (19.5%)	24 (15.8%)	8 (8.1%)
頭痛 Headache	152 (51.4%)	72 (24.3%)	48 (16.3%)	31 (11.2%)	29 (11.6%)	16 (7.2%)	14 (6.7%)	17 (8.9%)	14 (7.9%)	7 (4.1%)	5 (3.3%)	5 (5.1%)
浮動性めまい Dizziness	65 (22.0%)	19 (6.4%)	19 (6.5%)	16 (5.8%)	7 (2.8%)	4 (1.8%)	7 (3.3%)	8 (4.2%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0
片頭痛 Migraine	63 (21.3%)	23 (7.8%)	20 (6.8%)	12 (4.3%)	9 (3.6%)	7 (3.1%)	4 (1.9%)	8 (4.2%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	40 (13.5%)	12 (4.1%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
錯感覚 Paraesthesia	35 (11.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	4 (2.6%)	0
坐骨神経痛 Sciatica	22 (7.4%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	18 (6.1%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	18 (6.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	17 (5.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	0	4 (2.2%)	0	0	1 (1.0%)
失神 Syncope	13 (4.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	13 (4.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
健忘 Amnesia	12 (4.1%)	1 (0.3%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	12 (4.1%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
味覚異常 Dysgeusia	11 (3.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
振戦 Tremor	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
神経根障害 Radiculopathy	7 (2.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
平衡障害 Balance disorder	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	239 (80.7%)	129 (43.6%)	97 (33.0%)	88 (31.9%)	70 (28.0%)	67 (30.0%)	60 (28.7%)	56 (29.2%)	48 (27.0%)	37 (21.9%)	30 (19.7%)	5 (5.1%)
咳嗽 Cough	122 (41.2%)	40 (13.5%)	39 (13.3%)	26 (9.4%)	21 (8.4%)	13 (5.8%)	20 (9.6%)	15 (7.8%)	11 (6.2%)	9 (5.3%)	11 (7.2%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
呼吸困難 Dyspnoea	68 (23.0%)	21 (7.1%)	12 (4.1%)	12 (4.3%)	10 (4.0%)	10 (4.5%)	4 (1.9%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	0	1 (1.0%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	45 (15.2%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	7 (2.5%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	43 (14.5%)	10 (3.4%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	10 (4.0%)	7 (3.1%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	0
鼻閉 Nasal congestion	38 (12.8%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	8 (3.2%)	7 (3.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	36 (12.2%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
胸膜痛 Pleuritic pain	34 (11.5%)	13 (4.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
喘息 Asthma	33 (11.1%)	11 (3.7%)	8 (2.7%)	12 (4.3%)	7 (2.8%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	0
胸膜炎 Pleurisy	28 (9.5%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
咽喉刺激感 Throat irritation	23 (7.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	21 (7.1%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
鼻出血 Epistaxis	20 (6.8%)	9 (3.0%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	19 (6.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
喘鳴 Wheezing	18 (6.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	15 (5.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	15 (5.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	14 (4.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	13 (4.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	6 (3.1%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	0	1 (1.0%)
鼻漏 Rhinorrhoea	10 (3.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	8 (2.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
発声障害 Dysphonia	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
気管支痙攣 Bronchospasm	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
臨床検査 Investigations	224 (75.7%)	93 (31.4%)	69 (23.5%)	36 (13.0%)	41 (16.4%)	46 (20.6%)	40 (19.1%)	52 (27.1%)	59 (33.1%)	46 (27.2%)	40 (26.3%)	16 (16.2%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
体重増加 Weight increased	41 (13.9%)	18 (6.1%)	14 (4.8%)	4 (1.4%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0
胸部X線 Chest X-ray	40 (13.5%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	14 (7.3%)	10 (5.6%)	10 (5.9%)	4 (2.6%)	2 (2.0%)
体重減少 Weight decreased	35 (11.8%)	13 (4.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	33 (11.1%)	4 (1.4%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	25 (8.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	4 (2.1%)	9 (5.1%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
四肢X線 X-ray limb	25 (8.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	1 (1.0%)
心電図 Electrocardiogram	22 (7.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	1 (1.0%)
骨密度測定法 Bone densitometry	18 (6.1%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	17 (5.7%)	14 (4.7%)	5 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	17 (5.7%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	2 (1.2%)	4 (2.6%)	0
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	16 (5.4%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	16 (5.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房撮影 Mammogram	16 (5.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	7 (4.1%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
脊椎X線 Spinal X-ray	14 (4.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.4%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	13 (4.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	13 (4.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	13 (4.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0	0	3 (2.0%)	2 (2.0%)
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	13 (4.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
血圧上昇 Blood pressure increased	12 (4.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	11 (3.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	11 (3.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	0
心雑音 Cardiac murmur	11 (3.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	11 (3.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	11 (3.7%)	0	0	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	11 (3.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
心エコー像 Echocardiogram	9 (3.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	9 (3.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
X線 X-ray	9 (3.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
腎生検 Biopsy kidney	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	8 (2.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	8 (2.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
膀胱鏡検査 Cystoscopy	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	6 (2.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	217 (73.3%)	88 (29.7%)	83 (28.2%)	67 (24.3%)	61 (24.4%)	56 (25.1%)	53 (25.4%)	57 (29.7%)	45 (25.3%)	39 (23.1%)	39 (25.7%)	12 (12.1%)
処置による疼痛 Procedural pain	69 (23.3%)	3 (1.0%)	17 (5.8%)	11 (4.0%)	11 (4.4%)	14 (6.3%)	9 (4.3%)	6 (3.1%)	7 (3.9%)	6 (3.6%)	12 (7.9%)	0
挫傷 Contusion	63 (21.3%)	19 (6.4%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	9 (3.6%)	6 (2.7%)	3 (1.4%)	8 (4.2%)	4 (2.2%)	6 (3.6%)	5 (3.3%)	3 (3.0%)
転倒 Fall	57 (19.3%)	9 (3.0%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	11 (4.4%)	9 (4.0%)	10 (4.8%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	11 (7.2%)	2 (2.0%)
肉離れ Muscle strain	35 (11.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	33 (11.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	0
足骨折 Foot fracture	32 (10.8%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
裂傷 Laceration	29 (9.8%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	28 (9.5%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
歯牙破折 Tooth fracture	24 (8.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	17 (5.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (2.0%)
交通事故 Road traffic accident	14 (4.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
創傷 Wound	14 (4.7%)	0	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0
関節損傷 Joint injury	13 (4.4%)	0	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
節足動物刺傷 Arthropod sting	12 (4.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
上顆炎 Epicondylitis	12 (4.1%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
腱断裂 Tendon rupture	12 (4.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
関節脱臼 Joint dislocation	10 (3.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
擦過傷 Excoriation	9 (3.0%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
靭帯断裂 Ligament rupture	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
熱傷 Thermal burn	7 (2.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
頭部損傷 Head injury	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
四肢損傷 Limb injury	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
ストレス骨折 Stress fracture	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
上肢骨折 Upper limb fracture	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
精神障害 Psychiatric disorders	176 (59.5%)	59 (19.9%)	58 (19.7%)	40 (14.5%)	36 (14.4%)	25 (11.2%)	19 (9.1%)	28 (14.6%)	16 (9.0%)	21 (12.4%)	11 (7.2%)	4 (4.0%)
不眠症 Insomnia	104 (35.1%)	23 (7.8%)	30 (10.2%)	22 (8.0%)	12 (4.8%)	8 (3.6%)	8 (3.8%)	10 (5.2%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
うつ病 Depression	96 (32.4%)	26 (8.8%)	21 (7.1%)	10 (3.6%)	11 (4.4%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	13 (6.8%)	10 (5.6%)	6 (3.6%)	2 (1.3%)	0
不安 Anxiety	60 (20.3%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	15 (6.0%)	5 (2.2%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	1 (1.0%)
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	145 (49.0%)	42 (14.2%)	38 (12.9%)	29 (10.5%)	30 (12.0%)	28 (12.6%)	19 (9.1%)	18 (9.4%)	22 (12.4%)	20 (11.8%)	15 (9.9%)	3 (3.0%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	35 (11.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	6 (2.7%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	25 (8.4%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	24 (8.1%)	9 (3.0%)	1 (0.3%)	7 (2.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	24 (8.1%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
脱水 Dehydration	18 (6.1%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	18 (6.1%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	1 (0.6%)	4 (2.6%)	0
高血糖 Hyperglycaemia	16 (5.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	15 (5.1%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
体液貯留 Fluid retention	11 (3.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.0%)
低血糖症 Hypoglycaemia	11 (3.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	0
痛風 Gout	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.8%)	0	0
血管障害 Vascular disorders	135 (45.6%)	52 (17.6%)	35 (11.9%)	23 (8.3%)	23 (9.2%)	14 (6.3%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	11 (6.2%)	17 (10.1%)	6 (3.9%)	4 (4.0%)
高血圧 Hypertension	75 (25.3%)	15 (5.1%)	20 (6.8%)	13 (4.7%)	8 (3.2%)	7 (3.1%)	8 (3.8%)	12 (6.3%)	6 (3.4%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	21 (7.1%)	11 (3.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
低血圧 Hypotension	13 (4.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (1.0%)
ほてり Hot flush	12 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
血管炎 Vasculitis	11 (3.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
血腫 Haematoma	8 (2.7%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
潮紅 Flushing	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
眼障害 Eye disorders	131 (44.3%)	36 (12.2%)	35 (11.9%)	26 (9.4%)	18 (7.2%)	18 (8.1%)	18 (8.6%)	18 (9.4%)	11 (6.2%)	15 (8.9%)	11 (7.2%)	2 (2.0%)
眼乾燥 Dry eye	33 (11.1%)	7 (2.4%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0
白内障 Cataract	25 (8.4%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	3 (2.0%)	1 (1.0%)
霧視 Vision blurred	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	0	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.3%)	1 (1.0%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	9 (3.0%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
複視 Diplopia	7 (2.4%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (1.0%)
上強膜炎 Episcleritis	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.0%)
眼痛 Eye pain	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
緑内障 Glaucoma	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	126 (42.6%)	55 (18.6%)	32 (10.9%)	26 (9.4%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	12 (5.7%)	11 (5.7%)	9 (5.1%)	10 (5.9%)	5 (3.3%)	0
貧血 Anaemia	45 (15.2%)	11 (3.7%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	32 (10.8%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)	8 (2.9%)	9 (3.6%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
白血球減少症 Leukopenia	27 (9.1%)	19 (6.4%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
好中球減少症 Neutropenia	15 (5.1%)	10 (3.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	13 (4.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	113 (38.2%)	36 (12.2%)	29 (9.9%)	24 (8.7%)	12 (4.8%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	7 (3.6%)	6 (3.4%)	9 (5.3%)	4 (2.6%)	5 (5.1%)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
月経過多 Menorrhagia	11 (3.7%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	11 (3.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	103 (34.8%)	33 (11.1%)	23 (7.8%)	14 (5.1%)	13 (5.2%)	17 (7.6%)	18 (8.6%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	6 (3.6%)	9 (5.9%)	2 (2.0%)
蛋白尿 Proteinuria	31 (10.5%)	14 (4.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	15 (5.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血尿 Haematuria	14 (4.7%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
排尿困難 Dysuria	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
尿失禁 Urinary incontinence	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
腎結石症 Nephrolithiasis	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	99 (33.4%)	18 (6.1%)	28 (9.5%)	16 (5.8%)	10 (4.0%)	14 (6.3%)	8 (3.8%)	10 (5.2%)	12 (6.7%)	8 (4.7%)	6 (3.9%)	4 (4.0%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	71 (24.0%)	12 (4.1%)	19 (6.5%)	11 (4.0%)	6 (2.4%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	3 (3.0%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	16 (5.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	12 (4.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	93 (31.4%)	8 (2.7%)	22 (7.5%)	10 (3.6%)	13 (5.2%)	13 (5.8%)	15 (7.2%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	10 (5.9%)	9 (5.9%)	1 (1.0%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	14 (4.7%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (1.0%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	12 (4.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
脂肪腫 Lipoma	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	8 (2.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	84 (28.4%)	21 (7.1%)	11 (3.7%)	19 (6.9%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	11 (5.7%)	11 (6.2%)	10 (5.9%)	3 (2.0%)	2 (2.0%)
動悸 Palpitations	23 (7.8%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	2 (2.0%)
狭心症 Angina pectoris	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
頻脈 Tachycardia	11 (3.7%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	4 (2.1%)	0	1 (0.6%)	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	5 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	68 (23.0%)	14 (4.7%)	10 (3.4%)	10 (3.6%)	10 (4.0%)	2 (0.9%)	11 (5.3%)	10 (5.2%)	13 (7.3%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	3 (3.0%)
回転性めまい Vertigo	28 (9.5%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	7 (3.9%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
耳痛 Ear pain	19 (6.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	3 (3.0%)
耳垢栓塞 Cerumen impaction	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	40 (13.5%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	25 (8.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	7 (3.9%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	25 (8.4%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
胆石症 Cholelithiasis	12 (4.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
有害事象発現例数	216 (73.0%)	152 (51.4%)	100 (34.0%)	70 (25.4%)	69 (27.6%)	67 (30.0%)	58 (27.8%)	54 (28.1%)	46 (25.8%)	43 (25.4%)	30 (19.7%)	9 (9.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	155 (52.4%)	59 (19.9%)	59 (20.1%)	52 (18.8%)	48 (19.2%)	45 (20.2%)	41 (19.6%)	47 (24.5%)	36 (20.2%)	30 (17.8%)	26 (17.1%)	6 (6.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	71 (24.0%)	17 (5.7%)	24 (8.2%)	18 (6.5%)	14 (5.6%)	15 (6.7%)	13 (6.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	8 (4.7%)	5 (3.3%)	2 (2.0%)
副鼻腔炎 Sinusitis	50 (16.9%)	12 (4.1%)	12 (4.1%)	16 (5.8%)	10 (4.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	13 (6.8%)	7 (3.9%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	0
尿路感染 Urinary tract infection	44 (14.9%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	6 (2.2%)	6 (2.4%)	9 (4.0%)	10 (4.8%)	11 (5.7%)	5 (2.8%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	0
気管支炎 Bronchitis	35 (11.8%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	5 (3.3%)	0
インフルエンザ Influenza	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	14 (4.7%)	2 (0.7%)	0	4 (1.4%)	0	4 (1.8%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	12 (4.1%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (1.0%)
胃腸炎 Gastroenteritis	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	12 (4.1%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
歯膿瘍 Tooth abscess	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0
肺炎 Pneumonia	21 (7.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
口腔ヘルペス Oral herpes	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0
中耳炎 Otitis media	9 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ウイルス感染 Viral infection	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	4 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
喉頭炎 Laryngitis	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
膿尿 Pyuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
膀胱炎 Cystitis	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	3 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
せつ Furuncle	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
耳感染 Ear infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
足部白癬 Tinea pedis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染 Bacterial infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼感染 Eye infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染 Fungal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	47 (15.9%)	31 (10.5%)	12 (4.1%)	12 (4.3%)	8 (3.2%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	4 (2.4%)	0	2 (2.0%)
関節痛 Arthralgia	19 (6.4%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	7 (2.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
背部痛 Back pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
筋肉痛 Myalgia	8 (2.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指 Trigger finger	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫 Exostosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	51 (17.2%)	26 (8.8%)	15 (5.1%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
発疹 Rash	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
脱毛症 Alopecia	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	6 (2.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	4 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱 Blister	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹 Papule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾癬 Psoriasis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑 Macule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	64 (21.6%)	38 (12.8%)	19 (6.5%)	7 (2.5%)	5 (2.0%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	2 (2.0%)
悪心 Nausea	37 (12.5%)	27 (9.1%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (2.0%)
下痢 Diarrhoea	21 (7.1%)	12 (4.1%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0
嘔吐 Vomiting	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	3 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
腹部圧痛 Abdominal tenderness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎 Aphthous stomatitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
大腸炎 Colitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	58 (19.6%)	36 (12.2%)	18 (6.1%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
疲労 Fatigue	23 (7.8%)	17 (5.7%)	9 (3.1%)	7 (2.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
発熱 Pyrexia	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛 Pain	5 (1.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒 Chills	6 (2.0%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫 Oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
小結節 Nodule	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	51 (17.2%)	33 (11.1%)	14 (4.8%)	9 (3.3%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	1 (1.0%)
頭痛 Headache	34 (11.5%)	24 (8.1%)	9 (3.1%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	5 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
浮動性めまい Dizziness	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
錯感覚 Paraesthesia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
健忘 Amnesia	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	47 (15.9%)	16 (5.4%)	10 (3.4%)	12 (4.3%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	5 (3.3%)	0
咳嗽 Cough	12 (4.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
呼吸困難 Dyspnoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	10 (3.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0
鼻閉 Nasal congestion	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	45 (15.2%)	32 (10.8%)	11 (3.7%)	3 (1.1%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
体重増加 Weight increased	11 (3.7%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
胸部X線 Chest X-ray	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0
体重減少 Weight decreased	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢X線 X-ray limb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 Electrocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨密度測定法 Bone densitometry	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	8 (2.7%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房撮影 Mammogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎X線 Spinal X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
X線 X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎生検 Biopsy kidney	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
膀胱鏡検査 Cystoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	11 (3.7%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
処置による疼痛 Procedural pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
靭帯断裂 Ligament rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷 Head injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
精神障害 Psychiatric disorders	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0
不眠症 Insomnia	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
うつ病 Depression	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常体重減少 Abnormal loss of weight	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
高血圧 Hypertension	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
ほてり Hot flush	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
眼乾燥 Dry eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
上強膜炎 Episcleritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	31 (10.5%)	17 (5.7%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0
貧血 Anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	6 (2.0%)	0	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0
好中球減少症 Neutropenia	9 (3.0%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	9 (3.0%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.3%)	0
蛋白尿 Proteinuria	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
血尿 Haematuria	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全 Renal failure acute	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12 (4.1%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象											
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10年目～ (N=99)
耳痛 Ear pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Data Source: BEL112626 ICSR Table 3.27, Table 3.32
MedDRA ver.17.1/J 17.1
Population: MITT集団
bel112626_interim1_table_ae_2per.sas 1.791.969.900

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
有害事象発現例数	294 (99.3%)	291 (98.3%)	283 (96.3%)	260 (94.2%)	239 (95.6%)	203 (91.0%)	190 (90.9%)	182 (94.8%)	162 (91.0%)	157 (92.9%)	137 (90.1%)	105 (80.2%)	45 (51.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	285 (96.3%)	223 (75.3%)	216 (73.5%)	191 (69.2%)	181 (72.4%)	144 (64.6%)	129 (61.7%)	139 (72.4%)	115 (64.6%)	110 (65.1%)	91 (59.9%)	72 (55.0%)	22 (25.0%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	217 (73.3%)	91 (30.7%)	75 (25.5%)	65 (23.6%)	68 (27.2%)	53 (23.8%)	39 (18.7%)	42 (21.9%)	30 (16.9%)	30 (17.8%)	20 (13.2%)	17 (13.0%)	4 (4.5%)
副鼻腔炎 Sinusitis	141 (47.6%)	39 (13.2%)	45 (15.3%)	53 (19.2%)	28 (11.2%)	24 (10.8%)	20 (9.6%)	31 (16.1%)	17 (9.6%)	23 (13.6%)	13 (8.6%)	17 (13.0%)	6 (6.8%)
尿路感染 Urinary tract infection	137 (46.3%)	45 (15.2%)	38 (12.9%)	37 (13.4%)	26 (10.4%)	23 (10.3%)	32 (15.3%)	32 (16.7%)	23 (12.9%)	16 (9.5%)	15 (9.9%)	8 (6.1%)	3 (3.4%)
気管支炎 Bronchitis	113 (38.2%)	30 (10.1%)	28 (9.5%)	34 (12.3%)	24 (9.6%)	22 (9.9%)	15 (7.2%)	16 (8.3%)	16 (9.0%)	8 (4.7%)	14 (9.2%)	7 (5.3%)	3 (3.4%)
インフルエンザ Influenza	72 (24.3%)	20 (6.8%)	9 (3.1%)	14 (5.1%)	16 (6.4%)	11 (4.9%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	71 (24.0%)	6 (2.0%)	13 (4.4%)	20 (7.2%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	7 (3.9%)	7 (4.1%)	15 (9.9%)	10 (7.6%)	2 (2.3%)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	64 (21.6%)	18 (6.1%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	9 (4.3%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	7 (4.1%)	7 (4.6%)	2 (1.5%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	63 (21.3%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)	10 (3.6%)	12 (4.8%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	10 (5.6%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	56 (18.9%)	8 (2.7%)	8 (2.7%)	9 (3.3%)	12 (4.8%)	11 (4.9%)	5 (2.4%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	4 (2.6%)	4 (3.1%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	49 (16.6%)	13 (4.4%)	17 (5.8%)	14 (5.1%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	0	3 (2.3%)	2 (2.3%)
肺炎 Pneumonia	47 (15.9%)	5 (1.7%)	9 (3.1%)	4 (1.4%)	6 (2.4%)	4 (1.8%)	8 (3.8%)	6 (3.1%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	1 (0.8%)	2 (2.3%)
帯状疱疹 Herpes zoster	45 (15.2%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
歯膿瘍 Tooth abscess	43 (14.5%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	6 (2.9%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	0	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	42 (14.2%)	7 (2.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	2 (1.5%)	0
口腔ヘルペス Oral herpes	35 (11.8%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.3%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
蜂巣炎 Cellulitis	34 (11.5%)	6 (2.0%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
中耳炎 Otitis media	32 (10.8%)	4 (1.4%)	11 (3.7%)	2 (0.7%)	10 (4.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	31 (10.5%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	0	0	0
歯感染 Tooth infection	26 (8.8%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	25 (8.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	11 (4.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	22 (7.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	5 (3.3%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	20 (6.8%)	6 (2.0%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	2 (1.2%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	20 (6.8%)	0	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	3 (2.3%)	0
爪真菌症 Onychomycosis	18 (6.1%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
ウイルス感染 Viral infection	18 (6.1%)	11 (3.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	17 (5.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	5 (2.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	5 (3.8%)	1 (1.1%)
皮膚感染 Skin infection	16 (5.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
喉頭炎 Laryngitis	14 (4.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	13 (4.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	13 (4.4%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
膀胱炎 Cystitis	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
耳感染 Ear infection	12 (4.1%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	2 (2.3%)
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	11 (3.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	11 (3.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	11 (3.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	11 (3.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	10 (3.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
せつ Furuncle	10 (3.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (1.5%)	0
爪囲炎 Paronychia	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
迷路炎 Labyrinthitis	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
眼感染 Eye infection	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
単純ヘルペス Herpes simplex	7 (2.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
憩室炎 Diverticulitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	276 (93.2%)	203 (68.6%)	187 (63.6%)	145 (52.5%)	136 (54.4%)	112 (50.2%)	100 (47.8%)	100 (52.1%)	88 (49.4%)	82 (48.5%)	65 (42.8%)	45 (34.4%)	15 (17.0%)
関節痛 Arthralgia	196 (66.2%)	90 (30.4%)	84 (28.6%)	61 (22.1%)	54 (21.6%)	33 (14.8%)	38 (18.2%)	31 (16.1%)	27 (15.2%)	26 (15.4%)	21 (13.8%)	14 (10.7%)	3 (3.4%)
背部痛 Back pain	125 (42.2%)	35 (11.8%)	33 (11.2%)	22 (8.0%)	20 (8.0%)	16 (7.2%)	16 (7.7%)	14 (7.3%)	18 (10.1%)	12 (7.1%)	11 (7.2%)	9 (6.9%)	0
四肢痛 Pain in extremity	107 (36.1%)	28 (9.5%)	27 (9.2%)	19 (6.9%)	20 (8.0%)	14 (6.3%)	15 (7.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	11 (6.5%)	7 (4.6%)	4 (3.1%)	3 (3.4%)
関節炎 Arthritis	101 (34.1%)	53 (17.9%)	36 (12.2%)	10 (3.6%)	15 (6.0%)	6 (2.7%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	6 (3.9%)	0	0
筋肉痛 Myalgia	93 (31.4%)	35 (11.8%)	27 (9.2%)	18 (6.5%)	15 (6.0%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	5 (3.8%)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	77 (26.0%)	16 (5.4%)	18 (6.1%)	19 (6.9%)	11 (4.4%)	5 (2.2%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
関節腫脹 Joint swelling	67 (22.6%)	19 (6.4%)	13 (4.4%)	17 (6.2%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	3 (3.4%)
筋痙縮 Muscle spasms	67 (22.6%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	9 (3.6%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
変形性関節症 Osteoarthritis	59 (19.9%)	5 (1.7%)	9 (3.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	9 (4.0%)	4 (1.9%)	7 (3.6%)	8 (4.5%)	12 (7.1%)	6 (3.9%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
滑液包炎 Bursitis	53 (17.9%)	12 (4.1%)	4 (1.4%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頚部痛 Neck pain	46 (15.5%)	11 (3.7%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
腱炎 Tendonitis	37 (12.5%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	29 (9.8%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	3 (1.4%)	0	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
滑膜炎 Synovitis	28 (9.5%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	8 (3.2%)	8 (3.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
線維筋痛 Fibromyalgia	27 (9.1%)	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	7 (3.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	26 (8.8%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	0	2 (1.0%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	26 (8.8%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
骨減少症 Osteopenia	24 (8.1%)	2 (0.7%)	12 (4.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	3 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	24 (8.1%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (2.3%)	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	23 (7.8%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	21 (7.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
弾発指 Trigger finger	19 (6.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
肋軟骨炎 Costochondritis	17 (5.7%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
側腹部痛 Flank pain	17 (5.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.5%)	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	16 (5.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
筋力低下 Muscular weakness	15 (5.1%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	15 (5.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	15 (5.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	15 (5.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
関節硬直 Joint stiffness	14 (4.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	13 (4.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
多発性関節炎 Polyarthritis	13 (4.4%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外骨腫 Exostosis	12 (4.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
関節滲出液 Joint effusion	12 (4.1%)	5 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
脊椎痛 Spinal pain	12 (4.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.8%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	10 (3.4%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	10 (3.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	9 (3.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	7 (2.4%)	0	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腱鞘炎 Tenosynovitis	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節障害 Arthropathy	6 (2.0%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.4%)	0	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	257 (86.8%)	154 (52.0%)	131 (44.6%)	101 (36.6%)	76 (30.4%)	61 (27.4%)	66 (31.6%)	78 (40.6%)	54 (30.3%)	44 (26.0%)	37 (24.3%)	29 (22.1%)	5 (5.7%)
悪心 Nausea	142 (48.0%)	63 (21.3%)	40 (13.6%)	30 (10.9%)	21 (8.4%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	16 (9.0%)	11 (6.5%)	11 (7.2%)	8 (6.1%)	1 (1.1%)
下痢 Diarrhoea	115 (38.9%)	51 (17.2%)	27 (9.2%)	28 (10.1%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	16 (7.7%)	15 (7.8%)	9 (5.1%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	6 (4.6%)	3 (3.4%)
嘔吐 Vomiting	89 (30.1%)	27 (9.1%)	24 (8.2%)	19 (6.9%)	13 (5.2%)	9 (4.0%)	15 (7.2%)	7 (3.6%)	9 (5.1%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	61 (20.6%)	16 (5.4%)	17 (5.8%)	10 (3.6%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	60 (20.3%)	28 (9.5%)	21 (7.1%)	11 (4.0%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	4 (1.9%)	11 (5.7%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
腹痛 Abdominal pain	51 (17.2%)	6 (2.0%)	12 (4.1%)	10 (3.6%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	7 (3.3%)	7 (3.6%)	3 (1.7%)	8 (4.7%)	3 (2.0%)	0	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
便秘 Constipation	51 (17.2%)	7 (2.4%)	9 (3.1%)	9 (3.3%)	5 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	5 (3.3%)	1 (0.8%)	0
消化不良 Dyspepsia	40 (13.5%)	9 (3.0%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	5 (2.2%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	32 (10.8%)	3 (1.0%)	8 (2.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	7 (3.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
齲歯 Dental caries	31 (10.5%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
歯痛 Toothache	31 (10.5%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
胃炎 Gastritis	23 (7.8%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
口内乾燥 Dry mouth	22 (7.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	21 (7.1%)	2 (0.7%)	8 (2.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	20 (6.8%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
痔核 Haemorrhoids	20 (6.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
嚥下障害 Dysphagia	19 (6.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	18 (6.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腸憩室 Diverticulum intestinal	13 (4.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	9 (3.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
大腸炎 Colitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	6 (2.0%)	0	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
歯周病 Periodontal disease	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
口内炎 Stomatitis	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	256 (86.5%)	146 (49.3%)	110 (37.4%)	86 (31.2%)	66 (26.4%)	61 (27.4%)	55 (26.3%)	50 (26.0%)	44 (24.7%)	51 (30.2%)	35 (23.0%)	21 (16.0%)	5 (5.7%)
発疹 Rash	98 (33.1%)	31 (10.5%)	21 (7.1%)	18 (6.5%)	13 (5.2%)	14 (6.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	9 (5.3%)	7 (4.6%)	2 (1.5%)	0
脱毛症 Alopecia	53 (17.9%)	22 (7.4%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	5 (2.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	7 (3.6%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
紅斑 Erythema	37 (12.5%)	13 (4.4%)	9 (3.1%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (3.3%)	1 (0.8%)	0
そう痒症 Pruritus	35 (11.8%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0	1 (1.1%)
蕁麻疹 Urticaria	32 (10.8%)	14 (4.7%)	8 (2.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
斑状出血 Ecchymosis	25 (8.4%)	4 (1.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	25 (8.4%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	24 (8.1%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	24 (8.1%)	13 (4.4%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	23 (7.8%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	4 (2.4%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	21 (7.1%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	0	0	4 (2.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	20 (6.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	2 (2.3%)
皮膚炎 Dermatitis	20 (6.8%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	20 (6.8%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	3 (1.3%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	19 (6.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	4 (2.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
湿疹 Eczema	19 (6.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	19 (6.4%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.5%)	1 (1.1%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	18 (6.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0
寝汗 Night sweats	17 (5.7%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	16 (5.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
皮膚乾燥 Dry skin	15 (5.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	15 (5.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	13 (4.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	12 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
皮膚病変 Skin lesion	12 (4.1%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
ざ瘡 Acne	11 (3.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	9 (3.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
酒さ Rosacea	9 (3.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
水疱 Blister	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
丘疹 Papule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
乾癬 Psoriasis	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
全身性皮疹 Rash generalised	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
斑 Macule	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	247 (83.4%)	140 (47.3%)	112 (38.1%)	77 (27.9%)	58 (23.2%)	61 (27.4%)	34 (16.3%)	38 (19.8%)	37 (20.8%)	29 (17.2%)	22 (14.5%)	16 (12.2%)	7 (8.0%)
疲労 Fatigue	137 (46.3%)	67 (22.6%)	50 (17.0%)	22 (8.0%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	8 (3.8%)	8 (4.2%)	5 (2.8%)	6 (3.6%)	5 (3.3%)	4 (3.1%)	3 (3.4%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	83 (28.0%)	27 (9.1%)	23 (7.8%)	11 (4.0%)	14 (5.6%)	19 (8.5%)	9 (4.3%)	10 (5.2%)	14 (7.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
発熱 Pyrexia	82 (27.7%)	39 (13.2%)	13 (4.4%)	15 (5.4%)	13 (5.2%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	8 (4.2%)	3 (1.7%)	9 (5.3%)	7 (4.6%)	3 (2.3%)	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	71 (24.0%)	12 (4.1%)	18 (6.1%)	18 (6.5%)	2 (0.8%)	12 (5.4%)	9 (4.3%)	5 (2.6%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	49 (16.6%)	15 (5.1%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
疼痛 Pain	45 (15.2%)	13 (4.4%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
悪寒 Chills	20 (6.8%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	20 (6.8%)	13 (4.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
胸部不快感 Chest discomfort	14 (4.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	13 (4.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
倦怠感 Malaise	12 (4.1%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
胸痛 Chest pain	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
無力症 Asthenia	9 (3.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
浮腫 Oedema	8 (2.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	4 (1.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	244 (82.4%)	134 (45.3%)	116 (39.5%)	85 (30.8%)	71 (28.4%)	52 (23.3%)	45 (21.5%)	51 (26.6%)	34 (19.1%)	33 (19.5%)	29 (19.1%)	17 (13.0%)	5 (5.7%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭痛 Headache	156 (52.7%)	72 (24.3%)	48 (16.3%)	31 (11.2%)	29 (11.6%)	16 (7.2%)	13 (6.2%)	17 (8.9%)	14 (7.9%)	7 (4.1%)	7 (4.6%)	9 (6.9%)	0
浮動性めまい Dizziness	65 (22.0%)	19 (6.4%)	19 (6.5%)	16 (5.8%)	7 (2.8%)	4 (1.8%)	7 (3.3%)	8 (4.2%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	0	0
片頭痛 Migraine	64 (21.6%)	23 (7.8%)	20 (6.8%)	12 (4.3%)	9 (3.6%)	7 (3.1%)	4 (1.9%)	8 (4.2%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	40 (13.5%)	12 (4.1%)	11 (3.7%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
錯感覚 Paraesthesia	37 (12.5%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	5 (3.3%)	0	2 (2.3%)
坐骨神経痛 Sciatica	22 (7.4%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	18 (6.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	0	4 (2.2%)	0	0	2 (1.5%)	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	18 (6.1%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	18 (6.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
緊張性頭痛 Tension headache	14 (4.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	13 (4.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
失神 Syncope	13 (4.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	1 (1.1%)
健忘 Amnesia	12 (4.1%)	1 (0.3%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	11 (3.7%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	10 (3.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
神経根障害 Radiculopathy	7 (2.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0	0	1 (1.1%)
睡眠の質低下 Poor quality sleep	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	241 (81.4%)	129 (43.6%)	97 (33.0%)	89 (32.2%)	70 (28.0%)	67 (30.0%)	60 (28.7%)	56 (29.2%)	48 (27.0%)	37 (21.9%)	38 (25.0%)	18 (13.7%)	11 (12.5%)
咳嗽 Cough	124 (41.9%)	40 (13.5%)	39 (13.3%)	27 (9.8%)	21 (8.4%)	13 (5.8%)	20 (9.6%)	15 (7.8%)	11 (6.2%)	9 (5.3%)	12 (7.9%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
呼吸困難 Dyspnoea	71 (24.0%)	21 (7.1%)	12 (4.1%)	12 (4.3%)	10 (4.0%)	10 (4.5%)	4 (1.9%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	47 (15.9%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	7 (2.5%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	2 (1.2%)	5 (3.3%)	2 (1.5%)	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	47 (15.9%)	10 (3.4%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	10 (4.0%)	7 (3.1%)	5 (2.4%)	5 (2.6%)	4 (2.2%)	4 (2.4%)	8 (5.3%)	3 (2.3%)	0
鼻閉 Nasal congestion	40 (13.5%)	14 (4.7%)	11 (3.7%)	6 (2.2%)	8 (3.2%)	7 (3.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (2.3%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	36 (12.2%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	34 (11.5%)	13 (4.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
喘息 Asthma	33 (11.1%)	11 (3.7%)	8 (2.7%)	13 (4.7%)	7 (2.8%)	5 (2.2%)	4 (1.9%)	5 (2.6%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	4 (2.6%)	0	1 (1.1%)
胸膜炎 Pleurisy	29 (9.8%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	1 (0.4%)	6 (2.7%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
咽喉刺激感 Throat irritation	23 (7.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	22 (7.4%)	9 (3.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
鼻出血 Epistaxis	21 (7.1%)	9 (3.0%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
湿性咳嗽 Productive cough	19 (6.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
喘鳴 Wheezing	19 (6.4%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	16 (5.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	14 (4.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	13 (4.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	6 (3.1%)	2 (1.1%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	10 (3.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	9 (3.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (1.1%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	9 (3.0%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	8 (2.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (2.3%)
気管支痙攣 Bronchospasm	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
発声障害 Dysphonia	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	7 (2.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
鼻乾燥 Nasal dryness	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	1 (1.1%)
臨床検査 Investigations	227 (76.7%)	93 (31.4%)	70 (23.8%)	36 (13.0%)	42 (16.8%)	45 (20.2%)	42 (20.1%)	56 (29.2%)	62 (34.8%)	50 (29.6%)	47 (30.9%)	34 (26.0%)	8 (9.1%)
胸部X線 Chest X-ray	47 (15.9%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	4 (1.8%)	6 (2.9%)	15 (7.8%)	11 (6.2%)	10 (5.9%)	6 (3.9%)	5 (3.8%)	3 (3.4%)
体重増加 Weight increased	42 (14.2%)	18 (6.1%)	14 (4.8%)	4 (1.4%)	8 (3.2%)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	38 (12.8%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	6 (2.9%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
体重減少 Weight decreased	35 (11.8%)	13 (4.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	29 (9.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	10 (5.6%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)
四肢X線 X-ray limb	26 (8.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	6 (3.1%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
心電図 Electrocardiogram	25 (8.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)
骨密度測定法 Bone densitometry	22 (7.4%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	6 (3.1%)	7 (3.9%)	3 (1.8%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	20 (6.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	2 (2.3%)
乳房撮影 Mammogram	20 (6.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	6 (3.4%)	7 (4.1%)	2 (1.3%)	4 (3.1%)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	18 (6.1%)	14 (4.7%)	5 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)	0
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	18 (6.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	2 (1.2%)	4 (2.6%)	0	1 (1.1%)
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	17 (5.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	17 (5.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
脊椎X線 Spinal X-ray	17 (5.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)	0
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	16 (5.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
皮膚生検 Biopsy skin	14 (4.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (2.0%)	3 (2.3%)	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	14 (4.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	14 (4.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	0	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
関節鏡検査 Arthroscopy	13 (4.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	2 (1.5%)	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	13 (4.4%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	12 (4.1%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	12 (4.1%)	0	0	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	12 (4.1%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
心雑音 Cardiac murmur	11 (3.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	11 (3.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	10 (3.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	4 (2.2%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
腎生検 Biopsy kidney	9 (3.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	9 (3.0%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	9 (3.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	9 (3.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
X線 X-ray	9 (3.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
乳房生検 Biopsy breast	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	6 (2.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心臓負荷試験 Cardiac stress test	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
膀胱鏡検査 Cystoscopy	6 (2.0%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	6 (2.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
心筋血流スキャン Scan myocardial perfusion	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	6 (2.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	221 (74.7%)	88 (29.7%)	83 (28.2%)	67 (24.3%)	61 (24.4%)	56 (25.1%)	53 (25.4%)	57 (29.7%)	45 (25.3%)	39 (23.1%)	40 (26.3%)	29 (22.1%)	10 (11.4%)
処置による疼痛 Procedural pain	70 (23.6%)	3 (1.0%)	17 (5.8%)	11 (4.0%)	11 (4.4%)	14 (6.3%)	10 (4.8%)	6 (3.1%)	7 (3.9%)	6 (3.6%)	13 (8.6%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
挫傷 Contusion	66 (22.3%)	19 (6.4%)	15 (5.1%)	7 (2.5%)	9 (3.6%)	6 (2.7%)	3 (1.4%)	8 (4.2%)	4 (2.2%)	6 (3.6%)	6 (3.9%)	7 (5.3%)	1 (1.1%)
転倒 Fall	58 (19.6%)	9 (3.0%)	7 (2.4%)	7 (2.5%)	11 (4.4%)	9 (4.0%)	10 (4.8%)	9 (4.7%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	12 (7.9%)	7 (5.3%)	2 (2.3%)
靭帯捻挫 Ligament sprain	35 (11.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	6 (2.9%)	5 (2.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
肉離れ Muscle strain	35 (11.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.8%)	8 (3.8%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
足骨折 Foot fracture	32 (10.8%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
裂傷 Laceration	30 (10.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	9 (4.7%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	28 (9.5%)	6 (2.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
歯牙破折 Tooth fracture	24 (8.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	18 (6.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
交通事故 Road traffic accident	15 (5.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	0
創傷 Wound	15 (5.1%)	0	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	0	1 (1.1%)
上顆炎 Epicondylitis	13 (4.4%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	12 (4.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
関節損傷 Joint injury	12 (4.1%)	0	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	12 (4.1%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	11 (3.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
靱帯断裂 Ligament rupture	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
肋骨骨折 Rib fracture	10 (3.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	9 (3.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
擦過傷 Excoriation	8 (2.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
サンバーン Sunburn	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
熱傷 Thermal burn	7 (2.4%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
手首関節骨折 Wrist fracture	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭部損傷 Head injury	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
四肢損傷 Limb injury	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	2 (2.3%)
精神障害 Psychiatric disorders	180 (60.8%)	59 (19.9%)	59 (20.1%)	40 (14.5%)	36 (14.4%)	24 (10.8%)	19 (9.1%)	28 (14.6%)	16 (9.0%)	21 (12.4%)	14 (9.2%)	7 (5.3%)	1 (1.1%)
不眠症 Insomnia	110 (37.2%)	23 (7.8%)	30 (10.2%)	22 (8.0%)	12 (4.8%)	8 (3.6%)	9 (4.3%)	10 (5.2%)	4 (2.2%)	8 (4.7%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
うつ病 Depression	95 (32.1%)	26 (8.8%)	22 (7.5%)	10 (3.6%)	10 (4.0%)	9 (4.0%)	5 (2.4%)	10 (5.2%)	10 (5.6%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	0
不安 Anxiety	61 (20.6%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	15 (6.0%)	5 (2.2%)	3 (1.4%)	4 (2.1%)	4 (2.2%)	5 (3.0%)	5 (3.3%)	2 (1.5%)	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	144 (48.6%)	42 (14.2%)	38 (12.9%)	29 (10.5%)	30 (12.0%)	28 (12.6%)	21 (10.0%)	18 (9.4%)	22 (12.4%)	20 (11.8%)	15 (9.9%)	8 (6.1%)	5 (5.7%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
低カリウム血症 Hypokalaemia	36 (12.2%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	6 (2.7%)	7 (3.3%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	8 (4.7%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	3 (3.4%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	26 (8.8%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	5 (1.8%)	6 (2.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
食欲減退 Decreased appetite	24 (8.1%)	9 (3.0%)	1 (0.3%)	7 (2.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	24 (8.1%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	21 (7.1%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (1.8%)	3 (1.4%)	5 (2.6%)	0	1 (0.6%)	4 (2.6%)	1 (0.8%)	0
脱水 Dehydration	19 (6.4%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)
高血糖 Hyperglycaemia	16 (5.4%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	15 (5.1%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
体液貯留 Fluid retention	11 (3.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	3 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
痛風 Gout	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
異常体重減少 Abnormal loss of weight	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.8%)	0	1 (0.8%)	0
血管障害 Vascular disorders	134 (45.3%)	51 (17.2%)	35 (11.9%)	23 (8.3%)	23 (9.2%)	14 (6.3%)	17 (8.1%)	20 (10.4%)	11 (6.2%)	17 (10.1%)	7 (4.6%)	6 (4.6%)	0
高血圧 Hypertension	74 (25.0%)	15 (5.1%)	20 (6.8%)	13 (4.7%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	8 (3.8%)	12 (6.3%)	6 (3.4%)	5 (3.0%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	21 (7.1%)	11 (3.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	13 (4.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
ほてり Hot flush	12 (4.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
血管炎 Vasculitis	11 (3.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
血腫 Haematoma	9 (3.0%)	5 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
潮紅 Flushing	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
眼障害 Eye disorders	133 (44.9%)	36 (12.2%)	35 (11.9%)	26 (9.4%)	19 (7.6%)	19 (8.5%)	18 (8.6%)	18 (9.4%)	12 (6.7%)	16 (9.5%)	12 (7.9%)	5 (3.8%)	0
眼乾燥 Dry eye	33 (11.1%)	7 (2.4%)	6 (2.0%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	4 (1.8%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
白内障 Cataract	27 (9.1%)	3 (1.0%)	7 (2.4%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	0
霧視 Vision blurred	14 (4.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
眼充血 Ocular hyperaemia	12 (4.1%)	3 (1.0%)	0	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	10 (3.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	9 (3.0%)	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
複視 Diplopia	7 (2.4%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
眼瞼炎 Blepharitis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0
上強膜炎 Episcleritis	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	6 (2.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
緑内障 Glaucoma	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	127 (42.9%)	55 (18.6%)	32 (10.9%)	26 (9.4%)	17 (6.8%)	10 (4.5%)	12 (5.7%)	11 (5.7%)	9 (5.1%)	10 (5.9%)	5 (3.3%)	5 (3.8%)	1 (1.1%)
貧血 Anaemia	44 (14.9%)	11 (3.7%)	11 (3.7%)	8 (2.9%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	32 (10.8%)	9 (3.0%)	6 (2.0%)	8 (2.9%)	9 (3.6%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
白血球減少症 Leukopenia	27 (9.1%)	19 (6.4%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	4 (1.6%)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	15 (5.1%)	10 (3.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	13 (4.4%)	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	8 (2.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	114 (38.5%)	35 (11.8%)	29 (9.9%)	24 (8.7%)	12 (4.8%)	16 (7.2%)	17 (8.1%)	7 (3.6%)	7 (3.9%)	9 (5.3%)	5 (3.3%)	9 (6.9%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	13 (4.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
月経過多 Menorrhagia	11 (3.7%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	11 (3.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	9 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	8 (2.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	7 (2.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	109 (36.8%)	33 (11.1%)	23 (7.8%)	14 (5.1%)	13 (5.2%)	17 (7.6%)	18 (8.6%)	8 (4.2%)	9 (5.1%)	6 (3.6%)	11 (7.2%)	7 (5.3%)	3 (3.4%)
蛋白尿 Proteinuria	31 (10.5%)	14 (4.7%)	6 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	16 (5.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (2.3%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血尿 Haematuria	16 (5.4%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (2.3%)
頻尿 Pollakiuria	15 (5.1%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	10 (3.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
尿失禁 Urinary incontinence	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
尿意切迫 Micturition urgency	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	7 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
急性腎不全 Acute kidney injury	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	101 (34.1%)	18 (6.1%)	28 (9.5%)	16 (5.8%)	10 (4.0%)	14 (6.3%)	8 (3.8%)	10 (5.2%)	13 (7.3%)	8 (4.7%)	6 (3.9%)	5 (3.8%)	2 (2.3%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	73 (24.7%)	12 (4.1%)	19 (6.5%)	11 (4.0%)	6 (2.4%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	6 (3.6%)	3 (2.0%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	16 (5.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	4 (2.2%)	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	12 (4.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	100 (33.8%)	8 (2.7%)	22 (7.5%)	10 (3.6%)	13 (5.2%)	13 (5.8%)	15 (7.2%)	8 (4.2%)	8 (4.5%)	10 (5.9%)	12 (7.9%)	7 (5.3%)	2 (2.3%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	14 (4.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (1.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	14 (4.7%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	9 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	8 (2.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	7 (2.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	7 (2.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アクロコルドン Acrochordon	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
心臓障害 Cardiac disorders	86 (29.1%)	21 (7.1%)	11 (3.7%)	19 (6.9%)	12 (4.8%)	12 (5.4%)	6 (2.9%)	11 (5.7%)	11 (6.2%)	11 (6.5%)	4 (2.6%)	2 (1.5%)	2 (2.3%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
動悸 Palpitations	24 (8.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	2 (1.5%)	0
狭心症 Angina pectoris	11 (3.7%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	11 (3.7%)	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	1 (1.1%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	9 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	4 (2.1%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	5 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	69 (23.3%)	14 (4.7%)	10 (3.4%)	10 (3.6%)	10 (4.0%)	2 (0.9%)	11 (5.3%)	10 (5.2%)	13 (7.3%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	6 (4.6%)	1 (1.1%)
回転性めまい Vertigo	31 (10.5%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	7 (3.9%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
耳痛 Ear pain	20 (6.8%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
耳鳴 Tinnitus	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
内分泌障害 Endocrine disorders	40 (13.5%)	8 (2.7%)	7 (2.4%)	5 (1.8%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	7 (3.9%)	4 (2.4%)	1 (0.7%)	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	25 (8.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	7 (3.9%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	27 (9.1%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	6 (2.2%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
胆石症 Cholelithiasis	14 (4.7%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
脂肪肝 Hepatic steatosis	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
有害事象発現例数	215 (72.6%)	152 (51.4%)	99 (33.7%)	70 (25.4%)	69 (27.6%)	67 (30.0%)	59 (28.2%)	52 (27.1%)	45 (25.3%)	43 (25.4%)	36 (23.7%)	32 (24.4%)	8 (9.1%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	154 (52.0%)	59 (19.9%)	59 (20.1%)	52 (18.8%)	48 (19.2%)	45 (20.2%)	41 (19.6%)	46 (24.0%)	35 (19.7%)	29 (17.2%)	31 (20.4%)	23 (17.6%)	5 (5.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	72 (24.3%)	17 (5.7%)	24 (8.2%)	18 (6.5%)	14 (5.6%)	15 (6.7%)	13 (6.2%)	9 (4.7%)	8 (4.5%)	7 (4.1%)	6 (3.9%)	7 (5.3%)	3 (3.4%)
副鼻腔炎 Sinusitis	50 (16.9%)	12 (4.1%)	12 (4.1%)	15 (5.4%)	10 (4.0%)	8 (3.6%)	5 (2.4%)	13 (6.8%)	7 (3.9%)	5 (3.0%)	4 (2.6%)	4 (3.1%)	2 (2.3%)
尿路感染 Urinary tract infection	44 (14.9%)	13 (4.4%)	10 (3.4%)	6 (2.2%)	6 (2.4%)	9 (4.0%)	11 (5.3%)	10 (5.2%)	5 (2.8%)	4 (2.4%)	6 (3.9%)	3 (2.3%)	1 (1.1%)
気管支炎 Bronchitis	38 (12.8%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)	7 (4.6%)	2 (1.5%)	0
インフルエンザ Influenza	9 (3.0%)	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	14 (4.7%)	2 (0.7%)	0	4 (1.4%)	0	4 (1.8%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	13 (4.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	24 (8.1%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (1.9%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
帯状疱疹 Herpes zoster	14 (4.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)
歯膿瘍 Tooth abscess	7 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	3 (1.7%)	0	1 (0.7%)	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	11 (3.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
中耳炎 Otitis media	9 (3.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	4 (1.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	5 (1.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
歯感染 Tooth infection	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性上気道感染 Upper respiratory tract infection bacterial	8 (2.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	6 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	5 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
皮膚感染 Skin infection	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
膿尿 Pyuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
膀胱炎 Cystitis	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
耳感染 Ear infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	4 (1.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎 Conjunctivitis viral	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
せつ Furuncle	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
歯肉炎 Gingivitis	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
爪囲炎 Paronychia	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
迷路炎 Labyrinthitis	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎 Chronic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼感染 Eye infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染 Nail infection	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染 Skin bacterial infection	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	47 (15.9%)	31 (10.5%)	11 (3.7%)	12 (4.3%)	8 (3.2%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	4 (2.4%)	0	3 (2.3%)	0
関節痛 Arthralgia	19 (6.4%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	7 (2.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
背部痛 Back pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	8 (2.7%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	7 (2.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頚部痛 Neck pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
弾発指 Trigger finger	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直 Joint stiffness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎 Polyarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
外骨腫 Exostosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域低下 Joint range of motion decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単関節炎 Monarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腱鞘炎 Tenosynovitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症 Cervical spinal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群 Patellofemoral pain syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	64 (21.6%)	38 (12.8%)	19 (6.5%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	10 (4.5%)	5 (2.4%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	4 (2.4%)	2 (1.3%)	3 (2.3%)	0
悪心 Nausea	37 (12.5%)	27 (9.1%)	8 (2.7%)	3 (1.1%)	5 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0
下痢 Diarrhoea	21 (7.1%)	12 (4.1%)	8 (2.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	0
嘔吐 Vomiting	10 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
腹痛 Abdominal pain	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	3 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
大腸炎 Colitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道炎 Oesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇潰瘍 Lip ulceration	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周病 Periodontal disease	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	51 (17.2%)	26 (8.8%)	15 (5.1%)	5 (1.8%)	4 (1.6%)	6 (2.7%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
発疹 Rash	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
脱毛症 Alopecia	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
紅斑 Erythema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	6 (2.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蝶形皮疹 Butterfly rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	4 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗 Night sweats	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤 Skin mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰 Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡 Acne	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱 Blister	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網状皮斑 Livedo reticularis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹 Papule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
乾癬 Psoriasis	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
斑 Macule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱 Skin exfoliation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	58 (19.6%)	36 (12.2%)	18 (6.1%)	12 (4.3%)	6 (2.4%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
疲労 Fatigue	23 (7.8%)	17 (5.7%)	9 (3.1%)	7 (2.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
発熱 Pyrexia	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
疼痛 Pain	5 (1.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
悪寒 Chills	6 (2.0%)	5 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫 Oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	52 (17.6%)	33 (11.1%)	14 (4.8%)	9 (3.3%)	7 (2.8%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	0	2 (1.5%)	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭痛 Headache	34 (11.5%)	24 (8.1%)	9 (3.1%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	5 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	6 (2.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	3 (1.0%)	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
振戦 Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作 Transient ischaemic attack	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害 Lumbar radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根障害 Radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害 Balance disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下 Poor quality sleep	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	49 (16.6%)	16 (5.4%)	10 (3.4%)	12 (4.3%)	7 (2.8%)	7 (3.1%)	9 (4.3%)	2 (1.0%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	6 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (1.1%)
咳嗽 Cough	13 (4.4%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0
呼吸困難 Dyspnoea	8 (2.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	10 (3.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0
鼻閉 Nasal congestion	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	7 (2.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多 Paranasal sinus hypersecretion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
気管支痙攣 Bronchospasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥 Nasal dryness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	46 (15.5%)	32 (10.8%)	11 (3.7%)	3 (1.1%)	9 (3.6%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0
胸部X線 Chest X-ray	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
体重増加 Weight increased	11 (3.7%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査 Colonoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢X線 X-ray limb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図 Electrocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨密度測定法 Bone densitometry	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
乳房撮影 Mammogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	8 (2.7%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤および股関節X線 X-ray of pelvis and hip	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram abdomen	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
脊髄核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging spinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎X線 Spinal X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram head	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚生検 Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部コンピュータ断層撮影 Computerised tomogram thorax	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
脳核磁気共鳴画像 Nuclear magnetic resonance imaging brain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節鏡検査 Arthroscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
消化管内視鏡検査 Endoscopy gastrointestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドップラー超音波 Ultrasound Doppler	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部超音波検査 Ultrasound abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査 Oesophagogastroduodenoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎生検 Biopsy kidney	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心エコー像 Echocardiogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
X線 X-ray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少 White blood cell count decreased	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房生検 Biopsy breast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少 Blood immunoglobulin M decreased	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓負荷試験 Cardiac stress test	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱鏡検査 Cystoscopy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋血流スキャン Scan myocardial perfusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚部スミア異常 Smear cervix abnormal	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄造影 Spinal myelogram	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	10 (3.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	3 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷 Arthropod sting	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂 Tendon rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
靭帯断裂 Ligament rupture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板損傷 Meniscus injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心 Procedural nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ストレス骨折 Stress fracture	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
サンバーン Sunburn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折 Upper limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折 Wrist fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
頭部損傷 Head injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後合併症 Post procedural complication	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
不眠症 Insomnia	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
身体疾患による精神障害 Mental disorder due to a general medical condition	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	7 (2.4%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
異常体重減少 Abnormal loss of weight	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	7 (2.4%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
高血圧 Hypertension	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
ほてり Hot flush	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅 Flushing	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視 Diplopia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛 Eye pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
上強膜炎 Episcleritis	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激 Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	32 (10.8%)	17 (5.7%)	10 (3.4%)	8 (2.9%)	5 (2.0%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
貧血 Anaemia	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	6 (2.0%)	0	3 (1.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	14 (4.7%)	11 (3.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	9 (3.0%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	9 (3.0%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
子宮頚部上皮異形成 Cervical dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞 Breast cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経 Menstruation irregular	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無月経 Amenorrhoea	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状 Menopausal symptoms	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	10 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
蛋白尿 Proteinuria	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
血尿 Haematuria	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全 Acute kidney injury	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	10 (3.4%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症 Hypogammaglobulinaemia	6 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (4.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	2 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.3%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑 Melanocytic naevus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房の良性新生物 Benign breast neoplasm	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
脂肪腫 Lipoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物 Benign neoplasm of thyroid gland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アクロコルドン Acrochordon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
動悸 Palpitations	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症 Aortic valve incompetence	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス心膜炎 Pericarditis lupus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛 Ear pain	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞 Cerumen impaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112626試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象												
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=296)	0～1年目 (N=296)	1～2年目 (N=294)	2～3年目 (N=276)	3～4年目 (N=250)	4～5年目 (N=223)	5～6年目 (N=209)	6～7年目 (N=192)	7～8年目 (N=178)	8～9年目 (N=169)	9～10年目 (N=152)	10～11年目 (N=131)	11年目～ (N=88)
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%)
Note: For summaries, the 'Any Time Post Baseline' category will include the follow-up visits, whereas data after the last visit date in treatment period is not included in any of the year intervals.
Data Source: BEL112626 FCSR Table 2.38, Table 2.44
MedDRA ver.18.1/J 18.1
Population: MITT集団
bel112626_final_cdisc_table_ae_2per.sas 1.800.953.820

BEL112233試験（旧番号：HGS1006-C1066）

BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066）

1. 治験の標題

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

2. 報告書番号

2015N252490_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同治験（米国の 51 施設）

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

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

6. 開発のフェーズ

第 IIIB 相

7. 目的

- BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）を完了した米国の全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者に継続して治療を提供する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性及び忍容性を評価する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの生活の質（QOL）に対する長期的な影響を評価する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの長期有効性を評価する。

8. 治験方法

本試験は、第 III 相の BEL110751 試験を完了した米国の SLE の被験者におけるベリムマブの多施設共同、非盲検、継続投与試験であった。なお、BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者は、別の非盲検長期継続投与試験である BEL112234 試験に移行することができた。

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

き続き併用することとした。本試験は最終被験者の組入れから 5 年経過するか、又は参加被験者数が 100 例以下になるまで（いずれか早い方）継続することとした。

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

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

9. 診断及び主要な組入れ基準

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

10. 治療及び投与

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

ベリムマブは無菌の単回投与バイアルに充てんされた静脈内投与用の凍結乾燥製剤として提供した。

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

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

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

11. 評価基準

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

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

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

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

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

本長期継続投与試験への組入れ被験者数は、先行試験である無作為化、プラセボ対照試験の BEL1107551 試験を完了した被験者数に左右される。本試験への組入れは随意的なものであるため、被験者数の算出はしなかった。また、本試験では要約統計量による集計のみを行うため、検出力の算出は必須ではなかった。

12.2. 中間解析

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

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

12.3. 解析対象集団

全被験者集団は先行試験に組み入れられたすべての被験者とし、BEL112233 試験に組み入れられたかどうかは問わないものとした。全被験者集団は被験者の組入れ状況の集計に用いた。

全組入れ集団は BEL112233 試験に組み入れられたすべての被験者とし、治験薬の投与を受けたかどうかは問わないものとした。全組入れ集団は被験者の内訳の集計に用いた。

Modified Intention-to-Treat（MITT）集団はBEL112233試験に組み入れられ、ベリムマブの投与を1回以上受けた被験者とした。特に明記しない限り、集計はMITT集団を対象とした。

高疾患活動性集団は抗dsDNA抗体が陽性（30 IU/mL以上）で補体が低値（C3が90 mg/dL未満又はC4が16 mg/dL未満）の被験者とした。有害事象に関しては、MITT集団の他に高疾患活動性集団を対象とした集計も行った。

12.4. 解析手法

本試験は非盲検の継続投与試験であり、正式な統計学的仮説検定は行わず、すべての解析は探索的に実施した。すべての解析は要約統計量を用いて行った。

データは、ベリムマブ投与1年（365日）ごと又は評価時点ごとにまとめた。評価時点ごとの集計は来院スケジュールにあわせてまとめ、継続投与試験では48週間を1年とした。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は、先行試験の初回投与時を起点とした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者は、BEL112233試験でのベリムマブの初回投与時を起点とした。したがって、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では、本BEL112233試験の解析に先行試験のデータが含まれている。

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

ベースラインの定義

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

治療間の比較

長期継続投与試験では、すべての被験者はベリムマブを非盲検下で投与された。そのため、すべての被験者を1つのベリムマブ投与群として併合した解析を主解析とした。この他に、先行試験における無作為化（ベリムマブ又はプラセボ）に基づいた解析も記述的に行った。

欠測値の取扱い

特記していない場合、欠測値の補完は行わなかった。

SRIレスポンダーの解析では、構成要素（SELENA SLEDAI、PGA及びBILAG）のベースライン値がすべて欠測の場合、被験者／評価時点のデータを除外し欠測とした。構成要素のいずれかの値がない場合、SRIレスポンスは算出せず欠測とした。SRIレスポンス以外の疾患活動性に関する評価項目では、先行試験におけるデータが欠測の場合は、先行試験と同様の方法で補完し、本試験におけるデータが欠測の場合は、補完は行わなかった。

12.4.1. 有効性

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

主要評価項目：SRI レスポンダー率

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

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

評価時点ごとの SRI レスポンダーの割合を投与群ごとに示した。

SELENA SLEDAI

SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量及び変化率を評価時点ごとに要約した。また、SELENA-SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者数及び割合を評価時点及び投与群ごとに要約した。

BILAG

先行試験でベースライン前に 1 回以上の評価を実施しているため、ベースライン前のいずれのデータも評価に使用した。BILAG レスポンダー数と割合を評価時点及び投与群ごとに示した。BILAG レスポンダーは以下の 2 項目をいずれも満たす被験者と定義した。

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

ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系があり、かつ評価時点に評価が実施された被験者のみがレスポンダーとなり得るため、BILAG レスポンダー率算出時の分母とした。

また、BILAG の悪化がない（カテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）被験者数及び割合を評価時点及び投与群ごとに要約した。

PGA

PGA スコアのベースラインからの変化量及び変化率を評価時点ごとに要約した。また、PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者数及び割合を評価時点及び投与群ごとに要約した。

SLE flare

BILAG による SLE flare は、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ある場合と定義した。

ベースライン後の各評価時点に SLE flare がみられた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。

ベリムマブの初回投与日から最初の SLE flare が発現した日までの期間を BILAG による SLE flare までの期間と定義し、要約した。SLE flare が発現する前に死亡した被験者は死亡日、試験を中止又は完了した被験者は最終評価時で打切りとした。

これらの解析では、ベースライン後に認められた SLE flare のみを対象とした。

SFI による SLE flare は、SELENA SLEDAI スコアの増加のみにより重度の flare と判定する基準を除外した改訂版 SFI を用いて定義した。

ベースライン後の各評価時点に SLE flare がみられた被験者数及び割合、重度の SLE flare がみられた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。

ベリムマブの初回投与日から最初の SLE flare が発現した日までの期間を SFI による SLE flare までの期間とし、要約した。SLE flare が発現する前に死亡した被験者は死亡日、試験を中止又は完了した被験者は最終評価時で打切りとした。重度の SLE flare が発現した日までの期間についても、同様の解析を行った。

これらの解析では、ベースライン後に認められた SLE flare のみを対象とした。

ステロイド投与量

ステロイドを prednisone の平均投与量（mg/日）に換算し、解析した。ステロイドの平均投与量のベースラインからの変化量及び変化率を投与群及び来院日ごとに要約した。

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

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、試験期間中に 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、7.5 mg/日超に増量した被験者の割合を評価時点ごと、投与群ごとに要約した。

12.4.2. バイオマーカー

各評価時点の B 細胞サブセットの変化量及び変化率を要約した。

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

IgG、自己抗体（抗 dsDNA 抗体）、BLyS 及び補体（C3 及び C4）のベースラインからの変化量及び変化率を投与群及び評価時点ごとに要約した。ベースラインで自己抗体陽性又は補体が低値であった被験者を対象とした解析も実施した。

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

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

12.4.3. 安全性

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

治験薬の曝露

治験薬の曝露として、ベリムマブの投与期間と投与回数を集計した。投与中断の有無にかかわらず、初回投与日と最終投与日のデータから算出した。

有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.1 を用いてコーディングした。すべての有害事象は発現した年ごとに集計し、更に全期間についても集計した。注目すべき有害事象として悪性新生物、注入後全身性反応、感染症、死亡、うつ病及び自殺／自傷について要約した。注目すべき有害事象として集計する MedDRA 基本語（PT）を事前に定義した。

有害事象の発現例数及び割合を集計した。また、器官別大分類（SOC）レベルの集計と注目すべき有害事象の集計では、100 人年当たりの発現件数についても集計した。

有害事象の重症度は Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき、治験責任医師が軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の 4 段階で判定した。

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が Definitely Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）、Probably Not Related（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 5 段階で判定した。このうち、関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

臨床検査値

臨床検査値は Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレーディングし、集計した。グレードの規定がない検査項目については、基準値よりも低値又は高値への変動について集計した。

---

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

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類し、評価時点ごと、投与群ごとに集計した。年ごとの集計では、対象期間に複数回数の評価が行われている場合は、最も遅い日のデータを用いた。

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

SLICC 障害指数

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

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

12.4.4. QOL

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

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

13. 最終解析時の結果

13.1. 治験対象集団の結果

13.1.1. 被験者の内訳

先行試験（BEL110751 試験）からの組入れ状況を表 1 に示す。合計 826 例の被験者が先行試験で無作為化され、ベリムマブ又はプラセボの投与を受けた。先行試験では、米国の被験者のみが本 BEL112233 試験に移行することができ、米国以外の被験者は別の非盲検長期継続投与試験である BEL112234 試験に移行することができた。先行試験で無作為化された被験者のうち 32%（268/826 例）が、ベリムマブの非盲検投与を受けるために BEL112233 試験に組み入れられた。

表 1　先行試験からの組入れ状況（全被験者集団）

	先行試験における治療		
	プラセボ群 n (%)	ベリムマブ群 n (%)	合計 n (%)
BEL110751 試験			
無作為化された被験者	277 (100)	549 (100)	826 (100)
完了した被験者	186 (67.1)	390 (71.0)	576 (69.7)
BEL112233 試験に移行した被験者	91 (32.9)	177 (32.2)	268 (32.4)
BEL112233 試験の MITT 集団	91 (32.9)	177 (32.2)	268 (32.4)

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

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

表 2　被験者の内訳（全組入れ集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.4
1. 全組入れ集団に対する割合。
2. ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者に対する割合。
3. 試験を中止した被験者に対する割合。

13.1.2.　解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者（全組入れ集団）全例がベリムマブの投与を受けたため、268 例全例を MITT 集団とした。高疾患活動性集団は 90 例であった。

13.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 3 に示す。被験者のほとんどは女性であった（250/268 例、93%）。年齢の平均値（SD）は 42.8 歳（11.33）、範囲は 21～72 歳であった。被験者の 19%はヒスパニック／ラテン系民族であった。人種は黒人ーアフリカ系アメリカ人が 21%、アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 3%、アジア人が 5%、白人が 69%、Mixed race が 2%であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 28.4 kg/m^2（7.43）、体重の範囲は 43～178 kg であった。

表 3 人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）

人口統計学的／ベースライン特性	合計 N=268
性別, n (%)	
女性	250 (93.3)
男性	18 (6.7)
年齢（歳）	
平均値（SD）	42.8 (11.33)
年齢, n (%)	
45 歳以下	162 (60.4)
45 歳超 65 歳未満	98 (36.6)
65 歳以上 75 歳未満	8 (3.0)
75 歳以上	0
体重（kg）	
平均値（SD）	76.0 (22.16)
中央値（範囲）	72.2 (43, 178)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	28.4 (7.43)
地域, n(%)	
米国／カナダ [1]	268 (100)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	52 (19.4)
非ヒスパニック／ラテン民族	216 (80.6)
人種, n (%)	
黒人ーアフリカ系アメリカ人	57 (21.3)
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	8 (3.0)
アジア人	13 (4.9)
白人	186 (69.4)
Mixed race	4 (1.5)

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

米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準のうち、ベースラインに少なくとも 50%の被験者で認められた症状は抗核抗体（ANA、98%）、関節炎（96%）、頬部紅斑（72%）、日光過敏（71%）、免疫異常（63%）、口腔潰瘍（56%）、抗 dsDNA 抗体（55%）であった。

ベースラインの疾患活動性を表 4 に示す。SLE の罹病期間（SLE の診断から先行試験又は BEL112233 試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 5.9 年、範囲は 0～36 年であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアは被験者の多く（70%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 7.8 点（3.86）であった。ベースラインの PGA スコアの平均値（SD）は 1.2

点（0.60）であり、被験者の多く（70%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。ベースラインに BILAG による評価でカテゴリーB の臓器系が 1 つ以上みられた被験者は 76%であった。ベースライン時点で SFI に基づく SLE flare の経験があった被験者は 65 例（24%）であった。被験者の 44%でベースラインの補体は低値であった（C3 が 90 mg/dL 未満及び／又は C4 が 16 mg/dL 未満）。SLICC 障害指数による臓器系障害は軽度であり、SLICC 障害指数スコアの平均値（SD）は 1.2 点（1.51）であった。被験者のほとんど（87%）でベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以下であった。

本試験のベースラインのデータはベリムマブ投与開始前直近の利用可能な値としたため、先行試験（BEL110751 試験）でプラセボ群に無作為化された被験者とベリムマブ群に無作為化された被験者で、データの収集時点が異なった。更に、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者では、先行試験のベースラインと比較して本試験のベースラインの疾患活動性が低く、先行試験中に疾患活動性の改善がみられていた。先行試験（BEL110751 試験）では、プラセボ群（275 例）におけるベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値（SD）は 9.8 点（3.97）であり、そのうち本試験に移行した 91 例における本試験でのベースラインは 5.6 点（3.59）であった。PGA スコアの平均値（SD）は先行試験のベースラインで 1.48 点（0.47）、本試験のベースラインで 0.80 点（0.597）であった。BILAG カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上あった被験者は先行試験のベースラインで 68%、本試験のベースラインで 25%であった。

したがって、先行試験でプラセボ群に無作為化され本試験に移行した被験者では、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者と比較して、本試験におけるベースラインの疾患活動性が低かった。本試験のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者で 5.6 点（3.59）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 8.9 点（3.49）であった。ベースラインの PGA スコアの平均値（SD）は、先行試験でプラセボ投与を受けた被験者で 0.80 点（0.597）、先行試験でベリムマブ投与を受けた被験者で 1.40 点（0.489）であった。更に、ベースラインに BILAG カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上あった被験者の割合は、先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者（25%）と比べて、先行試験でベリムマブ群に無作為化された被験者で高かった（64%）。

表 4　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.26

1. 罹病期間は（ベリムマブ初回投与日－SLE の診断日＋1）/365.25 とした。
2. 被験者は複数の行でカウントされている可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
6. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

SELENA SLEDAI の各項目のうちベースラインに最もよくみられた症状（上位 5 つ）は関節炎（62%）、発疹（52%）、抗 dsDNA 抗体上昇（50%）、低補体血症（44%）、脱毛（42%）であった。BILAG による重症度がベースラインに中等度～重度（カテゴリーA 又は

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

被験者の 36%はベースラインの FACIT-F スコアが 20 点未満であり、平均値（SD）は 26.5 点（12.42）であった。

ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）を表 5 に示す。被験者の 94%がベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA が陽性であった。ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であったのはそれぞれ 32%及び 37%であった。被験者のほとんど（261 例、98%）でベースラインの BLyS が検出可能であった。

表 5　ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）（MITT 集団）

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.45, Table 1.46, Table 1.47
aCL 抗体：抗カルジオリピン抗体、LLN：基準値下限、ULN：基準値上限
1. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
2. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は力価 80 倍以上を陽性とした。
3. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

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

表 6　ベースラインの疾患特性（B 細胞）(MITT 集団)

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 1.48

13.1.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに 10%超の被験者で投与されていた SLE 治療薬の組み合わせはステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（27%）、ステロイド及び抗マラリア薬（18%）、抗マラリア薬のみ（15%）、ステロイド及び免疫抑制剤（12%）、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（12%）であった。

ベースラインに最も多く投与されていた免疫抑制剤はメトトレキサートとアザチオプリンであった。最も多く投与されていた抗マラリア薬はヒドロキシクロロキンであった。被験者の 35%はステロイドを投与されていなかった。ベースラインのステロイドの平均投与量が 40 mg/日超（prednisone 換算）の被験者はいなかった。また、7.5 mg/日以下、7.5 mg/日超 40 mg/日以下であった被験者はそれぞれ 33%、32%であった。ベースラインに最も多く投与されていたステロイドは prednisone であった。

ステロイドを投与された被験者の割合を表 7 に示す。全体的に、ステロイドを投与された被験者の割合は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて経時的に低下した（注：7 年目以降は評価対象例数が 65 例と少数であった）。ステロイドを投与されていない（最高投与量が 0 mg/日）被験者の割合は 0～1 年目（23%）から 6～7 年目（40%）にかけて経時的に上昇し、最高投与量が 7.5 mg/日超 40 mg/日以下の被験者の割合は 0～1 年目（41%）から 6～7 年目（22%）にかけて経時的に低下した。最高投与量が 0 mg/日超 7.5 mg/日以下、40 mg/日超の被験者の割合は、いずれも試験期間中おおむね一定していた。ステロイドの投与量の経時的な変動に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 7　ステロイドを投与された被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.3

13.2. 有効性の結果

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

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

13.2.1. SRI レスポンダー率

各評価時点の SRI レスポンダー率を表 8 に示す。全体集団では、SRI レスポンダー率は 1 年目の 24 週時（41.9%）から 7 年目の 24 週時（75.6%）にかけて全体的に増加した。SRI レスポンダー率が最も高かったのは 7 年目の 24 週時であった。

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

表 8　SRI レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

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

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

13.2.1.1. SELENA SLEDAI

SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合を評価時点ごとに表 9 に示す。SRI レスポンダー率と同様に、全体集団における SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合は 1 年目の 24 週時（44.4%）から 7 年目の 24 週時（78.2%）にかけて全体的に増加した。SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合が最も高かったのは 7 年目の 24 週時であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

13.2.1.2. BILAG

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

BILAG の悪化がない（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）被験者の割合は SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

BILAG の悪化がない被験者の割合を評価時点ごとに表 11 に示す。全体集団では、BILAG の悪化がない被験者の割合はいずれの評価時点でも高く、95%以上であった。

表 11　BILAG の悪化がない被験者の割合（MITT 集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.6
注：ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない場合を BILAG の悪化なしとした。
注：事前に規定した評価時点（24 週間ごと）における評価結果を解析に含めた。

各評価時点の BILAG レスポンダー率を表 12 に示す。ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系があった被験者における BILAG レスポンダー率は 1 年目の 24 週時に 67.1%であった。BILAG レスポンダー率は全体的に増加し、7 年目の 24 週時には 85.7%であった。BILAG レスポンダー率が最も高かったのは 5 年目の 24 週時で 86.8%であった。

表 12　BILAG レスポンダー率（MITT 集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.5
注：以下の 2 項目をいずれも満たす被験者を BILAG レスポンダーと定義した。①ベースラインにカテゴリーA であった臓器系が B、C 又は D に改善、又はカテゴリーB であった臓器系が C 又は D に改善した。②ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。
注：ベースラインに BILAG カテゴリーA 及び B の臓器系がない被験者は解析から除いた。

13.2.1.3. PGA

PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合は SRI レスポンダーの構成要素の 1 つであった。

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

表 13 PGA の悪化がない被験者の割合（MITT 集団） 最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.18

注：ベースラインからの PGA スコアの増加が 0.3 点未満の場合を PGA の悪化なしとした。

各評価時点の PGA スコア及びベースラインからの変化率を表 14 に示す。7 年目の 24 週時までは PGA スコアは低下する傾向がみられ、疾患活動性の全体的な改善が示された。ベースラインからの平均変化率（SD）は 1 年目の 24 週時には-0.38%（0.618）であったが、7 年目の 24 週時には-0.77%（0.677）となった。

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.17

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

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

13.2.2. SLE flare

13.2.2.1. BILAG で定義した SLE flare

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

SLE flare（BILAG による）がみられた累積被験者数を評価時点ごとに表 15 に示す。ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、1 年目の 24 週時までに 1 回以上の SLE flare を経験した被験者は 12.4%、7 年目の 24 週時までに経験した被験者は 31.5%であった。

表 15 SLE flare（BILAG による）がみられた累積被験者数（MITT 集団） 最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.7

注：BILAG による SLE flare は、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ある場合とした。

注：BILAG による SLE flare は来院時ごとの累積とした。ベースラインに BILAG による SLE flare があった場合、ベースライン後の flare には含めなかった。BILAG の評価は先行試験では各来院時（ベリムマブを投与された被験者で 56 週時と 64 週時を除く 4 週ごと）に、BEL112233 試験では 24 週ごとに行っており、これらすべてを解析に含めた。

13.2.2.2. SFI で定義した SLE flare

SFI による SLE flare の評価では、SELENA SLEDAI スコアの増加のみにより重度の flare と判定する基準を除外した改訂版 SFI を用いた。本試験では、SFI による SLE flare のデータは規定の来院時だけでなく、来院の間にみられた SLE flare についてもデータを収集した。先行試験では来院の間にみられた SLE flare のデータは収集しておらず、また、SLE flare のデータの収集時点が先行試験と本試験で異なるため、SFI による SLE flare の解釈には注意が必要である。

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

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

表 16　SLE flare（SFI による）がみられた累積被験者数（MITT 集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.11, Table 4.13
注：SFI による SLE flare は来院時ごとの累積とした。ベースラインに SFI による SLE flare があった場合、ベースライン後の flare には含めなかった。

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

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.9

13.2.3. ステロイド投与量

各評価時点のステロイド投与量及びベースラインからの変化率を表 18 に示す。全体的に、ステロイドの投与量は経時的に減少した。ベースラインにステロイドの投与を受けていた被験者における、ステロイド投与量のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、1 年目の 24 週時には 0%（-100.00～380.84）であったが、7 年目の 24 週時には-47.11%（-100.00～300.00）となった。

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 4.19

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

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

3. ベースラインにステロイド投与を受けていた被験者における値。

ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合を評価時点ごとに表 19 に示す。ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合は、1 年目の 24 週時には 2.5%であったが、7 年目の 24 週時には 38.1%に増加した。

表 19　ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（MITT 集団）
最終データ

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

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

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

13.3. バイオマーカーの結果

13.3.1. B 細胞

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

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

13.3.2. 尿蛋白

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

13.3.3. IgG

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

13.3.4. 抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）、BlyS

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、抗 dsDNA 抗体は全体的に減少し、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に-9.77%、7 年目の 24 週時に-74.74%であった。

ベースラインに C3 が低値（90 mg/dL 未満）であった被験者では C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に 10.91%、7 年目の 24 週時に 36.11%であった。

ベースラインに C4 が低値（16 mg/dL 未満）であった被験者では C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に 30.77%、7 年目の 24 週時に 63.64%であった。

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

13.4. 安全性の結果

13.4.1. 治験薬の曝露

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

表 20　ベリムマブの曝露状況（MITT 集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.11
1. 曝露期間=最終投与日+28 日－初回投与日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

13.4.2. 有害事象

有害事象の概略を表 21 に、有害事象の累積発現率を図 1 に示す。また、全期間で 2%以上に発現した有害事象の発現割合を、治験薬との因果関係がある有害事象と共に付録表 1-2 に示す。なお、中間解析時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）における結果についても付録表 1-1 に示す。

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

高疾患活動性集団における有害事象の年ごとの発現割合は MITT 集団と同様であった。高疾患活動性集団では死亡の報告はなかった。

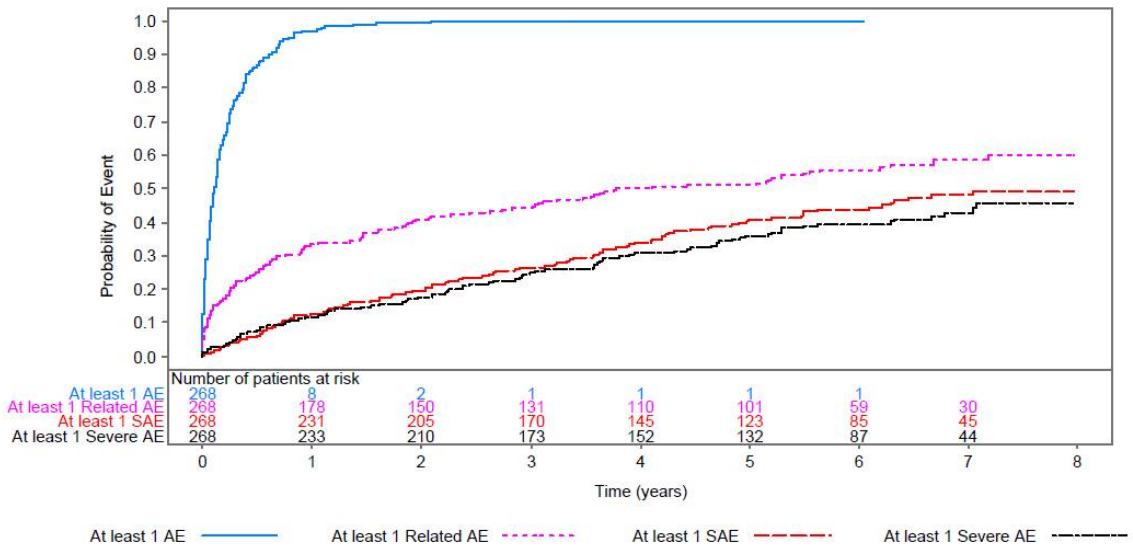


図 1　　有害事象の累積発現率（MITT 集団）　最終データ

Data Source: BEL112233 CSR Figure 2.3
注：横軸はベリムマブの初回投与（先行試験又は本試験）からの期間。
注：Number of patients at risk はその時点で試験継続中であり、イベントが発現していない被験者数を示す。曲線は上から有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の累積発現率を示している。

表 21　有害事象の概略（MITT 集団及び高疾患活動性集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.12, Table 2.13

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は、該当するカテゴリーの各列、各行で 1 回のみカウントした。各列の被験者数に対する割合を示した。

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

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

2. Grade 3 又は 4 の有害事象（「生命を脅かす」は重度に含めた）。

13.4.2.1. 有害事象

有害事象の SOC ごとの発現割合を表 22 に示す。全期間に最もよくみられた（25%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（93%）、「筋骨格系および結合組織障害」（82%）、「胃腸障害」（72%）、「神経系障害」（62%）、「皮膚および皮下組織障害」（62%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（60%）、「傷害、中毒および処置合併症」（59%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（59%）、「精神障害」（40%）、「代謝および栄養障害」（34%）、「血管障害」（34%）、「臨床検査」（33%）、「眼障害」（30%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて低下したが、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 23 に示す。全期間に最もよくみられた（15/100 人年以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（134/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（76/100 人年）、「胃腸障害」（54/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（32/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（30/100 人年）、「神経系障害」（30/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（29/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（28/100 人年）であった。いずれの SOC でも、発現率は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて一定であったか、もしくは経時的に低下した。

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

表 22　有害事象の SOC ごとの発現割合（MITT 集団）　最終データ

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.16
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。

表 23　有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　最終データ

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

SOC	全期間 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.30
MedDRA ver.17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（最終来院日－初回来院日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

表 24　　よくみられた有害事象の発現割合（全期間で 10%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

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

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.78
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

13.4.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

全期間によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 25 に示す。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 54%であった。治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は 0～1 年目（33%）から 6～7 年目（10%）にかけて低下した。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 5%以下であった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（8.2%）、ウイルス性上気道感染（7.8%）、細菌性尿路感染（7.5%）、細菌性上気道感染（7.1%）、悪心（5.6%）、副鼻腔炎（5.6%）、尿路感染（5.2%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 26 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の全期間の発現率は 50/100 人年であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は 0～1 年目（91/100 人年）から 6～7 年目（25/100 人年）にかけて低下した。全期間の発現率が 15/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった（29/100 人年）。「感染症および寄生虫症」の有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて一定であったか、もしくは低下した。

表 25　よくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（全期間で 2%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.87
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。

表 26　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.39
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（最終来院日－初回来院日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.2.3. 重度の有害事象

全期間によくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合を表 27 に示す。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重度の有害事象の全期間の発現割合は37%であった。重度の有害事象の発現割合は 0～1 年目（12%）から 6～7 年目（8%）にかけて低下した。全期間に最もよくみられた重度の有害事象（4 つ）は頭痛（3%）、腹痛（2%）、関節炎（2%）、非心臓性胸痛（2%）であった。

重度の有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 28 に示す。重度の有害事象の全期間の発現率は 15/100 人年であった。重度の有害事象の発現率は 0～1 年目が最も高く（21/100 人年）、その後は低下し 6～7 年目には 14/100 人年であった。全期間の発現率が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（3/100 人年）。ほとんどの SOC で、重度の有害事象の発現率は 0～1 年目から 6～7 年目にかけて比較的一定であった。重度の有害事象の SOC の発現率に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

表 27　よくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合（全期間で 0.5%以上に発現）（MITT 集団）　最終データ

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

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

Data Source: BEL112233 CSR 2.86 MedDRA ver.17.1/J.17.1

注：「生命を脅かす」は重度に含めた。

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 28　重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　最終データ

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.38
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（最終来院日－初回来院日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.3. 死亡

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

表 29　死亡の一覧（MITT 集団）　最終データ

被験者番号	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係	ベリムマブ最終投与からの日数
US018-003	高血圧性心疾患	関連なし	29
US052-005	各種物質毒性 [1]	関連なし	10

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

13.4.4. 重篤な有害事象

全期間によくみられた重篤な有害事象の発現割合を表 30 に示す。重篤な有害事象は 112 例（42%）に 286 件発現した。全期間の発現割合が 5%を超える事象はなかった。最もよくみられた重篤な有害事象（5 つ）は非心臓性胸痛（5%）、蜂巣炎（3%）、肺炎（2%）、細菌性肺炎（2%）、発熱（2%）であった。重篤な有害事象のほとんどが、治験責任医師により治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。

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

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

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.82
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 31　重篤な有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　最終データ

SOC	全期間 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
有害事象発現件数	286 (19.5)	63 (24.0)	49 (19.3)	38 (16.4)	31 (14.6)	46 (23.4)	40 (25.3)	15 (14.6)	3 (9.7)
感染症および寄生虫症	59 (4.0)	15 (5.7)	11 (4.3)	7 (3.0)	6 (2.8)	9 (4.6)	8 (5.1)	2 (1.9)	1 (3.2)
胃腸障害	32 (2.2)	8 (3.0)	4 (1.6)	6 (2.6)	4 (1.9)	4 (2.0)	6 (3.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (2.0)	7 (2.7)	6 (2.4)	4 (1.7)	3 (1.4)	5 (2.5)	3 (1.9)	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (1.7)	3 (1.1)	4 (1.6)	1 (0.4)	4 (1.9)	4 (2.0)	6 (3.8)	3 (2.9)	0
神経系障害	21 (1.4)	6 (2.3)	3 (1.2)	4 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.9)	2 (1.9)	1 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	20 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.9)	4 (1.9)	5 (2.5)	4 (2.5)	1 (1.0)	0
血管障害	15 (1.0)	3 (1.1)	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.9)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	14 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (2.2)	3 (1.4)	0	0	2 (1.9)	1 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.2)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.6)	0	0
心臓障害	9 (0.6)	2 (0.8)	3 (1.2)	0	0	3 (1.5)	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	9 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	3 (1.5)	0	2 (1.9)	0
精神障害	8 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	8 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.3)	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	6 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (0.3)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	5 (0.3)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
免疫系障害	2 (0.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	2 (0.1)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0
眼障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.34
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（最終来院日－初回来院日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

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

治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 33 に示す。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（2/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 3～4 年目であった（4/100 人年）。全期間の発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。発現率が高かった SOC（0.1/100 人年以上）は「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0.5/100 人年）、「感染症および寄生虫症」（0.2/100 人年）、「胃腸障害」（0.1/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」（0.1/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（0.1/100 人年）、「血管障害」（0.1/100 人年）であった。

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

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.88
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

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

SOC	全期間 1468 人年 件数（率）	0～1 年目 263 人年 件数（率）	1～2 年目 254 人年 件数（率）	2～3 年目 232 人年 件数（率）	3～4 年目 212 人年 件数（率）	4～5 年目 196 人年 件数（率）	5～6 年目 158 人年 件数（率）	6～7 年目 103 人年 件数（率）	7 年目～ 31 人年 件数（率）
有害事象発現件数	26 (1.8)	3 (1.1)	4 (1.6)	7 (3.0)	8 (3.8)	0	2 (1.3)	2 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (0.5)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	3 (0.2)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (0.1)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.1)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.1)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
血管障害	2 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
心臓障害	1 (<0.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (<0.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
精神障害	1 (<0.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<0.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.40
MedDRA ver.17.1/J.17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：全期間のカテゴリーにはフォローアップ時を含めたが、各年度別のカテゴリーには投与終了後のデータは含めなかった。有害事象は全期間の発現割合の高い順に記載した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（最終来院日－初回来院日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112233 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.4.6. 注目すべき有害事象

13.4.6.1. 悪性新生物

悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は低かった（全期間で 0.7/100 人年）。固形癌と血液癌の全期間の発現率はいずれも 0.3/100 人年であった。悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の年ごとの発現率は 0.4/100 人年（1～2 年目）から 1.9/100 人年（6～7 年目）の範囲内であり、0～1 年目、4～5 年目、5～6 年目は 0/100 人年であった。悪性新生物の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.4.6.2. 注入後全身性反応

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

広域検索で重篤な注入後全身性反応が 1 例に発現した（0.1/100 人年未満）。Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致した事象、治験依頼者の判定により重篤とされた事象はみられなかった。注入後全身性反応の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.4.6.3. 感染症

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

敗血症の発現率も低かった。敗血症は 5 例で発現し、このうち 3 例（全期間の発現率は 0.2/100 人年）は重篤であった。重篤な敗血症の年ごとの発現率は 0.6/100 人年を超えることはなかった。感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。治験薬の投与中止に至ったのは 2～3 年目に発現した敗血症性ショック 1 例（0.4%）のみであった。

---

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

13.4.6.4. うつ病及び自殺／自傷

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

治験依頼者の判定により、3 件（全期間の発現率 0.2/100 人年）が重篤とされた。このうち 1 例（各種物質毒性）は SMQ による検索では特定されなかったが、治験依頼者が自殺既遂と判定したものであり、被験者は死亡した。うつ病及び自殺／自傷の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.4.7. 臨床検査値の評価

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

13.4.8. その他の安全性評価

13.4.8.1. 免疫原性

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合とした。

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

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

13.4.8.2. 血清クレアチニン

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

13.4.8.3. バイタルサイン

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

13.4.8.4. SLICC 障害指数

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

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

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

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.5

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

13.4.9.　妊娠

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

13.5. QOL の結果

13.5.1. SF-36

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

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

13.5.2. FACIT-F

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

13.6. 結論

- SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。
- 本試験は非盲検の継続投与試験であり、対照としてプラセボ群を設定しなかったが、有害事象の発現率は SLE 患者で予想されるものとおおむね一致していた。
- 今回の解析では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。
- 本試験では、被験者の臓器系障害の進行の程度は低く、臓器系障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホートよりも良好な結果が得られた。
- 先行試験で認められた、SF-36 による QOL の改善が長期にわたり維持された。
- ベリムマブの有効性は試験期間中維持された。

13.7. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
社会環境 Social circumstances	11 (4.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0	0	0
閉経 Menopause	8 (3.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
細菌性気管支炎 Bronchitis bacterial	11 (4.1%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.4%)	5 (2.5%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	9 (3.4%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.8%)	3 (2.5%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (3.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	4 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
中耳炎 Otitis media	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
咽頭炎 Pharyngitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	5 (1.9%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	5 (1.9%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性膣症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (4.5%)	7 (2.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0
関節痛 Arthralgia	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
背部痛 Back pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
関節腫脹 Joint swelling	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎 Synovitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	31 (11.6%)	16 (6.0%)	8 (3.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (2.5%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
悪心 Nausea	15 (5.6%)	10 (3.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
下痢 Diarrhoea	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	1 (0.6%)	0	0
嘔吐 Vomiting	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	16 (6.0%)	9 (3.4%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頭痛 Headache	4 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (7.5%)	9 (3.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	0	0	0
発疹 Rash	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
脱毛症 Alopecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	12 (4.5%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷 Contusion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	11 (4.1%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷 Excoriation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	21 (7.8%)	13 (4.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0
疲労 Fatigue	8 (3.0%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
発熱 Pyrexia	3 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
疼痛 Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
悪寒 Chills	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (5.6%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	0	2 (0.9%)	3 (1.5%)	0	0	0
咳嗽 Cough	5 (1.9%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
うつ病 Depression	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留 Fluid retention	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	9 (3.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
体重増加 Weight increased	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
血管障害 Vascular disorders	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
高血圧 Hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
月経過多 Menorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
貧血 Anaemia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛 Ear pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=170)	6～7年目 (N=119)	7年目～ (N=39)
社会環境 Social circumstances	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	有害事象（因果関係を問わない）								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
耳痛 Ear pain	10 (3.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	23 (8.6%)	6 (2.2%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	12 (4.5%)	2 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	2 (1.5%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	23 (8.6%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
胆石症 Cholelithiasis	15 (5.6%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (1.5%)
社会環境 Social circumstances	11 (4.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
閉経 Menopause	8 (3.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

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

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	7 (2.6%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0
気管支炎 Bronchitis	11 (4.1%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	10 (3.7%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹 Herpes zoster	8 (3.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	3 (2.3%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔ヘルペス Oral herpes	8 (3.0%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	4 (1.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	5 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.5%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎 Otitis media	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	5 (1.9%)	3 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
肺炎 Pneumonia	5 (1.9%)	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎 Viral sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	6 (2.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
歯感染 Tooth infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染 Gastrointestinal viral infection	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
迷路炎 Labyrinthitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎 Paronychia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	5 (1.9%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性腟症 Bacterial vaginosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染 Infected bites	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (4.9%)	7 (2.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0
関節痛 Arthralgia	4 (1.5%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
背部痛 Back pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
筋肉痛 Myalgia	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎 Costochondritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症 Osteopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症 Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直 Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群 Temporomandibular joint syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節障害 Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群 Sjogren's syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
滑膜炎 Synovitis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	31 (11.6%)	16 (6.0%)	8 (3.1%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0
悪心 Nausea	15 (5.6%)	10 (3.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.8%)	0
下痢 Diarrhoea	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
嘔吐 Vomiting	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
腹痛 Abdominal pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ Large intestine polyp	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	16 (6.0%)	9 (3.4%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頭痛 Headache	4 (1.5%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
片頭痛 Migraine	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
手根管症候群 Carpal tunnel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘 Amnesia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (7.5%)	9 (3.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)	0	0	0
発疹 Rash	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
脱毛症 Alopecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性エリテマトーデス皮疹 Systemic lupus erythematosus rash	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫 Dermal cyst	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚エリテマトーデス Cutaneous lupus erythematosus	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (6.3%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	0	2 (0.9%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
咳嗽 Cough	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛 Pleuritic pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
喘息 Asthma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜炎 Pleurisy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎 Allergic sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍 Nasal ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感 Throat irritation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血 Upper respiratory tract congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴 Wheezing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	12 (4.5%)	7 (2.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
挫傷 Contusion	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	11 (4.1%)	7 (2.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷 Thermal burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎 Epicondylitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	23 (8.6%)	13 (4.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)	0
疲労 Fatigue	8 (3.0%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	5 (1.9%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
発熱 Pyrexia	4 (1.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
疼痛 Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
小結節 Nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛 Chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒 Chills	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出 Infusion site extravasation	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
倦怠感 Malaise	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
不眠症 Insomnia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
うつ病 Depression	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症 Hypoglycaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
血管障害 Vascular disorders	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
高血圧 Hypertension	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	10 (3.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0
体重増加 Weight increased	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体重減少 Weight decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少 Vitamin D decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	4 (1.5%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
月経過多 Menorrhagia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	0
子宮平滑筋腫 Uterine leiomyoma	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス腎炎 Lupus nephritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
頻尿 Pollakiuria	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	7 (2.6%)	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
貧血 Anaemia	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-2 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112233試験：最終データ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=268)	0～1年目 (N=268)	1～2年目 (N=259)	2～3年目 (N=244)	3～4年目 (N=219)	4～5年目 (N=202)	5～6年目 (N=192)	6～7年目 (N=130)	7年目～ (N=65)
耳痛 Ear pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

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

BEL112234試験（旧番号：HGS1006-C1074）

BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074）

1. 治験の標題

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

2. 報告書番号

2014N205511_01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

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

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

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

6. 開発のフェーズ

第 IIIB 相

7. 目的

- BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）又は BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）を完了した全身性エリテマトーデス（SLE）の被験者に継続して治療を提供する。
- SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性及び忍容性を評価する。

8. 治験方法

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

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

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

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

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

メキシコの治験実施計画書改訂

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

9. 診断及び主要な組入れ基準

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

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

10. 治療及び投与

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

ベリムマブは無菌の単回投与バイアルに充てんされた静脈内投与用の凍結乾燥製剤として提供した。

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

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

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

11. 評価基準

有効性：Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）は蓄積された（不可逆的な）臓器系障害を評価する指標であり、本試験では疾患活動性の指標として用いた。SLICC 障害指数は BEL110752 試験では 52 週時、BEL110751 試験では 76 週時に評価し、その後 BEL112234 試験では 48 週ごと及び試験終了／中止時に評価した。治験実施計画書では SLICC 障害指数を有効性の評価項目としていたが、臓器系障害の指標であるため、安全性の評価項目と考えることもできる。そのため、中間解析では SLICC 障害指数を安全性の項目として評価した。

安全性：安全性の評価項目は有害事象と臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、妊娠検査、IgG、免疫原性）とした。

12. 統計手法

12.1. 目標被験者数の設定根拠

本長期継続投与試験への組入れ被験者数は、先行試験である無作為化、プラセボ対照試験の BEL110751 及び BEL110752 試験を完了した被験者数に左右される。本試験への組入れは

随意的なものであるため、被験者数の算出はしなかった。また、本試験では要約統計量による集計のみを行うため、検出力の算出は必須ではなかった。

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

12.2. 中間解析

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

12.3. 解析対象集団

全被験者集団はいずれかの先行試験に組み入れられたすべての被験者とし、BEL112234 試験に組み入れられたかどうかは問わないものとした。全被験者集団は被験者の組入れ状況の集計に用いた。

全組入れ集団は BEL112234 試験に組み入れられたすべての被験者とし、治験薬の投与を受けたかどうかは問わないものとした。全組入れ集団は被験者の内訳の集計に用いた。

Modified Intention-to-Treat（MITT）集団は BEL112234 試験に組み入れられ、ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者とした。特に明記しない限り、集計は MITT 集団を対象とした。

高疾患活動性集団は抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）が陽性（30 IU/mL 以上）で補体が低値（C3 が 0.9 g/L 未満又は C4 が 0.16 g/L 未満）の被験者とした。有害事象に関しては、MITT 集団の他に高疾患活動性集団を対象とした集計も行った。

12.4. 解析方法

本試験は非盲検の継続投与試験であり、正式な統計学的仮説検定は行わず、すべての解析は探索的に実施した。安全性（SLICC 障害指数を含む）の中間解析では、すべての解析で要約統計量を用いた。

データは、ベリムマブ投与 1 年ごと又は評価時点ごとにまとめた。評価時点ごとの集計（SLICC 障害指数のみ）は来院スケジュールにあわせてまとめ、継続投与試験では 48 週間を 1 年とした。先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は、先行試験の初回投与時を起点とした。先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者は、BEL112234 試験でのベリムマブの初回投与時を起点とした。したがって、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では、本 BEL112234 試験の解析に先行試験のデータが含まれている。

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

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

長期継続投与試験では、すべての被験者はベリムマブを非盲検下で投与された。そのため、すべての被験者を 1 つのベリムマブ投与群として併合した解析を主解析とした。この他に、先行試験における無作為化（ベリムマブ又はプラセボ）に基づいた解析も記述的に行った。

有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.17.0 を用いてコーディングした。すべての有害事象は発現した年ごとに集計し、更に全期間についても集計した。有害事象の概略、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡について要約した。注目すべき有害事象として悪性新生物、注入後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷、死亡について要約した。注目すべき有害事象として集計する MedDRA 基本語（PT）を事前に定義した。

有害事象の発現例数及び割合を集計した。また、器官別大分類（SOC）レベルの集計と注目すべき有害事象の集計では、100 人年当たりの発現件数についても集計した。

有害事象の重症度は Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき、治験責任医師が軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の 4 段階で判定した。

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が Definitely Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）、Probably Not Related（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 5 段階で判定した。このうち、関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

臨床検査値

臨床検査値の集計では、連続データは要約統計量、カテゴリカルデータは頻度と割合を用いて要約した。また、臨床検査値は Adverse Event Severity Grading Table に基づきグレーディングし、集計した。グレードの規定がない検査項目については、基準値よりも低値又は高値への変動について集計した。

---

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

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは免疫原性反応が 2 回以上連続して陽性となったか、又は最終測定日に陽性となった場合とした。一過性の陽性とは、最終測定日以外に 1 回のみ免疫原性反応が陽性となった場合とした。

SLICC 障害指数

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

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

13. 中間解析（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の結果

13.1. 治験対象集団の結果

13.1.1. 被験者の内訳

先行試験（BEL110751、BEL110752 及び BEL112232 試験）からの組入れ状況を表 1 に示す。BEL110752 試験の被験者は本 BEL112234 試験のみに移行することができた。BEL110751 試験では、米国以外の被験者は本試験に、米国の被験者は非盲検の長期継続投与試験である BEL112233 試験に移行することができた。メキシコでは、治験実施計画書改訂により、BEL112232 試験の被験者が本試験に移行してベリムマブの継続投与を受けることができた。合計 1749 例の被験者が 3 つの先行試験で無作為化され、ベリムマブ又はプラセボの投与を受けた。そのうち 42%（738/1749 例）の被験者がベリムマブの非盲検投与を受けるために BEL112234 試験に組み入れられた。

表 1　先行試験からの組入れ状況（全被験者集団）

	先行試験における治療		
	プラセボ群 n (%)	ベリムマブ群 n (%)	合計 n (%)
BEL110751 試験			
無作為化された被験者	277 (100)	549 (100)	826 (100)
完了した被験者	186 (67.1)	390 (71.0)	576 (69.7)
BEL112234 試験に移行した被験者	54 (19.5)	125 (22.8)	179 (21.7)
BEL110752 試験			
無作為化された被験者	288 (100)	579 (100)	867 (100)
完了した被験者	226 (78.5)	481 (83.1)	707 (81.5)
BEL112234 試験に移行した被験者	180 (62.5)	374 (64.6)	554 (63.9)
BEL112232 試験 [1]			
無作為化された被験者	0	56 (100)	56 (100)
完了した被験者	0	50 (89.3)	50 (89.3)
BEL112234 試験に移行した被験者	0	5 (8.9)	5 (8.9)
先行 3 試験の併合（BEL110751/BEL110752/BEL112232）			
無作為化された被験者	565 (100)	1184 (100)	1749 (100)
完了した被験者	412 (72.9)	921 (77.8)	1333 (76.2)
BEL112234 試験に移行した被験者	234 (41.4)	504 (42.6)	738 (42.2)

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

BEL112234 試験の被験者の内訳を表 2 に示す。BEL112234 試験では、組み入れられた 738 例のうち 735 例がベリムマブの投与を 1 回以上受けた。データカットオフ時点で 735 例中 209 例（28%）が試験を完了し、356 例（48%）が中止し、173 例（24%）が継続中であった。最も多い中止理由（上位 3 つ）は被験者の希望（42%）、その他（19%）、有害事象（19%）であった。全般的に、先行試験でベリムマブを投与された被験者、プラセボを投与された被験者で中止理由は同様であった。

表 2　被験者の内訳（全組入れ集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 1.4

1. 全組入れ集団に対する割合。
2. ベリムマブの投与を 1 回以上受けた被験者に対する割合。
3. 試験を中止した被験者に対する割合。
4. 死亡により試験を中止した 3 例では、中止理由は「その他」とされた（被験者 RO007-003、CO008-008、PH005-005）。

13.1.2.　解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者（全組入れ集団）738 例のうち、ベリムマブの投与を受けなかった 3 例を MITT 集団から除いた。従って、MITT 集団は 735 例であった。高疾患活動性集団は 404 例であった。

13.1.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 3 に示す。被験者のほとんどは女性であった（695/735 例、95%）。年齢の平均値（SD）は 37.2 歳（11.17）、範囲は 18～75 歳であった。被験者の 57%はヒスパニック又はラテン系以外の民族であった。人種は黒人ーアフリカ系アメリカ人が 2%、アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアンが 30%、アジア人が 29%、白人が 38%、Mixed race が 1%未満であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 24.6 kg/m^2（4.96）、体重の範囲は 33.8～132 kg であった。

表 3　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）

人口統計学的／ベースライン特性	合計 N=735
性別, n (%)	
女性	695 (94.6)
男性	40 (5.4)
年齢（歳）	
平均値（SD）	37.2 (11.17)
年齢（歳）, n (%)	
45 歳以下	560 (76.2)
45 歳超 65 歳未満	166 (22.6)
65 歳以上 75 歳未満	8 (1.1)
75 歳以上	1 (0.1)
体重（kg）	
平均値（SD）	63.80 (14.155)
中央値（範囲）	61.00 (33.8, 132.0)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	24.64 (4.956)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	315 (42.9)
非ヒスパニック／ラテン民族	420 (57.1)
人種, n (%)	
黒人ーアフリカ系アメリカ人	18 (2.4)
アラスカ人、又は北中南米のアメリカインディアン	223 (30.3)
アジア人	214 (29.1)
白人	278 (37.8)
Mixed race	2 (0.3)

Data Source: BEL112234 CSR Table 1.8, Table 1.16

米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準のうち、ベースラインに少なくとも 50%の被験者で認められた症状は抗核抗体（ANA、97%）、関節炎（87%）、免疫異常（79%）、頬部紅斑（76%）、日光過敏（71%）、抗 dsDNA 抗体（71%）、血算異常（54%）であった。

ベースラインの疾患活動性を表 4 に示す。SLE の罹病期間（SLE の診断から先行試験又は BEL112234 試験でのベリムマブ初回投与まで）の中央値は 4.5 年、範囲は 0～37 年であった。ベースラインの Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアは被験者の多く（61%）が 9 点以下であり、平均値（SD）は 8.3 点（4.29）であった。ベースラインの医師による全般的評価（PGA）は比較的低く、平均値（SD）は 1.2 点（0.60）であり、疾患活動性は全体的に軽度であった。被験者の多く（68%）の PGA スコアが 1 点超～2.5 点であった。ベースラインに British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）による評価でカテゴリーB の臓器系が 1 つ以上みられた被験者は 72%であった。ベースライン時点で SLE Flare Index（SFI）に基づく SLE flare の経験があった被験者は 107 例（15%）であった。多くの被験者（66%）でベースラインの補体は低値であった（C3 が 0.9 g/L 未満及び／又は C4 が 0.16 g/L 未満）。SLICC 障害指数による臓器系障害は軽度であり、被験者の多く（63%）のスコアが 0 点であった。被験者のほとんど（82%）でベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以下であった。

表 4　ベースラインの疾患活動性（MITT 集団）

	合計 N=735
SLE 罹病期間[1]（年）	
平均値（SD）	6.3 (5.99)
中央値（範囲）	4.5 (0, 37)
BILAG[2], n (%)	
1A 以上及び／又は 2B 以上[3]	324 (44.1)
1A 以上[4]	107 (14.6)
1B 以上[5]	531 (72.2)
0A かつ 0B[6]	171 (23.3)
SELENA SLEDAI スコア（点）	
平均値（SD）	8.3 (4.29)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)	
9 点以下	446 (60.7)
10 点以上	284 (38.6)
不明	5
SFI, n (%)	
1 回以上の SLE flare	107 (14.6)
1 回以上の重度の SLE flare	4 (0.5)
PGA スコア（点）	
平均値（SD）	1.2 (0.60)
PGA スコア, n (%)	
0～1 点	231 (31.4)
1 点超～2.5 点	499 (67.9)
2.5 点超～3 点	5 (0.7)
SLICC 障害指数（点）	
平均値（SD）	0.6 (1.02)
SLICC 障害指数, n (%)	
0 点	461 (62.7)
1 点以上	267 (36.3)
不明	7
補体, n (%)	
C3 低値（0.9 g/L 未満）及び／又は C4 低値（0.16 g/L 未満）	488 (66.4)
上記以外	247 (33.6)
尿蛋白（g/24 hr）	
平均値（SD）	0.5 (0.94)
尿蛋白, n (%)	
0.5 g/24 hr 以下	602 (81.9)
0.5 g/24 hr 超～1 g/24 hr 未満	48 (6.5)
1 g/24 hr～2 g/24 hr 未満	43 (5.9)
2 g/24 hr 以上	42 (5.7)

Data Source: BEL112234 CSR Table 1.19

1. 罹病期間は（ベリムマブ初回投与日－SLE の診断日＋1）/365.25 とした。
2. 被験者は複数の行でカウントされている可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上。
5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上。
6. カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。

SELENA SLEDAI の各項目のうちベースラインに最もよくみられた症状（上位 5 つ）は抗 dsDNA 抗体上昇（71%）、低補体血症（66%）、発疹（54%）、関節炎（48%）、脱毛（39%）であった。BILAG による重症度がベースラインに中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系（上位 3 つ）は皮膚粘膜症状（50%）、筋骨格系（44%）、血液異常（15%）であった。

ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）を表 5 に示す。被験者の 98%がベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA が陽性であった。ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であったのはそれぞれ 49%及び 58%であった。被験者のほとんど（708 例、98%）でベースラインの B-リンパ球刺激因子（BLyS）が検出可能であった。

表 5　ベースラインの疾患特性（自己抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー）（MITT 集団）

	合計 N=735
抗 dsDNA 抗体	
n	735
陽性（30 IU/mL 以上）, n (%)	528 (71.8)
平均値（SD）, IU/mL	109.1 (72.90)
ANA[1]	
n	730
陽性（80 倍以上）, n (%)	683 (93.6)
平均値（SD）, 倍	786.7 (508.72)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA	
n	732
陽性 [2], n (%)	714 (97.5)
aCL 抗体	
n	728
陽性 [3], n (%)	230 (31.6)
IgG	
n	735
平均値（SD）, g/L	16.419 (5.5275)
LLN（6.94 g/L）未満, n (%)	6 (0.8)
ULN（16.18 g/L）超, n (%)	334 (45.4)
IgM	
n	735
平均値（SD）, g/L	1.115 (0.6458)
LLN（0.48 g/L）未満, n (%)	80 (10.9)
ULN（2.71 g/L）超, n (%)	18 (2.4)
IgA	
n	735
平均値（SD）, g/L	3.108 (1.3484)
LLN（0.81 g/L）未満, n (%)	15 (2.0)
ULN（4.63 g/L）超, n (%)	81 (11.0)
C3	
n	735
平均値（SD）, g/L	0.930 (0.2892)
低値（0.9 g/L 未満）, n (%)	359 (48.8)

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 1.28, Table 1.29, Table 1.30
aCL 抗体：抗カルジオリピン抗体、LLN：基準値下限、ULN：基準値上限
1. ANA 力価は個々の被験者の最大値を用いた。
2. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は力価 80 倍以上を陽性とした。
3. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。

13.1.4. 前治療及び併用療法

ベースラインに 10%超の被験者で投与されていた SLE 治療薬の組み合わせはステロイド及び抗マラリア薬（36%）、ステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬（25%）、ステロイド及び免疫抑制剤（17%）、ステロイドのみ（16%）であった。

ベースラインに最も多く投与されていた免疫抑制剤はアザチオプリンであり、最も多く投与されていた抗マラリア薬はヒドロキシクロロキンとクロロキンであった。ほとんどの被験者がステロイドを投与されており、ベースラインの平均投与量（prednisone 換算）は 0 mg/日超 7.5 mg/日以下（31%）又は 7.5 mg/日超 40 mg/日以下（63%）であった。ベースラインに最も多く投与されていたステロイドはプレドニゾロン及び prednisone であった。

ステロイドを投与された被験者の割合を表 6 に示す。全体的に、ステロイドを投与された被験者と、ステロイドの最高投与量が中～高用量（7.5 mg/日超 40 mg/日以下、又は 40 mg/日超）であった被験者の割合は、0～1 年目から 6～7 年目にかけて経時的に低下した。全体的に、低用量のステロイドの投与を受けた被験者の比率が経時的に高くなった。

表 6　ステロイドを投与された被験者の割合（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 1.36

13.2. 有効性の結果

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

13.3. 安全性の結果

13.3.1. 治験薬の曝露

ベリムマブの曝露状況を表 7に示す。曝露期間の平均値（SD）は1590日（728.5）であり、最小値は28日、最大値は2674日であった。投与回数は70～79回の被験者が20%、80～89回の被験者が16%であった。投与回数の平均値（SD）は55回（25.8）であった。

表 7　ベリムマブの曝露状況（MITT集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

曝露状況	合計 N=735
曝露期間（日）[1]	
n	735
平均値（SD）	1590.3 (728.45)
中央値（範囲）	1740.0 (28, 2674)
投与回数（回）	
n	735
平均値（SD）	55.3 (25.78)
中央値（範囲）	60.0 (1, 97)
投与回数, n (%)	
0～9回	28 (3.8)
10～19回	53 (7.2)
20～29回	89 (12.1)
30～39回	70 (9.5)
40～49回	51 (6.9)
50～59回	66 (9.0)
60～69回	79 (10.7)
70～79回	147 (20.0)
80～89回	119 (16.2)
90回以上	33 (4.5)

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.1
1. 曝露期間は（最終投与日＋28日とデータカットオフ日＋1日のうち早い方の日）－初回投与日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

13.3.2. 有害事象

有害事象の概略を表 8 に、有害事象の累積発現率を図 1 に示す。また、全期間で 2%以上に発現した有害事象の発現割合を、治験薬との因果関係がある有害事象と共に付録表 1-1 に示す。

データカットオフ時点で、被験者の 96%に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は被験者の 40%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った被験者は 9%であった。重度の有害事象は 18%、重篤な有害事象は 31%で報告された。本試験での死亡例は 10 例（1.4%）であった。全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現割合は経時的に低下し、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は徐々に安定した。

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

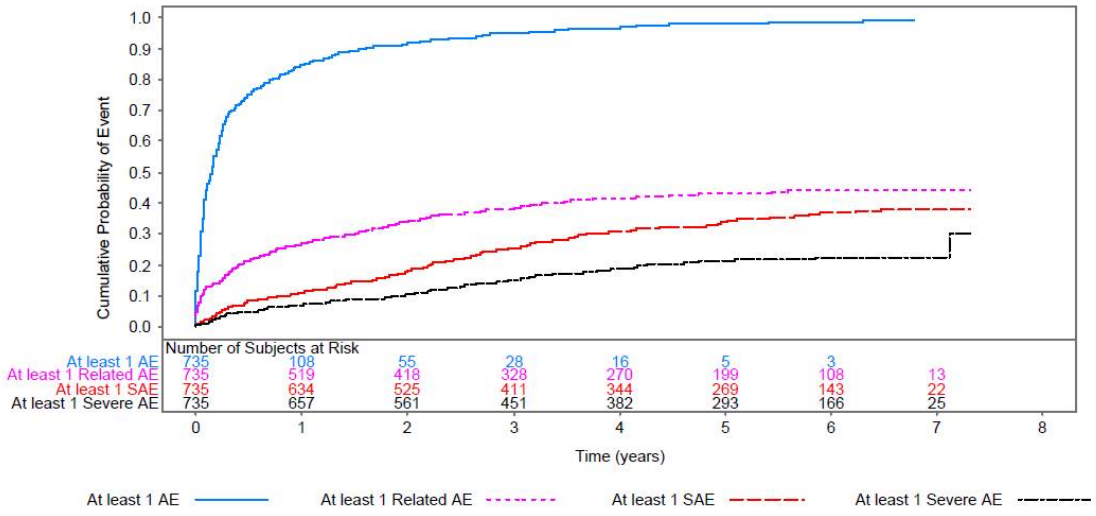


図 1 有害事象の累積発現率（MITT 集団） [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

Data Source: BEL112234 CSR Figure 3.1
注：横軸はベリムマブの初回投与（先行試験又は本試験）からの期間。
注：曲線は上から有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象の累積発現率を示している。

表 8　有害事象の概略（MITT 集団及び高疾患活動性集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.2, Table 3.3

注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

注：被験者は、該当するカテゴリーの各列、各行で 1 回のみカウントした。各列の被験者数に対する割合を示した。

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

2. Grade 3 又は 4 の有害事象（「生命を脅かす」は重度に含めた）。

13.3.2.1. 有害事象

有害事象の SOC ごとの発現割合を表 9 に示す。全期間に最もよくみられた（25%以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（81%）、「筋骨格系および結合組織障害」（50%）、「胃腸障害」（48%）、「皮膚および皮下組織障害」（42%）、「神経系障害」（42%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（29%）、「傷害、中毒および処置合併症」（27%）であった。全体的に、有害事象の SOC ごとの発現割合は経時的に低下したが、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は一定であった。有害事象の SOC ごとの経時的な発現割合に、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。

全期間によくみられた有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 10 に示す。全期間に最もよくみられた（15/100 人年以上）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（102/100 人年）、「胃腸障害」（33/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（33/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（23/100 人年）、「神経系障害」（23/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（15/100 人年）であった。いずれの SOC でも、発現率は 0〜1 年目が最も高かった。全体的に、有害事象の SOC 別の発現率は一定であったか、もしくは経時的に低下した。

全期間によくみられた有害事象の発現割合を表 11 に示す。全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は頭痛（28%）、鼻咽頭炎（21%）、下痢（19%）、関節炎（18%）及びインフルエンザ（17%）であった。よくみられた有害事象のほとんどで、発現割合は経時的に低下したか、もしくは一定であったが、細菌性尿路感染とウイルス性上気道感染は例外であった。細菌性尿路感染とウイルス性上気道感染の発現割合はいずれも 2〜3 年目までは上昇し、その後は一定であったか、又は低下した。

表 9　有害事象の SOC ごとの発現割合（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.5
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は SOC ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 10　有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（全期間で 5/100 人年以上に発現）（MITT 集団）

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

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.16
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112234 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

表 11　よくみられた有害事象の発現割合（全期間で 10%以上に発現）（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.50
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

13.3.2.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

全期間によくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合を表 12 に示す。治験責任医師により治験薬（ベリムマブ）との因果関係があると判定された有害事象の全期間の発現割合は 40%であった。治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は経時的に低下し続け、0～1 年目では 26%であったが 6～7 年目では 3%であった。治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 2%以下であった。全期間の発現割合が 2%を超えた事象は頭痛（4.4%）、インフルエンザ（3.7%）、鼻咽頭炎（3.5%）、帯状疱疹（3.4%）、低血圧（2.9%）、尿路感染（2.6%）、口腔ヘルペス（2.4%）、下痢（2.2%）及び悪心（2.2%）であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 13 に示す。治験薬との因果関係がある有害事象の全期間の発現率は 38/100 人年であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は経時的に低下し、0～1 年目では 76/100 人年であったが 6～7 年目では 8/100 人年であった。全期間の発現率が 15/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった（19/100 人年）。全体的に、治験薬との因果関係がある有害事象の SOC 別の発現率は一定であったか、もしくは経時的に低下した。

表 12　よくみられた治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合（全期間で 2%以上に発現）（MITT 集団）

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

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.32
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 13　治験薬との因果関係がある有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.23
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112234 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.2.2.3. 重度の有害事象

全期間によくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合を表 14 に示す。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は低かった。重度の有害事象の発現割合は全期間で 18%であった。重度の有害事象の発現割合は経時的にわずかに低下し、0～1 年目に 7%であったが 6～7 年目には 2%であった。最もよくみられた重度の有害事象は血小板減少症とループス腎炎であり、いずれも全期間に 1%の被験者で発現した。

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

表 14　よくみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合（全期間で 0.5%以上に発現）（MITT 集団）

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

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.56
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

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

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.22
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：「生命を脅かす」は重度に含めた。
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112234 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.3. 死亡

死亡の一覧を表 16 に示す。データカットオフ時点で 10 例の死亡が報告された。1 例（心原性ショック）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定され、他の死亡はすべて治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。死亡例のうち 8 例は治験薬投与の最初の 5 年間（0～1 年目から 4～5 年目）の死亡であり、2 例は追跡調査期間の死亡であった。

治験実施計画書では、ベリムマブの最終投与から 8 週間超経過後に発現した有害事象は報告する義務はなく、重篤な有害事象の場合は治験責任医師が治験薬と関連あると判定したもののみ報告する規定であった。しかし、ベリムマブの最終投与から 8 週間超経過後に発現した 3 例の死亡が追加報告され、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定されていた。これら 3 例の死亡は臨床データベースには含まれていないが安全性データベースには含まれている。そのため、本中間報告でも記載する。

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

被験者番号	死亡に至った有害事象（PT）	治験薬との因果関係	ベリムマブ最終投与からの日数
AR009-007	虚血性脳卒中	関連なし	71
AR010-005	心停止	関連なし	55
BR002-002	細菌性肺炎	多分関連なし	4
CO007-025	急性膵炎	多分関連なし	29
CO008-008	心原性ショック	関連あるかもしれない	8
PE005-007	敗血症	関連なし	110
PH001-004	肺炎	多分関連なし	29
PH004-002	敗血症性ショック	関連なし	48
RO007-003	血栓性血小板減少性紫斑病	多分関連なし	22
TW011-017	肺出血	関連なし	13
CO002-009[1]	頭蓋内出血	関連なし	8 週間超
PE004-002[1]	敗血症	関連なし[2]	8 週間超
PH005-005[1]	急性呼吸不全	関連なし	8 週間超

Data Source: BEL112234 CSR Listing 22, GSK Safety Database
MedDRA ver.17.0/J 17.0
1. 安全性データベースのデータ。有害事象名は医師記載用語。
2. 治験依頼者の見解では、「関連あるかもしれない」であった。

13.3.4. 重篤な有害事象

全期間によくみられた重篤な有害事象の発現割合を表 17 に示す。重篤な有害事象は 225 例（31%）に 496 件発現した。全期間の発現割合が 2%を超える事象はなかった。全体的に、細菌性肺炎、ループス腎炎、蜂巣炎が最もよくみられた重篤な有害事象であり、それぞれ 1.9%、1.6%、1.5%に発現した。

重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 18 に示す。重篤な有害事象の全期間の発現率は 15/100 人年であった。重篤な有害事象の年ごとの発現率は 0〜1 年目では 16/100 人年であったが、6〜7 年目には 5/100 人年に低下した。しかし、1〜2 年目（16/100 人年）から 2〜3 年目（21/100 人年）にかけては上昇した。この上昇はおもに SOC「血液およびリンパ系障害」、「腎および尿路障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象の増加によるものであった。全期間の発現率が 5/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」のみであり、1/100 人年以上であった SOC は「血液およびリンパ系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」であった。ほとんどの SOC における重篤な有害事象の発現率は長期間にわたりおおむね一定であり、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 17　よくみられた重篤な有害事象の発現割合（全期間で 1%以上に発現）（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

PT	全期間 N=735 件数, n (%)	0～1 年目 N=735 件数, n (%)	1～2 年目 N=701 件数, n (%)	2～3 年目 N=619 件数, n (%)	3～4 年目 N=514 件数, n (%)	4～5 年目 N=442 件数, n (%)	5～6 年目 N=343 件数, n (%)	6～7 年目 N=200 件数, n (%)	7 年目～ N=28 件数, n (%)
有害事象発現件数及び例数	496, 225 (30.6)	115, 78 (10.6)	104, 58 (8.3)	118, 66 (10.7)	75, 44 (8.6)	41, 27 (6.1)	19, 16 (4.7)	6, 5 (2.5)	0, 0
細菌性肺炎	15, 14 (1.9)	2, 2 (0.3)	3, 3 (0.4)	5, 5 (0.8)	4, 4 (0.8)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
ループス腎炎	14, 12 (1.6)	2, 2 (0.3)	1, 1 (0.1)	6, 5 (0.8)	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.2)	2, 2 (0.6)	0, 0	0, 0
蜂巣炎	13, 11 (1.5)	6, 6 (0.8)	1, 1 (0.1)	3, 3 (0.5)	1, 1 (0.2)	0, 0	1, 1 (0.3)	1, 1 (0.5)	0, 0
発熱	10, 9 (1.2)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.3)	3, 3 (0.5)	1, 1 (0.2)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
尿路感染	9, 9 (1.2)	5, 5 (0.7)	1, 1 (0.1)	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0
細菌性尿路感染	11, 9 (1.2)	0, 0	4, 3 (0.4)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.4)	2, 2 (0.5)	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
白血球減少症	9, 8 (1.1)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.3)	4, 4 (0.6)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
貧血	7, 7 (1.0)	2, 2 (0.3)	2, 2 (0.3)	0, 0	1, 1 (0.2)	0, 0	1, 1 (0.3)	0, 0	0, 0
肺炎	7, 7 (1.0)	3, 3 (0.4)	1, 1 (0.1)	2, 2 (0.3)	1, 1 (0.2)	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.53
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：被験者は PT ごとに各列で 1 回のみカウントした。

表 18　重篤な有害事象の SOC ごとの 100 人年当たりの発現率（MITT 集団）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.19
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112234 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。

13.3.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間によくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 19 に示す。データカットオフ時点で 68 例（9%）の被験者が有害事象のために治験薬投与又は試験を中止した。有害事象により中止した被験者のほとんどは最初の 3 年間（0～1 年目、1～2 年目、2～3 年目）に中止し、6～7 年目に中止した被験者はいなかった。中止に至った有害事象のほとんどは 1 例のみに発現したが、ループス腎炎は 4 例（0.5%）、薬疹、呼吸困難、細菌性肺炎、肺結核、全身性エリテマトーデス皮疹、蕁麻疹はそれぞれ 2 例（0.3%）に発現した。肺結核により中止した 2 例は台湾とフィリピンの被験者であり、いずれも結核高まん延国の被験者であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年当たりの発現率を SOC ごとに表 20 に示す。中止に至った有害事象の全期間の発現率は低く（2/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 2～3 年目であった（4/100 人年）。全期間の発現率が 0.5/100 人年を超えた SOC はなかった。全期間の発現率が高かった SOC（0.2/100 人年以上）は「感染症および寄生虫症」（0.5/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」（0.3/100 人年）、「腎および尿路障害」（0.2/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0.2/100 人年）、「神経系障害」（0.2/100 人年）であった。

表 19　よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（全期間で 2 例以上に発現）（MITT 集団）

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

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

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

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

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 3.24
MedDRA ver.17.0/J 17.0
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。
注：100 人年当たりの発現件数を示した。人年は被験者ごとに各年の年数［（終了日－開始日+1）/365］を算出し、全被験者で合計した。被験者が先行試験の最終来院日に BEL112234 試験を開始できなかった場合、試験間の期間は除外した。
1. この集計には中止していない 2 例の被験者が誤って含まれている（被験者 CO001-017：トランスアミナーゼ上昇、被験者 CO007-004：細菌性尿路感染）。両被験者ともにベリムマブの投与は中止せずに中断したものであり、試験継続中である。これらは症例報告書に誤って記録されたものであり、データカットオフ前には修正されなかった。

13.3.6. 注目すべき有害事象

13.3.6.1. 悪性新生物

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

13.3.6.2. 注入後全身性反応

CMQ[2]「アナフィラキシー反応」の広域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は23/100人年であった。年ごとの発現率は0～1年目に40/100人年、6～7年目に4.5/100人年であり、経時的に低下した。狭域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は低かった（0.9/100人年）。年ごとの発現率も同様であり、最も高かったのは0～1年目（2.0/100人年）であった。

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

13.3.6.3. 感染症

重篤な感染症の年ごとの発現率は低く、0～1年目には1.5/100人年であったが、5～6年目には0.4/100人年に低下した。日和見感染の全期間の発現率は低く（0.4/100人年）、年ごとの発現率も0（2～3年目）から0.9/100人年（6～7年目）と低かった。敗血症の発現率も同様に低かった。全期間に合計16件の敗血症が報告され、このうち15件（0.5/100人年）は重篤であった。重篤な敗血症の年ごとの発現率は0～1年目に1/100人年であり、その後も0.5/100人年を超えることはなかった。感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

---

[2] MedDRA標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

13.3.6.4. うつ病及び自殺／自傷

重篤なうつ病の全期間の発現率は低く（0.2/100 人年）、年ごとの発現率が最も高かったのは 5～6 年目であった（0.7/100 人年）。全期間に合計 2 件（0.1/100 人年未満）の自殺／自傷が報告され、いずれも重篤と判断された。このうち 1 件（自殺企図）は 2～3 年目に（0.2/100 人年）、もう 1 件（自殺念慮）は 3～4 年目に（0.2/100 人年）報告された。いずれの被験者も死亡には至らなかった。うつ病／自殺／自傷の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.7. 臨床検査値の評価

Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が全期間に 10%以上であった血液学的パラメータはリンパ球減少のみであり、120 例（24%）が Grade 3 であった。Grade 4 のリンパ球減少は全期間に 11 例（2%）で認められた。これは対象集団の背景（SLE の疾患活動性、免疫抑制剤の使用、ステロイドの使用）と一致していた。この他の血液学的パラメータで Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合は低く、いずれの年でも 5%を超えなかった。血液生化学検査で Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合はいずれのパラメータ（肝機能、電解質、その他の血液生化学検査）でも全期間に 3%を超えなかった。Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者が最も多かった尿検査パラメータは尿蛋白／クレアチニン比（増加）であった（全期間に Grade 3：7%、Grade 4：4%）。Grade 3 又は 4 の IgG（減少）が認められた被験者は全期間で 6 例（0.8%）であり、年ごとの集計では 1 例以下であった。全体的に、Grade 3 又は 4 の臨床検査値に関して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

13.3.8. その他の安全性評価

13.3.8.1. 免疫原性

免疫原性の結果は陰性、持続性の陽性、一過性の陽性のいずれかに分類した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性反応が得られた場合とした。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合とした。

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

13.3.8.2. SLICC 障害指数

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

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

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

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

Data Source: BEL112234 CSR Table 2.1

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

13.3.9. 妊娠

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

13.4. 結論

- SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。
- 今回の解析では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。
- 本試験では、被験者の臓器系障害の進行は軽度であり、臓器系障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホートよりも良好な結果が得られた。

13.5. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	有害事象（因果関係を問わない）								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
頭痛 Headache	203 (27.6%)	133 (18.1%)	56 (8.0%)	40 (6.5%)	28 (5.4%)	17 (3.8%)	12 (3.5%)	7 (3.5%)	1 (3.6%)
浮動性めまい Dizziness	61 (8.3%)	31 (4.2%)	14 (2.0%)	13 (2.1%)	10 (1.9%)	5 (1.1%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
錯感覚 Paraesthesia	34 (4.6%)	13 (1.8%)	10 (1.4%)	7 (1.1%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
片頭痛 Migraine	23 (3.1%)	13 (1.8%)	7 (1.0%)	7 (1.1%)	3 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	243 (33.1%)	120 (16.3%)	73 (10.4%)	81 (13.1%)	55 (10.7%)	25 (5.7%)	14 (4.1%)	4 (2.0%)	0
咳嗽 Cough	120 (16.3%)	49 (6.7%)	34 (4.9%)	36 (5.8%)	19 (3.7%)	12 (2.7%)	4 (1.2%)	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	35 (4.8%)	15 (2.0%)	4 (0.6%)	7 (1.1%)	10 (1.9%)	3 (0.7%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	31 (4.2%)	16 (2.2%)	7 (1.0%)	1 (0.2%)	5 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0
呼吸困難 Dyspnoea	28 (3.8%)	11 (1.5%)	7 (1.0%)	3 (0.5%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
鼻漏 Rhinorrhoea	21 (2.9%)	9 (1.2%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	5 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	214 (29.1%)	135 (18.4%)	51 (7.3%)	43 (6.9%)	30 (5.8%)	15 (3.4%)	10 (2.9%)	4 (2.0%)	0
発熱 Pyrexia	77 (10.5%)	34 (4.6%)	19 (2.7%)	13 (2.1%)	9 (1.8%)	8 (1.8%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
口腔ヘルペス Oral herpes	18 (2.4%)	7 (1.0%)	9 (1.3%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	0	2 (0.6%)	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	12 (1.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (1.0%)	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎 Pharyngitis bacterial	6 (0.8%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.6%)	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	11 (1.5%)	10 (1.4%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)	0
細菌性膀胱炎 Cystitis bacterial	6 (0.8%)	0	3 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	9 (1.2%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱炎 Cystitis	6 (0.8%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	11 (1.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.8%)	4 (0.8%)	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	6 (0.8%)	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	7 (1.0%)	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
細菌性副鼻腔炎 Sinusitis bacterial	5 (0.7%)	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
せつ Furuncle	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
ウイルス性咽頭炎 Viral pharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
外陰腟真菌感染 Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎 Conjunctivitis bacterial	5 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	5 (0.7%)	5 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (2.4%)	13 (1.8%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0	0	0	0
関節痛 Arthralgia	6 (0.8%)	5 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
背部痛 Back pain	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	5 (0.7%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	0	0	0	0
関節炎 Arthritis	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
ＳＬＥ関節炎 SLE arthritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛 Fibromyalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	46 (6.3%)	31 (4.2%)	9 (1.3%)	8 (1.3%)	5 (1.0%)	4 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
下痢 Diarrhoea	16 (2.2%)	11 (1.5%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.6%)	0	0	0	0
悪心 Nausea	16 (2.2%)	10 (1.4%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
胃炎 Gastritis	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
腹痛 Abdominal pain	5 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐 Vomiting	10 (1.4%)	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘 Constipation	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
頭痛 Headache	32 (4.4%)	29 (3.9%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	0	0	0
浮動性めまい Dizziness	10 (1.4%)	7 (1.0%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (3.4%)	9 (1.2%)	7 (1.0%)	10 (1.6%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
咳嗽 Cough	9 (1.2%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	4 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	25 (3.4%)	18 (2.4%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
発熱 Pyrexia	7 (1.0%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
疲労 Fatigue	5 (0.7%)	4 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	5 (0.7%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
局所腫脹 Local swelling	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	10 (1.4%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
挫傷 Contusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷 Wound	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	36 (4.9%)	22 (3.0%)	16 (2.3%)	7 (1.1%)	3 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0
高血圧 Hypertension	8 (1.1%)	6 (0.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
低血圧 Hypotension	21 (2.9%)	15 (2.0%)	10 (1.4%)	5 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0	0	0
レイノー現象 Raynaud's phenomenon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎 Vasculitis	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	18 (2.4%)	10 (1.4%)	6 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0	0
貧血 Anaemia	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	10 (1.4%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
好中球減少症 Neutropenia	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害 Eye disorders	7 (1.0%)	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1 (0.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

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

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

付録表1-1 全期間で2%以上に発現した有害事象（BEL112234試験：[redacted]データカットオフ）

	治験薬との因果関係がある有害事象								
System Organ Class Preferred Term	全期間 (N=735)	0～1年目 (N=735)	1～2年目 (N=701)	2～3年目 (N=619)	3～4年目 (N=514)	4～5年目 (N=442)	5～6年目 (N=343)	6～7年目 (N=200)	7年目～ (N=28)
心臓障害 Cardiac disorders	6 (0.8%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	7 (1.0%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境 Social circumstances	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経 Menopause	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

BEL115470試験（旧番号：HGS1006-C1117）

BEL115470 試験（旧番号：HGS1006-C1117）

1. 治験の標題

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

2. 報告書番号

2015N230795_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験（米国の 13 施設）

4. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

2012 年 5 月 31 日～2015 年 11 月 12 日

6. 開発のフェーズ

第 IV 相

7. 目的

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

8. 治験方法

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

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

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

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

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

9. 診断及び主要な組入れ基準

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

主な除外基準は以下の通りであった。

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

10. 治療及び投与

ベリムマブは 20 mL バイアルに封入された無菌の凍結乾燥製剤であった。

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

ベリムマブ：

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

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

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

ワクチン：

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

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

11. 評価基準

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

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

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

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

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

12. 統計手法

目標被験者数の設定根拠

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

統計手法

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

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

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

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

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

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

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

13.2. 解析対象集団

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

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

---

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

13.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

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

表 1　人口統計学的特性（ITT 集団）

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

Data Source: BEL115470 CSR Table 1.6, Table 1.9

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

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

Data Source: BEL115470 CSR Table 1.10

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

14. ワクチン反応の結果

14.1. 主要評価項目

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

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

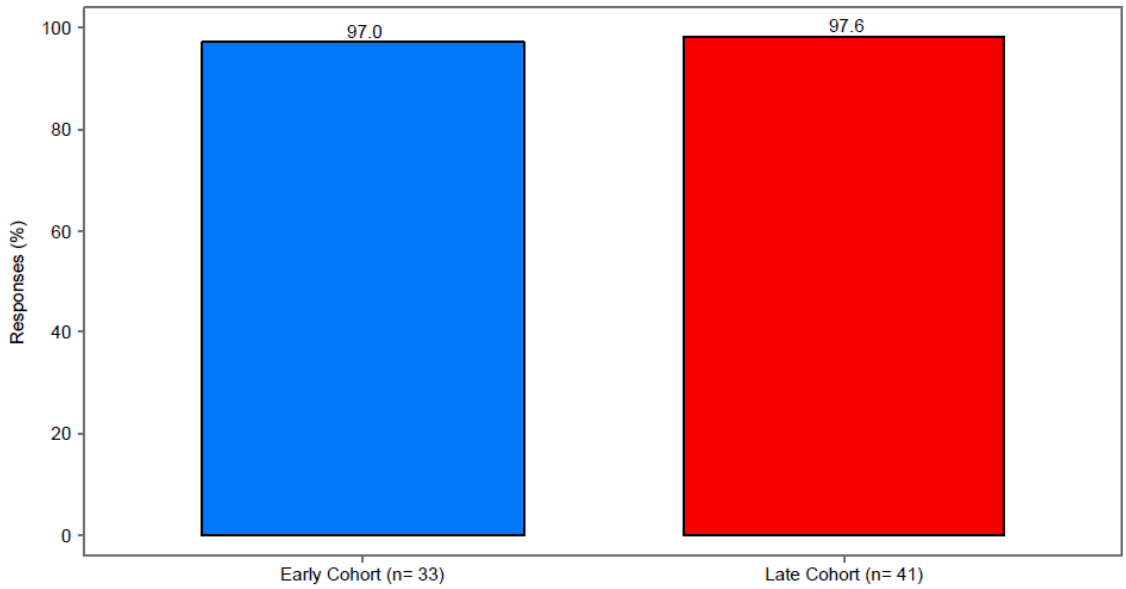


図 1　肺炎球菌の 1 つ以上の血清型で抗体反応が陽性であった被験者の割合（As-treated 集団）

Data Source: BEL115470 CSR Figure 2.1

14.2. その他の評価項目

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

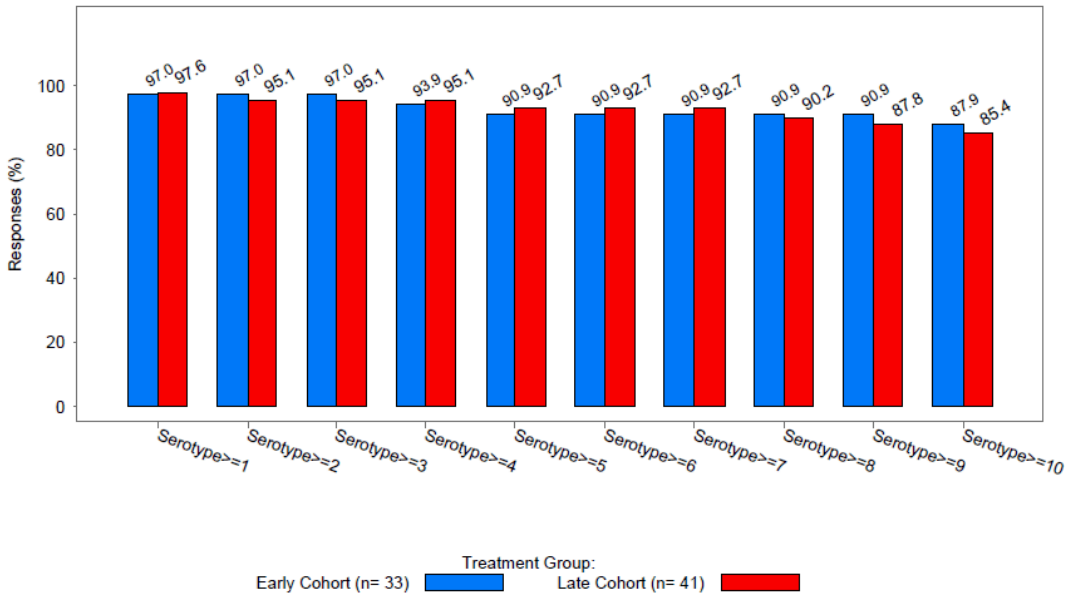


図 2　　肺炎球菌の抗体反応が陽性であった被験者の割合：
陽性反応が見られた血清型の数別（As-treated 集団）

Data Source: BEL115470 CSR Figure 2.3

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

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

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

Data Source: BEL115470 CSR Table 2.1

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

15. 安全性の結果

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

有害事象

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

表 4　有害事象の概略（ITT 集団）

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

Data Source: BEL115470 CSR Table 3.2

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

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

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

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

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

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

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

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

重篤な有害事象

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

表 6　　重篤な有害事象（ITT 集団）

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

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

治験薬の投与中止に至った有害事象

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

注目すべき有害事象

悪性新生物は報告されなかった。

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

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

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

免疫原性

抗ベリムマブ免疫反応で、一過性又は持続性の陽性となった被験者はなかった。

妊娠

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

16. 薬物動態の結果

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

17. 結論

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

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

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月