KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ACQ	Asthma Control Questionnaire（喘息コントロール質問票）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CRP	C-reactive protein（C 反応性蛋白）
DMARD	Disease Modulating Anti-Rheumatic Drug（疾患修飾性抗リウマチ薬）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
ICS	Inhaled corticosteroid(s)（副腎皮質ステロイド吸入剤）
IL	Interleukin（インターロイキン）
IV	Intravenous（静脈内）
LABA	Long-acting β_2 agonist（長時間作用型 β_2 刺激薬）
MTX	Methotrexate（メトトレキサート）
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug（非ステロイド性消炎鎮痛剤）
RA	Rheumatoid Arthritis（関節リウマチ）
PEFR	Peak expiratory flow rate（最大呼気流量）
PFS	Prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
RO	Receptor occupancy percent（IL-17 受容体占有率）
SABA	Short-acting β_2 agonist（短時間作用型 β_2 刺激薬）
SC	Subcutaneous（皮下）
TNF	Tumor Necrosis Factor （腫瘍壊死因子）

用語の定義

用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR 20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
AMQ	Amgen Medical Query
ANCOVA	共分散分析
AUC	血清中濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	次回投与までの血清中濃度―時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
BSA	体表面積に占める病変部位の割合（%）
CASPAR	関節症性乾癬の分類基準（Classification Criteria for Psoriatic Arthritis）
CDAI	臨床疾患活動性指数
C_{max}	最高血清中濃度
CS	臨床上問題となる所見
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale）
CTCAE v4.0-JCOG	有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（2011 年 4 月 25 日版）
DAS28	28 関節疾患活動性スコア
DLQI	皮膚科関連 QOL 評価指標（Dermatology life quality index）
EOS	End of study（最終評価時点）
EQ-5D	EuroQol-5D によって開発された QOL 評価指標
ESR	赤血球沈降率（Erythrocyte sedimentation rate）
FAS	最大の解析対象集団

用語	定義
FEV_1	一秒量（forced expiratory volume in 1 second）
FSH	卵胞刺激ホルモン
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HADS	不安と抑うつに関する質問票（Hospital anxiety and depression scale）
HAQ	健康評価質問票（Health assessment questionnaire）
HBc 抗体	B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBs 抗体	B 型肝炎ウイルス表面抗体
HBV-DNA	B 型肝炎ウイルス DNA
HbA1c	Hemoglobin A1c
HCV 抗体	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV 抗原・抗体	ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体
HTLV-1 抗体	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体
IL-17 受容体占有率	KHK4827 が結合している細胞表面上の IL-17R の割合
IL-17R	IL-17 受容体
IL-17RA	IL-17A 受容体
IWRS	インターネットによる web 登録システム（Interactive web response system）
LLT	MedDRA/J における下層語
LOCF	事後検査を除く最終の評価可能な値で補完（Last Observation Carried Forward）
MedDRA/J	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版
NAPSI	爪乾癬重症度指標（Nail psoriasis severity index）
Normal/Not CS	正常又は臨床上問題とはならない所見
NRI	達成しなかった被験者として補完（Non-Responder Imputation）
PASI	乾癬面積及び重篤度指標（Psoriasis area and severity index）
PASI スコア改善率	PASI スコアのベースラインからの改善率
PASI 50/75/90 反応	PASI スコアがベースラインからそれぞれ 50%、75%、90%以上減少すること
PASI 100	PASI スコアがベースラインから 100%減少すること
PDI	乾癬特異的 QOL 評価指標（Psoriasis disability index）
sPGA	医師による静的全体評価（static Physician global assessment） 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤、落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価
PHQ-8	うつ病性障害スクリーニング評価ツール（Patient Health Questionnaire-8 depression scale）
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR 間隔	心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの時間
PRO	患者報告アウトカム（Patient-reported outcome）
PSI	乾癬特有の徴候及び症状に関する評価指標（Psoriasis symptom inventory）
PSSI	頭皮乾癬重症度指標（Psoriasis scalp severity index）
PT	MedDRA/J の基本語
PUVA 療法	Psoralen ultraviolet A（プーバ）療法
QRS 間隔	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTcF、Bazett 法で補正された QTcB）
SF-36	健康関連 QOL 評価指標（MOS 36-Item short-form health survey）
SOC	MedDRA/J の器官別大分類
SSA	乾癬に対する頭皮乾癬の割合（%）（Scalp surface area）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
UVA 療法	Ultraviolet A 療法
UVB 療法	Ultraviolet B 療法

用語	定義
VAS	視覚的評価スケール（Visual Analog Scale）
WBS アッセイ	Whole Blood Stimulation アッセイ 被験者より採取した末梢血を、TNFα 存在下で各種濃度の IL-17A で刺激し、IL-6 mRNA の生成量を測定。
WLQ	労働生産性に関する調査票（Work limitations questionnaire）
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
被験者番号	国内試験では、被験者識別コードのうち治験実施計画書番号を除いた被験者ごとの番号とする。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
略号及び用語の定義一覧 2
目次 5
2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 健康成人を対象とした KHK4827 の生物学的同等性試験（試験番号：20130307）（5.3.1.2-1） 13
2.7.6.2 健康成人を対象としたオートインジェクター使用時の KHK4827 の無作為化非盲検試験（試験番号：20110106）（参考 5.3.3.1-1） 28
2.7.6.3 健康成人を対象とした KHK4827 薬物動態パラメータの個体内変動評価試験（試験番号：20120337）（5.3.3.1-2） 45
2.7.6.4 健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相／臨床薬理試験（試験番号：4827-001）（5.3.3.2-1） 55
2.7.6.5 健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした第 I 相無作為化プラセボ対照二重盲検群逐次増量試験（試験番号：20060279）（5.3.3.2-2） 80
2.7.6.6 中等度～重度の尋常性乾癬患者における KHK4827 とミダゾラムの相互作用及び KHK4827 単回投与時の薬物動態を検討する第 I 相非盲検試験（試験番号：20110184）（5.3.3.4-1） 109
2.7.6.7 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（試験番号：4827-002）（5.3.5.1-1） 128
2.7.6.8 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較反復投与試験（試験番号：20090062）（5.3.5.1-2） 168
2.7.6.9 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした KHK4827 の有効性、安全性及び休薬／再開の影響を評価する第 III 相試験（試験番号：20120102）（5.3.5.1-3） 203
2.7.6.10 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした無作為化プラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較試験（試験番号：20120103）（5.3.5.1-4） 274
2.7.6.11 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした無作為化プラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較試験（試験番号：20120104）（5.3.5.1-5） 384
2.7.6.12 関節症性乾癬患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検比較長期投与試験（試験番号：20101227）（5.3.5.1-6） 487
2.7.6.13 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相長期投与試験（試験番号：4827-003）（5.3.5.2-1） 527
2.7.6.14 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした継続長期投与試験（試験番号：20090403）（5.3.5.2-2） 582
2.7.6.15 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第 III 相長期投与試験（試験番号：4827-004）（5.3.5.2-4） 615
2.7.6.16 乾癬患者を対象とした継続長期投与試験（試験番号：4827-005）（5.3.5.2-5） 656
2.7.6.17 喘息患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検試験（試験番号：20090203）（参考 5.3.5.4-1） 699

2.7.6.18 関節リウマチ患者を対象とした第 I/II 相プラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号：20070264）（参考 5.3.5.4-2） 725
2.7.6.19 メトトレキサートでは効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号：20090061）（参考 5.3.5.4-3） 742
2.7.6.20 関節リウマチ患者を対象とした長期投与試験（試験番号：20090402）（参考 5.3.5.4-4） 769
2.7.6.21 中等度～重度のクローン病患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検試験（試験番号：20090072）（参考 5.3.5.4-5） 789
2.7.6.22 クローン病患者を対象とした第 II 相長期投与試験（試験番号：20100008）（参考 5.3.5.4-6） 818

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、表 2.7.6-1に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20130307 第 I 相 海外	生物学的同等性 安全性	2剤2期クロスオーバー	健康成人	KHK4827：210 mg SC 210 mg PFS 製剤、並びに 70 及び 140 mg PFS 製剤	145 名	2 回	完了 完全な報告書	5.3.1.2-1
20110106 第 I 相 海外	安全性 薬物動態	無作為化 4剤4期クロスオーバー 非盲検	健康成人	ポジティブコントロール（注射剤） ネガティブコントロール（注射剤） KHK4827 140 mg（オートインジェクター（[redacted]kgf spring）） KHK4827 140 mg（オートインジェクター（[redacted]kgf spring））	80 名	4 回	完了 完全な報告書	参考 5.3.3.1-1
20120337 第 I 相 海外	安全性 薬物動態	1 剤 2 期投与	健康成人	KHK4827：140 mg SC	26 名	2 回	完了 完全な報告書	5.3.3.1-2
4827-001 第 I 相 国内	安全性 薬物動態 薬力学	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人 尋常性乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827：70、140、210、420 mg SC、210 mg IV 尋常性乾癬患者 KHK4827：140、350 mg SC	健康成人 プラセボ：10 名 KHK4827：30 名 （各 6 名） 尋常性乾癬患者 KHK4827：13 名 140 mg SC 6 名 350 mg SC 7 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-1
20060279 第 I 相 海外	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	健康成人 局面型皮疹を有する乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827：7、21、70、210、420 mg SC、21、210、700 mg IV 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ KHK4827：140、350 mg SC、700 mg IV	健康成人 プラセボ：14 名 KHK4827：43 名 （3~6 名） 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ：5 名 KHK4827：20 名 140 mg SC 4 名 350 mg SC 8 名 700 mg IV 8 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-2

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20110184 第 I 相 海外	薬物相互作用 薬物動態 安全性	非盲検	局面型皮疹を有する乾癬患者	コホート 1（薬物相互作用） KHK4827：210 mg SC ミダゾラム 2 mg（Day 1、9 に各 1 回） コホート 2（薬物動態） KHK4827：140 mg SC	コホート 1：21 名 コホート 2：10 名	単回 （コホート 1：Day 2、コホート 2：Day 1）	完了 完全な報告書	5.3.3.4-1
4827-002 第 II 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC	プラセボ：38 名 KHK4827：113 名 70 mg Q2W 39 名 140 mg Q2W 37 名 210 mg Q2W 37 名	2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
20090062 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC、280 mg Q4W SC	プラセボ：37 名 KHK4827：158 名 70 mg Q2W 38 名 140 mg Q2W 39 名 210 mg Q2W 40 名 280 mg Q4W 41 名	70、140、210 mg 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 280 mg 4 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 4、8）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-2
20120102 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 休薬／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期、休薬／再投与期、 長期投与期 プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：220 名 KHK4827：441 名 140 mg Q2W 219 名 210 mg Q2W 222 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 休薬／再投与期 2 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 3 月 12 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-3

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20120103 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検 並行群間比較 頻度変更／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：309 名 ウステキヌマブ：300 名 KHK4827：1219 名 140 mg Q2W 607 名 210 mg Q2W 612 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 9 月 22 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-4
20120104 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検 並行群間比較 頻度変更／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：313 名 ウステキヌマブ：313 名 KHK4827：1248 名 140 mg Q2W 626 名 210 mg Q2W 622 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 8 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-5
20101227 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 長期投与	関節症性乾癬患者	評価期 プラセボ KHK4827：140、280 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：280 mg Q2W SC Amendment 以降：210 mg Q2W SC	プラセボ：55 名 KHK4827：112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 長期投与期 2 週に 1 回最大 252 週間 （Week 12～最大 264）	実施中 （2014 年 7 月 18 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-6、 5.3.5.1-7、 5.3.5.1-8

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
4827-003 第 III 相 国内	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	4827-002 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：140、210 mg Q2W SC	145 名 140 mg Q2W 73 名 210 mg Q2W 72 名	2 週に 1 回 52 週間 （Week 1 に追加投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
20090403 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	20090062 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：210 mg Q2W SC Amendment 2 以降 140 mg Q2W SC（体重 100 kg 以下） 210 mg Q2W SC（体重 100 kg 超） Amendment 3 以降 140 mg Q2W SC で効果不十分の場合、210 mg Q2W SC に増量可能	181 名	2 週に 1 回最大 360 週間 （Week 1 に追加投与）	実施中 （2014 年 6 月 16 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-2、 5.3.5.2-3
4827-004 第 III 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 長期投与	膿疱性乾癬患者 乾癬性紅皮症患者	140 mg Q2W SC 210 mg Q2W SC に増量可能	膿疱性乾癬患者 12 名 乾癬性紅皮症患者 18 名	2 週に 1 回 52 週間 （Week 1 に追加投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.2-4
4827-005 第 III 相 国内	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	4827-003 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者、4827-004 試験を完了した膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者	Week 28 まで 140 mg Q4W SC 140、210 mg Q2W SC に増量可能 210 mg Q2W SC （4827-004 試験で 210 mg に増量した被験者） Week 28 以降製造販売承認日まで 140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、 210 mg Q2W SC	局面型皮疹を有する乾癬患者 129 名 膿疱性乾癬患者 10 名 乾癬性紅皮症患者 16 名	2 週又は 4 週に 1 回 28 週間 Week 28 以降 2 週、4 週又は 8 週に 1 回で製造販売承認日まで継続投与	実施中 （2015 年 1 月 28 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-5
20090203 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	喘息患者	プラセボ KHK4827 : 140、210、280 mg Q2W SC	プラセボ：76 名 KHK4827：226 名 140 mg Q2W 74 名 210 mg Q2W 76 名 280 mg Q4W 76 名	2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.4-1
20070264 第 I/II 相 海外	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	関節リウマチ患者	プラセボ KHK4827 : 50、140、210 mg Q2W SC、420、700 mg Q4W IV	プラセボ：10 名 KHK4827：30 名 （各 6 名）	50、140、210 mg 2 週に 1 回 12 週間 420、700 mg Day 1、29	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.4-2

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20090061 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	関節リウマチ患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC	プラセボ：63 名 KHK4827：189 名 （各 63 名）	2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.4-3
20090402 第 II 相 海外	有効性 安全性	非盲検 長期投与	20090061 試験を完了した関節リウマチ患者	KHK4827：210 mg Q2W SC	211 名	2 週に 1 回最大 264 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 概要報告書	参考 5.3.5.4-4
20090072 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	クローン病患者	プラセボ KHK4827：210、350、700 mg Q4W IV	プラセボ：32 名 KHK4827：96 名 210 mg Q4W 31 名 350 mg Q4W 32 名 700 mg Q4W 33 名	4 週間（Day 1、Week 4）	中止 概要報告書	参考 5.3.5.4-5
20100008 第 II 相 海外	安全性 有効性	非盲検 長期投与	20090072 試験を完了したクローン病患者	KHK4827：350 mg Q4W IV	67 名	4 週に 1 回最大 132 週間	中止 概要報告書	参考 5.3.5.4-6

2.7.6.1 健康成人を対象とした KHK4827 の生物学的同等性試験（試験番号：20130307）（5.3.1.2-1）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象とした、KHK4827 140 mg/mL 1.5 mL プレフィルドシリンジを 1 本又は 1 mL 及び 0.5 mL プレフィルドシリンジをそれぞれ 1 本ずつ皮下（SC）投与した際の生物学的同等性試験
実施国（施設数）	米国（4）
治験期間	2014 年 9 月 10 日～2014 年 11 月 16 日
治験の目的	**主要目的** 健康成人を対象として、KHK4827 の 1.5 mL プレフィルドシリンジ（PFS）を 1 本投与（Test treatment）又は 1 mL 及び 0.5 mL PFS をそれぞれ 1 本ずつ投与（Reference treatment）した際の生物学的同等性（AUC_{0-t} 及び C_{max}）を検討する。 **副次目的** • KHK4827 の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max}）を検討する。 • KHK4827 の安全性、忍容性及び免疫原性を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康成人を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検、2 群×2 期クロスオーバー試験とした。 適格性が確認された被験者を、A/B 群（第 I 期：Treatment A（Test treatment）→第 II 期：Treatment B（Reference treatment））又は B/A 群（第 I 期：Treatment B（Reference treatment）→第 II 期：Treatment A（Test treatment））に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。Treatment A（Test treatment）では、140 mg/mL の KHK4827 を 1.5 mL 充填した PFS を 1 本用いて、210 mg を単回 SC 投与した。Treatment B（Reference treatment）では、140 mg/mL の KHK4827 をそれぞれ 1 mL 及び 0.5 mL 充填した PFS を 1 本ずつ用いて、210 mg を SC 投与した。被験者は、それぞれ Day 1 及び Day 29 に KHK4827 を投与された。両群の休薬期間は 28 日間とし、Day 57 まで観察を行い、Day 59 に電話による追跡調査を実施した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：140 名 **設定根拠** KHK4827 の第 I 相臨床試験（20120337 試験）における薬物動態解析の結果、推定個体内変動係数（80%信頼区間（CI））は、AUC_{0-t} で 56.3%（46.4~73.9%）、C_{max} で 46.6%（38.8~60.1%）であった。2 種類の投与法間で AUC_{0-t} 及び AUC_{0-t} の変動係数が同じと仮定すると、両投与法間での幾何平均値の比の 90%CI が 80~125%の範囲となることを 90%の検出力で検出するのに必要な被験者数は 120 名であった。脱落例を含めて、目標被験者数は 140 名とした。 **解析時** 薬物動態解析対象集団：124 名（Treatment A：124 名、Treatment B：124 名） 安全性解析対象集団：145 名（Treatment A/B：73 名、Treatment B/A：72 名）※ ※Treatment A：141 名、Treatment B：131 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 健康成人 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている者 2） 事前検査時に年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男女で、臨床的に疾患等の

項目	内容
	既往又は現病を有していない者 3） 臨床的に問題となる全身性疾患がない者 4） 体重が 50 kg 以上 110 kg 以下の者 5） BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 6） 女性の場合、妊娠の可能性がない者（閉経後の女性（月経のない状態が 12 ヵ月以上であり、卵胞刺激ホルモン値が閉経後の状態と同等である場合）、子宮摘出、卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた者） 7） 身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）等を考慮し、治験責任医師等が本治験の被験者として適格と判断した者 **除外基準** 1） 他の医薬品若しくは医療機器の治験に参加中、又は他の治験が終了してから 30 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）を経ていない者 2） 過去 5 年以内に、メラノーマ以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌又は非浸潤性乳管癌を除く悪性腫瘍に罹患した者 3） 事前検査時に、結核の予防措置がなされずに結核患者への接触歴を有する者、若しくはツベルクリン反応又はクォンティフェロン検査が陽性であった者 4） B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 検査が陽性であった者 5） 治験薬の成分に対する過敏症がある者 6） 過去に KHK4827 の投与を受けた者 7） 治験実施計画書に定める検査にすべて参加することが不可能であるか、参加する意思のない者 8） 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は治験期間中若しくは治験薬投与終了後 8 週までに挙児希望の女性 9） 無作為化前 30 日以内に、細菌、ウイルス、寄生虫又は全身性真菌感染（風邪、ウイルス症候群、インフルエンザ様症状等）の所見がある者 10） 無作為化前 6 ヵ月以内に入院又は抗生物質の静脈内（IV）投与を必要とする感染症に罹患した者 11） クローン病の既往又は診断を有する者 12） Day 1 前 60 日以内に輸血（血液製剤を含む）を行った又は 500 mL 以上の失血があった者 13） 治験薬投与前 14 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に市販薬又は処方せん薬を使用した者。鎮痛用のアセトアミノフェン（1 日あたり最大 2 g）及びホルモン補充療法（例：エストロゲン、甲状腺剤）は許容される 14） 治験薬投与開始前 30 日以内に漢方薬（セント・ジョーンズ・ワート等）、ビタミン剤、栄養補助食品を摂取した者。なお、継続使用の適切性について、治験責任医師及び Amgen 社の社内医学専門家による確認を受け、当該被験者が治験に参加する場合には文書による確認記録を残す 15） Day 1 の 1 ヵ月以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた者、又は治験終了後 2 ヵ月までに受ける予定のある者 16） 事前検査時に好中球数が 2.00×10^3/μL 未満又は白血球数が 3.00×10^3/μL 未満の者 17） 事前検査時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 1.5 倍超である者 18） Day 1 前 6 ヵ月以内に治験用の生物学的製剤（モノクローナル抗体等）を投与された者

項目	内容
	19） 治験責任医師により、被験者の安全に危険をもたらすか、治験の評価、検査又は完了に影響を及ぼすと考えられる、精神疾患又は薬物乱用の既往若しくは合併を有する者 20） 治験期間中、飲酒量を 2 単位／日に制限することに同意しない又は制限できない者。ここでの 1 単位は、レギュラービール 12 オンス、モルト・リカー8~9 オンス、ワイン 5 オンス、アルコール度数が 80 度の蒸留酒 1.5 オンスに相当する 21） 事前検査又はベースライン時に、C-SSRS を用いた評価に基づき、自殺念慮（深刻度 4 又は 5）又は自殺行動の既往又は所見を有する者 22） 事前検査又はベースライン時に、PHQ-8 スコアが 15 点以上の重度のうつ状態である者 23） 治験責任医師又は Amgen 社の社内医学専門家が、被験者の安全に危険をもたらすか、治験の評価、検査又は完了に影響を及ぼすと考える上記以外の臨床的に重大な障害、病態、疾患の既往又は合併を有する者
使用薬剤	KHK4827：1 シリンジ中に 140 mg/mL の KHK4827 を 0.5、1 又は 1.5 mL 含有する注射液剤（PFS）（ロット：[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量** すべての適格被験者に対して Day 1 及び Day 29 に KHK4827 210 mg を SC 投与した。Treatment A（Test treatment）の被験者には、140 mg/mL の KHK4827 を 1.5 mL 充填した PFS を 1 本用いて、210 mg を単回投与した。Treatment B（Reference treatment）の被験者には、140 mg/mL の KHK4827 をそれぞれ 1 mL 及び 0.5 mL 充填した PFS を 1 本ずつ用いて、210 mg を投与した。投与はすべて、資格のある治験スタッフが体の前面の腹部に行った。 **投与期間** 第 I 期、第 II 期ともに 1 日（計 2 日） （A/B 群では第 I 期：Treatment A→第 II 期：Treatment B、B/A 群では第 I 期：Treatment B→第 II 期：Treatment A）
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.1.1-1に示す。
評価項目	**主要評価項目** • KHK4827 の薬物動態パラメータ：AUC_{0-t}、C_{max} **副次評価項目** • KHK4827 の薬物動態パラメータ：$AUC_{0-\infty}$、t_{max} • 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、ECG • 抗 KHK4827 抗体
統計手法	薬物動態、一部の人口統計及び安全性データについて基本統計量を算出した。カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値の基本統計量で要約した。 **薬物動態**： 個々の血清中濃度－時間プロット及び平均濃度－時間プロットを、被験者別に示した。血清中濃度が定量下限未満（LLOQ）の場合は 0 として取り扱った。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。薬物動態パラメータの算出には、実投与量及び検体採取時間を用いた。 薬物動態パラメータのうち、AUC_{0-t}及びC_{max}については、被験者ごとに対数変換後、分散分析を用いて解析した。分散分析では、製剤、投与時期及び投与順序を固定効果、被験者をランダム効果とした。推定される平均値の差及びその両側 90%CI を算出し、これらの推定値（平均値の差、90%CI 上限及び下限値）を用いて幾何平均値の比及び対応する 90%CI を算出した。AUC_{0-t}及びC_{max}の幾何平均値

項目	内容
	の比（Test treatment/Reference treatment）の 90%CI が 0.80~1.25 の範囲にあるとき、両投与群は生物学的に同等であると判定した。また、$AUC_{0-\infty}$及び t_{max} については、それぞれ分散分析及び Wilcoxon の順位和検定を用いて解析した。 **安全性**： すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 17.1 を用いて、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与法別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA の PT、SOC 別に行った。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）、「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を集計した。

表2.7.6.1.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

	事前検査	ベースライン	第 I 期													第 II 期														終了
Study Day	−28 ～ −2	−1	1			2	3	4	5	8	12	15	18	22	26	29			30	31	32	33	36	40	43	46	50	54	57[a]	59
経過時間（h）			Pre	0	4	24	48	72	96	168						Pre	0	4	24	48	72	96	168							
同意取得	○																													
入院																														
既往歴	○																													
体重	○	○																										○		
身長	○																													
身体所見	○	○																										○		
バイタルサイン	○	○														○												○		
12 誘導心電図	○																											○		
結核検査[b]	○																													
C-SSRS、PHQ-8	○	○								○		○		○		○							○		○		○		○	
有害事象																														
併用薬																														
追跡調査（電話）																														○
血液学的検査、血液生化学検査[c]	○	○								○[d]		○[d]			○								○[d]		○[d]				○	
尿検査		○																												
乱用薬物・アルコール検査	○	○														○														
HBs 抗原/HCV 抗体/HIV 検査	○																													
妊娠検査（女性のみ）[e]	○	○														○													○	
FSH 測定（閉経後の女性のみ）	○																													
抗 KHK4827 抗体測定		○														○													○	
治験薬投与				○													○													
血清中 KHK4827 濃度測定			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

a. 治験を中止した場合、血清中 KHK4827 濃度測定用採血を実施し、治験薬最終投与後約 30 日に Day 57 の検査を実施することとした。
b. BCG 接種歴がある場合はクオンティフェロン検査を実施し、ない場合は PPD 検査又はクオンティフェロン検査を実施した。
c. 10 時間以上絶食下で実施した。
d. 血液学的検査のみ実施した（絶食不要）。
e. 事前検査時は血清検査を実施し、他の測定時点では血清又は尿検査のいずれでも可とした。

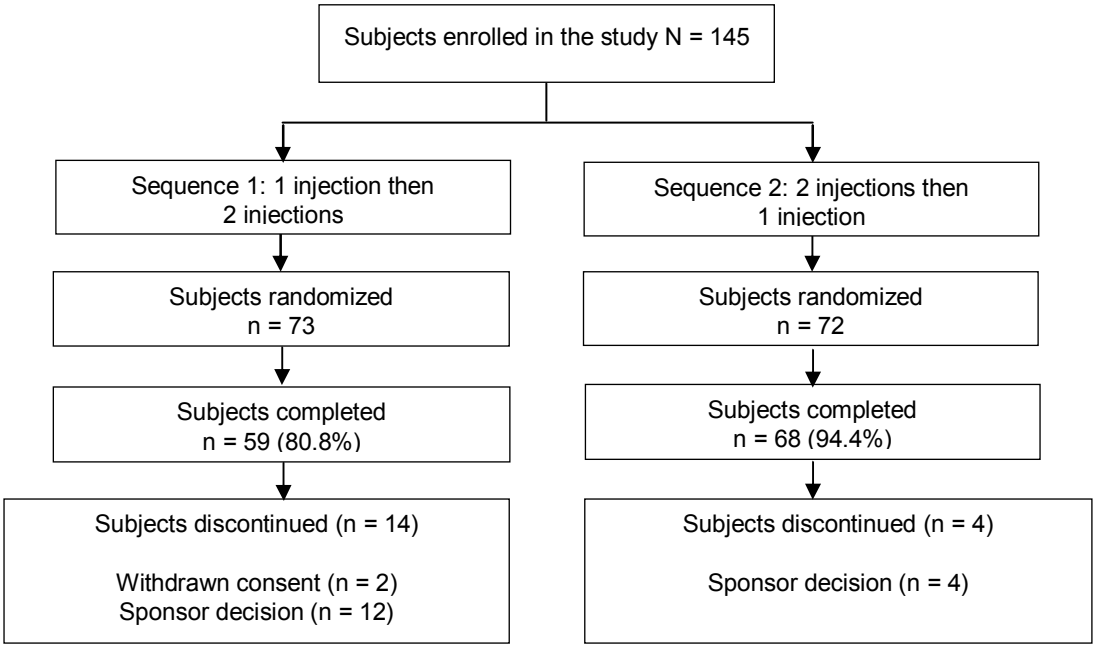
2.7.6.1.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1に示した。

本治験では、145 名の被験者が登録され、73 名が Sequence 1（Treatment A→Treatment B）、72 名が Sequence 2（Treatment B→Treatment A）に割り付けられた。すべての被験者に治験薬が投与され、同意撤回（Sequence 1：2 名）及び治験依頼者の判断（Sequence 1：12 名、Sequence 2：4 名）により治験を中止した被験者を除く 127 名（Sequence 1：59 名、Sequence 2：68 名）が治験を完了した。

図2.7.6.1.2-1 被験者の内訳



Sequence 1: subjects received a single PFS injection then 2 PFS injections (Treatment A→Treatment B)
Sequence 2: subjects received 2 single PFS injections then a single PFS injection (Treatment B→Treatment A)

2）人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬が投与された 145 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.1.2-1に示した。

145 名中 91 名（62.8%）が男性で、54 名（37.2%）が女性であった。人種別では、白人が最も多く 116 名（80.0%）であった。年齢は 40.8±10.7 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、BMI は 26.4±2.7 kg/m^2、体重は 77.3±11.5 kg であった。

表2.7.6.1.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値

	Sequence 1 (A/B) (N = 73)	Sequence 2 (B/A) (N = 72)	Total (N = 145)
Sex：n（%）			
Male	43 (58.9)	48 (66.7)	91 (62.8)
Female	30 (41.1)	24 (33.3)	54 (37.2)
Ethnicity：n（%）			
Hispanic/Latino	34 (46.6)	35 (48.6)	69 (47.6)
Not Hispanic/Latino	39 (53.4)	37 (51.4)	76 (52.4)
Race：n（%）			
American Indian or Alaska Native	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.1)
Asian	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Black (or African American)	10 (13.7)	13 (18.1)	23 (15.9)
Multiple	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Black or African American-White	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
White	59 (80.8)	57 (79.2)	116 (80.0)
Age（years）			
n	73	72	145
Mean	40.6	41.1	40.8
SD	10.7	10.8	10.7
Median	42.0	44.0	43.0
Q1, Q3	30.0, 50.0	31.0, 50.5	31.0, 50.0
Min, Max	18, 55	19, 55	18, 55
Height（cm）			
n	73	72	145
Mean	170.58	171.32	170.95
SD	10.23	10.06	10.12
Median	171.30	172.50	171.40
Q1, Q3	163.00, 178.20	162.25, 180.10	163.00, 178.40
Min, Max	150.5, 192.2	149.0, 191.1	149.0, 192.2
Weight（kg）			
n	73	72	145
Mean	76.63	78.04	77.33
SD	11.53	11.42	11.46
Median	75.80	77.00	76.80
Q1, Q3	69.00, 83.90	70.55, 86.90	69.50, 85.20
Min, Max	52.6, 106.5	52.3, 98.9	52.3, 106.5
BMI（kg/m^2）			
n	73	72	145
Mean	26.27	26.52	26.39
SD	2.80	2.69	2.74
Median	26.32	27.01	26.87
Q1, Q3	24.37, 28.89	24.70, 28.94	24.50, 28.91
Min, Max	18.4, 29.9	20.3, 29.9	18.4, 29.9

N=Number of subjects; Q1=first quartile; Q3=third quartile

2.7.6.1.3 試験結果

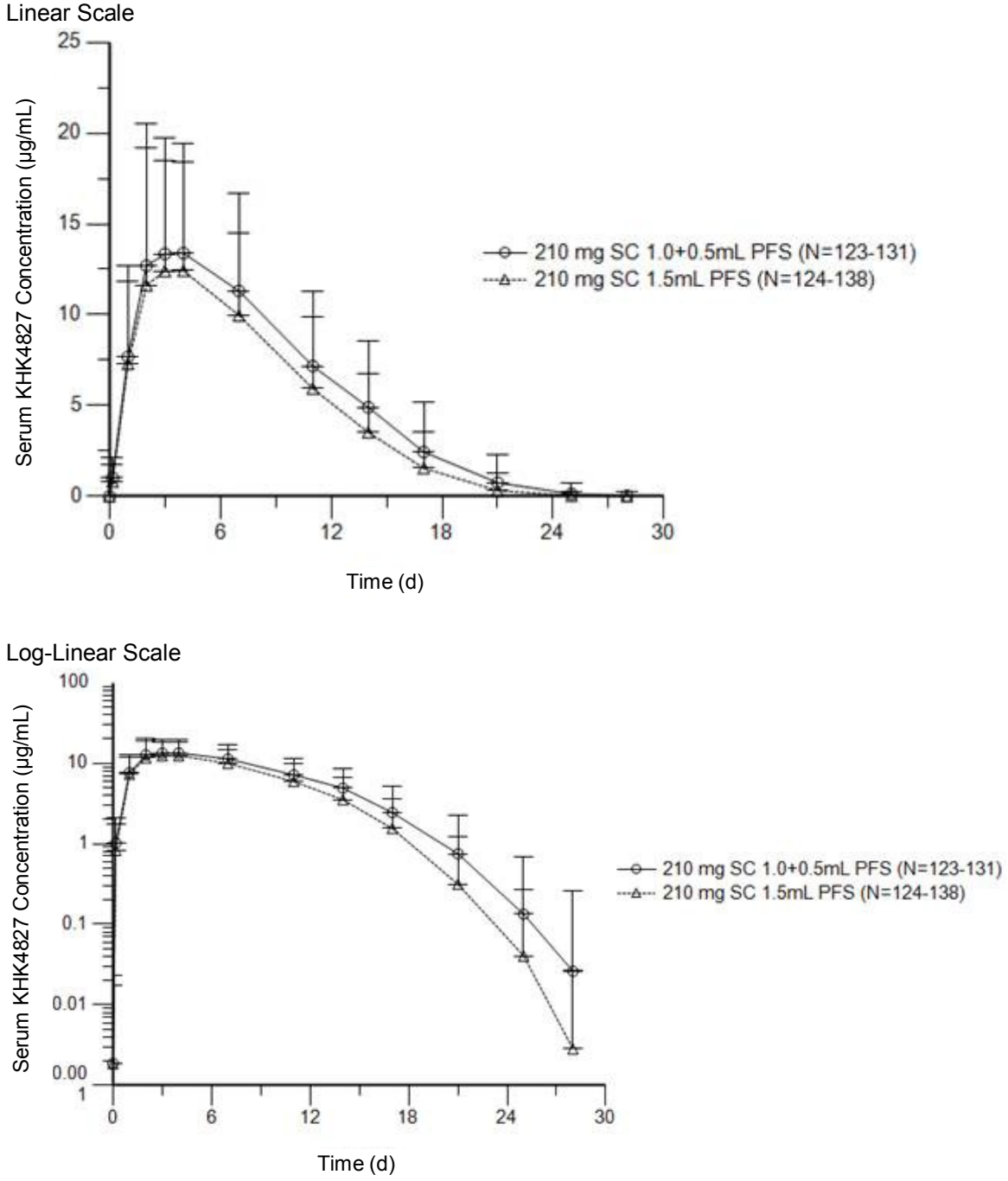
2.7.6.1.3.1 薬物動態

健康成人に KHK4827 210 mg を SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.1.3.1-1 に示した。また、薬物動態パラメータの基本統計量及び生物学的同等性の検討結果をそれぞれ表 2.7.6.1.3.1-1及び表 2.7.6.1.3.1-2に示した。

Treatment A（1.5 mL PFS を 1 本投与）及び Treatment B（1.0 mL 及び 0.5 mL PFS をそれぞれ 1 本ずつ投与）の平均血清中 KHK4827 濃度推移は同様であった。これらの結果より、両 Treatment 間で薬物動態は同様であることが示唆された。

各 Treatment における AUC_{0-t}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$ について、幾何最小二乗平均値の比（Treatment A/Treatment B）の 90%CI はいずれも 0.80~1.25 の判定基準内であったことから、両 Treatment の各薬物動態パラメータは生物学的に同等であると考えられた。

図2.7.6.1.3.1-1　210 mg の KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中濃度推移（Mean+SD）



N = range of the number of observed individual concentrations at nominal times
1.5 mL PFS : a single injection of a 1.5 mL PFS (Treatment A)
1.0 + 0.5 mL PFS : 2 injections of 1.0 and 0.5 mL PFS (Treatment B)

表2.7.6.1.3.1-1 210 mg の KHK4827 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

	Treatment A (Single PFS Injection; test)				Treatment B (2 PFS Injections; reference)			
	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (d)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·d/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (d)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·d/mL)
				Period 1				
N	72	72	72	64	72	72	72	63
Mean	14.5	NR	126	136	13.6	NR	140	150
SD	9.48	NR	69.7	72.2	6.26	NR	80.1	82.7
Min	0.538	1.0	2.14	15.2	2.07	1.0	8.21	8.48
Median	13.4	3.0	110	118	14.3	4.0	141	147
Max	72.3	7.0	381	384	29.7	11	403	418
CV%	65.2	NR	55.3	53.2	46.0	NR	57.2	55.3
				Period 2				
N	66	66	66	65	59	59	59	56
Mean	13.0	NR	124	131	16.1	NR	159	167
SD	5.53	NR	68.8	70.7	9.01	NR	82.6	83.0
Min	2.54	1.0	17.3	21.2	1.58	1.7	6.53	6.92
Median	13.2	3.0	114	121	15.0	3.0	151	157
Max	31.3	11	330	330	64.6	7.1	493	496
CV%	42.6	NR	55.6	54.1	55.8	NR	51.9	49.7
				Both Periods Combined				
N	138	138	138	129	131	131	131	119
Mean	13.8	NR	125	133	14.8	NR	149	158
SD	7.85	NR	69.0	71.2	7.70	NR	81.5	82.9
Min	0.538	1.0	2.14	15.2	1.58	1.0	6.53	6.92
Median	13.3	3.0	113	121	14.4	3.9	143	150
Max	72.3	11	381	384	64.6	11	493	496
CV%	56.9	NR	55.3	53.5	52.2	NR	54.8	52.6

Injections were Treatment A = KHK4827 210 mg SC (single PFS injection); Treatment B = KHK4827 210 mg SC (2 PFS injections).
NR = not reported
N = number of subjects for which pharmacokinetic parameters were determined

表2.7.6.1.3.1-2 Treatment A 及び B における KHK4827 の薬物動態パラメータの比較

	Treatment A (Single PFS Injection) (N = 124)		Treatment B (2 PFS Injections) (N = 124)		Geometric Mean Ratio Treatment A/B	
Parameter (unit)	n	Mean[a]	n	Mean[a]	Mean[b]	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (μg·d/mL)	112	119.70	112	132.34	0.90	0.83~0.98
AUC_{0-t} (μg·d/mL)	124	110.89	124	124.01	0.89	0.82~0.98
C_{max} (μg/mL)	124	12.52	124	12.81	0.98	0.91~1.05

Injections were Treatment A = KHK4827 210 mg SC (single PFS injection); Treatment B = KHK4827 210 mg SC (2 PFS injections).
a Mean = Geometric Least Squares Mean from the SAS PROC MIXED procedure
b The geometric mean ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale KHK4827 administered as 2 PFS injections is the reference treatment.
Mixed-effects analysis of variance model was used with ln(AUC) [or ln(C_{max})] as the dependent variable, treatment, period, and sequence as fixed effect and subject within sequence as random effect

2.7.6.1.3.2 安全性

1）治験薬の曝露

Sequence 1（Treatment A（1.5 mL PFS を 1 本投与）→Treatment B（1.0 mL 及び 0.5 mL PFS をそれぞれ 1 本ずつ投与））に割り付けられた 73 名全員が Treatment A の投与を受け、うち 59 名は Treatment A、B 両方の投与を受けた。Treatment B の投与を受けなかった 14 名の理由は、11 名が投薬不履行、3 名が有害事象であった。

Sequence 2（Treatment B→Treatment A）に割り付けられた 72 名全員が Treatment B の投与を受け、うち 68 名は Treatment A、B 両方の投与を受けた。Treatment A の投与を受けなかった 4 名の理由は、いずれも投薬不履行であった。

2）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し、表 2.7.6.1.3.2-1に示した。

本治験では、Treatment A で 141 名中 39 名（27.7%）及び Treatment B で 131 名中 41 名（31.3%）に有害事象が発現した。Treatment A で 2.0%を超える被験者に発現した有害事象は、「頭痛」（7 名、5.0%）、「関節痛」（5 名、3.5%）、「肉離れ」及び「好中球減少症」（各 3 名、2.1%）であった。また、Treatment B で 2.0%を超える被験者に発現した有害事象は、「頭痛」（10 名、7.6%）、「上気道感染」（5 名、3.8%）、「好中球減少症」（4 名、3.1%）、「悪心」及び「斑状出血」（各 3 名、2.3%）であった。

また、Treatment A で 14 名（9.9%）及び Treatment B で 17 名（13.0%）に発現した有害事象は治験薬との因果関係ありと判定された。

本治験で発現した有害事象の重症度は、2 名を除きいずれも CTCAE の Grade 2 以下と判定された。1 名の被験者では、Treatment A の期間中に Grade 3 の「上気道感染」、もう 1 名の被験者では、Treatment B の期間中に Grade 3 の「好中球減少症」が発現した。「好中球減少症」は治験薬との因果関係ありと判定された。

表2.7.6.1.3.2-1 有害事象の発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Treatment A (Single PFS Injection; test) (N = 141)	Treatment B (2 PFS Injections; reference) (N = 131)	Total (N = 145)
全体	39 (27.7)	41 (31.3)	64 (44.1)
感染症および寄生虫症	10 (7.1)	10 (7.6)	18 (12.4)
上気道感染	2 (1.4)	5 (3.8)	7 (4.8)
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.1)
鼻咽頭炎	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
歯膿瘍	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
乳房膿瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
カンジダ感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
尿路感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA version 17.1
N：解析対象集団の被験者数
Treatment A : KHK4827 210 mg SC (1.5 mL PFS); Treatment B = KHK4827 210 mg SC (1.0 mL + 0.5 mL PFS).

表2.7.6.1.3.2-1 有害事象の発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Treatment A (Single PFS Injection; test) (N = 141)	Treatment B (2 PFS Injections; reference) (N = 131)	Total (N = 145)
神経系障害	7 (5.0)	11 (8.4)	15 (10.3)
頭痛	7 (5.0)	10 (7.6)	15 (10.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
胃腸障害	6 (4.3)	8 (6.1)	13 (9.0)
悪心	2 (1.4)	3 (2.3)	5 (3.4)
下痢	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.1)
歯痛	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
腹痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
下腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
便秘	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.3)	3 (2.3)	9 (6.2)
肉離れ	3 (2.1)	2 (1.5)	5 (3.4)
皮膚擦過傷	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.4)
第 2 度熱傷	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
下肢骨折	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	8 (5.7)	2 (1.5)	9 (6.2)
関節痛	5 (3.5)	1 (0.8)	5 (3.4)
筋骨格痛	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
鼡径部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
関節腫脹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
頚部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
四肢痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.8)	5 (3.8)	9 (6.2)
鼻閉	2 (1.4)	1 (0.8)	3 (2.1)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.1)
咳嗽	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.4)
副鼻腔分泌過多	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.4)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
副鼻腔うっ血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.3)	3 (2.3)	9 (6.2)
斑状出血	2 (1.4)	3 (2.3)	5 (3.4)
接触性皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
そう痒性皮疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚病変	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.5)	3 (2.3)	8 (5.5)
注射部位出血	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.1)
疲労	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
注射部位炎症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位発疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
末梢腫脹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA version 17.1
N：解析対象集団の被験者数
Treatment A : KHK4827 210 mg SC (1.5 mL PFS); Treatment B = KHK4827 210 mg SC (1.0 mL + 0.5 mL PFS).

表2.7.6.1.3.2-1 有害事象の発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Treatment A (Single PFS Injection; test) (N = 141)	Treatment B (2 PFS Injections; reference) (N = 131)	Total (N = 145)
血液およびリンパ系障害	3 (2.1)	4 (3.1)	5 (3.4)
好中球減少症	3 (2.1)	4 (3.1)	5 (3.4)
臨床検査	2 (1.4)	2 (1.5)	4 (2.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
尿量増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
血管障害	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)
血腫	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
潮紅	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.4)
耳の障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
耳痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼障害	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.4)
霰粒腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
精神障害	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
悪夢	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
心的外傷	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
食欲減退	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
乳房腫瘤	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)

MedDRA version 17.1
N：解析対象集団の被験者数
Treatment A : KHK4827 210 mg SC (1.5 mL PFS); Treatment B = KHK4827 210 mg SC (1.0 mL + 0.5 mL PFS).

3）死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

4）治験薬投与中止に至った有害事象

本治験で発現した治験薬投与中止に至った有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し、表2.7.6.1.3.2-2に示した。治験薬投与中止に至った有害事象として、Treatment A で「歯膿瘍」、「下肢骨折」、「血中ビリルビン増加」が各 1 名（0.7%）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表2.7.6.1.3.2-2 治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Treatment A (Single PFS Injection; test) (N = 141)	Treatment B (2 PFS Injections; reference) (N = 131)	Total (N = 145)
全体	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
歯膿瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
下肢骨折	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA version 17.1
N：解析対象集団の被験者数
Treatment A : KHK4827 210 mg SC (1.5 mL PFS); Treatment B = KHK4827 210 mg SC (1.0 mL + 0.5 mL PFS).

5）臨床的に注目すべき有害事象

本治験で発現した臨床的に注目すべき有害事象を表 2.7.6.1.3.2-3に示した。

CTCAE Grade 3 以上の臨床的に注目すべき有害事象は 2 名に発現し、事象別では Grade 3 の「上気道感染」が Treatment A の 1 名、Grade 3 の「好中球減少症」が Treatment B の 1 名に発現した。

クローン病 AMQ に分類される有害事象は 3 名に発現した。事象別では「腹痛」、「下腹部痛」、「便秘」が各 1 名に発現した。いずれも重症度は Grade 1 であり、クローン病診断との因果関係は否定された。好中球減少症 AMQ に分類される有害事象は、Treatment A の 2.1%及び Treatment B の 3.1%に発現した。「注射部位反応」関連の有害事象は Treatment A の 7.1%及び Treatment B の 7.6%に発現し、いずれも重症度は Grade 1 であった。

なお、ベースライン時に自殺念慮スコア 1 の被験者が 2 名に認められたが、C-SSRS 検査において、ベースライン後に自殺念慮、自殺行動又は自殺の意図を伴わない自傷行為は認められなかった。また、いずれの被験者もベースライン時及びベースライン後の PHQ-8 スコアは 10 未満であった。

表2.7.6.1.3.2-3 臨床的に注目すべき有害事象の発現状況

発現被験者数（発現割合）

カテゴリー	Treatment A (Single PFS Injection; test) (N = 141)	Treatment B (2 PFS Injections; reference) (N = 131)
好中球減少症 AMQ	3 (2.1)	4 (3.1)
中咽頭カンジダ症 AMQ	1 (0.7)	1 (0.8)
クローン病 AMQ	3 (2.1)	0
注射部位反応 AMQ	3 (2.1)	3 (2.3)
過敏症 SMQ	6 (4.3)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	10 (7.1)	10 (7.6)

N：解析対象集団の被験者数
AMQ = Amgen medical query、SMQ = standardized medical dictionary for regulatory activities query
Treatment A : KHK4827 210 mg SC (1.5 mL PFS); Treatment B = KHK4827 210 mg SC (1.0 mL + 0.5 mL PFS).

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査所見に関して、CTCAE Grade 2 のビリルビン増加が Day 29 に 29 歳の白人男性に認められ、治験薬投与を中止した。当該被験者はベースライン時にもビリルビンが高値であった。その他に重要な臨床検査値異常又は臨床的続発症は認められなかった。

Treatment A において、Grade 3 の好中球数減少が Day 36 に 1 名の被験者で認められたが、Day 43 に回復した。

Treatment B において、Grade 4 のクレアチンキナーゼ上昇が Day 57 に 25 歳の白人男性に認められ、当該被験者は筋炎と診断された。また、Grade 3 のクレアチンキナーゼ上昇が Day 26 に 21 歳の白人男性に認められ、再投与による事象の再発なく Day 29 に Grade 1 となった。更に、Grade 3 の好中球数減少が Treatment B の Day 8、12 及び Treatment A の Day 36 に 31 歳のアフリカ系アメリカ人男性に認められ、再投与による事象再発があったが、臨床的続発症は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7）抗体検査

Day 29 の KHK4827 投与時において、KHK4827 の投与を受けた 145 名中 7 名（4.8%）に抗 KHK4827 結合抗体が陽性と判定された。このうち 1 名を除くすべての被験者で、試験終了時の抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。いずれの被験者においても、中和抗体は陰性であった。また、抗 KHK4827 結合抗体が陽性となっても血清中 KHK4827 濃度への影響は認められなかった。

2.7.6.1.4 結論

本治験では、健康成人を対象に、KHK4827 の 1.5 mL PFS を SC 投与又は 1 mL 及び 0.5 mL PFS をそれぞれ 1 本ずつ SC 投与して、両 Treatment 間での薬物動態の生物学的同等性を検討し、併せて KHK4827 の安全性を検討した。

各 Treatment 投与時の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} を比較した結果、両 Treatment 間で生物学的同等性が確認された。また、いずれの製剤においても、発現した有害事象は KHK4827 の既知の安全性プロファイルと一致するものであった。

2.7.6.2 健康成人を対象としたオートインジェクター使用時の KHK4827 の無作為化非盲検試験（試験番号：20110106）（参考 5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象とした、オートインジェクターを用いて KHK4827 を皮下投与した際の安全性、忍容性、受容度及び性能を検討する無作為化非盲検試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2011 年 11 月 8 日～2012 年 1 月 11 日
治験の目的	**主要目的** • 陽性対照及び陰性対照媒体間での SC 投与後の疼痛を比較する。 • 新処方 KHK4827 を 2 種類のオートインジェクター（それぞれ [redacted] 重量キログラム（kgf）及び [redacted]kgf）により SC 投与した際の疼痛を、陽性対照及び陰性対照媒体投与時の疼痛と比較する。 • 新処方 KHK4827 140 mg を 2 種類のオートインジェクターにより SC 投与した際の安全性及び忍容性を検討する。 • 新処方 KHK4827 を 2 種類のオートインジェクターにより SC 投与した際の注射部位の忍容性を検討する。 **副次目的** • 被験者報告による 4 種類の SC 投与における疼痛の順位を評価する。 • 新処方 KHK4827 の薬物動態を検討する。 **探索的目的** • リッカート尺度を用いて、被験者によるオートインジェクターの受容度を評価する。 • リッカート尺度を用いて、投与者によるオートインジェクターの受容度を評価する。 • あらかじめ決められた選択肢より、投与者が投与法を評価する。 • 2 種類のオートインジェクターによる投与終了までの時間を評価する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康成人を対象とした、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験とした。 適格性が確認された被験者を、4 種類の治験薬（A~D）を 4 種類の順序で SC 投与する投与群（Sequence Number 1~4）に 1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた（投与群及び投与順序は表 2.7.6.2.1-1参照）。2 種類の対照媒体及び 2 種類のオートインジェクターの使用順序は二重盲検とした。 被験者は、約 1 時間おきに治験薬を両腕交互に SC 投与され、投与後直ちに VAS により注射部位疼痛の評価を行った。投与及び VAS による評価が完了次第、各投与における疼痛の順位付けを実施した。 オートインジェクターの受容度は被験者及び投与者が評価した。また、オートインジェクターの性能に対する評価は投与者が評価した。 **表2.7.6.2.1-1 投与群構成** Sequence Number / Treatment Sequence / Number of Subjects 1 / D-A-B-C / 20 2 / C-B-A-D / 20 3 / B-D-C-A / 20 4 / A-C-D-B / 20 A: Positive sting control buffer: [redacted] using a needle and syringe B: Negative control buffer: [redacted] using a needle and

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>syringe
C: 140 mg/mL KHK4827 formulated with 10 mM L-glutamate, 3% (w/v) L-proline, 0.01% (w/v) polysorbate 20 with final pH of 4.8 using a single use pre-filled auto-injector with a [redacted]kgf spring
D: 140 mg/mL KHK4827 formulated with 10 mM L-glutamate, 3% (w/v) L-proline, 0.01% (w/v) polysorbate 20 with final pH of 4.8 using a single use pre-filled auto-injector with a [redacted]kgf spring</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時
目標被験者数：80 名
設定根拠
本治験と同様の試験デザインで実施した、健康成人を対象とした疼痛を評価する処方検討試験（20090692 試験）において、VAS スコアの分散分析における個体内標準偏差（平均平方誤差の平方根）は約 [redacted]mm であった。陽性対照媒体並びに陰性対照媒体、及び 2 種のオートインジェクター（C 又は D）間に期待する差は、保守的に見積もると [redacted]mm である。陽性対照媒体（A）の平均 VAS スコアが、陰性対照媒体（B）、オートインジェクター（C 又は D）の平均 VAS スコアに対して、片側 5%の有意水準で少なくとも [redacted]mm 以上高値となることを 90%の検出力で検出できる被験者数は 80 名であった。なお、この推定は片側 t 検定を用いて実施し、多重比較による調整は行っていない。
80 名の被験者に KHK4827 を投与した場合、真の発現率が 1%、2%、5%の有害事象が少なくとも 1 名で発現する確率はそれぞれ 55%、80%、98%である。
解析時
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>Sequence 1</th><th>Sequence 2</th><th>Sequence 3</th><th>Sequence 4</th><th>Total</th></tr>
<tr><td>FAS</td><td>20 名</td><td>20 名</td><td>20 名</td><td>20 名</td><td>80 名</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>20 名</td><td>20 名</td><td>20 名</td><td>20 名</td><td>80 名</td></tr>
<tr><td>薬物動態解析対象集団</td><td>4 名</td><td>4 名</td><td>4 名</td><td>4 名</td><td>16 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>対象
組入れ基準
及び
除外基準</td><td>対象
健康成人
組入れ基準
1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている者
2） 事前検査時に年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女
3） 女性の場合、妊娠の可能性がない者（閉経後の女性（月経のない状態が 12 ヵ月以上であり、卵胞刺激ホルモン値が閉経後の状態と同等である場合）、子宮摘出、卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた者）
4） 男性の場合、治験期間中、及び治験薬投与終了後 5 週間又は治験終了後のいずれか長い期間まで、効果的な方法で避妊することに同意する者。効果的な避妊法とは、禁欲、精管切除、殺精子剤を含むコンドーム、女性パートナーによるバリアー法、ホルモン療法又は子宮内避妊用具と組み合わせて行うものをいう。
5） 男性の場合、治験期間中及び治験薬投与終了後 5 週間まで精子を提供しないことに同意する者
6） BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の者
7） 身体所見、臨床検査値、心電図等を考慮し、治験責任医師等が本治験の被験者として適格と判断した者
除外基準
1） 妊娠の可能性がある、妊娠検査で陽性となった又は授乳中の女性
2） 妊娠中のパートナーがいる男性
3） 治験責任医師又は Amgen 社の社内医学専門家が被験者の安全に危険をもたらすか、治験の評価、検査又は完了に影響を及ぼすと考える、臨床的に重大な障害、病態、疾患の既往又は合併を有する者</td></tr>
</table>

項目	内容
	4） 無作為化前 30 日以内に、細菌、ウイルス、寄生虫又は全身性真菌感染（風邪、ウイルス症候群、インフルエンザ様症状等）の所見がある者 5） 無作為化前 6 ヵ月以内に、入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする感染症に罹患した者 6） 無作為化前 4 週間以内に結核の予防措置がなされずに結核患者への接触歴を有する者又はツベルクリン反応が陽性であった者。クォンティフェロン検査が陽性若しくは不確定又はツベルクリン反応が陽性であった場合、事前検査前 3 ヵ月以内に胸部 X 線検査で結核又は真菌感染が認められた者 7） 無作為化前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、子宮頚部上皮癌又は外科的に切除されたメラノーマ以外の皮膚癌を除く 8） B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 検査が陽性であった者 9） 事前検査時又は無作為前にアルコール及び／又は乱用薬物検査が陽性であった者 10） 治験薬初回投与までに、他の医薬品若しくは医療機器の治験に参加中、又は他の治験が終了してから 30 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）を経ていない者 11） 治験薬投与前開始 14 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に一般用医薬品又は医療用医薬品処方せん薬を使用した者。治験薬投与開始前 24 時間以内のアセトアミノフェン投与は不可とする。なお、ホルモン補充療法（例：エストロゲン、甲状腺剤）は許容される 12） 治験薬投与開始前 30 日以内に漢方薬（セント・ジョーンズ・ワート等）、ビタミン剤、栄養補助食品を摂取した者。なお、継続使用の適切性について、治験責任医師及び Amgen 社の社内医学専門家による確認を受け、当該被験者が治験に参加する場合には文書による確認記録を残す 13） 事前検査前 2 ヵ月以内に輸血（血液製剤を含む）を行った又は 500 mL 以上の失血があった者 14） 無作為化前 3 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受けた者 15） 哺乳類細胞株由来の薬剤に対する過敏症がある者 16） 事前検査前 12 ヵ月以内にアルコール及び／又は薬物乱用の既往を有する者 17） 過去に KHK4827 の投与を受けた者 18） 治験実施計画書に定める入院又は検査にすべて参加することが不可能であるか、参加する意思のない者 19） 無作為化前 6 ヵ月から治験期間中、ニコチン含有製品を摂取した者（ニコチン含有製品を常用し、事前検査時及び Day −1 のコチニン検査が陽性）又はタバコ含有製品（嗅ぎタバコ、かみタバコ、葉巻、タバコ、パイプ、ニコチンパッチ）を摂取した者 20） 事前検査時の好中球数及び白血球数が施設基準下限値以下の者 21） 無作為化前 3 ヵ月（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に、モノクローナル抗体（免疫系を標的とした者以外）の治験に参加した者
使用薬剤	A：陽性対照媒体 B：陰性対照媒体（KHK4827 の開発初期に用いた[redacted]製剤の処方に使用した媒体と同一の媒体） C：KHK4827（新処方；[redacted]kgf のプレフィルドオートインジェクターに充填） D：KHK4827（新処方；[redacted]kgf のプレフィルドオートインジェクターに充填） ※KHK4827：1 シリンジ中に 140 mg/mL の KHK4827 を 1.0 mL 含有する注射液剤（ロット：[redacted]

項目	内容
用法・用量、投与期間	**用法・用量** すべての適格被験者に対して、治験薬 A~D をそれぞれ 4 種類の投与順序（Sequence 1~4）で SC 投与した。投与は、それぞれ約 1 時間おきに、左右の腕の三角筋部に、4 cm 以上の間隔をあけて左、右の順に交互に実施した。投与はすべて、熟練した同じ治験スタッフが実施した。 **投与期間** 1 日（1 時間おきに 4 回）
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.2.1-2に示す。
評価項目	**主要評価項目** • VAS を用いた被験者による注射部位疼痛評価 • 注射部位疼痛関連の有害事象 • 上記以外の有害事象 • 臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、ECG • 抗 KHK4827 抗体 **副次評価項目** • 被験者による各治験薬の注射部位疼痛の順位の評価 • KHK4827 の薬物動態（AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} 等） **探索的評価項目** • リッカート尺度を用いて被験者が評価したオートインジェクターの投与完了までの時間に対する受容度 • リッカート尺度を用いて被験者が評価したオートインジェクターの全般的な受容度 • リッカート尺度を用いて投与者が評価したオートインジェクターの投与完了までの時間に対する受容度 • リッカート尺度を用いて投与者が評価したオートインジェクターの全般的な受容度 • リッカート尺度を用いた、投与者による使いやすさの評価 • 投与者が選択したい投与法の評価 • オートインジェクターの性能評価 – 投与の完全性（完全／不完全注入又は注入ミス） – 投与完了までの時間
統計手法	一部の人口統計、安全性、薬物動態データについて基本統計量を算出した。カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は平均値、中央値、標準偏差、第一四分位数、第三四分位数、最小値、最大値の基本統計量で要約した。特に断りのない限り、すべての評価項目は全被験者及び初回に受けた治験薬別に表示した。また、治験薬別の VAS 疼痛スコア及び注射部位疼痛の順位、オートインジェクターの受容度関連の評価、投与法の選択、投与完了までの時間を集計した。 **注射部位疼痛評価**： VAS 疼痛スコアは、投与順序、被験者、投与された治験薬の順番、投与方法を評価因子とした反復測定分散分析を用いて解析した。SAS の PROC MIXED プロシージャーを使用し、治験薬（A、B、C、D）投与時の疼痛スコアの平均値の差をそれぞれ 2 群間で比較した。B 及び C、B 及び D、C 及び D の間で、それぞれ平均値の差の両側 90%CI を算出した。また、A 及び B、A 及び C、A 及び D の間で、それぞれ平均値の差の両側 90%CI を算出し、これらの両側 90%CI の下限値をあらかじめ設定された値である [redacted]mm と比較した。多重比較による補正は実施しなかった。治験薬別の VAS スコアより算出した疼痛反応を、被験者ごとに順位

項目	内容
	付けした。 被験者からの報告による順位及び VAS スコアより算出された順位について、投与群ごとに被験者数及び割合を一覧に示した。 **安全性**： すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 14.1 を用いて対応する PT 及び SOC とともに示した。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）、「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を集計した。 **薬物動態**： 個々の血清中濃度－時間プロット及び平均濃度－時間プロットを、被験者別に示した。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。薬物動態パラメータの算出には、実投与量及び検体採取時間を用いた。なお、本治験の薬物動態データを用いて、別途母集団薬物動態解析を実施した。

表2.7.6.2.1-2 検査・観察項目及びスケジュール

【薬物動態評価サブセット】

	事前検査		投与期間						観察期間											終了
Study Week			1										2		3		4		5	6
Study Day	−21～−2	−1	1						2	3	4	5	8	12	15	18	22	25	29	36
経過時間（h）			Pre	0	1.0	2	3	4	24											
同意取得	○																			
既往歴	○																			
体重	○	○																		○
身長	○																			
バイタルサイン	○	○	○					○[c]	○	○			○		○				○	○
身体所見	○	○						○[c]					○		○				○	○
結核検査	○																			
胸部 X 線検査[a]	○																			
12 誘導心電図[b]	○	○							○											○
治験薬投与				○	○	○	○													
有害事象[d]																				
併用薬																				
血液学的検査、血液生化学検査	○	○								○			○		○				○	○
尿検査	○	○																		○
乱用薬物・アルコール検査	○		○																	
HBs 抗原/HCV 抗体/HIV 検査	○																			
妊娠検査	○	○																		○
抗 KHK4827 抗体測定		○																		○
血清中 KHK4827 濃度測定		○						○[c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
VAS[e]				○	○	○	○													
疼痛順位評価							○													
受容度（投与完了時間；リッカート尺度）				○[f]	○[f]	○[f]	○[f]													
全般的なオートインジェクター受容度（リッカート尺度）				○[f]	○[f]	○[f]	○[f]													

a. 事前検査時にクオンティフェロン検査が陽性若しくは不確定又はツベルクリン反応が陽性であり、Day 1 前 3 ヵ月以内に胸部 X 線検査を受診していない場合に実施した。
b. 事前検査時を除き、triplicate で実施した。c. 最終投与後及び被験者退院前に実施した。d. 注射部位疼痛の評価も実施した。
e. 投与終了後直ちに実施した。f. オートインジェクターを使用した群で、投与後直ちに評価を実施した。

【薬物動態未評価サブセット】

	事前検査		投与期間						観察期間					終了
Study Week			1								2	3	5	6
Study Day	−21~−2	−1	1						2	3	8	15	29	36
経過時間（h）			Pre	0	1.0	2	3	4	24					
同意取得	○													
既往歴	○													
体重	○	○												○
身長	○													
バイタルサイン	○	○	○					○[c]	○	○	○	○	○	○
身体所見	○	○						○[c]			○	○	○	○
結核検査	○													
胸部 X 線検査[a]	○													
12 誘導心電図[b]	○	○							○					○
治験薬投与				○	○	○	○							
有害事象[d]														
併用薬														
血液学的検査、血液生化学検査	○	○								○	○	○	○	○
尿検査	○	○												○
乱用薬物・アルコール検査	○		○											
HBs 抗原/HCV 抗体/HIV 検査	○													
妊娠検査	○	○												○
抗 KHK4827 抗体測定		○												○
VAS[e]				○	○	○	○							
疼痛順位評価							○							
受容度（投与完了時間；リッカート尺度）				○[f]	○[f]	○[f]	○[f]							
全般的なオートインジェクター受容度（リッカート尺度）				○[f]	○[f]	○[f]	○[f]							

a. 事前検査時にクオンティフェロン検査が陽性若しくは不確定又はツベルクリン反応が陽性であり、Day 1 前 3 ヵ月以内に胸部 X 線検査を受診していない場合に実施した。
b. 事前検査時を除き、triplicate で実施した。c. 最終投与後及び被験者退院前に実施した。d. 注射部位疼痛の評価も実施した。
e. 投与終了後直ちに実施した。f. オートインジェクターを使用した群で、投与後直ちに評価を実施した。

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.2.2-1に示した。

本治験では、80 名の被験者が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。同意撤回により治験を中止した 2 名（3%）を除く 78 名（98%）が治験を完了した。

表2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

	Sequence 1* (N = 20)	Sequence 2* (N = 20)	Sequence 3* (N = 20)	Sequence 4* (N = 20)	Total (N = 80)
Subjects Randomized -n(%)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	80 (100)
IP accounting					
Subjects who never received IP -n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received IP	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	80 (100)
Subjects who completed IP	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	80 (100)
Subjects continuing IP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued IP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study completion accounting					
Subjects who completed study	20 (100)	19 (95)	20 (100)	19 (95)	78 (98)
Subjects continuing study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	2 (3)
Consent withdrawn	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	2 (3)

N=Number of subjects in the analysis set
Percentages based on subjects randomized
First subject enrolled:08NOV2011 . Last subject completed study:11JAN2012
The full analysis set consists of all subjects who were randomized.
*Sequence 1 = D-->A-->B-->C, Sequence 2 = C-->B-->A-->D, Sequence 3 = B-->D-->C-->A, Sequence 4 = A-->C-->D-->B
A = Positive sting buffer control: [redacted] using a needle and syringe.
B = Negative buffer control: [redacted] using a needle and syringe.
C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted] kgf spring.
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted] kgf spring.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬が投与された 80 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.2.2-2に示した。

80 名中 58 名（73%）が男性で、22 名（28%）が女性であった。人種別では、白人が多く 70 名（88%）であった。年齢は 36.5±6.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、体重は 77.6±12.7 kg、BMI は 27.4±3.2 kg/m^2 であった。

表2.7.6.2.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値

	Sequence 1* (N = 20)	Sequence 2* (N = 20)	Sequence 3* (N = 20)	Sequence 4* (N = 20)	Total (N = 80)
Sex - n（%）					
Female	6 (30)	4 (20)	7 (35)	5 (25)	22 (28)
Male	14 (70)	16 (80)	13 (65)	15 (75)	58 (73)
Race - n（%）					
Black or African American	3 (15)	2 (10)	3 (15)	2 (10)	10 (13)
White	17 (85)	18 (90)	17 (85)	18 (90)	70 (88)
Age（years）					
n	20	20	20	20	80
Mean	37.7	37.4	35.7	35.4	36.5
SD	7.3	6.8	6.2	6.9	6.8
Median	42.0	38.5	36.0	36.5	37.0
Q1, Q3	33.5, 44.0	33.5, 43.0	33.0, 40.5	30.5, 41.5	32.5, 42.0
Min, Max	19, 45	22, 45	19, 43	22, 44	19, 45
Weight（kg）					
n	20	20	20	20	80
Mean	79.82	78.25	73.70	78.60	77.59
SD	12.37	13.62	12.91	11.71	12.65
Median	81.40	76.10	76.90	83.05	79.45
Q1, Q3	72.05, 85.90	70.45, 84.75	63.70, 82.80	69.15, 86.95	69.65, 85.90
Min, Max	58.9, 106.4	57.5, 116.0	50.3, 91.1	56.2, 93.9	50.3, 116.0
Height（cm）					
n	20	20	20	20	80
Mean	168.2	170.8	164.2	168.9	168.0
SD	9.1	8.6	9.6	8.7	9.1
Median	168.0	169.3	166.3	171.5	168.5
Q1, Q3	161.0, 174.0	164.0, 178.3	158.3, 171.0	162.3, 175.5	162.5, 175.0
Min, Max	154, 185	157, 191	139, 178	150, 183	139, 191
BMI（kg/m^2）					
n	20	20	20	20	80
Mean	28.12	26.79	27.16	27.46	27.38
SD	2.84	3.72	3.06	2.97	3.15
Median	28.25	27.68	27.70	27.94	27.86
Q1, Q3	27.08, 30.72	23.96, 30.13	25.10, 28.71	25.03, 29.40	25.09, 29.77
Min, Max	21.9, 31.8	21.0, 32.0	21.7, 33.7	21.9, 32.5	21.0, 33.7

N=Number of subjects; Q1=first quartile; Q3=third quartile
The safety analysis set consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
*Sequence 1 = D-->A-->B-->C, Sequence 2 = C-->B-->A-->D, Sequence 3 = B-->D-->C-->A, Sequence 4 = A-->C-->D-->B
A = Positive sting buffer control: [redacted]mM[redacted], [redacted]%[redacted], ph[redacted] using a needle and syringe
B = Negative buffer control: [redacted]mM[redacted], [redacted]%[redacted], [redacted]%w/v[redacted], ph[redacted] using a needle and syringe
C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

2.7.6.2.3 試験結果

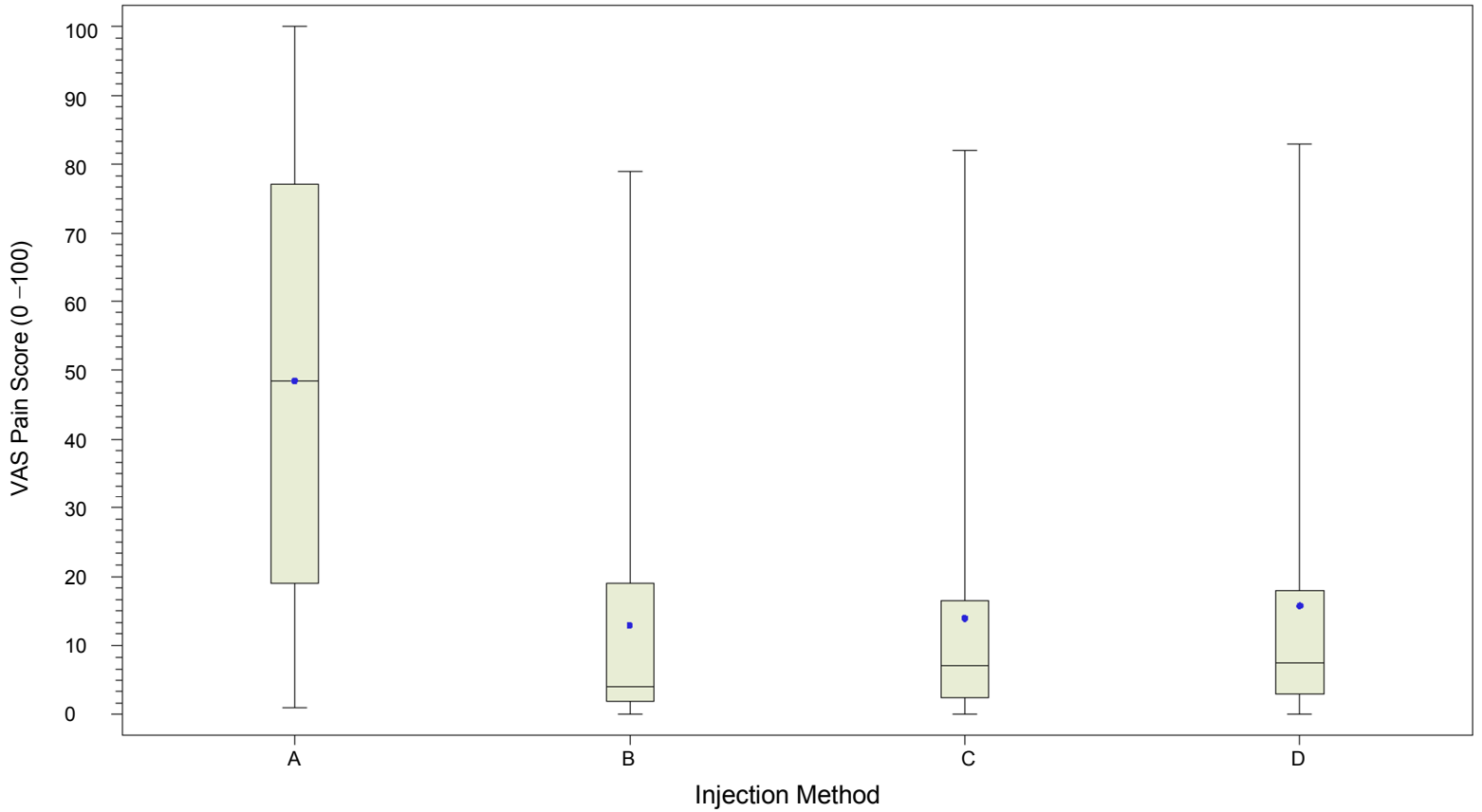
2.7.6.2.3.1 薬力学

1）主要評価項目（VAS を用いた被験者による注射部位疼痛評価）

被験者が報告した VAS スコアの箱ひげ図を図 2.7.6.2.3.1-1に示した。

VAS スコアは治験薬により大きな幅が認められた。疼痛の陽性対照媒体である治験薬 A の VAS スコアの平均値は陰性対照媒体である治験薬 B に比較して有意に高い値を示した。治験薬 C（[redacted]kgf オートインジェクター）及び治験薬 D（[redacted]kgf オートインジェクター）の VAS スコアの平均値は、いずれも陰性対照と同様の低値を示した。

図2.7.6.2.3.1-1　VAS スコアの箱ひげ図



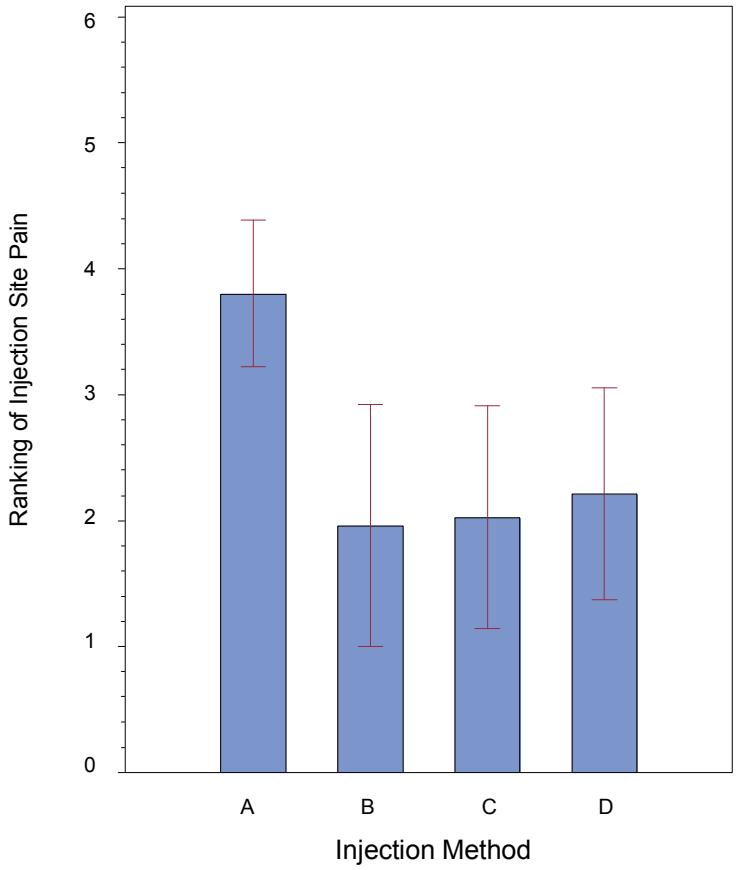
A = Positive sting buffer control: [redacted]mM[redacted]using a needle and syringe
B = Negative buffer control: [redacted]mM[redacted]using a needle and syringe
C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

2）副次評価項目（被験者による各治験薬の注射部位疼痛の順位の評価）

被験者が報告した各治験薬投与に伴う注射部位疼痛の平均順位を図 2.7.6.2.3.1-2に示した。

VAS スコアと同様、2 種類のオートインジェクター使用時の注射部位疼痛の順位の平均値は、いずれも陰性対照の治験薬 B と同程度であった。これら 3 種の治験薬投与による注射部位疼痛の平均順位は、いずれも陽性対照の治験薬 A に比較して低値を示した。

図2.7.6.2.3.1-2　被験者の報告による注射部位疼痛の平均順位



Ranking of injection site pain takes on the following values: 1, 2, 3, 4, with 1 being the least painful and 4 being the most painful
A = Positive sting buffer control: [redacted]using a needle and syringe
B = Negative buffer control: [redacted]using a needle and syringe
C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

3）探索的評価項目

（1）オートインジェクターの性能

投与の完全性（完全／不完全注入、又は注入ミス）及び投与完了までの時間（ストップウォッチでの測定）を評価し、それぞれ表 2.7.6.2.3.1-1及び表 2.7.6.2.3.1-2に示した。

投与の完全性について、治験薬投与後に投与者がオートインジェクターを目視で確認した結果、いずれのオートインジェクターにおいても完全注入となった割合は 100%であった。

投与完了までの時間は、[redacted]kgf オートインジェクターで 7.1±1.3 秒（平均値±標準偏差、以下同様）、[redacted]kgf オートインジェクターで 5.5±0.9 秒であった

表2.7.6.2.3.1-1 投与者によるオートインジェクターの性能評価

	C: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)	D: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)
All Subjects - n (%)		
Failure	0 (0)	0 (0)
Partial	0 (0)	0 (0)
Complete	80 (100)	80 (100)

C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

表2.7.6.2.3.1-2 投与完了までの時間

	C: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)	D: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)
All Subjects - n (%)		
Measured Time <= 20 seconds		
n	80	80
Mean	7.1	5.5
SD	1.3	0.9
Median	7.0	5.0
Q1, Q3	6.0, 8.0	5.0, 6.0
Min, Max	5, 12	3, 8
Measured Time > 20 seconds		
n (%)	0 (0)	0 (0)

C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

（2）被験者によるオートインジェクターの受容度

被験者による、投与完了までの時間に基づくオートインジェクターの受容度を表 2.7.6.2.3.1-3 に、全般的な受容度を表 2.7.6.2.3.1-4に示した。

大多数の被験者は、2 種類のオートインジェクターの投与完了までの時間に基づく受容度を「Good」又は「Very Good」と評価した（[redacted]kgf オートインジェクターで 76 名（95%）、[redacted]kgf オートインジェクターで 77 名（96%））。

また、投与完了までの時間に関する評価と同様に、全般的なオートインジェクターの受容度は、いずれのオートインジェクターについても 77 名（96%）の被験者が「Good」又は「Very Good」と評価した。

表2.7.6.2.3.1-3 被験者による投与完了までの時間の評価（リッカート尺度）

	C: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)	D: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)
All Subjects - n (%)		
Very Good	48 (60)	45 (56)
Good	28 (35)	32 (40)
Barely Acceptable	2 (3)	2 (3)
Poor	2 (3)	0 (0)
Very Poor	0 (0)	1 (1)

C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

表2.7.6.2.3.1-4 被験者による全般的なオートインジェクター受容度の評価（リッカート尺度）

	C: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)	D: AutoInjector [redacted]kgf Spring)
All Subjects - n (%)		
Very Good	52 (65)	48 (60)
Good	25 (31)	29 (36)
Barely Acceptable	2 (3)	1 (1)
Poor	1 (1)	1 (1)
Very Poor	0 (0)	1 (1)

C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

（3）投与者による評価

投与者による、投与完了までの時間に基づくオートインジェクターの受容度、全般的な受容度、使いやすさを、それぞれ表 2.7.6.2.3.1-5、表 2.7.6.2.3.1-6、表 2.7.6.2.3.1-7に示した。

[redacted]kgf オートインジェクターの投与完了までの時間に基づく受容度については、80 名中 80 名（100%）が「Good」又は「Very Good」と評価した。また、[redacted]kgf オートインジェクターについては、80 名中 79 名（99%）が「Good」又は「Very Good」と評価した。

全般的な受容度についても、上記と同様の結果であった。

また、オートインジェクターの使いやすさについては、いずれのオートインジェクターも投与者の 97%以上が「Good」又は「Very Good」と評価し、投与完了までの時間に基づく受容度及び全般的な受容度について報告された結果と同様であった。

表2.7.6.2.3.1-5 投与者による投与完了までの時間の評価（リッカート尺度）

	C: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)	D: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)
All Subjects - n (%)		
Very Good	69 (86)	64 (80)
Good	11 (14)	15 (19)
Barely Acceptable	0 (0)	1 (1)
Poor	0 (0)	0 (0)
Very Poor	0 (0)	0 (0)

C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

表2.7.6.2.3.1-6 投与者による全般的なオートインジェクター受容度の評価（リッカート尺度）

	C: AutoInjector [redacted]kgf Spring)	D: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)
All Subjects - n (%)		
Very Good	72 (90)	71 (89)
Good	8 (10)	8 (10)
Barely Acceptable	0 (0)	0 (0)
Poor	0 (0)	1 (1)
Very Poor	0 (0)	0 (0)

C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

表2.7.6.2.3.1-7　投与者によるオートインジェクターの使いやすさの評価（リッカート尺度）

	C: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)	D: AutoInjector ([redacted]kgf Spring)
All Subjects - n (%)		
Very Good	71 (89)	65 (81)
Good	9 (11)	13 (16)
Barely Acceptable	0 (0)	2 (3)
Poor	0 (0)	0 (0)
Very Poor	0 (0)	0 (0)

C = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring
D = 140 mg/mL KHK4827 using a single use pre-filled Auto injector with a [redacted]kgf spring

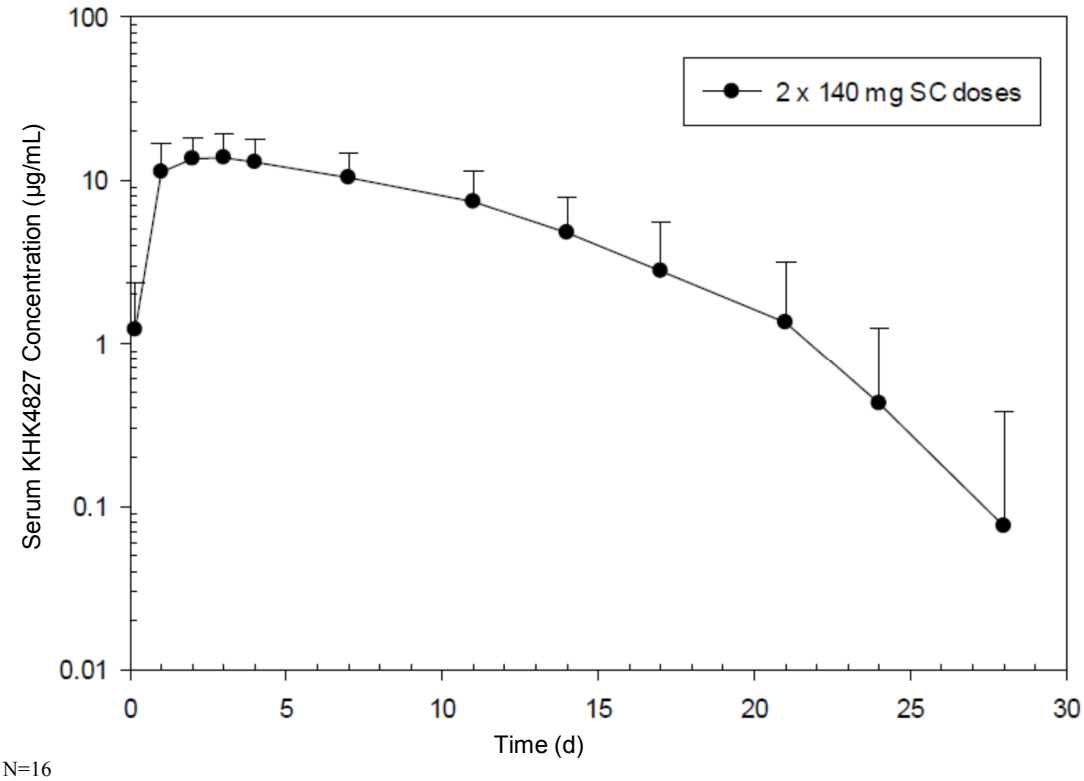
2.7.6.2.3.2　薬物動態

KHK4827 140 mg をオートインジェクターで 2 回同時に投与されたものとして、薬物動態を評価した。

健康成人に KHK4827 280 mg（オートインジェクターで 140 mg を 2 回投与）を SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度の平均値（+標準偏差）の推移を図 2.7.6.2.3.2-1に示し、16 名の被験者の個別推移を図 2.7.6.2.3.2-2に示した。また、薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.2.3.2-1に示した。

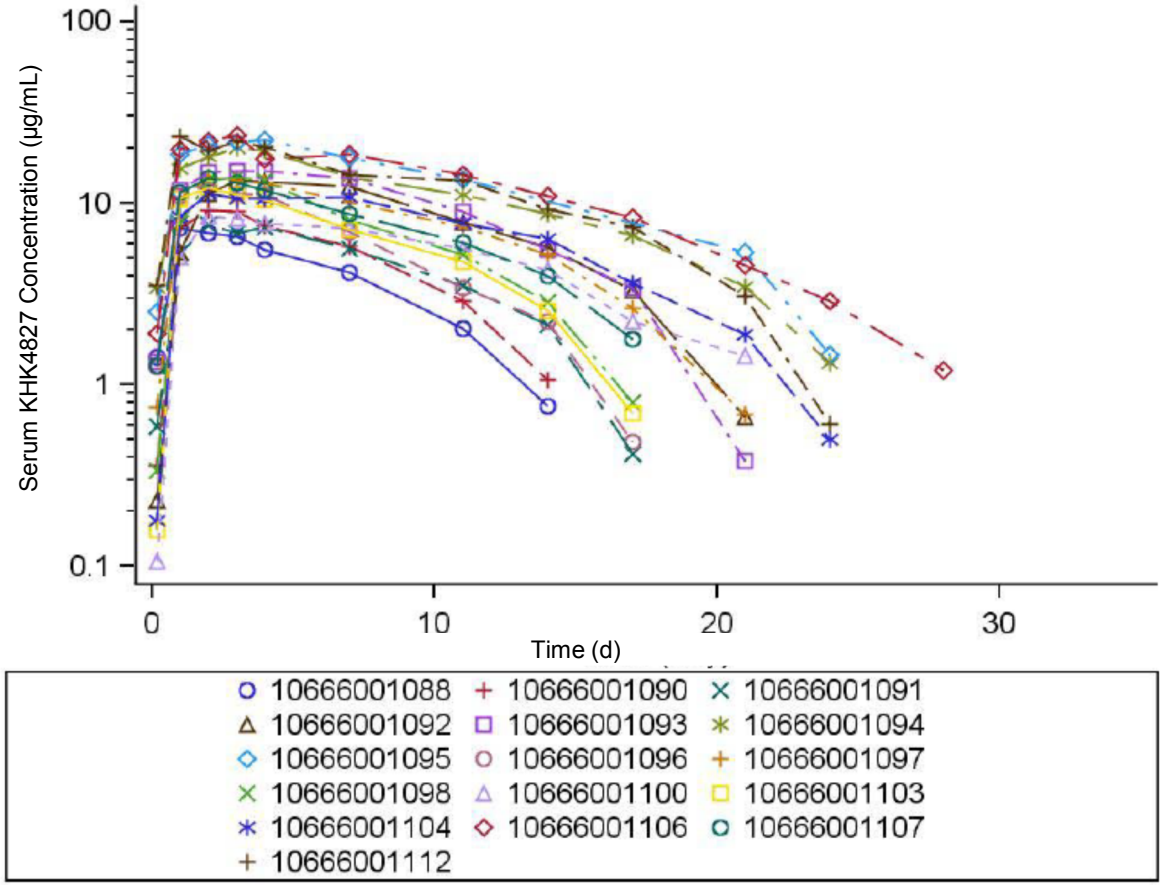
KHK4827 280 mg 投与後の血清中 KHK4827 濃度は非線形な消失を示した。C_{max} は 14.3±5.42 µg/mL、AUC_{0-t} は 159±82.4 µg·d/mL であり、t_{max} の中央値は 2.2 日（範囲：1.1~4.2 日）であった。

図2.7.6.2.3.2-1　KHK4827 280 mg[a] を SC 投与したときの血清中濃度推移（Mean+SD）



N=16
a: Dose was 140 mg × 2

図2.7.6.2.3.2-2　KHK4827 280 mg[a] を SC 投与したときの個別血清中濃度推移



a: Dose was 140 mg × 2

表2.7.6.2.3.2-1　KHK4827 280 mg[a] を SC 投与したときの薬物動態パラメータ

	t_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·d/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·d/mL)
n	16	16	16	16
Mean	NR	14.3	159	165
SD	NR	5.42	82.4	84.4
CV%	NR	38.0	51.8	51.1
Median	2.2	13.5	140	151
Min, Max	1.1, 4.2	7.26, 23.6	55.3, 309	60.8, 323

a: Dose was 140 mg × 2
NR = not reported
Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} which is rounded to 1 decimal place

2.7.6.2.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験では、80 名中 2 名に有害事象が発現した。事象別では、Sequence 2 の 1 名に CTCAE Grade 1 の「靭帯捻挫」、Sequence 4 の 1 名に CTCAE Grade 1 の「背部痛」が発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2）死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

3）臨床的に注目すべき有害事象

本治験では、臨床的に注目すべき有害事象は発現しなかった。

4）臨床検査及びバイタルサイン

本治験では、臨床検査所見、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

5）抗体検査

抗体測定用検体が採取された 79 名中、治験薬投与開始前に 2 名（3%）が抗 KHK4827 結合抗体陽性と判定され、当該被験者は治験期間中も陽性と判定された。ベースラインは陰性の判定（検体未採取含む）で、ベースライン後に検体が得られた 78 名は、いずれも抗 KHK4827 抗体陰性と判定された。また、中和抗体陽性と判定された被験者は認められなかった。

なお、治験中に抗 KHK4827 結合抗体陽性と判定された被験者 2 名は、いずれも治験薬投与開始前にも陽性であったことから、抗体評価は実施しなかった。

2.7.6.2.4 結論

本治験では、健康成人を対象に、2 種類のオートインジェクターを用いて新処方の KHK4827 を SC 投与した際の疼痛を、開発初期の処方の媒体と比較することを主要目的とし、合わせて KHK4827 の安全性及び忍容性を検討した。

2 種類のオートインジェクターを用いた際、VAS スコアによる疼痛評価は陰性対照媒体と同様の結果であった。オートインジェクターの受容度は、95%の被験者及び投与者で「Good」又は「Very Good」と判定された。また、オートインジェクターを用いて KHK4827 を投与した際の注射部位の忍容性を含む安全性プロファイルは、KHK4827 の他の大規模臨床試験で認められるものと同等であった。以上より、KHK4827 の [redacted] オートインジェクターの今後の開発を進めることに問題はないと考えられた。

2.7.6.3 健康成人を対象とした KHK4827 薬物動態パラメータの個体内変動評価試験（試験番号：20120337）（5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象に KHK4827 の薬物動態パラメータの個体内変動を評価する試験
実施国（施設数）	米国（1）
治験期間	2013 年 3 月 14 日～2013 年 5 月 10 日
治験の目的	**主要目的** 健康成人男女を対象に、KHK4827 140 mg を SC 投与した際の薬物動態パラメータの個体内変動を評価する。 **副次目的** • KHK4827 140 mg を 2 回 SC 投与後の薬物動態プロファイルを検討する。 • KHK4827 の安全性、忍容性及び免疫原性を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康成人男女を対象に KHK4827 140 mg を 2 回 SC 投与した際の薬物動態パラメータの個体内変動を評価する第 I 相臨床薬理試験である。第 I 期では、Day 1 に KHK4827 140 mg を投与し、Day 21 まで薬物動態データを収集した。第 II 期では、Day 22 に KHK4827 140 mg を投与し、Day 42 まで薬物動態データを収集した。Day 43 に終了時検査を実施した。Day 52 に電話で安全性に関する追跡調査を実施し、治験終了時から Day 52 までの期間における有害事象の発現について調査した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：約 26 名 **設定根拠** 24 名が治験を完了すると仮定し、計画被験者数を最大 26 名と設定した。当該被験者数は実施可能性を考慮して決定した。個体内標準偏差（対数尺度）の点推定値を 0.385（変動係数=40%）としたとき、この被験者数では、個体内標準偏差（自然対数尺度）の 90%信頼区間は 0.312~0.511 となり、変動係数の 90%信頼区間は 31.9~54.6%になると考えられた。 **解析時** 薬物動態解析対象集団：26 名 安全性解析対象集団：26 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 健康成人男女 **組入れ基準** 1） 本治験の参加に関し、本人から文書同意が得られている者 2） 同意取得時に年齢が 18~55 歳以下の男女で、臨床的に重大な疾患等の既往又は現病を有していない者 3） 体重が 50~110 kg 以下の者 4） BMI が 18.0 ~30.0 kg/m^2 以下の者 5） 女性の場合、妊娠の可能性がない者（閉経後の女性（月経のない状態が 12 ヵ月以上であり、卵胞刺激ホルモン値が閉経後の状態と同等である場合）、子宮摘出術を受けた女性、卵管結紮術を受けた女性、又は両側卵巣摘出術を受けた女性）

項目	内容
	6） 男性の場合、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 週まで有効性の高い方法（禁欲、精管切除術、コンドームと殺精子剤の併用、女性のホルモン調整又は避妊リング）を用いて避妊することに同意した者 7） 男性の場合、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 5 週まで、精子提供をしないことに同意した者 8） 身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図等を考慮し、治験責任医師等が本治験の被験者として適格と判断した者 **除外基準** 1） 妊娠又は授乳中の者 2） 妊娠中のパートナーのいる男性 3） 治験参加前 30 日以内に細菌、ウイルス、真菌又は寄生虫感染が認められた者（風邪、ウイルス症候群、インフルエンザ様症状を含む） 4） 治験参加前 6 ヵ月以内に入院又は抗生物質の IV 投与が必要な感染症に罹患した者 5） 事前検査の結核検査で、以下のいずれかの基準で陽性と判断された者 • 精製ツベルクリン反応陽性（接種後 48~72 時間の硬結が 5 mm 超） • クォンティフェロン検査又は BCG ワクチン接種歴を有する者は T-SPOT 検査が陽性 6） クローン病の既往又は診断を有する者 7） 治験薬投与開始前 60 日以内に輸血（血液製剤等）又は 500 mL 以上の失血があった者 8） 現在、他の医薬品又は医療機器の臨床試験で治療を受けている、若しくは他の医薬品又は医療機器の臨床試験の治療を終了してから 30 日（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内である者 9） 本治験の参加中に他の治験に参加する者 10） 治験薬投与開始前 14 日（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内にアセトアミノフェン（1 日あたり 2 g まで）及びホルモン補充療法（例：エストロゲン、甲状腺剤）を除く一般用医薬品又は医療用医薬品を使用した者 11） 治験薬投与開始前 30 日以内に漢方薬（セント・ジョーンズ・ワート等）、ビタミン剤、栄養補助食品を使用した者。なお、継続使用の適切性について、治験責任医師及び Amgen 社の社内医学専門家による確認を受け、当該被験者が治験に参加する場合には文書による確認記録を残す。 12） 治験薬投与前 1 ヵ月以内に生ワクチンの投与を受けた者、又は治験期間中に受ける予定のある者 13） 事前検査の好中球数又は白血球数が施設基準値下限以下であった者 14） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に生物学的製剤（抗体等）の治験薬の投与を受けた者 15） 治験薬投与開始前 5 年以内に癌（皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌）、子宮頸部癌、乳管癌を除く）の既往を有する者。 16） HBs 抗原陽性の者（慢性 B 型肝炎疑い）、又は PCR 法で HCV-RNA が検出された者（活動性 C 型肝炎疑い（C 型肝炎抗体で検査し、陽性の場合 HCV-RNA を測定する）） 17） 治験薬及び治験薬に含まれる成分に対して過敏症を有する者 18） 過去に KHK4827 の治験に参加し、治験薬を投与された者 19） 過去 12 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用の既往のある者、若しくは事前検査又は Day −1 の検査においてアルコール及び／又は乱用薬物検査が陽性であった者

項目	内容
	20） 治験期間中、飲酒量を 2 単位／日（1 単位＝純粋アルコール 10 mL）に制限することに同意しない又は制限できない者。ここでの 1 単位とは、通常の度数のビール又はりんご酒（アルコール含有量 3.5%）を半パイント（10 液量オンス／284 mL）、蒸留酒を 25 mL pub measure（アルコール含有量 40%）又は 175 mL グラスにワインを半分（アルコール含有量約 11%）と定義する。 21） 治験期間中に 1 日あたりタバコ 10 本以内、パイプ 1 本、又は葉巻 1 本に喫煙を制限することに同意しない又は制限できない者 22） 治験実施計画書に定められた来院又は検査を実施できない可能性のある者 23） 治験責任医師等又は Amgen 社の社内医学専門家の判断で、被験者の安全性にリスクをもたらすか、治験の評価、検査又は完了に影響を及ぼすと考えられる、その他の臨床的に重大な障害、病態又は疾患の既往又は現病を有する者
使用薬剤	KHK4827 140 mg を含有するプレフィルドシリンジ（1.0 mL） （ロット番号：[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** 投与量：すべての適格被験者に対し、Day 1 及び Day 22 に KHK4827 140 mg を単回 SC 投与した。 投与期間：第 I 期、第 II 期ともに 1 日（計 2 日）
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.3.1-1に示す。
評価項目	**主要評価項目** • 血清中薬物動態パラメータ：$AUC_{0-\tau}$、C_{max} **副次評価項目** • 1 回目及び 2 回目投与後の薬物動態パラメータ（AUC_{0-inf}等） • 有害事象 • バイタルサイン、心電図、身体検査所見、臨床検査 • 抗 KHK4827 抗体
統計手法	人口統計学的特性、安全性及び薬物動態データの基本統計量を示した。連続変数の基本統計量は、平均値、中央値、標準偏差及び範囲とし、カテゴリカルデータは度数及び割合を用いて要約した。 **薬物動態**： 被験者ごと及び期間別の血清中 KHK4827 濃度について推移図を作成した。C_{max}、AUC_{last}及びその他の PK パラメータをノンコンパートメント解析で評価した。 **安全性**： すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 15.1 を用いて、対応する PT 及び SOC とともに示した。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を集計し、一覧に示した。バイタルサイン、血液学的検査及び血液生化学検査のデータを被験者ごとに一覧に示した。本治験の心電図検査は、QTc 間隔に対する潜在的影響を評価する目的ではなく、通常の安全性モニタリングを目的として標準治療として実施した。また、抗 KHK4827 抗体の発現被験者数及び割合を集計した。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）、「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」（Yes）と判定された事象を「副作用」と定義した。

表2.7.6.3.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

	事前検査	第 I 期												第 II 期												終了時	追跡調査
Study Week			1							2		3		4							5		6			7	8
Study Day	−21~−2	−1	1		2	3	4	5	8	12	15	18	22		23	24	25	26	29	33	36	39	43/終了時	52
Study Time (hours)			Pre	0	4	24	48	72	96	168				Pre	0	4										
同意取得	○																									
被験者背景	○	○																								
身体所見	○	○												○[b]											○	
身長	○																									
体重	○	○												○[b]											○	
バイタルサイン	○	○												○[b]											○	
12 誘導心電図[a]	○	○																							○	
治験薬投与				○											○											
有害事象／併用薬																										○[d]
血液生化学検査 血液学的検査	○	○								○[c]		○[c]		○[b]							○[c]		○[c]		○	
FSH[e]	○																									
妊娠検査[e]	○	○																							○	
HIV、HBs 抗原、HCV 抗体	○																									
乱用薬物・アルコール検査	○	○																								
結核検査	○																									
血清中 KHK4827 濃度測定			○[b]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[b]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
抗 KHK4827 抗体測定			○[b]																						○	

a：単回測定、b：治験薬投与前に実施、c：血算及び好中球数測定のみ、d：有害事象のみ、e：女性のみ

2.7.6.3.2 治験対象被験者

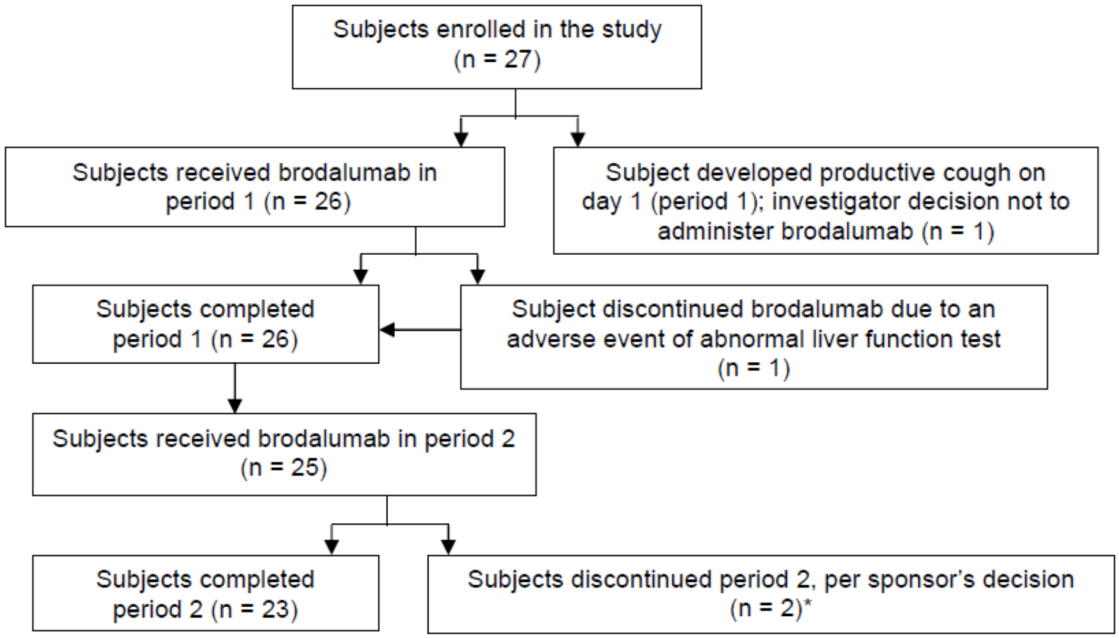
1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-1に示した。

本治験では、27 名の被験者が登録され、そのうち 1 名を除く 26 名が第 I 期を開始し治験薬が投与された。第 I 期では、治験薬が投与された 26 名すべてが第 I 期を完了したが、1 名が第 I 期終了後に治験を中止した。第 II 期では、25 名に治験薬が投与され、治験薬投与後に 2 名が中止し、23 名が第 II 期を完了した。治験を中止した 3 名の理由は、第 I 期で中止した 1 名が「有害事象が発現したため」、第 II 期で中止した 2 名が「スポンサーの決定」であった。

本治験では治験薬が投与された 26 名を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。なお、薬物動態の解析については、第 II 期で 2 名を除外し、24 名を解析対象とした。除外された 2 名のうち 1 名は、2 回目の投与を受けたが薬物濃度測定日に来院せず、追跡不能により薬物動態プロファイルが不完全であった。他の 1 名は、肝機能検査異常のため第 II 期に治験薬を投与されなかった。

図2.7.6.3.2-1 被験者の内訳



*Subject 33766001003 missed the PK visits after the second dose and Subject 33766001034 missed the remainder of his visits after day 29 due to incarceration. Hence, both of them were removed from the study as per the sponsor's decision.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.3.2-1に示した。

治験薬が投与された 26 名のうち、男性が 19 名（73%）、女性が 7 名（27%）で、白人が 22 名（85%）、黒人が 4 名（15%）であった。年齢は 37.5±10.1 歳（平均値±標準偏差）、身長、体重及び BMI の中央値はそれぞれ 169.5 cm、75.8 kg 及び 26.9 kg/m^2 であった。

表2.7.6.3.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	KHK4827 140 mg SC
Subject - N	26
Sex - n (%)	
Male	19（73.1）
Female	7（26.9）
Ethnicity - (%)	
Hispanic/Latino	18（69.2）
Not Hispanic/Latino	8（30.8）
Race - n (%)	
Black (or African American)	4（15.4）
White	22（84.6）
Age (Years)	
Mean	37.5
SD	10.1
Height (cm)	
Median	169.50
Min, Max	152.4, 186.0
Weight (kg)	
Median	75.75
Min, Max	53.4, 91.2
BMI：kg/m^2	
Median	26.86
Min, Max	21.35, 29.66

2.7.6.3.3 試験結果

2.7.6.3.3.1 薬物動態

血清中 KHK4827 濃度の薬物動態パラメータの基本統計量を期間別に算出し、表 2.7.6.3.3.1-1 に示した。また、平均血清中 KHK4827 濃度推移を期間別に図 2.7.6.3.3.1-1に示した。更に、各被験者における期間別の C_{max} 及び AUC_{last} をそれぞれ図 2.7.6.3.3.1-2及び図 2.7.6.3.3.1-3に示した。

C_{max} 及び AUC の平均値は、両期間で同様であった。t_{max} の中央値はいずれの期間においても 3.0 日であった。なお、21 日間のウォッシュアウト期間後、1 名で第 II 期投与前の血清中濃度が定量下限値未満ではなかったが、両期間のノンコンパートメント解析の対象とした。当該被験者の第 II 期の薬物動態データは ANOVA 解析からは除外された。

表2.7.6.3.3.1-1 薬物動態パラメータの要約

	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·d/mL)	AUC_{inf} (μg·d/mL)
Period 1				
N	26	26	26	20
Mean	NR	7.80	57.9	69.5
SD	NR	4.51	38.3	38.1
Min	1.0	0.181	0.902	4.03
Median	3.0	7.51	52.0	66.9
Max	4.0	18.9	169	170
CV%	NR	57.8	66.1	54.7
Period 2				
N	24	24	23	19
Mean	NR	7.45	56.8	67.4
SD	NR	4.32	36.1	35.4
Min	2.0	0.601	2.07	2.49
Median	3.0	6.55	52.2	65.0
Max	4.0	17.4	145	150
CV%	NR	58.1	63.5	52.6

NR = Not reported

図2.7.6.3.3.1-1 期間別の血清中 KHK4827 濃度推移

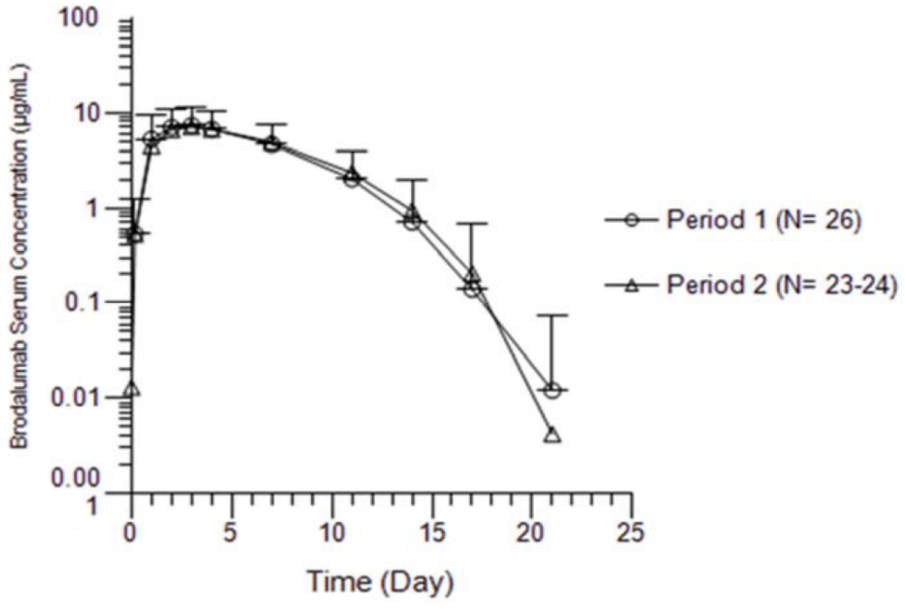


図2.7.6.3.3.1-2　各被験者における期間別の C_{max}

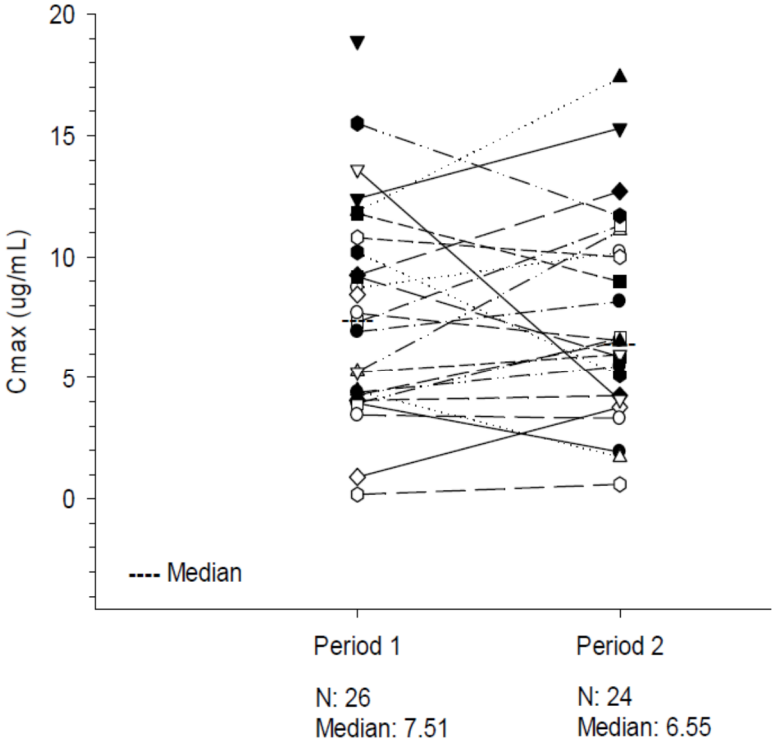
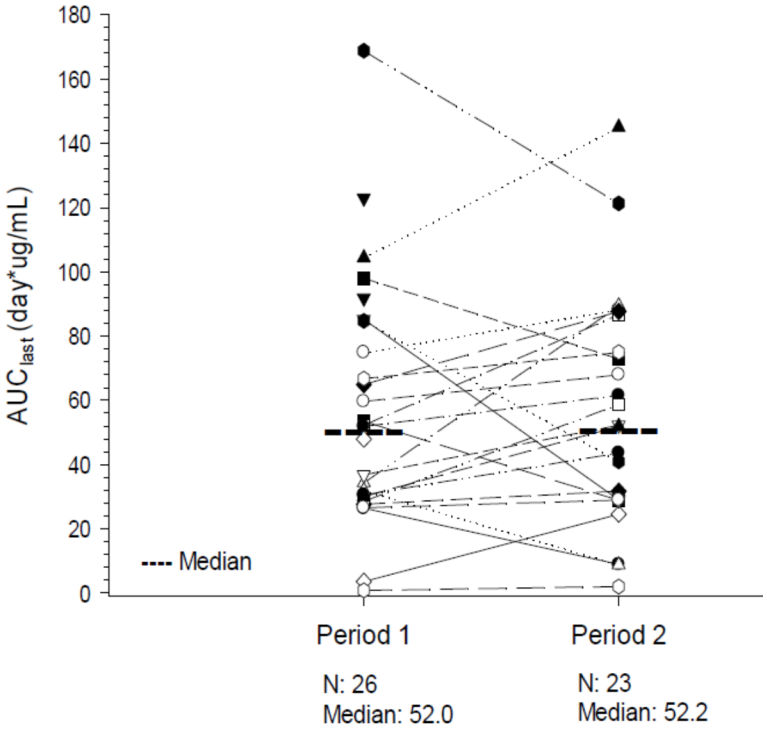


図2.7.6.3.3.1-3　各被験者における期間別の AUC_{last}



薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動の推定値を表 2.7.6.3.3.1-2に示した。

KHK4827 投与後の C_{max} の個体間及び個体内変動は、それぞれ 87.8%（90%信頼区間：65.0~143.4%、以下同様）及び 46.6%（36.9~64.8%）であった。また、AUC_{last} の個体間及び個体内変動は、それぞれ 108.9%（78.6~191.4%）及び 56.3%（44.0~80.3%）であった。

表2.7.6.3.3.1-2 薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動の推定値

Parameter (unit)	Random Effects	Variance Estimate	CV% Estimate	90% Confidence Interval for CV%
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	Subject: Inter-subject	0.505	81.0	(54.7, 182.1)
	Residual: Intra-subject	0.263	54.8	(39.2, 98.1)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	Subject: Inter-subject	0.782	108.9	(78.6, 191.4)
	Residual: Intra-subject	0.275	56.3	(44.0, 80.3)
C_{max} (ng/mL)	Subject: Inter-subject	0.571	87.8	(65.0, 143.4)
	Residual: Intra-subject	0.197	46.6	(36.9, 64.8)

Note: Analysis excluded subset (period 2 data) of subjects in PK parameter analysis set with measurable PK concentration > below quantification limit at period 2 predose assessment.
CV=Coefficient of variance. intrasubject CV(%)=100*sqrt(exp(sigma^2) − 1)
($AUC_{0\text{-}last}$ is equivalent to $AUC_{0\text{-}t}$.)

2.7.6.3.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

安全性解析対象集団 26 名における有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.3.3.2-1に示した。

有害事象は 26 名中 9 名（35%）に発現した。2 名以上の被験者に発現した有害事象はなかった。有害事象の発現被験者数が最も多かったのは、SOC で「胃腸障害」に属する事象であり、4 名（15%）に発現した。重症度が CTCAE の Grade 3 であった事象として「肝機能検査異常」が 1 名に発現した。他の事象の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。

副作用は 3 名（12%）に発現した。事象別では「悪心」、「肝機能検査異常」、「注射部位反応」が各 1 名（4%）であった。このうち、「肝機能検査異常」が発現した 1 名は第 II 期の治験薬投与を中止した。

表2.7.6.3.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	有害事象 140 mg N=26 n (%)	副作用 140 mg N=26 n (%)
全体	9 (34.6)	3 (11.5)
胃腸障害	4 (15.4)	
便秘	1 (3.8)	
下痢	1 (3.8)	
消化不良	1 (3.8)	
悪心	1 (3.8)	1 (3.8)
臨床検査	2 (7.7)	
肝機能検査異常	1 (3.8)	1 (3.8)
白血球数増加	1 (3.8)	
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.7)	
背部痛	1 (3.8)	
筋骨格系胸痛	1 (3.8)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	
注射部位反応	1 (3.8)	1 (3.8)

MedDRA version 15.1
N：解析対象集団の被験者数

表2.7.6.3.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	有害事象	副作用
	140 mg N=26	140 mg N=26
	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	1 (3.8)	
胃腸炎	1 (3.8)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.8)	
節足動物咬傷	1 (3.8)	
擦過傷	1 (3.8)	
神経系障害	1 (3.8)	
失神寸前の状態	1 (3.8)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	
上気道咳症候群	1 (3.8)	
皮膚および皮下組織障害	1 (3.8)	
そう痒症	1 (3.8)	

MedDRA version 15.1
N：解析対象集団の被験者数

2）死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験において、死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値の異常変動として、1 名に「肝機能検査異常」が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。当該被験者では、Day 22 に Grade 3 の ALT 増加（475 U/L、ULN の 7 倍）及び AST 増加（287 U/L、ULN の 8 倍）が認められ、被験者への 2 回目の投与は実施されなかった。ALT 及び AST は約 1 ヵ月後に正常値に回復し、肝臓専門医による診察及び検査の結果、病因は認められなかった。他の被験者における臨床検査値の変化は、すべて軽度～中等度であった。

バイタルサイン及び心電図検査で臨床上問題となる異常は認められなかった。

抗 KHK4827 結合抗体は、治験薬が投与されたすべての被験者で測定したいずれの時点においても陰性であった。

2.7.6.3.4 結論

本治験では、健康成人男女を対象に KHK4827 140 mg を SC 投与した際の薬物動態パラメータにおける個体内変動を評価し、併せて KHK4827 の薬物動態及び安全性を検討した。

KHK4827 140 mg を投与間隔をあけて 2 回 SC 投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} の個体内変動は、それぞれ 46.6%（90%信頼区間：36.9~64.8%、以下同様）及び 56.3%（44.0~80.3%）であった。有害事象及び副作用が発現したものの、臨床上問題となるものではなく、KHK4827 140 mg を SC で 2 回投与した際の安全性が確認された。また、抗 KHK4827 結合抗体はすべての被験者で陰性であった。

2.7.6.4 健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相／臨床薬理試験（試験番号：4827-001）（5.3.3.2-1）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK4827 の健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相／臨床薬理試験
実施国（施設数）	日本（4）
治験期間	2011 年 11 月 18 日～2012 年 6 月 20 日
治験の目的	健康成人男性及び中等度～重度の乾癬患者を対象として、KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を検討することを主要目的とし、副次的に薬物動態を検討する。探索的に薬力学及び有効性を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康成人及び乾癬患者を対象とした群逐次増量第 I 相単回投与臨床薬理試験とした。 健康成人を対象としてコホート 1、2、4、6（KHK4827 70~420 mg SC 投与）及び 5（210 mg IV 投与）の 5 コホート、また、乾癬患者を対象としてコホート 3 及び 7（140 及び 350 mg SC 投与）の 2 コホート、合計 7 コホートを設けた。コホート 1 から治験を開始し、コホートごとに治験責任医師及び医学専門家によって安全性を評価しながら、投与量を増量した。健康成人コホート 1、2、4、5 及び 6 においては、1 コホートあたり適格性が確認された被験者 8 名を各投与群（KHK4827：6 名、プラセボ：2 名）に無作為に割り付けた後、単盲検下で各被験者に治験薬を単回投与した。乾癬患者コホート 3 及び 7 では、適格性が確認された被験者 4 名以上に KHK4827 を単回投与した。
被験者数	**計画時** 1） 健康成人 1 コホート 8 名（KHK4827：6 名、プラセボ：2 名）×5 コホート、合計 40 名 2） 乾癬患者 1 コホート 4 名以上（KHK4827：4 名以上）×2 コホート、合計 8 名以上 **設定根拠** この種の試験で適切と考えられる被験者として、健康成人では 1 コホートあたりの KHK4827 投与被験者数を 6 名と設定した。第 I 相／臨床薬理試験であることから、乾癬患者については健康成人より少ない被験者数とすることとし、1 コホートあたりの KHK4827 投与被験者数を 4 名以上と設定した。更に、健康成人では安全性評価の対照として 1 コホートあたりのプラセボ投与被験者を 2 名と設定した。有意水準と検出力を考慮した被験者数の設計は行っていない。 **解析時** 投与被験者数：53 名（健康成人 40 名（KHK4827：30 名、プラセボ：10 名）、乾癬患者 13 名） 安全性解析対象集団：53 名（健康成人 40 名（KHK4827：30 名、プラセボ：10 名）、乾癬患者 13 名） 薬物動態解析対象集団：43 名（健康成人 30 名（KHK4827：30 名）、乾癬患者 13 名）
対象組入れ基準及び除外基準	**対象** 健康成人男性

項目	内容
	組入れ基準 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている者 2） 同意取得時に 20 歳以上 45 歳未満の男性 3） 事前検査時に BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 **除外基準** 1） 治療を必要とする現病を有する者 2） 呼吸器疾患、胃疾患、腎疾患又は肝臓疾患の現病を有する者 3） 治験薬投与開始前 28 日以内に、細菌、ウイルス、真菌又は寄生虫感染が認められた者 4） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする感染症に罹患した者 5） 事前検査時の胸部 X 線検査で結核を疑う所見が認められた者、又はクォンティフェロン検査で陰性とならなかった者 6） 感染症検査で全項目陰性とならなかった者 7） B 型肝炎の既往を有する者 8） 事前検査時又は治験薬投与開始前日に、白血球数が 3000×10^6/L 未満であった者 9） 治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に新有効成分含有医薬品の臨床試験又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬を投与された者 10） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に、生物学的製剤（抗体等）の治療又は治験薬の投与を受けた者 11） 治験薬投与開始前 2 週間（免疫抑制剤は 60 日間）以内に他の薬剤（一般用医薬品、外用剤、ビタミン剤及び漢方薬を含む）を使用した者 12） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に、生ワクチン（BCG、ポリオ、麻疹、風疹等）の投与を受けた者 13） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に 400 mL 以上の採血（献血、成分献血を含む）を行った者 14） 薬物アレルギーの現病又は既往を有する者 15） アルコール若しくは薬物依存症の者又は乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった者 16） 日常の喫煙本数が平均 10 本／日を超える者（事前検査時の問診で確認） 17） 入院日から治験薬投与後 3 ヵ月まで、単独又は組合わせで使用したときに有効性の高い方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった者 18） その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された者 **対象** 健康成人男性及び中等度～重度の乾癬患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている患者 2） 活動性であるが臨床的に安定している尋常性乾癬患者 3） 体表面積の 10%以上に乾癬を有する患者 4） 事前検査時に PASI スコアが 10 以上の患者 5） 光線療法又は全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者 6） 同意取得時に 20 歳以上 70 歳以下の患者

項目	内容
	除外基準 1） 妊娠可能な女性（永久的な避妊術を受けた女性、閉経後の女性（別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が 12 ヵ月以上にわたる場合）又は解剖学的に妊娠の可能性がない女性を除く）は同意から治験薬投与後 3 ヵ月まで、生殖能力のある男性は治験薬投与日から治験薬投与後 3 ヵ月まで、単独又は組合わせで使用したときに有効性の高い方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった場合 2） 妊娠若しくは授乳中の患者、又は治験薬投与後 3 ヵ月までに挙児希望の患者 3） 以下のいずれかの基準に該当する患者 • ALT 及び AST：施設基準値上限の 1.5 倍以上 • ヘモグロビン濃度：12.0 g/dL 未満 • 血小板数：125000/μL 未満 • 白血球数：3500/μL 未満 • 血清クレアチニン：2 mg/dL 以上 4） 感染症検査で全項目陰性とならなかった患者 5） B 型肝炎の既往を有する患者 6） 事前検査来院時に、活動性滴状乾癬、乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬が認められた患者 7） 事前検査来院時又は事前検査以降治験薬投与開始までの間に、本治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者 8） 薬物由来の乾癬（β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬又はリチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者 9） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に、細菌、ウイルス、真菌又は寄生虫感染が認められた患者 10） 薬物アレルギーの現病又は既往を有する患者 11） 事前検査時の胸部 X 線検査で結核を疑う所見が認められた者、又はクォンティフェロン検査で陰性とならなかった患者 12） 抗生物質、抗ウイルス剤又は抗真菌剤の反復使用（事前検査前 12 ヵ月以内に 3 コース以上）を必要とする慢性感染症の既往がある患者 13） 事前検査時に、以下の重大な疾患を有する患者 • 事前検査来院中にコントロール不良な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 超又は拡張期血圧 100 mmHg 超）が確認された患者 • 不安定狭心症を有する患者 • うっ血性心不全を有する患者 • ステロイド又は酸素依存性慢性閉塞性肺疾患を有する患者 • 多発性硬化症又は他の脱髄疾患と診断された患者 • 事前検査時に、コントロール不良な糖尿病（HbA1c 7.0%超）を有する患者 • 治験薬投与開始前 5 年以内に、癌（切除又は外科的に治癒した子宮頸部癌、皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌）を除く）の既往を有する患者 • 皮膚潰瘍を有する患者 14） アルコール若しくは薬物依存症の患者又は乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった患者 15） 過去に抗インターロイキン（IL）-17 リガンド抗体の投与を受けた患者 16） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内にインフリキシマブ、アダリムマブ、ウ

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>ステキヌマブ等の生物学的製剤の投与を受けた患者
17） 治験薬投与開始前 4 ヵ月以内（生物学的製剤（抗体等）は治験薬投与開始前 6 ヵ月以内）に新有効成分含有医薬品の臨床試験又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬を投与された患者
18） 治験薬投与開始前 28 日以内に、PUVA（Psoralen Ultraviolet A）療法、UVA（Ultraviolet A）療法又は UVB（Ultraviolet B）療法を受けた患者
19） 治験薬投与開始前 28 日以内に、他の全身乾癬療法（ステロイド剤、カルシニューリン阻害剤、ビタミン A 製剤、活性型ビタミン D_3 製剤、活性型ビタミン D_3 アナログ製剤等）又はタール療法を受けた患者
20） 治験薬投与開始前 14 日以内に、局所療法（ステロイド外用剤、外用カルシニューリン阻害剤、ビタミン A 製剤、活性型ビタミン D_3 製剤又は活性型ビタミン D_3 アナログ製剤等）を受けた患者（ただし、弱作用から中等度に分類されるステロイド外用剤は、頭皮、腋窩及び鼠径部についてのみ治験期間中の安定的な使用を可とする）
21） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に、生ワクチン（BCG、ポリオ、麻疹、風疹等）の投与を受けた患者
22） その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された患者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>KHK4827：プレフィルドシリンジ（1 mL）1 本あたり KHK4827 140 mg を含有する注射剤（ロット：[redacted]
プラセボ：KHK4827 を含有しない注射剤（ロット：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用法・用量、投与期間</td><td>用法・用量、投与期間
<table>
<tr><th>コホート番号</th><th>対象</th><th>KHK4827 群</th><th>プラセボ群</th><th>投与経路及び投与期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>健康成人</td><td>70 mg</td><td>プラセボ</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>2</td><td>健康成人</td><td>140 mg</td><td>プラセボ</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>3</td><td>乾癬患者</td><td>140 mg</td><td>－</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>4</td><td>健康成人</td><td>210 mg</td><td>プラセボ</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>5</td><td>健康成人</td><td>210 mg</td><td>プラセボ</td><td>単回 IV 投与</td></tr>
<tr><td>6</td><td>健康成人</td><td>420 mg</td><td>プラセボ</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>7</td><td>乾癬患者</td><td>350 mg</td><td>－</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.4.1-1に示す。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>主要評価項目
• 安全性評価
– 有害事象
– 臨床検査値
– 生理学的検査値

副次評価項目
• 薬物動態評価
– 血清中 KHK4827 濃度
– 薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC 等）
• 抗 KHK4827 抗体

探索的評価項目
• 薬力学的評価
– IL-17 受容体占有率（RO）
– WBS アッセイ
• 有効性評価（乾癬患者のみ）</td></tr>
</table>

項目	内容
	– PASI スコア – sPGA スコア
統計手法	安全性、薬物動態、薬力学及び有効性の主要な解析項目とその解析方法は以下のとおりとした。原則として、カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の基本統計量で要約した。薬物動態パラメータについては、基本統計量に加え、変動係数及び幾何平均値も示した。健康成人における投与群は、70 mg SC 群、140 mg SC 群、210 mg SC 群、210 mg IV 群、420 mg SC 群及びプラセボ群とした。プラセボ群は各コホートのプラセボ投与被験者をまとめたものとした。また、乾癬患者における投与群は 140 mg SC 群及び 350 mg SC 群とした。 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用については、投与群ごとに内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 15.0 の SOC 及び PT 別に実施した。 治験薬投与との関連性が「関連なし」と判定された事象以外の有害事象を「副作用」と定義した。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、試験を中止した非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象の発現被験者数は、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。なお、本報告書中では有害事象名は PT で記載した。 臨床検査項目、生理学的検査項目（尿検査（沈渣）は除く）の計量値検査項目については、投与群、時期別に基本統計量を算出した。尿検査（定性）及び 12 誘導心電図については投与前後のシフト表を作成した。 血清中 KHK4827 濃度データは、投与群別に、採血時点ごとの基本統計量を示した。また、血清中 KHK4827 濃度の推移図を作成した。 KHK4827 投与被験者を対象に、すべての抗 KHK4827 抗体の検査値を被験者ごとに一覧表にまとめた。

表2.7.6.4.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

【健康成人：コホート 1】

経過日数（Day）	−28~−2	−1	1					2	3	4	5	8	12	15	22	29	64	
経過時間（時間）[a]	事前検査	投与前日	投与前	0	4	6	8	24	48	72	96	168	264	336	504	672	1512	中止時
入院																		
同意取得	○[b]																	
治験薬投与				○														
被験者背景	○																	
医師の診察及び問診	○	○	○						○		○	○		○	○	○	○	○
体重	○	○										○		○		○	○	○
身長	○																	
結核検査	○																	
バイタルサイン	○	○	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリ																		
心電図（12 誘導）	○	○	○				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○						○			○		○		○	○	○
血液生化学検査	○	○	○						○			○		○		○	○	○
尿検査	○	○	○						○			○		○		○	○	○
乱用薬物検査	○																	
感染症検査	○																	
抗 KHK4827 抗体測定			○													○	○	○
血清中 KHK4827 濃度測定			○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
WBS アッセイ		○	○						○			○					○	
IL-17 受容体占有率		○	○						○			○		○			○	
有害事象																		

a）：治験薬投与後の経過時間
b）：事前検査前までに取得

表2.7.6.4.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（続き）

【健康成人：コホート 2、4、5、6】

経過日数（Day）	−28~−2	−1	1									2	3	4	5	8	12	15	22	29	43	64	
経過時間（時間）[a]	事前検査	投与前日	投与前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	24	48	72	96	168	264	336	504	672	1008	1512	中止時
入院																							
同意取得	○[d]																						
治験薬投与				○																			
被験者背景	○																						
医師の診察及び問診	○	○	○										○		○	○		○	○	○	○	○	○
体重	○	○														○		○		○		○	○
身長	○																						
結核検査	○																						
バイタルサイン	○	○	○		○[b]	○[b]	○[b]	○[b]	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリ																							
心電図（12 誘導）	○	○	○		○[b]		○[b]		○[b]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○										○			○		○		○	○	○	○
血液生化学検査	○	○	○										○			○		○		○	○	○	○
尿検査	○	○	○										○			○		○		○	○	○	○
乱用薬物検査	○																						
感染症検査	○																						
抗 KHK4827 抗体測定			○																	○		○	○
血清中 KHK4827 濃度測定			○		○[b]				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
WBS アッセイ		○	○		○[b]								○[c]					○				○	
IL-17 受容体占有率		○	○		○[b]								○			○		○		○		○	
有害事象																							

a）：治験薬投与後の経過時間
b）：コホート 5 のみ実施
c）：コホート 2、4、6 のみ実施
d）：事前検査前までに取得

表2.7.6.4.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（続き）

【乾癬患者：コホート 3、7】

経過日数（Day）	−28~−4	−3~−1	1				3	8	15	29	43	64	
経過時間（時間）[a)]	事前検査	投与前検査	投与前	0	4	8	48	168	336	672	1008	1512	中止時
同意取得	○[c)]												
治験薬投与				○									
被験者背景	○												
医師の診察及び問診	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○						○	○	○	○	○
身長	○												
結核検査	○												
バイタルサイン	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
PASI スコア	○		○						○	○	○	○	○
sPGA スコア			○						○	○	○	○	○
写真撮影			○						○	○	○	○	○
心電図（12 誘導）	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○
乱用薬物検査	○												
感染症検査	○												
妊娠検査		○											
抗 KHK4827 抗体測定			○							○		○	○
血清中 KHK4827 濃度測定			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
WBS アッセイ [b)]		○	○				○		○			○	
IL-17 受容体占有率		○	○				○	○	○	○		○	
有害事象													

a）：治験薬投与後の経過時間
b）：検体の輸送時間を考慮したうえで前処理を実施
c）：事前検査前までに取得

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-1及び表 2.7.6.4.2-2に示した。

本治験では、治験責任医師等は同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認した。健康成人を対象としたコホート 1、2、4、5 及び 6 でそれぞれ被験者 8 名の適格性を確認し、1 コホートあたり KHK4827（70、140、210 又は 420 mg）を 6 名に、プラセボを 2 名に単回投与した。乾癬患者を対象としたコホート 3 の被験者 6 名及びコホート 7 の被験者 7 名の適格性を確認し、すべての被験者に KHK4827（140 又は 350 mg）を単回投与した。

以上、適格性が確認された 53 名に対し、KHK4827 を 43 名に、プラセボを 10 名に投与した。

KHK4827 又はプラセボを投与したいずれの被験者とも、治験を完了した。

表2.7.6.4.2-1 被験者の内訳（健康成人）

			KHK4827					
	Total	Placebo	70 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	Total
Received Study Drug	40	10	6	6	6	6	6	30
Completed	40	10	6	6	6	6	6	30
Discontinued	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects who have received study drug.

表2.7.6.4.2-2 被験者の内訳（乾癬患者）

	KHK4827		
	140 mg SC	350 mg SC	Total
Received Study Drug	6	7	13
Completed	6	7	13
Discontinued	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects who have received study drug.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬が投与された被験者 53 名（健康成人 40 名、乾癬患者 13 名）の人口統計学的特性及び他の基準値を健康成人、乾癬患者別にそれぞれ表 2.7.6.4.2-3及び表 2.7.6.4.2-4に示した。

健康成人コホートの 40 名について、プラセボ群の 10 名及び KHK4827 投与群の 30 名での年齢（Mean±SD、以下同様）は、それぞれ 25.7±5.9 及び 27.9±6.3 歳であった。身長はそれぞれ 169.2±6.4 及び 170.8±4.2 cm であり、体重は 60.2 ±7.5 及び 62.2±6.9 kg、BMI は 21.0±1.5 及び 21.3±1.9 kg/m^2 であった。いずれの項目についても投与群間で特筆すべき偏りはなかった。

乾癬患者コホートの 13 名について、KHK4827 140 mg SC 群の 6 名及び 350 mg SC 群の 7 名での年齢は、それぞれ 41.5±14.0 及び 42.4 ±9.8 歳であり、性別はそれぞれ男性 4 名（67%）及び 5 名（71%）、女性 2 名（33%）及び 2 名（29%）であった。身長は、それぞれ 168.0±6.7 及び 169.0±11.2 cm であり、体重は 67.4±9.6 及び 70.1±9.6 kg、BMI は 24.0±4.3 及び 24.8±5.2 kg/m^2 であった。いずれの項目についても投与群間で特筆すべき偏りはなかった。

表2.7.6.4.2-3 健康成人コホートでの人口統計学的特性及び他の基準値

			KHK4827					
		Placebo (N = 10)	70 mg SC (N = 6)	140 mg SC (N = 6)	210 mg SC (N = 6)	210 mg IV (N = 6)	420 mg SC (N = 6)	Total (N = 30)
Sex	Male	10(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	6(100.0%)	30(100.0%)
Age (years)	n	10	6	6	6	6	6	30
	Mean	25.7	29.3	25.7	33.0	27.7	24.0	27.9
	SD	5.9	7.4	5.3	5.9	7.1	2.4	6.3
	Min	20	22	20	24	20	21	20
	Median	23.5	27.5	24.0	34.5	27.5	24.0	25.5
	Max	36	39	34	40	37	28	40
Height (cm)	n	10	6	6	6	6	6	30
	Mean	169.22	172.53	169.72	171.60	170.87	169.37	170.82
	SD	6.39	5.58	4.09	5.79	2.35	2.93	4.23
	Min	157.1	166.5	164.9	166.2	166.5	164.9	164.9
	Median	170.35	172.35	168.75	170.70	171.00	169.40	170.95
	Max	178.2	181.5	176.7	179.8	173.2	173.0	181.5
Weight (kg)	n	10	6	6	6	6	6	30
	Mean	60.24	61.73	67.23	62.78	58.50	60.68	62.19
	SD	7.52	6.67	6.10	9.91	4.67	4.76	6.88
	Min	50.8	53.4	56.4	52.1	53.2	55.5	52.1
	Median	61.20	60.50	70.45	60.20	57.70	60.00	60.50
	Max	74.1	73.4	72.0	79.2	67.1	66.3	79.2
BMI (kg/m^2)	n	10	6	6	6	6	6	30
	Mean	20.97	20.70	23.33	21.22	20.03	21.15	21.29
	SD	1.52	1.22	1.82	2.04	1.24	1.45	1.85
	Min	18.6	19.1	20.1	18.9	19.2	19.3	18.9
	Median	21.20	20.85	23.90	20.55	19.65	21.45	20.95
	Max	23.3	22.3	24.9	24.5	22.5	22.8	24.9

表2.7.6.4.2-4 乾癬患者コホートでの人口統計学的特性及び他の基準値

		KHK4827		
		140 mg SC (N = 6)	350 mg SC (N = 7)	Total (N = 13)
Sex	Male	4(66.7%)	5(71.4%)	9(69.2%)
	Female	2(33.3%)	2(28.6%)	4(30.8%)
Age (years)	n	6	7	13
	Mean	41.5	42.4	42.0
	SD	14.0	9.8	11.4
	Min	30	27	27
	Median	39.0	41.0	41.0
	Max	68	55	68
Height (cm)	n	6	7	13
	Mean	167.97	168.99	168.52
	SD	6.69	11.17	9.02
	Min	159.7	152.3	152.3
	Median	167.55	167.50	167.50
	Max	178.4	181.8	181.8
Weight (kg)	n	6	7	13
	Mean	67.35	70.06	68.81
	SD	9.56	9.62	9.29
	Min	57.3	55.6	55.6
	Median	66.65	68.90	67.50
	Max	83.1	82.3	83.1
BMI(kg/m^2)	n	6	7	13
	Mean	24.02	24.83	24.45
	SD	4.31	5.18	4.62
	Min	19.5	19.8	19.5
	Median	23.55	24.50	24.40
	Max	31.2	35.5	35.5

2.7.6.4.3 試験結果

2.7.6.4.3.1 薬物動態

健康成人に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度の推移を図 2.7.6.4.3.1-1に示し、乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度の推移を図 2.7.6.4.3.1-2に示した。

健康成人コホート及び乾癬患者コホートでの薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max} 及び AUC_{0-t}）を投与群ごとにそれぞれ表 2.7.6.4.3.1-1及び表 2.7.6.4.3.1-2に示した。また、健康成人の 210 mg SC 及び 210 mg IV 群の AUC_{0-t} の平均値及び両投与群の AUC_{0-t} の平均値の比より算出した生物学的利用率を表 2.7.6.4.3.1-3に示した。

KHK4827 を健康成人及び乾癬患者に単回 SC 又は単回 IV 投与したとき、血清中 KHK4827 濃度は投与量の増加に伴って高値で推移した。C_{max} に到達した後、高濃度では緩徐に消失したが、低濃度では速やかに消失した。

健康成人の 70 mg SC、140 mg SC、210 mg SC 及び 420 mg SC 群で、KHK4827 投与後の t_{max}（Median（Min, Max）、以下同様）は、それぞれ 1.00（1.00, 2.99）、2.00（1.00, 4.00）、4.00（4.00, 7.00）及び 7.00（4.00, 10.99）日であった。また、乾癬患者の 140 mg SC 及び 350 mg SC 群では、それぞれ 2.01（2.00, 6.98）及び 7.00（1.96, 7.00）日であった。

健康成人の 70 mg SC、140 mg SC、210 mg SC 及び 420 mg SC 群での KHK4827 投与後の C_{max} は、それぞれ 1.30±1.10、4.48±3.99、10.0±4.7 及び 21.6±5.2 μg/mL であり、AUC_{0-t} はそれぞれ 5.40±6.24、53.2±47.6、119±58 及び 349±80 μg·d/mL であった。健康成人の 210 mg IV 群での C_{max} は 64.3±10.2 μg/mL であり、AUC_{0-t} は 396±57 μg·d/mL であった。また、乾癬患者の 140 mg SC 及び 350 mg SC 群では、C_{max} はそれぞれ 4.52±3.78 及び 14.5±4.6 μg/mL であり、AUC_{0-t} はそれぞれ 35.2±35.0 及び 194±90 μg·d/mL であった。

以上より、健康成人に KHK4827 70、140、210 又は 420 mg 若しくは乾癬患者に 140 又は 350 mg を単回 SC 投与したとき、t_{max} は中央値 1~7 日を示し、C_{max} 及び AUC_{0-t} は 70~420 mg の用量範囲で用量比以上に増加し、薬物動態は非線形を示した。なお、KHK4827 210 mg SC 及び 210 mg IV 群の AUC_{0-t} より算出した SC 投与の生物学的利用率は 30.1%であった。

図2.7.6.4.3.1-1 健康成人に KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）

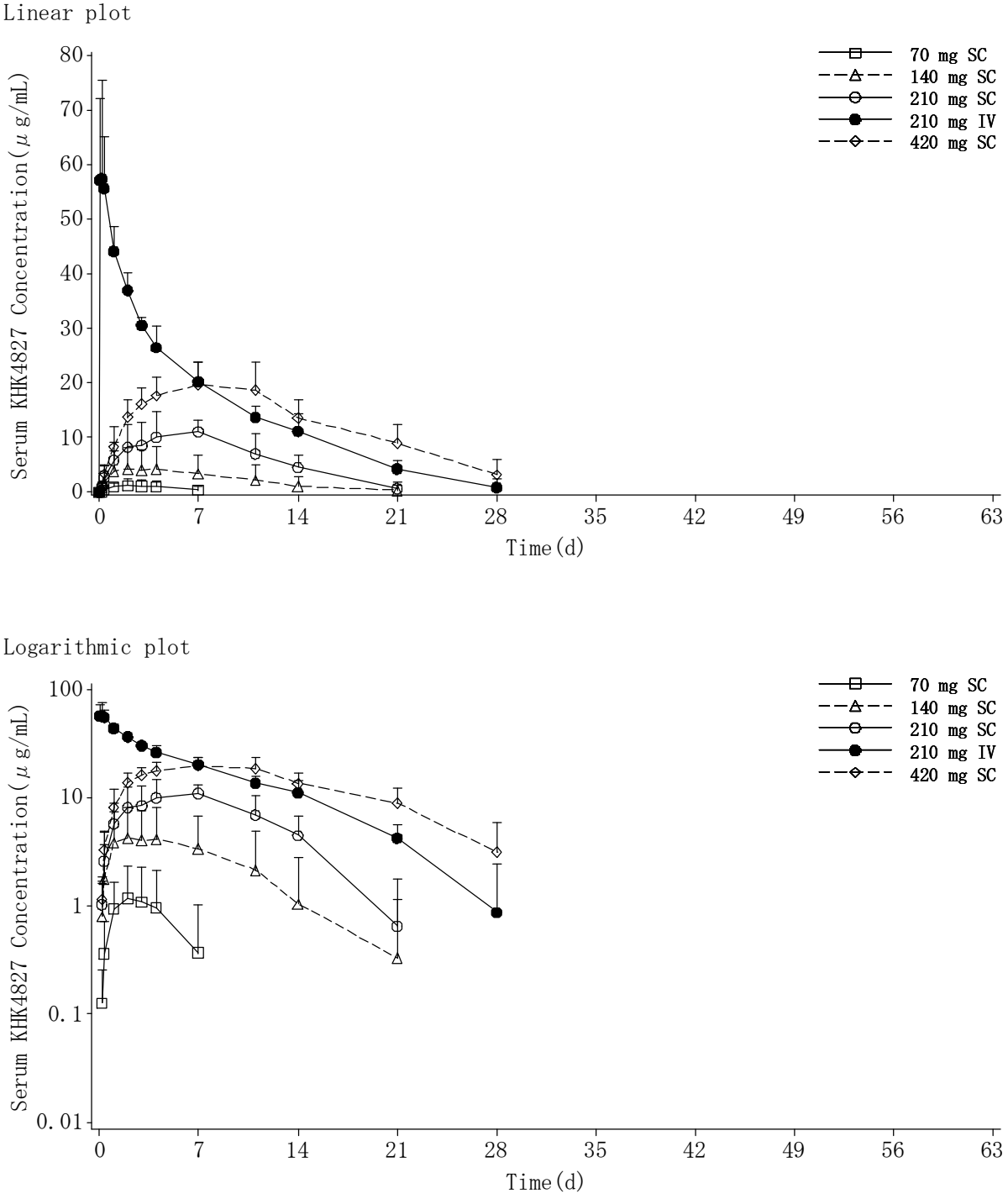


図2.7.6.4.3.1-2 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）

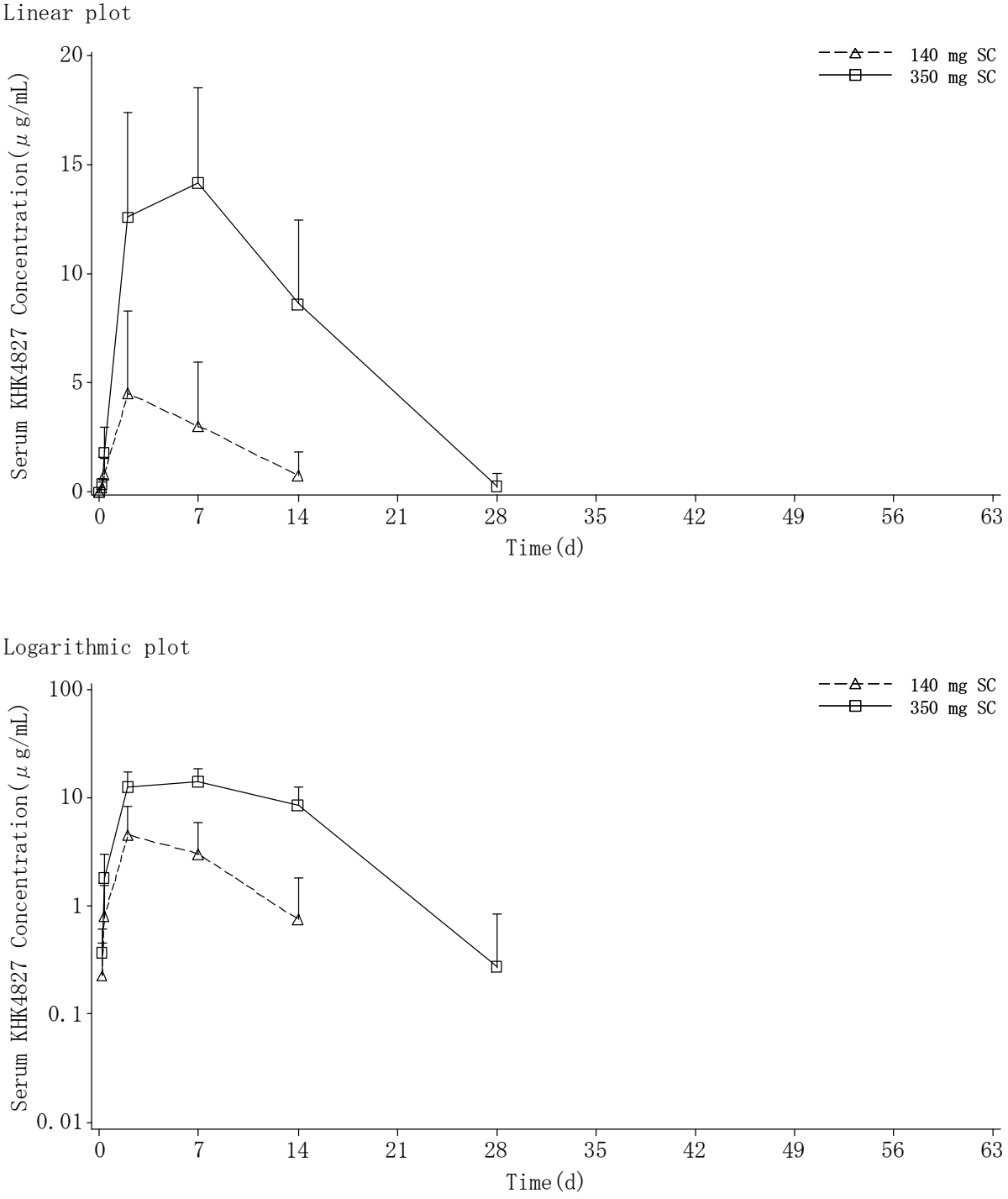


表2.7.6.4.3.1-1 健康成人に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの薬物動態パラメータ

Treatment Group	Pharmacokinetic Parameter	Summary Statistics							
		n	Mean	SD	CV	Min	Median	Max	Geo Mean
70 mg SC	t_{max}(d)	6	1.50	0.83	55.6	1.00	1.00	2.99	1.35
	C_{max}(μg/mL)	6	1.30	1.10	84.4	0.268	1.09	3.13	0.905
	AUC_{0-t}(μg･d/mL)	6	5.40	6.24	115.5	0.396	3.29	16.6	2.54
140 mg SC	t_{max}(d)	5	2.40	1.14	47.5	1.00	2.00	4.00	2.17
	C_{max}(μg/mL)	6	4.48	3.99	89.2	BLQ	4.28	9.58	3.51
	AUC_{0-t}(μg･d/mL)	5	53.2	47.6	89.4	0.805	41.8	118	23.5
210 mg SC	t_{max}(d)	6	4.50	1.22	27.2	4.00	4.00	7.00	4.39
	C_{max}(μg/mL)	6	10.0	4.7	47.2	1.14	11.5	14.5	7.90
	AUC_{0-t}(μg･d/mL)	6	119	58	49.2	12.8	129	187	92.5
210 mg IV	t_{max}(h)	6	3.52	2.79	79.1	0.48	4.08	7.92	2.23
	C_{max}(μg/mL)	6	64.3	10.2	15.9	50.7	68.6	74.4	63.6
	AUC_{0-t}(μg･d/mL)	6	396	57	14.4	326	390	491	392
420 mg SC	t_{max}(d)	6	7.17	2.23	31.1	4.00	7.00	10.99	6.87
	C_{max}(μg/mL)	6	21.6	5.2	24.1	14.7	22.8	27.5	21.1
	AUC_{0-t}(μg･d/mL)	6	349	80	23.0	244	368	439	341

n: Number of subjects used to calculate summary statistics for each parameter.
Coefficient of variation is expressed as a percentage.
Geo Mean: Geometric Mean
BLQ: Below the lower limit of quantification (< 0.0500 μg/mL)

表2.7.6.4.3.1-2 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Treatment Group	Pharmacokinetic Parameter	Summary Statistics							
		n	Mean	SD	CV	Min	Median	Max	Geo Mean
140 mg SC	t_{max}(d)	6	2.84	2.03	71.5	2.00	2.01	6.98	2.47
	C_{max}(μg/mL)	6	4.52	3.78	83.6	0.134	4.65	9.71	2.29
	AUC_{0-t}(μg･d/mL)	6	35.2	35.0	99.6	0.744	29.2	80.9	11.4
350 mg SC	t_{max}(d)	7	5.56	2.45	44.0	1.96	7.00	7.00	4.88
	C_{max}(μg/mL)	7	14.5	4.6	31.5	7.48	15.3	19.8	13.8
	AUC_{0-t}(μg･d/mL)	7	194	90	46.5	80.1	222	328	175

n: Number of subjects used to calculate summary statistics for each parameter.
Coefficient of variation is expressed as a percentage.
Geo Mean: Geometric Mean

表2.7.6.4.3.1-3 健康成人に KHK4827 210 mg を単回 SC 投与したときの生物学的利用率

Treatment Group	Pharmacokinetic Parameter	
210 mg SC	Mean AUC_{0-t}(μg･d/mL)	119
210 mg IV	Mean AUC_{0-t}(μg･d/mL)	396
	BA(%)	30.05

BA: Bioavailability

2.7.6.4.3.2 有効性

1）PASI スコア

乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの PASI スコアの推移を図 2.7.6.4.3.2-1に示し、PASI スコア改善率の推移を図 2.7.6.4.3.2-2に示した。PASI スコア改善率が 50%、75%及び 90%以上であった場合をそれぞれ「PASI 50 反応（PASI 50）」、「PASI 75 反応（PASI 75）」及び「PASI 90 反応（PASI 90）」とし、投与群ごと、時点ごとの PASI 50、75 及び 90 を達成した被験者数及び割合を表 2.7.6.4.3.2-1に示した。

乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したとき、140 mg SC 及び 350 mg SC 群のいずれのコホートでも PASI スコアが改善した。Day 15 での PASI スコア改善率は、140 mg SC 及び 350 mg SC

群でそれぞれ 44.8±27.7 及び 79.0±14.5%であった。また、Day 29 でもそれぞれ 37.4±27.6 及び 73.5±15.0%であり、投与量の増加に伴い PASI スコアが改善した。

また、140 mg SC 群では、Day 64 までに 6 名中 3 名（50%）が PASI 50 及び 75 を示したが、PASI 90 を示した被験者は認められなかった。経時的には、Day 15 で 2 名（33%）が PASI 75 を示し、Day 29 にはそのうち 1 名（17%）が PASI 50 を維持した。その後、1 名（17%）の被験者が Day 43 及び 64 で PASI 75 を示した。350 mg SC 群では Day 64 までに 7 名中 7 名（100%）が PASI 50、6 名（86%）が PASI 75、2 名（29%）が PASI 90 を示した。経時的には、Day 15 で 7 名すべてが PASI 50 を示し、そのうち 5 名（71%）及び 2 名（29%）がそれぞれ PASI 75 及び 90 を示した。Day 29 でも 7 名すべてが PASI 50 を維持したが、PASI 75 及び 90 を維持したのはそれぞれ 3 名（43%）及び 1 名（14%）であった。なお、Day 64 では 3 名（43%）が PASI 50 を示し、PASI 75 及び 90 を示した被験者は認められなかった。

図2.7.6.4.3.2-1 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの PASI スコアの推移（Mean±SD）

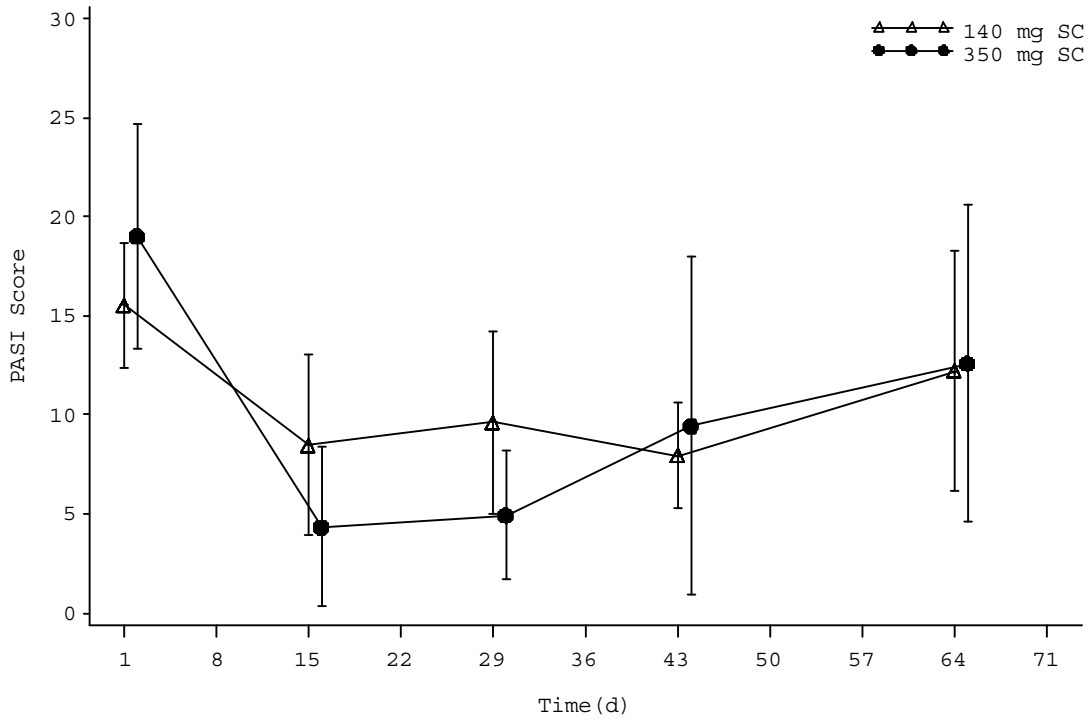


図2.7.6.4.3.2-2 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの PASI スコア改善率の推移（Mean±SD）

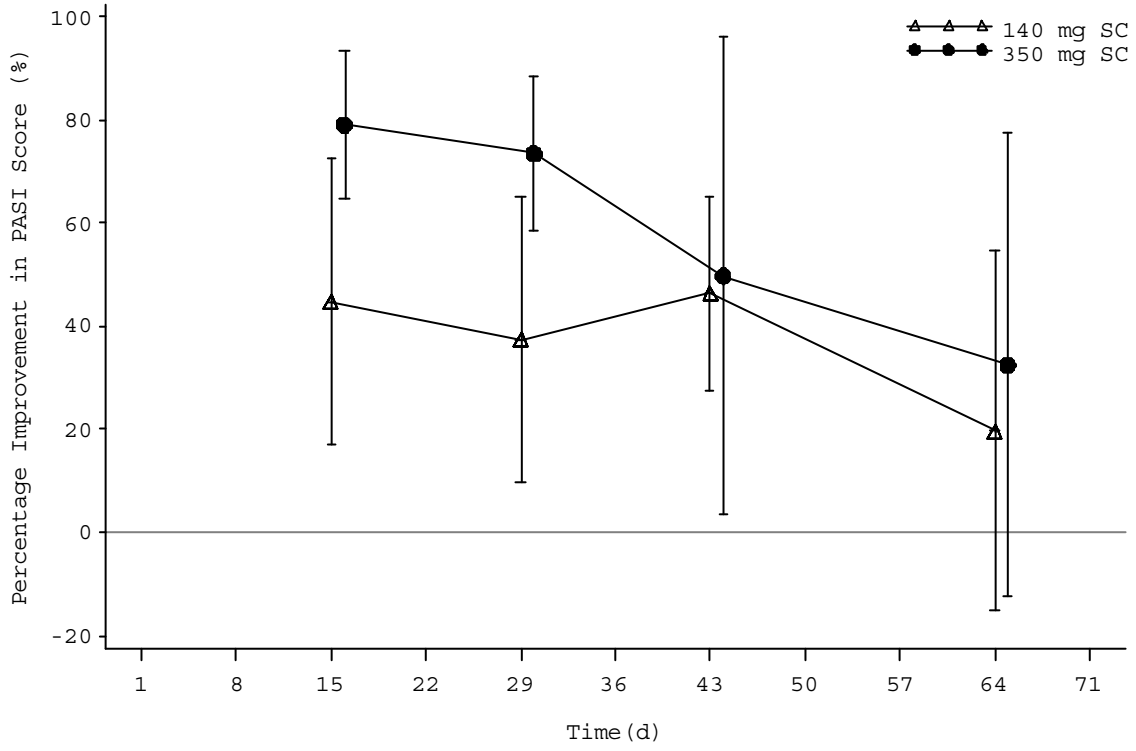


表2.7.6.4.3.2-1 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの PASI 50/75/90 反応割合

PASI Response	Visit	KHK4827 140 mg SC n/N(%)	KHK4827 350 mg SC n/N(%)	KHK4827 Total n/N(%)
PASI 50	Day 15	2/6(33.3%)	7/7(100.0%)	9/13(69.2%)
	Day 29	1/6(16.7%)	7/7(100.0%)	8/13(61.5%)
	Day 43	1/5(20.0%)	5/7(71.4%)	6/12(50.0%)
	Day 64	1/6(16.7%)	3/7(42.9%)	4/13(30.8%)
	any time	3/6(50.0%)	7/7(100.0%)	10/13(76.9%)
PASI 75	Day 15	2/6(33.3%)	5/7(71.4%)	7/13(53.8%)
	Day 29	0/6	3/7(42.9%)	3/13(23.1%)
	Day 43	1/5(20.0%)	1/7(14.3%)	2/12(16.7%)
	Day 64	1/6(16.7%)	0/7	1/13(7.7%)
	any time	3/6(50.0%)	6/7(85.7%)	9/13(69.2%)
PASI 90	Day 15	0/6	2/7(28.6%)	2/13(15.4%)
	Day 29	0/6	1/7(14.3%)	1/13(7.7%)
	Day 43	0/5	1/7(14.3%)	1/12(8.3%)
	Day 64	0/6	0/7	0/13
	any time	0/6	2/7(28.6%)	2/13(15.4%)

N: Number of subjects who had an assessment at each visit.
n: Number of responders at each visit.
any time: At any one of Day 15, 29, 43, 64.

2）sPGA スコア

乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの sPGA スコアの推移を図 2.7.6.4.3.2-3に示し、sPGA スコア変化量の推移を図 2.7.6.4.3.2-4に示した。sPGA スコアが 0（Cleared）、0 又は 1（Cleared or Excellent）、4 又は 5（Poor or Worse）の投与群ごと、時点ごとの該当被験者数及び割合を表 2.7.6.4.3.2-2に示した。

乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの sPGA スコアは、140 mg SC 及び 350 mg SC 群でそれぞれ投与前（Day 1）に 3.3±0.5 及び 2.6±0.5 であった。更に、Day 15 ではそれぞれ 2.0 ±0.9 及び 1.1±0.4、Day 29 ではそれぞれ 2.2±0.8 及び 1.1±0.7 と KHK4827 投与量の増加に伴い sPGA スコアが改善した。

また、KHK4827 投与前（Day 1）に sPGA スコアが 0 又は 1 であった被験者は認められなかった。140 mg SC 群では、Day 64 までに 6 名中 3 名（50%）が sPGA スコア 1 を示したが、スコア 0 を示した被験者はいなかった。経時的には、Day 15 で 2 名（33%）がスコア 1 を示し、そのうち 1 名（17%）が Day 64 までスコア 1 を示した。350 mg SC 群では、Day 64 までに 7 名すべてが sPGA スコア 0 又は 1 を示し、そのうち 1 名（14%）はスコア 0 を示した。経時的には、Day 15 で 6 名（86%）がスコア 1 を示し、その後、Day 29 で 5 名（71%）、Day 43 で 3 名（43%）、Day 64 で 1 名（14%）がスコア 1 を示した。Day 29 には、7 名中 1 名（14%）がスコア 0 を示した。なお、140 mg SC 群では Day 64 に 1 名（17%）でスコア 4 又は 5 を示した。

図2.7.6.4.3.2-3 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの sPGA スコアの推移（Mean±SD）

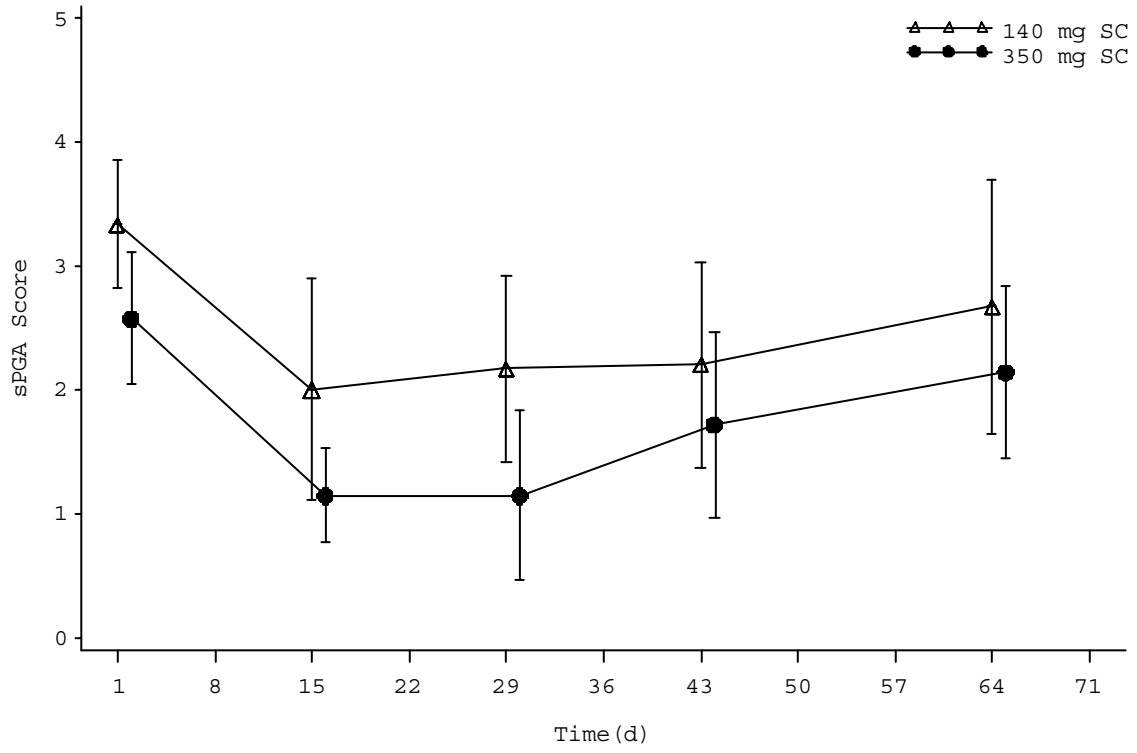


図2.7.6.4.3.2-4 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの sPGA スコア変化量の推移（Mean±SD）

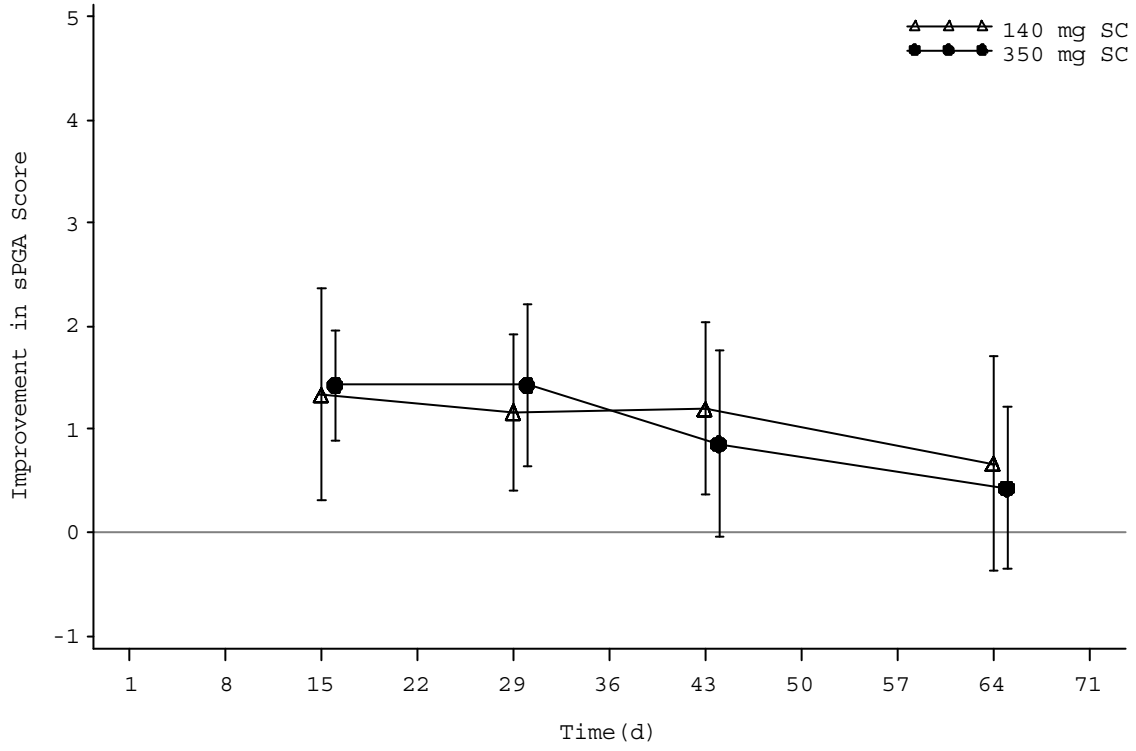


表2.7.6.4.3.2-2 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの sPGA スコア 0（Cleared）、0 又は 1（Cleared or Excellent）、4 又は 5（Poor or Worse）の割合

		KHK4827		
sPGA Response	Visit	140 mg SC n/N(%)	350 mg SC n/N(%)	Total n/N(%)
0 (Cleared)	Day 1(pre)	0/6	0/7	0/13
	Day 15	0/6	0/7	0/13
	Day 29	0/6	1/7(14.3%)	1/13(7.7%)
	Day 43	0/5	0/7	0/12
	Day 64	0/6	0/7	0/13
	any time	0/6	1/7(14.3%)	1/13(7.7%)
0 or 1 (Cleared or Excellent)	Day 1(pre)	0/6	0/7	0/13
	Day 15	2/6(33.3%)	6/7(85.7%)	8/13(61.5%)
	Day 29	1/6(16.7%)	5/7(71.4%)	6/13(46.2%)
	Day 43	1/5(20.0%)	3/7(42.9%)	4/12(33.3%)
	Day 64	1/6(16.7%)	1/7(14.3%)	2/13(15.4%)
	any time	3/6(50.0%)	7/7(100.0%)	10/13(76.9%)
4 or 5 (Poor or Worse)	Day 1(pre)	2/6(33.3%)	0/7	2/13(15.4%)
	Day 15	0/6	0/7	0/13
	Day 29	0/6	0/7	0/13
	Day 43	0/5	0/7	0/12
	Day 64	1/6(16.7%)	0/7	1/13(7.7%)
	any time	1/6(16.7%)	0/7	1/13(7.7%)

N: Number of subjects who had an assessment at each visit.
n: Number of responders at each visit.
any time: At any one of Day 15, 29, 43, 64.

2.7.6.4.3.3 薬力学

1）IL-17 受容体占有率

健康成人に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの顆粒球表面上の RO を表2.7.6.4.3.3-1に示し、乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの顆粒球表面上の RO を表2.7.6.4.3.3-2に示した。

健康成人コホートでは、KHK4827 投与後の初回測定時点（Day 3）での RO は、70 mg SC、140 mg SC、210 mg SC 及び 420 mg SC 群でそれぞれ 86.4±4.5、86.0±14.2、93.1±4.6 及び 94.4±1.9%であった。また、210 mg IV 群で初回測定時点（Day 1（0.5 時間））の RO は 98.3±1.4%であった。

70 mg SC 群では、Day 8 及び 15 でそれぞれ 75.8±11.3 及び 36.6±16.5%を示した。140 mg SC 群では、Day 8 で 80.1±20.6%、Day 15 でも 82.9±38.8%を示し、210 mg SC 群及び 210 mg IV 群では、Day 8 でそれぞれ 94.7±3.2 及び 93.9±3.9%、Day 15 でもそれぞれ 92.2 ±5.7 及び 93.9±3.1%を示した。更に、420 mg SC 群では、Day 8、15 及び 29 で、それぞれ 95.4±0.5、95.4±1.8 及び 89.7±6.5%を示し、Day 29 まで高値を維持した。

乾癬患者コホートでは、初回測定時点（Day 3）での RO は、140 mg SC 及び 350 mg SC 群でそれぞれ 86.8±5.7 及び 94.7±1.9%であった。140 mg SC 群では、Day 8 及び 15 でそれぞれ 85.2±12.4 及び 70.9±22.4%を示した。350 mg SC 群では、Day 8 及び 15 でそれぞれ 96.4±2.0 及び 94.1±2.8%であり、Day 29 でも 54.4±30.7%を示した。

以上より、健康成人に KHK4827 を 70、140、210 又は 420 mg 若しくは乾癬患者に 140 又は 350 mg で投与したとき、いずれの投与群でも、初回測定時点（IV : Day 1（0.5 時間）、SC : Day 3）での RO の平均値は 86.0~94.7%であった。また、KHK4827 投与後の初回測定時点以降は、投与量に依存して RO が高値を示す期間が延長した。

表2.7.6.4.3.3-1 健康成人に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの IL-17 受容体占有率

Treatment Group	Blood Collection Time Point	Summary Statistics (%)					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
70 mg SC	pre	6	−0.38	1.30	−1.76	−0.54	2.02
	Day 1(pre)	6	0.36	1.38	−2.24	0.56	1.76
	Day 3	6	86.38	4.46	79.82	87.69	90.57
	Day 8	6	75.78	11.28	63.91	71.14	91.44
	Day 15	6	36.55	16.45	13.29	39.52	57.05
	Day 64	6	3.60	2.64	−0.76	3.80	6.95
140 mg SC	pre	6	0.91	2.33	−1.33	0.52	4.54
	Day 1(pre)	6	−0.99	2.59	−5.29	−0.50	1.37
	Day 3	6	86.03	14.21	57.57	90.97	96.20
	Day 8	6	80.05	20.57	44.32	91.24	93.94
	Day 15	6	82.93	38.83	21.85	85.25	141.80
	Day 29	6	11.22	14.88	0.32	4.02	37.67
	Day 64	6	−0.93	5.27	−10.13	1.50	3.73
210 mg SC	pre	6	−0.45	2.62	−3.65	−0.78	3.19
	Day 1(pre)	6	0.38	2.68	−3.45	0.78	3.51
	Day 3	6	93.09	4.59	83.93	94.42	96.34
	Day 8	6	94.67	3.22	88.71	94.81	97.73
	Day 15	6	92.16	5.72	83.13	93.58	97.89
	Day 29	6	14.75	22.22	0.24	6.38	58.61
	Day 64	6	3.13	4.56	−5.49	4.47	6.77
210 mg IV	pre	6	2.89	2.06	1.06	2.48	6.41
	Day 1(pre)	6	−2.70	1.94	−6.06	−2.39	−0.96
	Day 1(0.5 h)	6	98.33	1.43	96.09	98.91	99.55
	Day 3	6	95.25	1.76	92.37	96.01	96.64
	Day 8	6	93.89	3.88	87.17	93.84	97.72
	Day 15	6	93.92	3.06	87.99	94.82	96.24
	Day 29	6	60.85	22.63	27.20	63.32	88.10
	Day 64	6	1.40	5.59	−5.94	2.02	8.56
420 mg SC	pre	6	−2.03	1.69	−4.14	−1.87	0.12
	Day 1(pre)	6	2.22	1.85	−0.13	2.12	4.52
	Day 3	6	94.39	1.92	91.86	94.08	97.41
	Day 8	6	95.39	0.50	94.41	95.56	95.76
	Day 15	6	95.42	1.77	92.41	95.83	97.29
	Day 29	6	89.65	6.49	77.46	92.89	93.78
	Day 64	6	3.20	3.01	−1.07	3.86	7.26

n: Number of subjects used to calculate summary statistics at each blood collection time point.

表2.7.6.4.3.3-2 乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの IL-17 受容体占有率

Treatment Group	Blood Collection Time Point	Summary Statistics (%)					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
140 mg SC	pre	6	−0.20	2.73	−5.31	0.37	2.88
	Day 1(pre)	6	0.24	2.80	−2.88	−0.37	5.51
	Day 3	5	86.76	5.74	79.73	85.39	93.62
	Day 8	6	85.20	12.35	67.88	91.72	95.29
	Day 15	6	70.89	22.36	37.47	76.72	93.32
	Day 29	6	9.69	21.02	−4.58	2.93	51.79
	Day 64	6	−6.02	4.74	−11.59	−6.66	1.12
350 mg SC	pre	7	−0.09	3.27	−4.86	0.41	4.83
	Day 1(pre)	7	0.03	3.24	−4.78	−0.38	4.59
	Day 3	7	94.67	1.91	91.43	94.64	97.34
	Day 8	7	96.37	2.01	93.11	96.27	99.11
	Day 15	7	94.05	2.77	88.15	94.96	96.68
	Day 29	7	54.43	30.70	20.52	58.22	94.47
	Day 64	6	4.68	7.07	−8.84	6.30	12.10

n: Number of subjects used to calculate summary statistics at each blood collection time point.

2）WBS アッセイ

全血で IL-17A 刺激により誘導される IL-6 mRNA 発現量を指標に IL-17A の EC_{50} 値を算出し、全血の IL-17A 刺激応答性を評価した。KHK4827 投与後の Log EC_{50} 値の KHK4827 投与前の Log EC50 値からの変化（投与後の Log EC_{50}－投与前の Log EC_{50}：EC_{50} シフト値）を、KHK4827 による IL-17A 刺激応答性に対する阻害活性の指標とした。健康成人に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの EC_{50} シフト値を表 2.7.6.4.3.3-3に示し、乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの EC_{50} シフト値を表 2.7.6.4.3.3-4に示した。

健康成人コホートでは、KHK4827 投与後の初回測定時点（Day 3）での EC_{50} シフト値は、70 mg SC、140 mg SC、210 mg SC 及び 420 mg SC 群でそれぞれ 2.31±0.86、2.25±1.09、2.98±0.80 及び 2.81±1.10 であり、210 mg IV 群の初回測定時点（Day 1（0.5 時間））では 3.75±0.22 であった。また、乾癬患者コホートでは、初回測定時点（Day 3）での EC_{50} シフト値は、140 mg SC 及び 350 mg SC 群でそれぞれ 2.45±0.74 及び 3.22±0.53 であった。IL-17A 依存的な IL-6 mRNA 誘導は、KHK4827 によって競合的に阻害され、用量反応曲線より算出される EC_{50} は投与前と比較して上昇した。

表2.7.6.4.3.3-3　健康成人に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの WBS アッセイ EC_{50} シフト値

Treatment Group	Blood Collection Time Point	Summary Statistics					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
70 mg SC	Day 3	6	2.31	0.86	1.10	2.40	3.65
	Day 8	6	0.07	2.20	−3.70	0.11	2.99
	Day 64	6	−0.35	0.37	−0.80	−0.39	0.22
140 mg SC	Day 3	6	2.25	1.09	0.52	2.37	3.46
	Day 15	6	0.72	1.06	−0.10	0.15	2.49
	Day 64	6	−0.43	0.79	−1.94	−0.22	0.19
210 mg SC	Day 3	6	2.98	0.80	1.73	2.85	3.99
	Day 15	6	2.38	0.94	1.21	2.50	3.40
	Day 64	6	0.10	0.27	−0.25	0.09	0.42
210 mg IV	Day 1(0.5 h)	6	3.75	0.22	3.51	3.66	4.06
	Day 15	6	2.87	0.28	2.57	2.81	3.35
	Day 64	6	−0.03	0.28	−0.41	−0.04	0.42
420 mg SC	Day 3	6	2.81	1.10	0.61	3.28	3.45
	Day 15	6	2.91	0.16	2.74	2.91	3.19
	Day 64	5	−0.09	0.49	−0.59	−0.10	0.53

EC_{50} Shift: Functional blockade of IL-17 signaling by KHK4827
n: Number of subjects used to calculate summary statistics at each blood collection time point.

表2.7.6.4.3.3-4　乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 投与したときの WBS アッセイ EC_{50} シフト値

Treatment Group	Blood Collection Time Point	Summary Statistics					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
140 mg SC	Day 3	6	2.45	0.74	1.44	2.61	3.23
	Day 15	6	1.17	1.16	−0.10	1.24	2.77
	Day 64	5	0.12	0.18	−0.08	0.16	0.32
350 mg SC	Day 3	7	3.22	0.53	2.29	3.39	3.73
	Day 15	7	3.19	0.50	2.29	3.24	3.71
	Day 64	6	−0.28	0.99	−2.12	−0.16	0.58

EC_{50} Shift: Functional blockade of IL-17 signaling by KHK4827
n: Number of subjects used to calculate summary statistics at each blood collection time point.

2.7.6.4.3.4 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

（1）健康成人コホート

健康成人に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、投与群ごとに表 2.7.6.4.3.4-1及び表 2.7.6.4.3.4-2に示した。

健康成人コホートでは、プラセボ群の 10 名中 4 名（40%）、70 mg SC、140 mg SC、210 mg SC、210 mg IV 及び 420 mg SC 群のそれぞれ 6 名中 5 名（83%）、4 名（67%）、4 名（67%）、2 名（33%）及び 3 名（50%）に有害事象が発現した。

プラセボ群では、有害事象として「注射部位紅斑」が 4 名（40%）、「鼻咽頭炎」が 2 名（20%）、「注射部位疼痛」が 1 名（10%）に発現した。KHK4827 群では、「注射部位紅斑」が 12 名（40%）、「注射部位疼痛」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 名（10%）、「白血球数増加」が 2 名（7%）、「鼻咽頭炎」、「扁桃炎」、「血中トリグリセリド増加」、「C−反応性蛋白増加」、「γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「尿中血陽性」、「好中球数増加」、「白血球数減少」、「上気道の炎症」及び「頭部粃糠疹」が各 1 名（3%）に発現した。このうち、投与量の増加に伴って発現割合が上昇した事象は認められなかった。

なお、140 mg SC 群で発現した「γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び 210 mg SC 群で発現した「尿中血陽性」は治験薬との因果関係が否定されたが、その他の事象はいずれも副作用とされた。

表2.7.6.4.3.4-1 有害事象の発現状況（健康成人）

[SOC] PT	Placebo (N = 10)		KHK4827 70 mg SC (N = 6)		140 mg SC (N = 6)		210 mg SC (N = 6)		210 mg IV (N = 6)		420 mg SC (N = 6)		Total (N = 30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	4	40.0	5	83.3	4	66.7	4	66.7	2	33.3	3	50.0	18	60.0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	4	40.0	5	83.3	4	66.7	3	50.0	0		0		12	40.0
注射部位紅斑	4	40.0	5	83.3	4	66.7	3	50.0	0		0		12	40.0
注射部位疼痛	1	10.0	0		1	16.7	2	33.3	0		0		3	10.0
[感染症および寄生虫症]	2	20.0	1	16.7	1	16.7	0		0		0		2	6.7
鼻咽頭炎	2	20.0	1	16.7	0		0		0		0		1	3.3
扁桃炎	0		0		1	16.7	0		0		0		1	3.3
[臨床検査]	0		1	16.7	1	16.7	2	33.3	1	16.7	3	50.0	8	26.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	16.7	0		0		0		2	33.3	3	10.0
白血球数増加	0		0		0		1	16.7	1	16.7	0		2	6.7
血中トリグリセリド増加	0		0		1	16.7	0		0		0		1	3.3
C−反応性蛋白増加	0		0		0		0		0		1	16.7	1	3.3
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	16.7	0		0		0		1	3.3
尿中血陽性	0		0		0		1	16.7	0		0		1	3.3
好中球数増加	0		0		0		1	16.7	0		0		1	3.3
白血球数減少	0		0		0		1	16.7	0		0		1	3.3
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	16.7	0		0		0		0		1	3.3
上気道の炎症	0		1	16.7	0		0		0		0		1	3.3
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		0		0		1	16.7	0		1	3.3
頭部粃糠疹	0		0		0		0		1	16.7	0		1	3.3

MedDRA/J version 15.0

表2.7.6.4.3.4-2 副作用の発現状況（健康成人）

[SOC] PT	Placebo (N = 10)		KHK4827 70 mg SC (N = 6)		140 mg SC (N = 6)		210 mg SC (N = 6)		210 mg IV (N = 6)		420 mg SC (N = 6)		Total (N = 30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	4	40.0	5	83.3	4	66.7	4	66.7	2	33.3	3	50.0	18	60.0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	4	40.0	5	83.3	4	66.7	3	50.0	0		0		12	40.0
注射部位紅斑	4	40.0	5	83.3	4	66.7	3	50.0	0		0		12	40.0
注射部位疼痛	1	10.0	0		1	16.7	2	33.3	0		0		3	10.0
[感染症および寄生虫症]	2	20.0	1	16.7	1	16.7	0		0		0		2	6.7
鼻咽頭炎	2	20.0	1	16.7	0		0		0		0		1	3.3
扁桃炎	0		0		1	16.7	0		0		0		1	3.3
[臨床検査]	0		1	16.7	0		2	33.3	1	16.7	3	50.0	7	23.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	16.7	0		0		0		2	33.3	3	10.0
白血球数増加	0		0		0		1	16.7	1	16.7	0		2	6.7
C−反応性蛋白増加	0		0		0		0		0		1	16.7	1	3.3
好中球数増加	0		0		0		1	16.7	0		0		1	3.3
白血球数減少	0		0		0		1	16.7	0		0		1	3.3
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	16.7	0		0		0		0		1	3.3
上気道の炎症	0		1	16.7	0		0		0		0		1	3.3
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		0		0		1	16.7	0		1	3.3
頭部粃糠疹	0		0		0		0		1	16.7	0		1	3.3

MedDRA/J version 15.0

（2）乾癬患者

乾癬患者に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、投与群ごとに表 2.7.6.4.3.4-3及び表 2.7.6.4.3.4-4に示した。

KHK4827 140 mg SC 群及び 350 mg SC 群のそれぞれ 6 名中 4 名（67%）及び 7 名中 6 名（86%）に有害事象が発現した。

有害事象として、「注射部位紅斑」が 8 名（62%）、「C−反応性蛋白増加」及び「好中球数増加」が各 3 名（23%）、「上気道の炎症」が 2 名（15%）、「上室性期外収縮」、「歯肉炎」、「注射部位熱感」、「急性扁桃炎」、「単純ヘルペス」、「尿中血陽性」及び「膿疱性乾癬」が各 1 名（8%）に発現した。このうち、「好中球数増加」はいずれも 350 mg SC 群で発現した。

なお、140 mg SC 群で発現した「尿中血陽性」、350 mg SC 群で発現した「歯肉炎」及び「急性扁桃炎」は治験薬との因果関係が否定されたが、その他の事象はいずれも副作用とされた。

表2.7.6.4.3.4-3 有害事象の発現状況（乾癬患者）

[SOC] PT	KHK4827					
	140 mg SC (N = 6)		350 mg SC (N = 7)		Total (N = 13)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	4	66.7	6	85.7	10	76.9
[心臓障害]	0		1	14.3	1	7.7
上室性期外収縮	0		1	14.3	1	7.7
[胃腸障害]	0		1	14.3	1	7.7
歯肉炎	0		1	14.3	1	7.7
[一般・全身障害および投与部位の状態]	3	50.0	5	71.4	8	61.5
注射部位紅斑	3	50.0	5	71.4	8	61.5
注射部位熱感	1	16.7	0		1	7.7
[感染症および寄生虫症]	1	16.7	1	14.3	2	15.4
急性扁桃炎	0		1	14.3	1	7.7
単純ヘルペス	1	16.7	0		1	7.7
[臨床検査]	2	33.3	3	42.9	5	38.5
C−反応性蛋白増加	1	16.7	2	28.6	3	23.1
好中球数増加	0		3	42.9	3	23.1
尿中血陽性	1	16.7	0		1	7.7
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	16.7	1	14.3	2	15.4
上気道の炎症	1	16.7	1	14.3	2	15.4
[皮膚および皮下組織障害]	0		1	14.3	1	7.7
膿疱性乾癬	0		1	14.3	1	7.7

MedDRA/J version 15.0

表2.7.6.4.3.4-4 副作用の発現状況（乾癬患者）

[SOC] PT	KHK4827					
	140 mg SC (N = 6)		350 mg SC (N = 7)		Total (N = 13)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	4	66.7	6	85.7	10	76.9
[心臓障害]	0		1	14.3	1	7.7
上室性期外収縮	0		1	14.3	1	7.7
[一般・全身障害および投与部位の状態]	3	50.0	5	71.4	8	61.5
注射部位紅斑	3	50.0	5	71.4	8	61.5
注射部位熱感	1	16.7	0		1	7.7
[感染症および寄生虫症]	1	16.7	0		1	7.7
単純ヘルペス	1	16.7	0		1	7.7
[臨床検査]	1	16.7	3	42.9	4	30.8
C−反応性蛋白増加	1	16.7	2	28.6	3	23.1
好中球数増加	0		3	42.9	3	23.1
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	16.7	1	14.3	2	15.4
上気道の炎症	1	16.7	1	14.3	2	15.4
[皮膚および皮下組織障害]	0		1	14.3	1	7.7
膿疱性乾癬	0		1	14.3	1	7.7

MedDRA/J version 15.0

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 と判定された。

事象別では「注射部位紅斑」が最も多く、プラセボ群で 10 名中 4 名（40%）、KHK4827 群で健康成人及び乾癬患者コホートそれぞれ 40 名中 12 名（40%）及び 13 名中 8 名（62%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。当該事象の重症度はいずれも Grade 1 であり、未処置で短時間に消失した。

Grade 2 の有害事象は、健康成人コホートの 140 mg SC 群、210 mg SC 群及び 210 mg IV 群並びに乾癬患者コホートの 350 mg SC 群の各 1 名に発現した。事象別では、「扁桃炎」、「白血球減少」、「頭部粃糠疹」、「膿疱性乾癬」が各 1 名に発現し、いずれも副作用とされた。

3）死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

4）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験を中止した非重篤な有害事象を他の重要な有害事象と定義した。他の重要な有害事象は発現しなかった。

5）臨床検査及びバイタルサイン

健康成人及び乾癬患者を対象としたコホートのいずれにおいても、臨床検査値関連の有害事象が散見された。また、基準値を逸脱する検査値が散見されたが、経時的に一定の傾向は認められなかった。

体重、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、いずれの被験者でも臨床的に問題となる変動は認められなかった。

健康成人及び乾癬患者コホートの KHK4827 を投与されたすべての被験者で、抗 KHK4827 抗体は陰性であった。

2.7.6.4.4　結論

KHK4827 の国内第 I 相／臨床薬理試験として、健康成人及び乾癬患者を対象に 4827-001 試験を実施した。健康成人では KHK4827 を 70、140、210、420 mg 単回 SC 投与又は 210 mg 単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を検討することを主要目的とした。また、乾癬患者では KHK4827 を 140 又は 350 mg 単回 SC 投与したときの安全性及び忍容性を検討することを主要目的とした。

治験薬が投与されたいずれの被験者でも、臨床的に問題となる有害事象及び副作用は発現しなかった。

KHK4827 単回 SC 投与後の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、KHK4827 70~420 mg の用量範囲において用量比以上に増加し、薬物動態は非線形を示した。KHK4827 210 mg SC 及び 210 mg IV 群の AUC_{0-t} より算出した SC 投与の生物学的利用率は 30.1%であった。

以上、健康成人及び乾癬患者に KHK4827 を単回投与したときに、健康成人に対する 210 mg の単回 IV 投与及び 420 mg までの単回 SC 投与、乾癬患者に対する 350 mg までの単回 SC 投与の忍容性及び安全性が確認された。

2.7.6.5 健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした第 I 相無作為化プラセボ対照二重盲検群逐次増量試験（試験番号：20060279）（5.3.3.2-2）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に KHK4827 を単回投与した際の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検群逐次増量試験
実施国（施設数）	オーストラリア（2）、カナダ（1）
治験期間	2007 年 12 月 7 日～2009 年 9 月 2 日
治験の目的	**主要目的** 健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 **副次目的** 健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者に KHK4827 を単回 SC 又は単回 IV 投与したときの薬物動態を検討する。 **探索的目的** 以下を検討する。 • 全血中 IL-17 受容体占有率と血清中薬物濃度との相関 • 全血中 IL-17 誘導遺伝子の発現の変化と血清中薬物濃度との相関 • 血液及び皮膚生検検体分析によるバイオマーカー（Part B のみ）及び薬物動態／薬力学的関係 • 尋常性乾癬患者に KHK4827 を SC 投与したときの薬力学評価（皮膚バイオマーカー）（Part B のみ） • 尋常性乾癬患者に KHK4827 を SC 投与したときの有効性（PASI スコア及び PGA スコアの変化）（Part B のみ） • 尋常性乾癬患者に KHK4827 を SC 投与したときの皮膚及び血中の乾癬及び炎症関連遺伝子発現（Part B のみ）
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とし、KHK4827 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群逐次増量、単回投与試験とした。 Part A 健康成人をコホートごとに 3 : 1 の割合で KHK4827 群又はプラセボ群に割り付け、KHK4827 群では 7~420 mg SC（5 コホート）又は 21~700 mg IV（3 コホート）を単回投与した。各コホートにおいて、すべての被験者の Day 14 までの結果をもとに治験責任医師及び治験依頼者が安全性を確認し、21 日間隔で用量を増量した。 Part B 乾癬患者をコホートごとに 4 : 1 の割合で KHK4827 群又はプラセボ群に割り付け、KHK4827 群では 140、350 mg SC（2 コホート）又は 700 mg IV（1 コホート）を単回投与した。Part A において、KHK4827 700 mg IV 群のすべての被験者の Day 21 までの安全性が確認された後に、Part B に移行した。同様に、すべての被験者の安全性及び忍容性を治験責任医師及び治験依頼者が確認した後にコホートを移行した。

項目	内容
被験者数	**計画時** Part A 56 名（コホート 1、2、4、5、7、8：KHK4827 各 6 名、プラセボ各 2 名、コホート 3、6：KHK4827 各 3 名、プラセボ各 1 名） Part B 最大 30 名（コホート 9、11：KHK4827 各 8 名、プラセボ各 2 名、コホート 10：KHK4827 4 名、プラセボ 1 名） **設定根拠** 本治験の被験者（各群 3~8 名に KHK4827 を投与）は、実施可能性を考慮して設定した。本治験では最大で 62 名に KHK4827 が投与される予定であるが、当該被験者数は発現割合 1%程度の有害事象を 46%の確率で検出でき、発現割合 10%以上の有害事象を 99%を超える確率で検出することができる。 **解析時** Part A 登録被験者数：58 名 投与被験者数：57 名（KHK4827 43 名、プラセボ 14 名） 安全性解析対象集団：57 名（KHK4827 43 名、プラセボ 14 名） 薬力学解析対象集団：57 名（KHK4827 43 名、プラセボ 14 名） 薬物動態解析対象集団：43 名（KHK4827 43 名） Part B 登録被験者数：26 名 投与被験者数：25 名（KHK4827 20 名、プラセボ 5 名） 安全性解析対象集団：25 名（KHK4827 20 名、プラセボ 5 名） 薬力学解析対象集団：25 名（KHK4827 20 名、プラセボ 5 名） 有効性解析対象集団：25 名（KHK4827 20 名、プラセボ 5 名） 薬物動態解析対象集団：20 名（KHK4827 20 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	Part A **対象** 健康成人 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている者 2） 事前検査時に年齢が 18~45 歳の男性又は女性 3） 女性の場合、妊娠の可能性のない者（別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が 12 ヵ月以上（卵胞刺激ホルモン値が 40 IU/mL 以上）の女性、永久的な避妊術を受けた女性） 4） 事前検査時に BMI が 18~30 kg/m^2 の者 5） 事前検査及び Day −1 の検査において、身体所見、臨床検査値及び 12 誘導心電図が正常又は基準値の範囲内の者。特に、好中球数は必ず基準値の範囲内であり、QTc 間隔が男性の場合 430 msec 以下、女性の場合 450 msec 以下でなければならない。 **除外基準** 1） 被験者に危険を及ぼし、治験の実施の妨げになると考えられるような臨床的に重大な障害、状態及び疾患等の既往又は現病を有する者 2） 治験薬投与前 30 日以内に細菌、ウイルス、真菌又は寄生虫感染が認められた者 3） 結核の予防措置がなされておらず、ツベルクリン反応が陽性又は過去 6 ヵ月以内に結核患者に接触した者 4） 治験参加前 6 ヵ月以内に入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする感染症に罹患した者 5） 感染症検査（HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体）で全項目陰性とならな

項目	内容
	かった者 6） 感染症に罹患しやすい基礎疾患を有する者 7） 事前検査又は Day −1 の検査において、白血球数が 3000/μL 未満の者 8） 治験薬投与前 60 日以内に低分子医薬品又は医療機器の臨床試験に参加し、治験薬又は治験用医療機器を使用した者 9） 治験薬投与前 6 ヵ月以内に、生物学的製剤（抗体等）の治療又は治験薬の投与を受けた者 10） 事前検査期間中にパラセタモール／アセトアミノフェン（1 日あたり 2 g まで）、ビタミン剤、外用剤又は目薬を除く一般用医薬品を使用した者 11） 治験薬投与前 60 日以内に免疫抑制剤（メドロール他）が処方され、使用した者 12） 治験薬投与前 60 日以内に 500 mL 超の献血を行った者 13） チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞等の哺乳動物細胞由来の生物学的製剤又は治験薬に含まれる成分に対して過敏症を有する又は疑いのある者 14） 過去 12 ヵ月以内にアルコール及び／又は薬物乱用の既往のある者 15） 治験薬投与前 12 ヵ月以内に 1 日 10 本以上のたばこを吸ったことがある者 16） 事前検査又は Day −1 の検査において、アルコール及び／又は乱用薬物検査が陽性であった者 17） 治験実施計画書に定められた入院及び検査が実施できない者 Part B **対象** 中等度～重度の尋常性乾癬患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている患者 2） 活動性であるが臨床的に安定している局面型皮疹を有する乾癬患者 3） BSA が 10%以上の患者 4） 事前検査時に PASI スコアが 10 以上の患者 5） 光線療法又は全身性乾癬療法を 1 回以上受けた、若しくは治験責任医師が光線療法又は全身性乾癬療法の対象と判断した患者 6） 事前検査時に年齢が 18~55 歳の患者 **除外基準** 1） 治験期間終了時まで組合わせで使用したときに有効性の高い方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった患者 2） 妊娠若しくは授乳中の患者、又は治験期間中に挙児希望のある女性 3） 妊娠したパートナーのいる男性で、治験期間中にコンドームの使用に同意しなかった患者 4） 以下のいずれかの基準に該当する患者 • ALT 及び AST：施設基準値上限の 1.5 倍超 • ヘモグロビン濃度：12.0 g/dL 未満 • 血小板数：125000/μL 未満 • 白血球数：3500/μL 未満 • 血清クレアチニン：2 mg/dL 超 5） 感染症検査（HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体）で全項目陰性とならなかった患者 6） 事前検査時に、活動性滴状乾癬、乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬が認め

項目	内容
	られた患者 7） 事前検査時又は事前検査以降治験薬投与開始までの間に、治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者 8） 事前検査時又は事前検査以降治験薬投与開始までの間に、治験実施の妨げになると思われる臨床的に重大な事象、感染症又は臨床検査値異常が認められた患者 9） 事前検査前 60 日以内に臨床的に重大な感染症に罹患した患者 10） 結核の予防措置がなされておらず、ツベルクリン反応が陽性又は過去 6 ヵ月以内に結核患者に接触した患者 11） 抗生物質、抗ウイルス剤又は抗真菌剤の反復使用（事前検査前 12 ヵ月以内に 3 コース以上）を必要とする慢性感染症の既往がある患者 12） 心筋梗塞の既往のある患者 13） 治験責任医師により本治験の対象として不適格と判断された患者 14） 事前検査時に皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌又はメラノーマが認められた患者 15） 治験実施及び同意取得の妨げになる精神疾患の既往歴及び合併症を有する患者 16） 治験実施の妨げになるアルコール又は薬物乱用の既往のある患者 17） 過去にエタネルセプト又は他の抗ヒト腫瘍壊死因子（TNF）剤、アレファセプト、エファリズマブ、抗 IL-12p40 剤又は乾癬を対象とした生物学的製剤（治験薬を含む）を投与された患者 18） 治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者 19） 治験薬投与前 30 日以内に PUVA 療法を受けた患者 20） 治験薬投与前 14 日以内に UVA 療法を受けた患者 21） 治験薬投与前 30 日以内に UVB 療法を受けた患者 22） 治験薬投与前 14 日以内に他の全身乾癬療法又は非経口ステロイド剤の投与を受けた患者 23） 治験薬投与前 14 日以内に局所療法（ステロイド外用剤、ビタミン A 製剤、活性型ビタミン D_3 製剤又は活性型ビタミン D_3 アナログ製剤、Anthralin）を受けた患者（ただし、弱作用から中等度に分類されるステロイド外用剤は、頭皮、腋窩及び鼠径部についてのみ安定的な使用を可とする） 24） 治験薬投与前 14 日以内にピメクロリムス及びタクロリムス等のシクロスポリン又はカルシニューリン阻害薬の外用剤の治療を受けた患者 25） 治験薬投与前 30 日以内にタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬の IV 投与又は経口投与を受けた患者 26） 治験薬投与前 3 ヵ月以内に、生ワクチンの投与を受けた患者 27） 事前検査時に、以下の重大な疾患を有する患者 • 事前検査で 2 回実施した血圧測定で、コントロール不良な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 超又は拡張期血圧 100 mmHg 超）であった患者 • 不安定狭心症 • うっ血性心不全 • ステロイド又は酸素依存性慢性閉塞性肺疾患 • 多発性硬化症又は他の脱髄疾患 • 事前検査時に HbA1c が 7.0%を超え、コントロール不良な糖尿病 • 治験薬投与開始前 5 年以内に、癌（切除又は外科的に治癒した子宮頸部癌、皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌）を除く）の既往を有する患者 • 皮膚潰瘍

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>KHK4827：1[redacted]（[redacted]mL）中に KHK4827 を 70 mg 含有する[redacted]）（ロット：[redacted]
プラセボ：KHK4827 と外観上識別不能な KHK4827 を含有しない[redacted]（[redacted]）（ロット：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用法・用量、投与期間</td><td>用法・用量、投与期間
<table>
<tr><th>コホート番号</th><th>対象</th><th>KHK4827 群</th><th>プラセボ群</th><th>投与経路及び投与期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>健康成人</td><td>7 mg SC</td><td>プラセボ SC</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>2</td><td>健康成人</td><td>21 mg SC</td><td>プラセボ SC</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>3</td><td>健康成人</td><td>21 mg IV</td><td>プラセボ IV</td><td>単回 IV 投与</td></tr>
<tr><td>4</td><td>健康成人</td><td>70 mg SC</td><td>プラセボ SC</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>5</td><td>健康成人</td><td>210 mg SC</td><td>プラセボ SC</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>6</td><td>健康成人</td><td>210 mg IV</td><td>プラセボ IV</td><td>単回 IV 投与</td></tr>
<tr><td>7</td><td>健康成人</td><td>420 mg SC</td><td>プラセボ SC</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>8</td><td>健康成人</td><td>700 mg IV</td><td>プラセボ IV</td><td>単回 IV 投与</td></tr>
<tr><td>9</td><td>乾癬患者</td><td>700 mg IV</td><td>プラセボ IV</td><td>単回 IV 投与</td></tr>
<tr><td>10</td><td>乾癬患者</td><td>140 mg SC</td><td>プラセボ SC</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
<tr><td>11</td><td>乾癬患者</td><td>350 mg SC</td><td>プラセボ SC</td><td>単回 SC 投与</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>検査・観察時期</td><td>検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.5.1-1 に示す。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>主要評価項目
• 有害事象発現被験者数及び発現割合
• 臨床検査値、身体検査所見、バイタルサイン又は心電図検査で臨床的に問題となる変化が認められた被験者数
• 抗 KHK4827 抗体発現被験者数
副次評価項目
• KHK4827 を単回 SC 及び単回 IV 投与したときの薬物動態パラメータ（AUC_{last}、C_{max}、t_{max}）
探索的評価項目
• KHK4827 投与後の IL-17 受容体占有率の変化
• KHK4827 の投与前後における特定の IL-17 誘導遺伝子発現量の変化（ex vivo WBS アッセイ）
• 乾癬患者に KHK4827 を SC 又は IV 投与したときの臨床効果（PASI スコア及び PGA スコアの変化）（Part B のみ）
• 組織学的マーカー（表皮肥厚及び過形成等）を含めた乾癬の皮膚及び血液バイオマーカー、乾癬及び炎症性遺伝子の RNA レベルの変化（Part B のみ）</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>投与量及び投与経路ごとに人口統計学的データ、安全性データ、薬物動態及び薬力学データの要約統計量（平均値、中央値、標準偏差及び範囲）を算出した。プラセボ群のデータは、全コホートで統合した。なお、カテゴリーデータは度数及び割合を用いて要約した。
すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 12.0 を用いて、対応する PT 及び SOC とともに示した。なお、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない事象を副作用と定義した。重篤な有害事象、臨床検査値、ECG 又はバイタルサインの概要を一覧表に示した。
PASI 50、PASI 75 及び PASI 90 の被験者数及び割合を投与群別に集計した。ベースラインから 85 日目までの PASI の改善率を投与群別に集計した。85 日目までの PGA スコアも集計した。なお、プラセボ群のデータは、Part B の全コホートで統合した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

【健康成人：コホート 1~4（Part A）】

	事前検査期間		投与及び入院期間												フォローアップ期間							EOS
経過日数（Day）	−21~−2	−1	1										2	3	4	5	8	12	15	22	29	43
経過時間（時間）		投与前日	投与前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	48	72	96	168	192	336	504	672	1008
同意取得	○																					
入院																						
被験者背景	○																					
体重	○	○																	○		○	○
身長	○																					
バイタルサイン	○	○	○		○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリ																						
医師の診察及び問診	○	○												○		○	○		○	○	○	○
心電図（12 誘導）	○	○	○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○							○			○	○	○		○	○		○	○	○	○
血液生化学検査	○	○							○			○	○	○		○	○		○	○	○	○
血清サイトカイン濃度			○						○													
尿検査	○	○											○	○		○	○		○	○	○	○
乱用薬物・アルコール検査	○	○																				
感染症検査	○																					
妊娠検査	○	○																				
治験薬投与				○																		
抗 KHK4827 抗体測定		○																			○	○
血清中 KHK4827 濃度測定			○		○[a]				○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
WBS アッセイ		○	○		○[a]											○[b]	○					○
IL-17 受容体占有率		○	○											○		○	○				○	○
バイオマーカー探索		○																	○			○
有害事象	○	○																				
併用薬調査	○	○																				

a：IV 投与のみ、b：SC 投与のみ

【健康成人：コホート 5~8（Part A）】

	事前検査期間		投与及び入院期間												フォローアップ期間								EOS
経過日数（Day）	−21~−2	−1	1										2	3	4	5	8	12	15	22	29	43	64
経過時間（時間）		投与前日	投与前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	48	72	96	168	192	336	504	672	1008	1512
同意取得	○																						
入院																							
被験者背景	○																						
体重	○	○																	○		○		○
身長	○																						
バイタルサイン	○	○	○		○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリ																							
医師の診察及び問診	○	○												○		○	○		○	○	○	○	○
心電図（12 誘導）	○	○	○		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○							○				○	○		○	○		○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○							○				○	○		○	○		○	○	○	○	○
血清サイトカイン濃度			○						○														
尿検査	○	○											○	○		○	○		○	○	○	○	○
乱用薬物・アルコール検査	○	○																					
感染症検査	○																						
妊娠検査	○	○																					
治験薬投与				○																			
抗 KHK4827 抗体測定		○																			○	○	○
血清中 KHK4827 濃度測定			○		○[a]				○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
WBS アッセイ		○	○		○[a]											○[b]			○				○
IL-17 受容体占有率		○	○													○	○				○		○
バイオマーカー探索		○																	○			○	○
有害事象	○	○																					
併用薬調査	○	○																					

a：IV 投与のみ、b：SC 投与のみ

【乾癬患者：コホート 9~11（Part B）】

	事前検査期間		治験薬投与日						フォローアップ期間						EOS
経過日数（Day）	−21~−4	−3 ~ −1	1						3	8	15	29	43	64	85
経過時間（時間）			投与前	0	0.5	2	4	8							
同意取得	○														
体重	○	○	○								○	○			○
身長	○														
バイタルサイン	○	○	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
医師の診察及び問診	○	○							○	○	○	○	○	○	○
心電図（12 誘導）	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PASI スコア	○		○								○	○	○	○	○
PGA			○								○	○	○	○	○
乾癬部位の写真撮影			○								○	○	○	○	○
標的部位の評価			○								○	○	○	○	○
皮膚生検	○	○									○		○		
血液学的検査	○	○					○		○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○					○		○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○							○	○	○	○	○	○	○
乱用薬物・アルコール検査	○	○													
感染症検査	○														
妊娠検査	○	○													
治験薬投与				○											
抗 KHK4827 抗体測定			○									○	○		○
血清中 KHK4827 濃度測定			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IL-17 受容体占有率		○	○							○	○	○	○	○	○
WBS アッセイ		○	○									○	○		
バイオマーカー探索		○									○		○	○	
有害事象	○	○													
併用薬調査	○	○													

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

Part A 及び Part B における被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.5.2-1 及び表 2.7.6.5.2-2 に示した。

Part A では健康成人 58 名が登録され、そのうち 57 名（98%）に治験薬が投与された。治験薬投与後、コホート 6（210 mg IV）の 1 名が来院できなくなったため治験を中止し、56 名（97%）が治験を完了した。

Part B では乾癬患者 26 名が登録され、そのうち 25 名（96%）に治験薬が投与された。治験薬投与後、治験を中止した被験者は認められず、すべての被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.5.2-1 被験者の内訳：Part A（健康成人）

Cohort	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8	
		KHK4827								
	Placebo	7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	Total
Subjects enrolled	14	6	7	3	6	6	4	6	6	58
Subjects who received IP	14（100）	6（100）	6（86）	3（100）	6（100）	6（100）	4（100）	6（100）	6（100）	57（98）
Subjects who completed study	14（100）	6（100）	6（86）	3（100）	6（100）	6（100）	3（75）	6（100）	6（100）	56（97）
Subjects who discontinued study	0（0）	0（0）	1（14）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	2（3）

Number of subjects（%）

表 2.7.6.5.2-2 被験者の内訳：Part B（乾癬患者）

Cohort	9~11	9	10	11		
	Placebo	KHK4827				Total
		700 mg IV	140 mg SC	350 mg SC	小計	
Subjects enrolled	5	8	5	8	21	26
Subjects who received IP	5（100）	8（100）	4（80）	8（100）	20（95）	25（96）
Subjects who completed study	5（100）	8（100）	4（80）	8（100）	20（95）	25（96）
Subjects who discontinued study	0（0）	0（0）	1（20）	0（0）	1（5）	1（4）

Number of subjects（%）

2）人口統計学的特性及び他の基準値

Part A で治験薬が投与された健康成人 57 名及び Part B で治験薬が投与された乾癬患者 25 名の人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.6.5.2-3 及び表 2.7.6.5.2-4 に示した。

Part A で治験薬が投与された 57 名はすべて男性で、白人が 52 名（91%）、アジア人が 5 名（9%）であった。年齢は 24.5±5.7 歳（平均値±標準偏差）、身長、体重及び BMI の中央値はそれぞれ 179.0 cm、73.1 kg 及び 23.33 kg/m^2 であった。

Part B で治験薬が投与された 25 名のうち女性が 6 名（24%）、男性が 19 名（76%）で、白人が 23 名（92%）、黒人及びその他が各 1 名（4%）であった。年齢は 41.0±11.4 歳（平均値±標準偏差）、身長、体重及び BMI の中央値はそれぞれ 173.0 cm、94.6 kg 及び 31.16 kg/m^2 であった。

Part A 及び Part B のいずれとも、プラセボ群と各 KHK4827 群で年齢、身長、体重及び BMI に相違は認められなかった。一方、健康成人と乾癬患者との比較では、乾癬患者で年齢、体重及び BMI が高値を示した。

表 2.7.6.5.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値：Part A（健康成人）

Cohort	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8	
		KHK4827								
	Placebo	7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	Total
Subjects：n	14	6	6	3	6	6	4	6	6	57
Sex：（%）										
Female	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Male	14（100）	6（100）	6（100）	3（100）	6（100）	6（100）	4（100）	6（100）	6（100）	57（100）
Race/Ethnicity：n（%）										
White/Caucasian	12（86）	6（100）	6（100）	2（67）	5（83）	6（100）	3（75）	6（100）	6（100）	52（91）
Asian	2（14）	0（0）	0（0）	1（33）	1（17）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	5（9）
Age：years										
Mean	23.1	25.5	27.0	25.3	22.2	28.3	21.3	24.5	24.3	24.5
SD	2.5	8.2	8.6	2.5	1.5	9.9	2.2	6.6	3.0	5.7
Height：cm										
Median	179.5	180.5	179.5	181.0	180.5	176.0	177.5	176.5	183.5	179.0
Min, Max	166, 185	170, 190	177, 187	165, 186	175, 188	168, 189	163, 179	174, 187	172, 192	163, 192
Weight：kg										
Median	71.43	64.98	80.40	76.60	73.18	74.10	70.48	74.70	82.72	73.05
Min, Max	59.5, 84.3	59.7, 100.9	67.6, 90.9	68.1, 80.7	65.7, 81.0	52.6, 88.1	55.4, 78.6	59.1, 87.4	68.6, 95.1	52.6, 100.9
BMI：kg/m^2										
Median	23.70	20.54	24.84	23.38	21.18	22.24	22.49	23.03	24.72	23.33
Min, Max	19.2, 24.9	19.1, 28.0	21.6, 28.4	23.3, 25.0	20.7, 24.2	18.6, 28.4	20.4, 24.8	19.1, 27.9	21.4, 25.9	18.6, 28.4

表 2.7.6.5.2-4 人口統計学的特性及び他の基準値：Part B（乾癬患者）

Cohort	9~11	9	10	11		
	Placebo	KHK4827				Total
		700 mg IV	140 mg SC	350 mg SC	小計	
Subjects：n	5	8	4	8	20	25
Sex：（%）						
Female	2（40）	1（13）	1（25）	2（25）	4（20）	6（24）
Male	3（60）	7（88）	3（75）	6（75）	16（80）	19（76）
Race/Ethnicity：n（%）						
White/Caucasian	4（80）	7（88）	4（100）	8（100）	19（95）	23（92）
Black/African	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
Asian	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
Age：years						
Mean	45.6	43.0	34.5	39.5	39.9	41.0
SD	6.6	11.6	11.7	13.4	12.2	11.4
Height：cm						
Median	167.0	178.0	176.5	171.0	174.5	173.0
Min, Max	158,174	158,185	162,181	163,188	158,188	158,188
Weight：kg						
Median	102.40	91.90	86.85	110.85	93.70	94.60
Min, Max	81.5,123.2	59.5,105.0	80.1,120.8	54.7,133.8	54.7,133.8	54.7,133.8
BMI：kg/m^2						
Median	35.02	29.24	30.24	34.70	30.84	31.16
Min, Max	29.9,41.2	23.8,33.1	25.8,36.9	18.5,50.4	18.5,50.4	18.5,50.4

2.7.6.5.3 試験結果

2.7.6.5.3.1 薬物動態

健康成人を対象としたコホート 1~8 において、KHK4827 を単回 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度の推移を図 2.7.6.5.3.1-1 に示し、単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度の推移を図 2.7.6.5.3.1-2 に示した。乾癬患者を対象としたコホート 9~11 において、KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.5.3.1-3 に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.3.1-1 に示した。

健康成人を対象としたコホート 1（7 mg SC）のすべて及びコホート 2（21 mg SC）のほとんどの採血時点で、血清中 KHK4827 濃度が定量下限未満であったため、これらのコホートは薬物動態解析から除外した。コホート 3~8（21、210、700 mg IV 及び 70、210、420 mg SC）の薬物動態を解析した結果、SC 及び IV 投与時の薬物動態は非線形性を示し、$AUC_{0\text{-last}}$ はいずれも用量比以上に増加した。なお、SC 投与時（70~420 mg）の t_{max} の中央値は 2~7 日であった。SC 投与時及び IV 投与時の血清中 KHK4827 濃度を用いて PPK 解析を行い、SC 投与後のバイオアベイラビリティを算出したところ、0.576 と推定された。

乾癬患者を対象としたコホート 10（140 mg SC）及びコホート 11（350 mg SC）で用量比が 2.5 倍のところ、$AUC_{0\text{-last}}$ は 5.8 倍に増加した。また、コホート 9（700 mg IV）の血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータは、健康成人へ同じ用量を IV 投与したコホート 8 と同様であった。

図 2.7.6.5.3.1-1 健康成人に KHK4827 を単回 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）

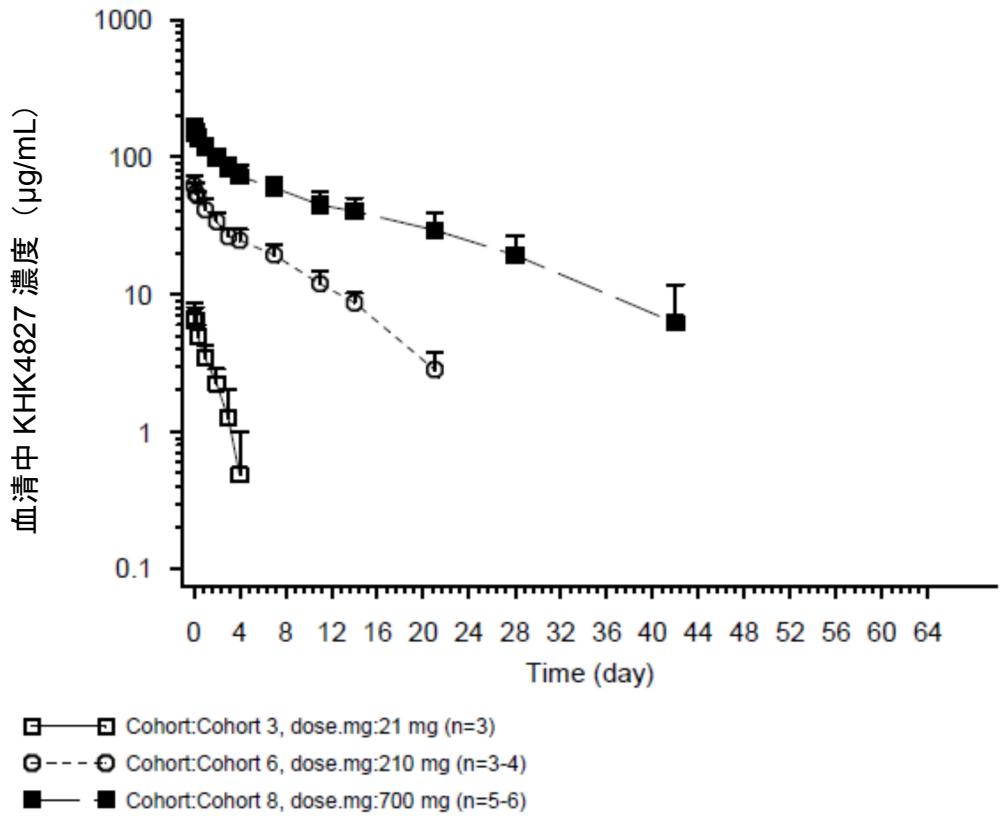


図 2.7.6.5.3.1-2 健康成人に KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）

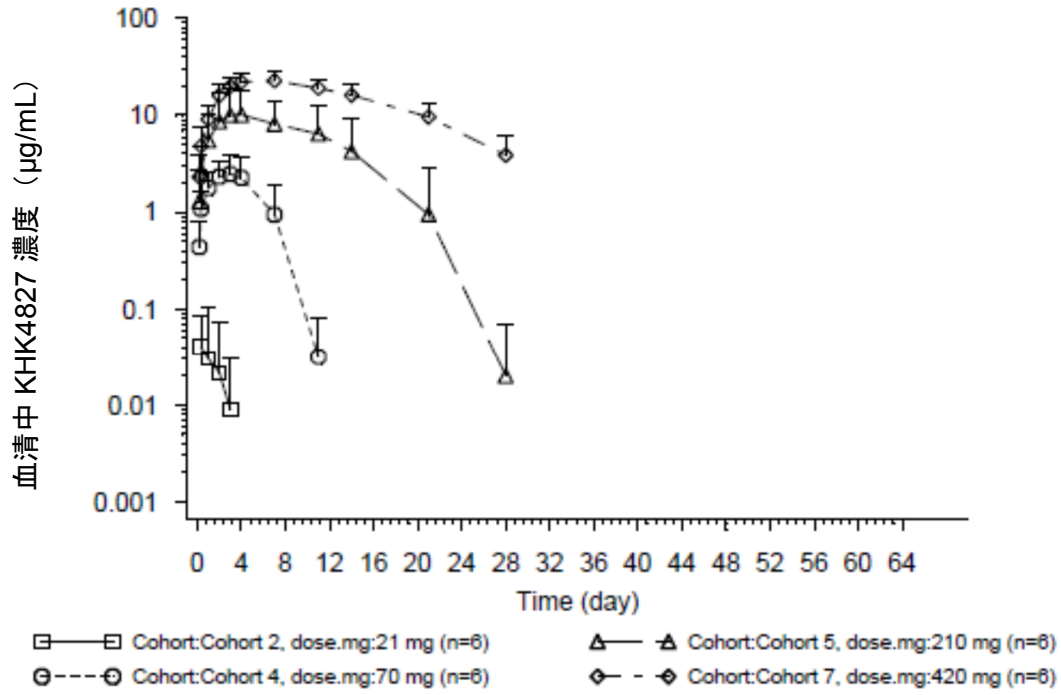


図 2.7.6.5.3.1-3 乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）

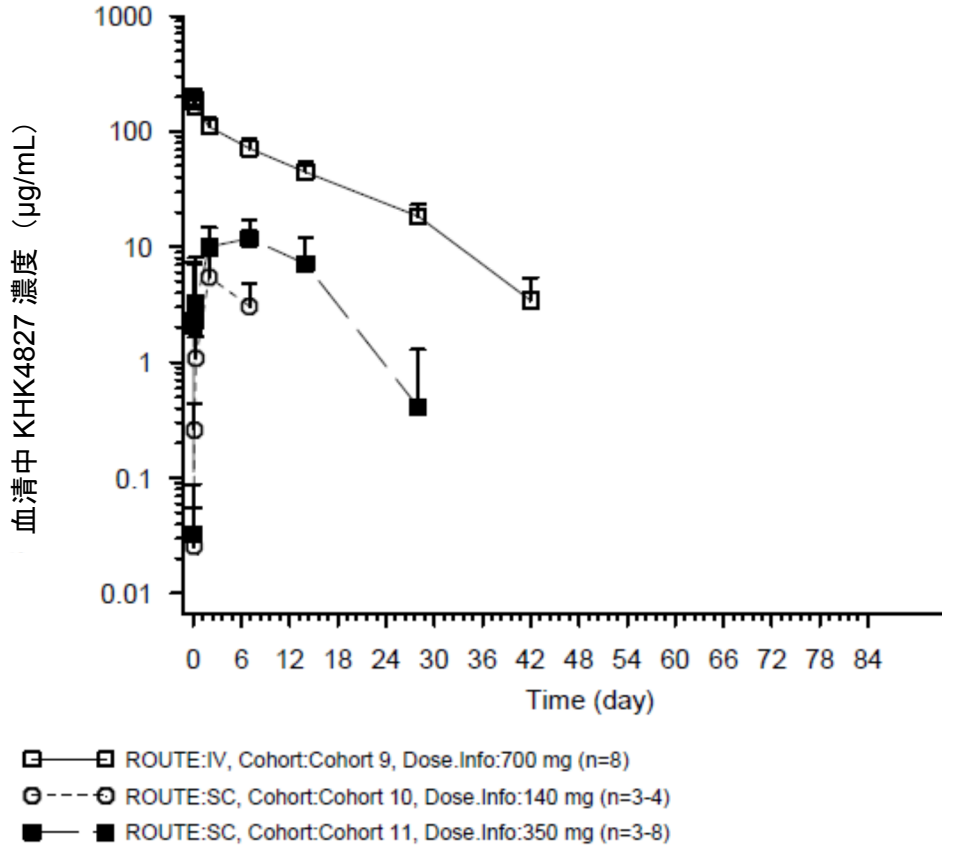


表 2.7.6.5.3.1-1 健康成人又は乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Cohort	Subjects	Dose／Route	t_{max}（d）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg·d/mL）
1	Healthy	7 mg SC	NC	NC	NC
2	Healthy	21 mg SC	NC	NC	NC
3	Healthy	21 mg IV	0.63 h（0.63, 4.0 h）	6.67（2.11）	9.92（3.29）
4	Healthy	70 mg SC	2.0（2.0, 4.0）	2.54（1.37）	13.0（8.87）
5	Healthy	210 mg SC	4.0（3.0, 4.0）	10.6（8.93）	116（114）
6	Healthy	210 mg IV	0.65 h（0.63, 0.65 h）	63.9（12.6）	345（60.1）
7	Healthy	420 mg SC	7.0（4.0, 7.0）	23.6（5.37）	390（106）
8	Healthy	700 mg IV	0.67 h（0.67, 0.75 h）	159（29.5）	1500（369）
9	Psoriasis	700 mg IV	2.0 h（0.68, 4.9 h）	198（39.6）	1660（352）
10	Psoriasis	140 mg SC	2.0（1.8, 2.2）	5.47（3.00）	26.3（14.5）
11	Psoriasis	350 mg SC	7.0（1.9, 7.0）	12.3（5.75）	151（104）

C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$：Mean（SD）
t_{max}：Median（Min, Max）
NC：Not calculated

2.7.6.5.3.2 有効性

1）PASI スコア

乾癬患者を対象としたコホート 9~11 において、投与前、Day 15、29、43、64 及び 85 に PASI スコアを求め、投与前後の PASI スコアの比較によって PASI 50、75 及び 90 反応（それぞれ投与前の PASI スコアから 50%、75%及び 90%低下）を求めた（表 2.7.6.5.3.2-1）。

プラセボ群では、すべての評価時点で PASI 50、75 及び 90 反応を示した被験者は認められなかった。

KHK4827 群では、投与量の増加に伴って PASI スコアの低下が認められた。700 mg IV 群では、Day 15 にそれぞれ 8 名中 7 名及び 2 名が PASI 50 及び 75 反応を示したものの、PASI 90 反応を示した被験者は認められなかった。その後、Day 43 に効果が最大となり、それぞれ 8 名中 8 名、7 名及び 3 名が PASI 50、75 及び 90 反応を示した。その後、Day 85 においても、それぞれ 8 名中 4 名、1 名及び 1 名が PASI 50、75 及び 90 反応を示した。350 mg SC 群では、700 mg IV 群と比較して効果が弱かったが、すべての評価時点で 8 名中 5 又は 6 名が PASI 50 反応を示し、Day 29 には 3 名、Day 15 及び 43 には各 2 名が PASI 75 反応を示した。また、Day 15 及び 29 には各 1 名が PASI 90 反応を示した。一方、140 mg SC 群では、Day 15 及び 29 でそれぞれ 8 名中 1 名が PASI 50 反応を示したが、PASI 75 及び 90 反応を示した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.5.3.2-1 乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は SC 投与したときの PASI 50/75/90 反応

Cohort		9~11	9	10	11		
	Time point	Placebo (n = 5)	KHK4827 700 mg IV (n = 8)	KHK4827 140 mg SC (n = 4)	KHK4827 350 mg SC (n = 8)	KHK4827 Total KHK4827 (n = 20)	Total (n = 25)
PASI 50	Day 15	0 (0)	7 (88)	1 (25)	5 (63)	13 (65)	13 (52)
	Day 29	0 (0)	8 (100)	1 (25)	5 (63)	14 (70)	14 (56)
	Day 43	0 (0)	8 (100)	0 (0)	5 (63)	13 (65)	13 (52)
	Day 64	0 (0)	7 (88)	0 (0)	6 (75)	13 (65)	13 (52)
	Day 85	0 (0)	4 (50)	0 (0)	5 (63)	9 (45)	9 (36)
PASI 75	Day 15	0 (0)	2 (25)	0 (0)	2 (25)	4 (20)	4 (16)
	Day 29	0 (0)	5 (63)	0 (0)	3 (38)	8 (40)	8 (32)
	Day 43	0 (0)	7 (88)	0 (0)	2 (25)	9 (45)	9 (36)
	Day 64	0 (0)	4 (50)	0 (0)	1 (13)	5 (25)	5 (20)
	Day 85	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
PASI 90	Day 15	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)
	Day 29	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (13)	2 (10)	2 (8)
	Day 43	0 (0)	3 (38)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	3 (12)
	Day 64	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
	Day 85	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
PASI response	PASI 50	0 (0)	8 (100)	2 (50)	6 (75)	16 (80)	16 (64)
	PASI 75	0 (0)	7 (88)	0 (0)	5 (63)	12 (60)	12 (48)
	PASI 90	0 (0)	3 (38)	0 (0)	2 (25)	5 (25)	5 (20)

Number of subjects (%)

2) PGA スコア

乾癬患者を対象としたコホート 9~11 において、投与前、Day 15、29、43、64 及び 85 に、皮膚病変の硬結、落屑、紅斑の各兆候に基づいて担当医師が包括的に評価し、0 (no disease or clear)、1 (excellent)、2 (good)、3 (fair)、4 (poor)、5 (worse) でスコア化し、PGA スコアとした。投与後の PGA スコアの投与前からの変化量を算出し表 2.7.6.5.3.2-2 に示した。

プラセボ群では、投与後 PGA スコアの改善は認められなかった。

KHK4827 群では、投与量の増加に伴って PGA スコアが改善した。700 mg IV 群では、Day 15 に 1.75±0.46 (平均値±標準偏差、以下同様) の改善が認められ、Day 43 には最大の 2.00±0.53 の改善が認められた。その後、Day 85 においても 1.13±0.99 の改善が認められた。350 mg SC 群では、Day 15 に最大の 1.13±0.64 の改善が認められた。その後、Day 29 及び 43 ではいずれも平均値で 0.88 の改善が認められた。140 mg SC 群でも、Day 15 に最大の 1.00±0.00 の改善が認められた。その後、Day 29 には 0.75±0.50 の改善が認められた。

治験薬投与後、700 mg IV 群、350 mg SC 群及び 140 mg SC 群ではそれぞれ 8 名中 8 名、8 名中 5 名、4 名中 2 名で PGA スコアが 0 又は 1 であり、プラセボ群ではいずれも 2 以上であった。

表 2.7.6.5.3.2-2 乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は SC 投与したときの PGA スコア変化量

	9~11	9	10	11		
Time point	Placebo (n = 5)	KHK4827 700 mg IV (n = 8)	KHK4827 140 mg SC (n = 4)	KHK4827 350 mg SC (n = 8)	KHK4827 Total KHK4827 (n = 20)	Total (n = 25)
Day 15	0.00 (0.71)	1.75 (0.46)	1.00 (0.00)	1.13 (0.64)	1.35 (0.59)	1.08 (0.81)
Day 29	0.20 (0.84)	1.88 (0.64)	0.75 (0.50)	0.88 (0.64)	1.25 (0.79)	1.04 (0.89)
Day 43	−0.20 (0.45)	2.00 (0.53)	0.25 (0.50)	0.88 (0.64)	1.20 (0.89)	0.92 (1.00)
Day 64	0.40 (0.89)	1.63 (0.92)	0.50 (0.58)	0.25 (0.46)	0.85 (0.93)	0.76 (0.93)
Day 85	0.20 (0.84)	1.13 (0.99)	0.25 (0.50)	0.13 (0.64)	0.55 (0.89)	0.48 (0.87)

Mean (SD)

2.7.6.5.3.3 薬力学

1）受容体占有率

フローサイトメトリーを用いた IL-17 受容体発現量の測定法を開発し、KHK4827 のリンパ球、単球及び顆粒球における IL-17 受容体占有率（RO）を推定した。フローサイトメトリーにおいて、各血球細胞は標準的な方法で識別した。また、RO は IL-17RA の全発現量（IL-17RA の異なるエピトープに結合する非競合抗体を用いて測定）に対する KHK4827 が結合した IL-17RA 量（標識化した競合抗体を用いて測定）の割合として算出した。健康成人を対象としたコホート 3~8 及び乾癬患者を対象としたコホート 9~11 それぞれの顆粒球における RO の平均値の経時変化をそれぞれ図 2.7.6.5.3.3-1 及び図 2.7.6.5.3.3-2 に示した。

健康成人及び乾癬患者を対象としたいずれのコホートにおいても、すべての被験者で KHK4827 投与後の初回採血時点（Day 3、5 又は 8）に RO は最大となった。健康成人を対象としたコホート 3~8（21、210、700 mg IV 及び 70、210、420 mg SC）及び乾癬患者を対象としたコホート 9~11（700 mg IV 及び 140、350 mg SC）では、KHK4827 投与後の初回測定時点で RO の平均値は 90%超であった。KHK4827 の用量に相関して、RO は長期間高値を維持した。特に、コホート 7~9 で KHK4827 420 mg SC 又は 700 mg IV 投与された被験者では、Day 5~29 にかけて RO は 90%超であった。また、コホート 8 及び 9 でそれぞれ健康成人及び乾癬患者に KHK4827 700 mg IV 投与したとき、RO は同様の変化を示した。なお、血清中 KHK4827 濃度が検出された被験者における、被験者内の最大 RO の最小値は 81.3%であった。また、単球、顆粒球、リンパ球又はリンパ球サブセット（T 細胞、B 細胞又は NK 細胞等）の割合に明らかな変化は認められなかった。

図 2.7.6.5.3.3-1 健康成人に KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの RO 推移（Mean）

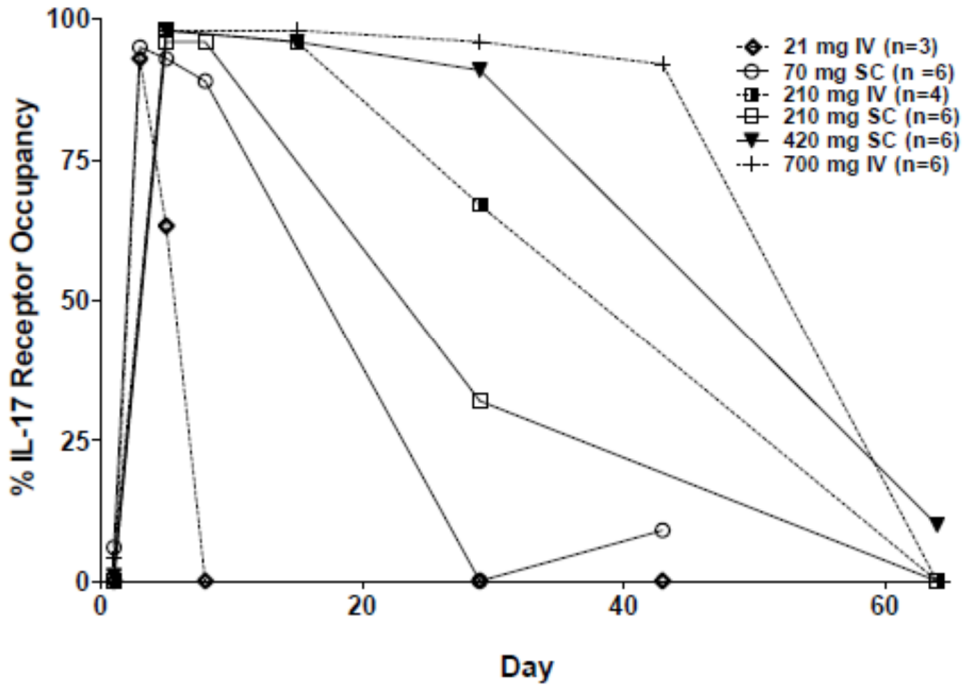
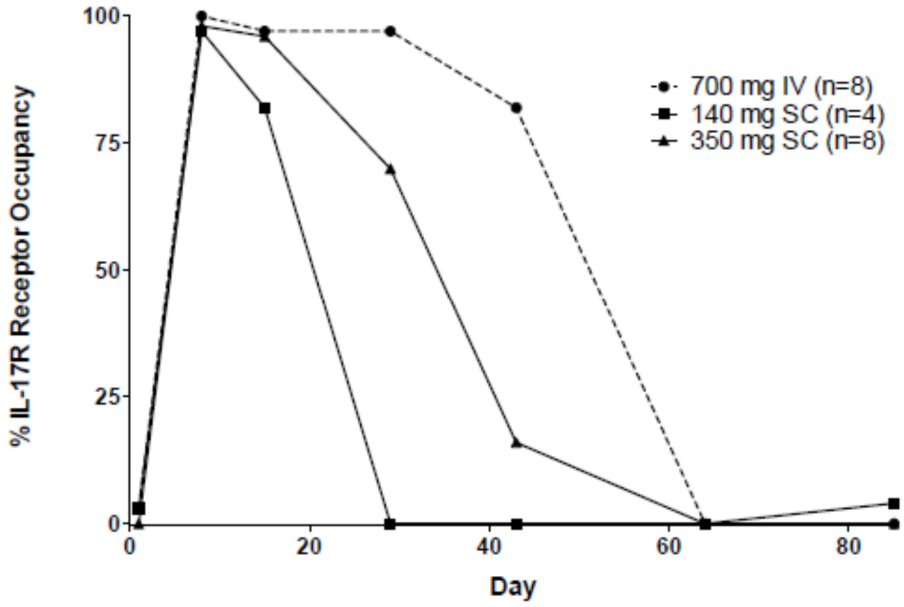


図 2.7.6.5.3.3-2 乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの RO 推移（Mean）



2）*ex vivo* WBS アッセイ

KHK4827 の IL-17RA シグナル伝達に対する影響を検討する目的で、ヒト全血を用いた探索的な薬力学的分析法を開発し、実施した。KHK4827 の投与前及び投与後にヒト全血を採取し、TNF 及び各種濃度の IL-17A を用いて 4 時間刺激した後、細胞を溶解し、溶解物を用いて、IL-6 を含めた IL-17A に応答する mRNA を分岐 DNA シグナル増幅法で分析した。

KHK4827 投与後、IL-17A 刺激による IL-6 mRNA の誘導は競合的に阻害され、投与前と比較して IL-17A 依存的な IL-6 mRNA 産生における用量反応曲線より算出される EC_{50} は上昇した。健康成人を対象としたコホート 5~8（210、700 mg IV 及び 210、420 mg SC）では、すべての被験者で Day 15 において阻害作用が認められた（表 2.7.6.5.3.3-1）。乾癬患者を対象としたコホート 9（700 mg IV）では、4 名すべての被験者で Day 29 において阻害作用が認められ、Day 43 においても 4 名中 3 名に阻害作用が認められた。コホート 11（350 mg SC）でも Day 29 に阻害作用が認められた。

表 2.7.6.5.3.3-1 健康成人又は乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は SC 投与したときの IL-17A 依存的な IL-6 mRNA 産生における用量反応曲線より算出される EC_{50} 変化量推移

Cohort	Subjects	Dose／Route	Log_{10} (EC_{50}) Shift from Baseline						
			Day 1 30 min	Day 5	Day 8	Day 15	Day 29	Day 43	Day 64
1	Healthy	7 mg SC	–	−0.04	0.27	–	–	−0.24	–
2	Healthy	21 mg SC	–	0.22	0.22	–	–	0.35	–
3	Healthy	21 mg IV	2.08	–	0.4	–	–	0.19	–
4	Healthy	70 mg SC	–	1.32	0.91	–	–	−0.04	–
5	Healthy	210 mg SC	–	2.35	–	1.22	–	–	−0.13
6	Healthy	210 mg IV	2.49	–	–	2.09	–	–	−0.24
7	Healthy	420 mg SC	–	2.1	–	2.12	–	–	0.15
8	Healthy	700 mg IV	1.72	–	–	1.74	–	–	−0.99
9	Psoriasis	700 mg IV	–	–	–	–	1.95	1.46	–
10	Psoriasis	140 mg SC	–	–	–	–	0.45	0.27	–
11	Psoriasis	350 mg SC	–	–	–	–	2.02	0.45	–
	Healthy+ Psoriasis	Placebo	0.03	−0.08	0.19	0	0.04	0.27	0.05

3）乾癬患者における皮膚バイオマーカー

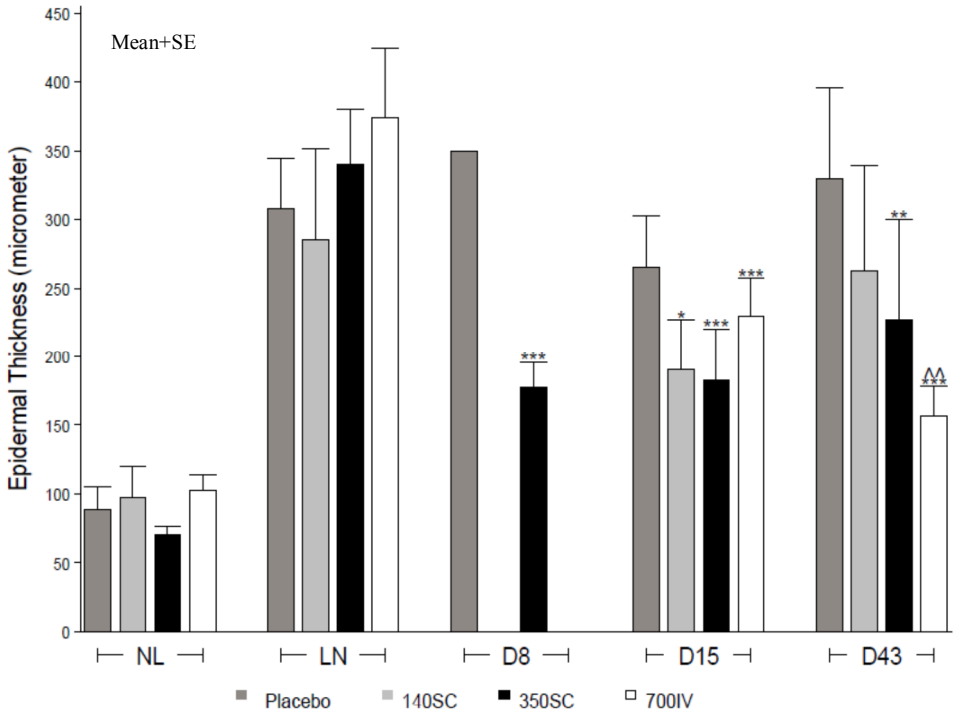
乾癬患者を対象としたコホート 9~11 で治験薬が投与された 25 名から、投与前に病変部と非病変部、投与後にコホート 11 の 5 名では Day 8 及び 15、その他の被験者では Day 15 及び 43 に投与前と同じ病変部の皮膚細胞を採取し、表皮厚、ケラチン 16 mRNA（KRT16 mRNA）の発現量、Ki67 発現細胞数を測定した。表皮厚、KRT16 mRNA の発現量、Ki67 発現細胞数の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.3-3、図 2.7.6.5.3.3-4 及び図 2.7.6.5.3.3-5 に示した。

病変部の表皮厚について、プラセボ群では投与前後でほとんど変化は認められなかった。KHK4827 群では用量依存的な表皮厚の低下作用が認められ、Day 15 にはすべての用量で投与前と比較して統計学的に有意に表皮厚が低下した。Day 43 において、コホート 9（700 mg IV）では表皮厚の低下効果は維持されたが、コホート 10（140 mg SC）及びコホート 11（350 mg SC）では表皮厚の低下効果は Day 15 より減弱した。

病変部における KRT16 mRNA 発現量について、プラセボ群では投与前後でほとんど変化は認められなかった。KHK4827 群では用量依存的な発現量の低下作用が認められ、Day 15 にはすべての用量で投与前と比較して統計学的に有意に発現量が低下した。Day 43 において、コホート 9（700 mg IV）及びコホート 11（350 mg SC）では発現量の低下作用は維持されたが、コホート 10（140 mg SC）では表皮厚の低下作用は Day 15 より減弱し、投与前値まで上昇した。

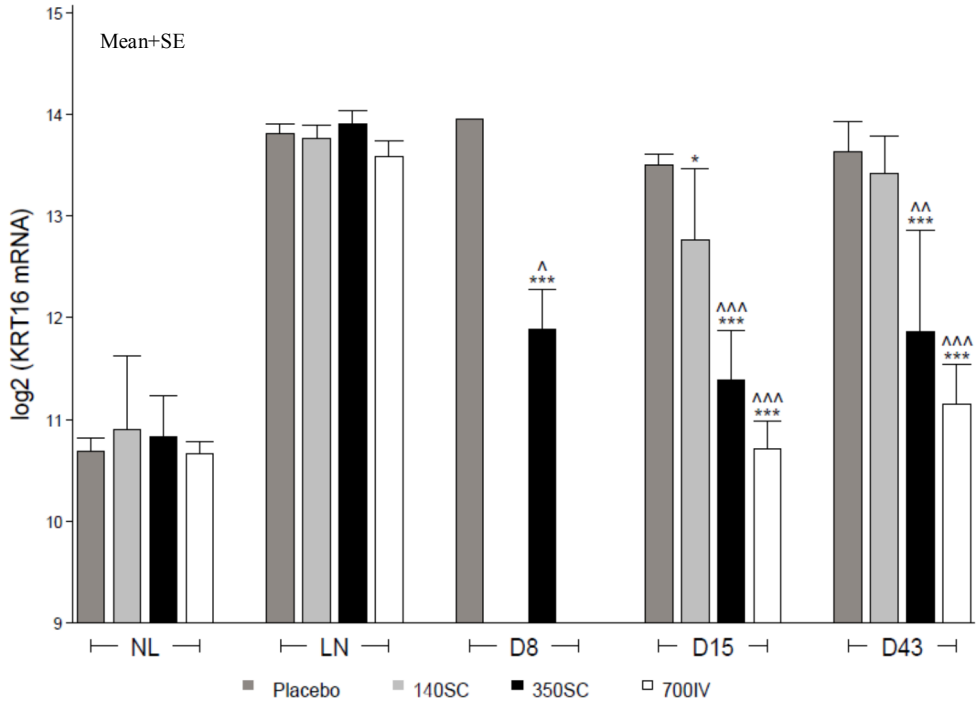
病変部における Ki67 発現細胞数について、プラセボ群及びコホート 10（140 mg SC）では投与前後でほとんど変化は認められなかった。コホート 9（700 mg IV）及びコホート 11（350 mg SC）では用量依存的な細胞数の減少作用が認められ、Day 15 にはいずれの用量でも投与前と比較して統計学的に有意に細胞数が減少した。Day 43 において、コホート 9 では細胞数の減少作用は維持されたが、コホート 11 では細胞数の減少作用は Day 15 より減弱した。

図 2.7.6.5.3.3-3　乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの表皮厚の推移



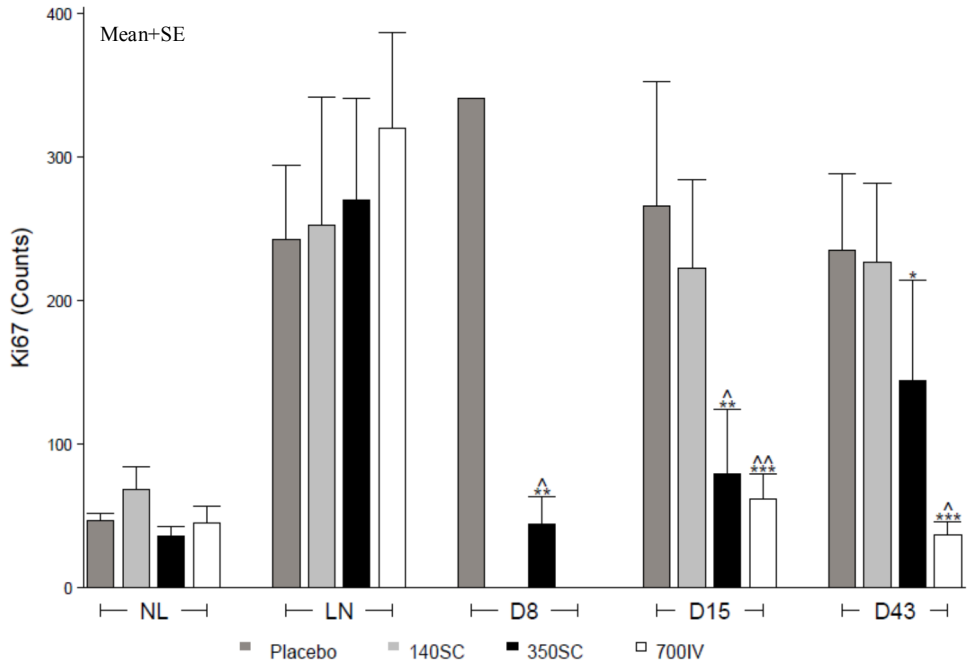
NL：投与前非病変部、LN：投与前病変部
*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001 vs 投与前病変部、^P<0.05、^^P<0.01、^^^P<0.001 vs プラセボ群

図 2.7.6.5.3.3-4 乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの KRT16 mRNA 発現量の推移



NL：投与前非病変部、LN：投与前病変部
*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001 vs 投与前病変部、^P<0.05、^^P<0.01、^^^P<0.001 vs プラセボ群

図 2.7.6.5.3.3-5 乾癬患者に KHK4827 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの Ki67 発現細胞数の推移



NL：投与前非病変部、LN：投与前病変部
*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001 vs 投与前病変部、^P<0.05、^^P<0.01、^^^P<0.001 vs プラセボ群

2.7.6.5.3.4 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

（1）Part A：健康成人

健康成人を対象とした Part A（コホート 1~8）で発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.5.3.4-1 に示した。また、発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.5.3.4-2 及び表 2.7.6.5.3.4-3 に示した。

コホート 1~8 において、KHK4827 が 43 名（7、21、70、210、420 mg SC 及び 700 mg IV：各 6 名、21 mg IV：3 名、210 mg IV：4 名）、プラセボが 14 名にそれぞれ単回投与され、KHK4827 群で 43 名中 42 名（98%）及びプラセボ群のすべての被験者に有害事象が発現した。事象別には、KHK4827 群で「注射部位紅斑」が最も多く 14 名（33%）に発現した。次いで「頭痛」及び「上気道感染」が各 9 名（21%）、「カテーテル留置部位出血」が 5 名（12%）、「鼻炎」が 4 名（9%）に発現した。いずれの事象とも重症度は CTCAE の Grade 1 又は 2 であり、投与量に相関して発現割合が上昇した事象は認められなかった。なお、プラセボ群では、「頭痛」及び「上気道感染」が最も多く各 7 名（50%）に発現し、次いで「注射部位紅斑」が 6 名（43%）「鼻漏」が 3 名（21%）に発現した。

KHK4827 群で 32 名（74%）及びプラセボ群で 10 名（71%）に副作用が発現した。事象別には、KHK4827 群で「注射部位紅斑」が最も多く 14 名（33%）に発現した。次いで、「頭痛」及び「注射部位反応」が各 3 名（7%）、「下痢」、「注射部位そう痒感」及び「口腔咽頭痛」が各 2 名（5%）に発現した。いずれの事象とも重症度は CTCAE の Grade 1 又は 2 であり、投与量に相関して発現割合が上昇した事象は認められなかった。なお、プラセボ群では、「注射部位紅斑」が最も多く 6 名（43%）に発現し、次いで「頭痛」が 3 名（21%）に発現した。

なお、コホート 1~8 では、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.5.3.4-1 有害事象及び副作用発現状況の要約：Part A（健康成人）

発現被験者数（発現割合）

コホート	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8		
		KHK4827									
	プラセボ	7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	小計	合計
投与被験者	14	6	6	3	6	6	4	6	6	43	57
有害事象	14（100）	6（100）	6（100）	3（100）	6（100）	6（100）	4（100）	5（83）	6（100）	42（98）	56（98）
副作用	10（71）	5（83）	6（100）	2（67）	4（67）	6（100）	3（75）	4（67）	2（33）	32（74）	42（74）
重篤な有害事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

表 2.7.6.5.3.4-2 有害事象発現状況：Part A（健康成人）

発現被験者数（発現割合）

コホート	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8		
SOC PT	プラセボ	KHK4827 7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	小計	合計
投与被験者	14	6	6	3	6	6	4	6	6	43	57
有害事象発現被験者	14（100）	6（100）	6（100）	3（100）	6（100）	6（100）	4（100）	5（83）	6（100）	42（98）	56（98）
血液およびリンパ系障害	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
リンパ節症	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
耳および迷路障害	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
外耳痛	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
眼障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
眼そう痒症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
胃腸障害	1（7）	2（33）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	2（50）	0（0）	0（0）	6（14）	7（12）
腹部膨満	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
腹痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
下痢	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
心窩部不快感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
胃食道逆流性疾患	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
悪心	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
嘔吐	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
全身障害および投与局所様態	8（57）	5（83）	6（100）	2（67）	2（33）	4（67）	3（75）	3（50）	0（0）	25（58）	33（58）
カテーテル留置部位出血	0（0）	0（0）	0（0）	2（67）	0（0）	0（0）	1（25）	2（33）	0（0）	5（12）	5（9）
疲労	1（7）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	2（5）	3（5）
注射部位紅斑	6（43）	5（83）	6（100）	0（0）	1（17）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	14（33）	20（35）
注射部位疼痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
注射部位そう痒感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	2（5）	2（4）
注射部位反応	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	3（7）	4（7）
倦怠感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
血管穿刺部位血腫	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
免疫系障害	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
季節性アレルギー	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）

MedDRA version 12.0

表 2.7.6.5.3.4-2 有害事象発現状況：Part A（健康成人）（続き）

発現被験者数（発現割合）

コホート	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8		
SOC PT	プラセボ	KHK4827									合計
		7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	小計	
投与被験者	14	6	6	3	6	6	4	6	6	43	57
感染症および寄生虫症	9（64）	1（17）	1（17）	1（33）	4（67）	3（50）	1（25）	4（67）	4（67）	19（44）	28（49）
蜂巣炎	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
胃腸炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（25）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
感染	0（0）	0（0）	0（0）	1（33）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
鼻咽頭炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
口腔ヘルペス	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
爪囲炎	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
咽頭炎	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	2（4）
鼻炎	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（17）	2（33）	4（9）	5（9）
扁桃炎	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	2（4）
歯膿瘍	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
上気道感染	7（50）	0（0）	1（17）	0（0）	3（50）	0（0）	1（25）	2（33）	2（33）	9（21）	16（28）
ウイルス性上気道感染	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	2（4）
傷害、中毒および処置合併症	5（36）	1（17）	3（50）	1（33）	1（17）	2（33）	1（25）	1（17）	2（33）	12（28）	17（30）
節足動物咬傷	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
挫傷	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	3（7）	3（5）
擦過傷	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	2（5）	3（5）
損傷	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
関節損傷	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
四肢損傷	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
筋挫傷	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	1（25）	0（0）	0（0）	3（7）	3（5）
引っかき傷	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
皮膚裂傷	1（7）	0（0）	0（0）	1（33）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）	3（5）
軟部組織損傷	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	2（4）
サンバーン	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
熱傷	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
臨床検査	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
心電図 QT 補正間隔延長	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
心電図 QT 延長	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）

MedDRA version 12.0

表 2.7.6.5.3.4-2 有害事象発現状況：Part A（健康成人）（続き）

発現被験者数（発現割合）

コホート	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8		
SOC PT	プラセボ	KHK4827									合計
		7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	小計	
投与被験者	14	6	6	3	6	6	4	6	6	43	57
筋骨格系および結合組織障害	3（21）	2（33）	1（17）	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	1（17）	2（33）	8（19）	11（19）
関節痛	2（14）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	2（5）	4（7）
背部痛	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	2（5）	3（5）
筋骨格不快感	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
筋肉痛	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
四肢痛	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	3（7）	3（5）
神経系障害	8（57）	0（0）	1（17）	1（33）	1（17）	4（67）	1（25）	2（33）	0（0）	10（23）	18（32）
浮動性めまい	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
味覚異常	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	2（4）
頭痛	7（50）	0（0）	1（17）	1（33）	1（17）	4（67）	1（25）	1（17）	0（0）	9（21）	16（28）
嗜眠	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
失神寸前の状態	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
精神障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
うつ病	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
腎および尿路障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
頻尿	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（21）	0（0）	0（0）	0（0）	3（50）	1（17）	3（75）	0（0）	0（0）	7（16）	10（18）
咳嗽	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
鼻閉	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
口腔咽頭痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
湿性咳嗽	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
鼻漏	3（21）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	4（7）
咽喉刺激感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）

MedDRA version 12.0

表 2.7.6.5.3.4-2 有害事象発現状況：Part A（健康成人）（続き）

発現被験者数（発現割合）

コホート	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8		
SOC PT	プラセボ	KHK4827									合計
		7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	小計	
投与被験者	14	6	6	3	6	6	4	6	6	43	57
皮膚および皮下組織障害	2（14）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	2（33）	1（25）	1（17）	2（33）	8（19）	10（18）
ざ瘡	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（25）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
頭部粃糠疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
接触性皮膚炎	2（14）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（4）
皮膚乾燥	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
そう痒症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
発疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
斑状丘疹状皮疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
脂漏性皮膚炎	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
血管障害	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
ほてり	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）

MedDRA version 12.0

表 2.7.6.5.3.4-3 副作用発現状況：Part A（健康成人）

発現被験者数（発現割合）

コホート	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8		
SOC PT	プラセボ	KHK4827									合計
		7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	小計	
投与被験者	14	6	6	3	6	6	4	6	6	43	57
副作用発現被験者	10（71）	5（83）	6（100）	2（67）	4（67）	6（100）	3（75）	4（67）	2（33）	32（74）	42（74）
血液およびリンパ系障害	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
リンパ節症	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
胃腸障害	1（7）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	1（25）	0（0）	0（0）	4（9）	5（9）
腹部膨満	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）
下痢	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
心窩部不快感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
悪心	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）

MedDRA version 12.0

表 2.7.6.5.3.4-3 副作用発現状況：Part A（健康成人）（続き）

発現被験者数（発現割合）

コホート	1~8	1	2	3	4	5	6	7	8		
SOC PT	プラセボ	KHK4827									合計
		7 mg SC	21 mg SC	21 mg IV	70 mg SC	210 mg SC	210 mg IV	420 mg SC	700 mg IV	小計	
投与被験者	14	6	6	3	6	6	4	6	6	43	57
全身障害および投与局所様態	8（57）	5（83）	6（100）	1（33）	2（33）	4（67）	1（25）	3（50）	0（0）	22（51）	30（53）
カテーテル留置部位出血	0（0）	0（0）	0（0）	1（33）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
疲労	1（7）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	2（4）
注射部位紅斑	6（43）	5（83）	6（100）	0（0）	1（17）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	14（33）	20（35）
注射部位疼痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
注射部位そう痒感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	2（5）	2（4）
注射部位反応	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	3（7）	4（7）
倦怠感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
血管穿刺部位血腫	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
感染症および寄生虫症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
咽頭炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
臨床検査	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
心電図 QT 補正間隔延長	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
心電図 QT 延長	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
筋骨格系および結合組織障害	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	2（5）	2（4）
背部痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（2）	1（2）
四肢痛	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
神経系障害	4（29）	0（0）	0（0）	1（33）	1（17）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	4（9）	8（14）
味覚異常	1（7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	2（4）
頭痛	3（21）	0（0）	0（0）	1（33）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	3（7）	6（11）
嗜眠	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
失神寸前の状態	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	2（50）	0（0）	0（0）	4（9）	4（7）
鼻閉	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
口腔咽頭痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（25）	0（0）	0（0）	2（5）	2（4）
鼻漏	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2）	1（2）
皮膚および皮下組織障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	2（5）	2（4）
頭部粃糠疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）
発疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（2）	1（2）

MedDRA version 12.0

（2）Part B：乾癬患者

乾癬患者を対象とした Part B（コホート 9~11）で発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.5.3.4-4 に示した。また、発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.5.3.4-5 及び表 2.7.6.5.3.4-6 に示した。

コホート 9~11 において、KHK4827 が 20 名（140 mg SC：4 名、350 mg SC 及び 700 mg IV：各 8 名）、プラセボが 5 名にそれぞれ単回投与され、KHK4827 群で 20 名中 18 名（90%）及びプラセボ群で 5 名中 4 名（80%）に有害事象が発現した。事象別には、KHK4827 群で「頭痛」、「胃腸炎」及び「ケブナー現象（生検部位における新規乾癬病変の発現）」が最も多く各 3 名（15%）に発現した。次いで、「発熱」、「咽頭炎」及び「皮膚乾燥」が各 2 名（10%）に発現した。いずれの事象とも重症度は CTCAE の Grade 1 又は 2 であり、投与量に相関して発現割合が上昇した事象は認められなかった。なお、プラセボ群では、「処置後感染」及び「口腔咽頭痛」が各 2 名（40%）に発現し、その他、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

KHK4827 群で 11 名（55%）及びプラセボ群で 3 名（60%）に副作用が発現した。事象別には、KHK4827 群で「皮膚乾燥」のみが、プラセボ群では「口腔咽頭痛」のみがそれぞれ複数の被験者（2 名）に発現した。

なお、コホート 9~11 では、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.5.3.4-4　有害事象及び副作用発現状況の要約：Part B（乾癬患者）

発現被験者数（発現割合）

コホート	9~11	9	10	11		
	プラセボ	KHK4827				合計
		700 mg IV	140 mg SC	350 mg SC	小計	
投与被験者	5	8	4	8	20	25
有害事象	4（80）	8（100）	3（75）	7（88）	18（90）	22（88）
副作用	3（60）	8（100）	1（25）	2（25）	11（55）	14（56）
重篤な有害事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

表 2.7.6.5.3.4-5　有害事象発現状況：Part B（乾癬患者）

発現被験者数（発現割合）

コホート	9~11	9	10	11		
SOC PT	プラセボ	KHK4827				合計
		700 mg IV	140 mg SC	350 mg SC	小計	
投与被験者	5	8	4	8	20	25
有害事象発現被験者	4（80）	8（100）	3（75）	7（88）	18（90）	22（88）
眼障害	1（20）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	2（8）
結膜刺激	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
結膜炎	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
胃腸障害	1（20）	1（13）	1（25）	2（25）	4（20）	5（20）
腹部膨満	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	1（5）	1（4）
口内乾燥	0（0）	0（0）	0（0）	1（13）	1（5）	1（4）
鼓腸	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	1（5）	1（4）
胃食道逆流性疾患	0（0）	0（0）	0（0）	1（13）	1（5）	1（4）
悪心	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
歯痛	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
嘔吐	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）

MedDRA version 12.0

表 2.7.6.5.3.4-5 有害事象発現状況：Part B（乾癬患者）（続き）

発現被験者数（発現割合）

コホート	9~11	9	10	11		
SOC PT	プラセボ	KHK4827				合計
		700 mg IV	140 mg SC	350 mg SC	小計	
投与被験者	5	8	4	8	20	25
全身障害および投与局所様態	0 (0)	0 (0)	2 (50)	2 (25)	4 (20)	4 (16)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
注射部位炎症	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	2 (10)	2 (8)
免疫系障害	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
季節性アレルギー	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
感染症および寄生虫症	3 (60)	4 (50)	1 (25)	5 (63)	10 (50)	13 (52)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (25)	3 (15)	3 (12)
歯肉感染	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
単純ヘルペス	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
喉頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)
口腔ヘルペス	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
咽頭炎	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (13)	2 (10)	2 (8)
処置後蜂巣炎	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
処置後感染	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)
上気道感染	1 (20)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (5)	2 (8)
ウイルス性上気道感染	1 (20)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	2 (8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20)	2 (25)	0 (0)	1 (13)	3 (15)	4 (16)
挫傷	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
筋挫傷	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
処置による疼痛	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
皮膚裂傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20)	1 (13)	0 (0)	1 (13)	2 (10)	3 (12)
背部痛	1 (20)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	2 (8)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)
神経系障害	2 (40)	2 (25)	1 (25)	1 (13)	4 (20)	6 (24)
浮動性めまい	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
頭痛	1 (20)	1 (13)	1 (25)	1 (13)	3 (15)	4 (16)
嗜眠	1 (20)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	2 (8)
傾眠	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
腟出血	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	3 (12)
咳嗽	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
口腔咽頭痛	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)
咽頭紅斑	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	1 (20)	5 (63)	0 (0)	1 (13)	6 (30)	7 (28)
ざ瘡	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (4)
皮膚乾燥	0 (0)	1 (13)	0 (0)	1 (13)	2 (10)	2 (8)
ケブナー現象	0 (0)	2 (25)	0 (0)	1 (13)	3 (15)	3 (12)
そう痒症	1 (20)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	2 (8)
血管障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	2 (10)	2 (8)
血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)
起立性低血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (5)	1 (4)

MedDRA version 12.0

表 2.7.6.5.3.4-6 副作用発現状況：Part B（乾癬患者）

発現被験者数（発現割合）

コホート	9~11	9	10	11		
SOC PT	プラセボ	KHK4827				合計
		700 mg IV	140 mg SC	350 mg SC	小計	
投与被験者	5	8	4	8	20	25
副作用発現被験者	3（60）	8（100）	1（25）	2（25）	11（55）	14（56）
眼障害	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
結膜炎	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
胃腸障害	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
悪心	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
嘔吐	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
全身障害および投与局所様態	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	1（5）	1（4）
注射部位炎症	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	1（5）	1（4）
感染症および寄生虫症	2（40）	3（38）	1（25）	1（13）	5（25）	7（28）
蜂巣炎	0（0）	0（0）	0（0）	1（13）	1（5）	1（4）
歯肉感染	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
単純ヘルペス	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
口腔ヘルペス	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
処置後蜂巣炎	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
処置後感染	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
上気道感染	1（20）	0（0）	1（25）	0（0）	1（5）	2（8）
ウイルス性上気道感染	1（20）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	2（8）
傷害、中毒および処置合併症	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
処置による疼痛	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
筋骨格系および結合組織障害	1（20）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	2（8）
背部痛	1（20）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	2（8）
神経系障害	1（20）	2（25）	0（0）	0（0）	2（10）	3（12）
頭痛	1（20）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	2（8）
嗜眠	1（20）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	2（8）
傾眠	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
生殖系および乳房障害	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	1（5）	1（4）
腟出血	0（0）	0（0）	1（25）	0（0）	1（5）	1（4）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（40）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	3（12）
咳嗽	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
口腔咽頭痛	2（40）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（8）
咽頭紅斑	1（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（4）
皮膚および皮下組織障害	1（20）	4（50）	0（0）	1（13）	5（25）	6（24）
ざ瘡	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
皮膚乾燥	0（0）	1（13）	0（0）	1（13）	2（10）	2（8）
ケブナー現象	0（0）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	1（4）
そう痒症	1（20）	1（13）	0（0）	0（0）	1（5）	2（8）

MedDRA version 12.0

2）死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査値及びバイタルサイン

（1）臨床検査

健康成人を対象としたコホート 5（210 mg SC）の 1 名で、Day 15 に一過性に白血球数及び好中球数が減少（CTCAE Grade 2）したが、治験責任医師は臨床上問題ないと判断し、有害事象としなかった。その他、臨床検査値に臨床上問題となる変動は認められなかった。

（2）バイタルサイン及び 12 誘導心電図

すべてのコホートにおいて、臨床上問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。12 誘導心電図検査において、健康成人を対象としたコホート 1（7 mg SC）の 1 名に副作用として「心電図 QT 補正間隔延長」、コホート 4（70 mg SC）の 1 名に「心電図 QT 延長」が発現した。ただし、これらの被験者を含めてすべての被験者において 500 msec 超の QTcB 及び QTcF、投与前値との比較で 60 msec 超の延長はいずれも認められなかった。このことから、すべてのコホートにおいて、12 誘導心電図に影響を及ぼさないと判断した。

（3）抗体検査

健康成人を対象としたコホート 1~8 で KHK4827 が投与された 43 名のうち、コホート 3（21 mg IV）、コホート 5（210 mg SC）及びコホート 7（420 mg SC）の各 1 名の合計 3 名（7%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。このうち、コホート 3 の 1 名では Day 29 及び 43 で、コホート 5 及び 7 の各 1 名では Day 64 で陽性を示した。ただし、これら抗 KHK4827 結合抗体陽性被験者すべてで、抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。

乾癬患者を対象としたコホート 9~11 で KHK4827 が投与された 20 名のうち、コホート 9（700 mg IV）及びコホート 11（350 mg SC）の各 1 名の合計 2 名（10%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。いずれの被験者とも Day 85 で陽性を示した。ただし、これら抗 KHK4827 結合抗体陽性被験者すべてで、抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。

なお、すべてのコホートで、プラセボ群では抗 KHK4827 結合抗体陽性の被験者は認められなかった。

2.7.6.5.4 結論

本治験では健康成人を対象とした Part A 及び中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした Part B で KHK4827 を単回 SC 又は IV 投与し、KHK4827 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。

健康成人を対象とした Part A ではコホート 1~8 において、KHK4827 を 43 名（7、21、70、210、420 mg SC 及び 700 mg IV：各 6 名、21 mg IV：3 名、210 mg IV：4 名）、プラセボを 14 名にそれぞれ単回投与した。また、乾癬患者を対象とした Part B ではコホート 9~11 において KHK4827 を 20 名（140 mg SC：4 名、350 mg SC 及び 700 mg IV：各 8 名）、プラセボを 5 名にそれぞれ単回投与した。

本治験では、いずれのコホートで発現した有害事象も重症度は CTCAE の Grade 1 又は 2 であり、死亡、その他の重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図についても臨床的に問題となるような変動は認められなかった。更に、抗 KHK4827 結合抗体が散見されたものの抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。

KHK4827 の薬物動態は、SC 投与及び IV 投与のいずれにおいても非線形性を示し、曝露量は用量比以上に増加した。健康成人及び乾癬患者に KHK4827 700 mg IV 投与したときの薬物動態はほぼ同様であった。

探索的に薬力学的検討及び乾癬患者に対する有効性を検討した。薬力学的検討において、KHK4827 の SC 投与及び IV 投与のいずれにおいても投与後の初回採血時点（Day 3、5 又は 8）で RO は最大となり、用量に相関して RO は長期間高値を維持した。*ex vivo* WBS アッセイにおいて、健康成人を対象としたコホート 5~8（210、700 mg IV 及び 210、420 mg SC）及び乾癬患

者を対象としたコホート 9、11（700 mg IV 及び 350 mg SC）で阻害作用が認められた。乾癬患者において、用量依存的な PASI スコア及び PGA スコアの低下が認められ、700 mg IV では 8 名中 3 名（38%）が PASI 90 を示した。また、用量依存的な病変部の皮膚バイオマーカー（表皮厚、KRT16 mRNA の発現量、Ki67 発現細胞数）の改善が認められた。

以上、健康成人及び中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者において、KHK4827 700 mg IV までの安全性及び忍容性が確認された。また、乾癬患者において臨床効果が認められた。

2.7.6.6 中等度～重度の尋常性乾癬患者における KHK4827 とミダゾラムの相互作用及び KHK4827 単回投与時の薬物動態を検討する第 I 相非盲検試験（試験番号：20110184）（5.3.3.4-1）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	中等度～重度の尋常性乾癬患者における KHK4827 とミダゾラムの相互作用及び KHK4827 を単回投与した際の薬物動態を評価する非盲検試験
実施国（施設数）	オーストラリア（3）、ニュージーランド（2）、米国（3）
治験期間	2013 年 9 月 17 日～2014 年 7 月 26 日
治験の目的	**主要目的** 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に、KHK4827 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を AUC 及び C_{max} をもとに検討する。 **副次目的** • 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に、KHK4827 140 mg 及び 210 mg を単回 SC 投与したときの KHK4827 の薬物動態を検討する。 • ミダゾラムの薬物動態パラメータを検討する。 • KHK4827 の安全性、忍容性及び抗原性を検討する。 **探索的目的** • KHK4827 のバイオマーカー（C 反応性蛋白（CRP）及び IL-17 等）に対する影響を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした第 I 相多施設共同非盲検薬物相互作用及び薬物動態評価試験とした。 各被験者は、2 つのコホートに無作為割付けした。 コホート 1 では、Day 1 及び Day 9 にミダゾラム 2 mg を PO 投与、Day 2 に KHK4827 210 mg を単回 SC 投与し、それぞれの薬物動態を検討した。 コホート 2 では、Day 1 に KHK4827 140 mg を単回 SC 投与し、その薬物動態を検討した。 治験終了は、コホート 1 では Day 30、コホート 2 では Day 22 とした。安全性に関する追跡調査は、コホート 1 では Day 62、コホート 2 では Day 61 に実施した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：約 30 名（コホート 1：20 名、コホート 2：10 名） **設定根拠** 薬物相互作用を検討するための被験者数は、ミダゾラムの薬物相互作用試験（Denosumab 20101131 試験）に基づき算出した。20101131 試験では、ミダゾラムの推定個体内変動係数は $AUC_{0-\infty}$ で 10%、AUC_{0-t} で 10%、C_{max} で 20%であった。本治験に検出力を付与するため、控え目に見積もった 20%をミダゾラムの薬物動態パラメータの個体内変動係数とした。この仮定のもとで、コホート 1 では、真の比を 1.00 とした場合、被験薬及び対照薬の間でミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI が 0.80~1.25 の範囲となることを 90%の検出力で検出するのに必要な被験者数は 20 名であった。同様に、80%以上の検出力で検出するのに必要な被験者数は 16 名であった。 薬物動態については、コホート 1 に 20 名及びコホート 2 に 10 名の被験者を組み入れることにより、中等度～重度の尋常性乾癬患者に KHK4827 210 mg 及び 140 mg を単回 SC 投与したときの KHK4827 の薬物動態を評価するのに必要な規制要件を満たすデータが得られる。KHK4827 の First-in-human 試験（20060279 試験）

項目	内容
	において、AUC_{0-t} 及び C_{max} の標準偏差は、210 mg SC 投与でそれぞれ 114 及び 8.93、140 mg SC 投与でそれぞれ 14.5 及び 3.0 であった。これらの標準偏差が中等度～重度の尋常性乾癬患者においても同じであると仮定した場合、AUC_{0-t} 及び C_{max} の標準誤差は、コホート 1 でそれぞれ 25.5 及び 2.0、コホート 2 でそれぞれ 4.6 及び 0.95 である。 **解析時** 薬物動態解析対象集団 KHK4827：30 名（コホート 1：20 名、コホート 2：10 名） ミダゾラム：20 名（コホート 1 のみ） 薬物動態パラメータ解析対象集団 KHK4827：28 名（コホート 1：19 名、コホート 2：9 名） ミダゾラム：20 名（コホート 1 のみ） 安全性解析対象集団：31 名（コホート 1：21 名、コホート 2：10 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 中等度～重度の尋常性乾癬患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている患者 2） 6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（例：治験責任医師の判断により形態の変化及び疾患活動性の顕著な再燃が認められない患者） 3） 事前検査時に BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 以上かつ sPGA が 3 以上の患者 4） 事前検査時に年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男女 5） 事前検査時に BMI が 18.0 kg/m^2 以上 38.0 kg/m^2 以下の患者 6） 事前検査時に体重が 50 kg 以上 130 kg 以下の患者 7） 活動性結核の既往がない患者 8） 事前検査のツベルクリン反応が陰性で、以下のいずれかの基準に当てはまる患者 • ツベルクリン反応陰性（接種後 48~72 時間の硬結が 5 mm 以下） • クォンティフェロン検査陰性 ツベルクリン反応陽性及び BCG ワクチンの接種歴を有する患者は、クォンティフェロン検査陰性であれば本治験に参加できる。ツベルクリン反応陽性の患者（BCG ワクチン接種歴なし）又はクォンティフェロン検査が陽性又は判定保留であった患者は、以下の項目すべてを満たした場合参加可能とする： • Amgen 社が設定した結核ワークシート上、症状が認められない • （各国の標準治療に従った）ワクチン接種を完了した記録がある • 直近のワクチン接種後に活動性結核患者への接触がない • 治験薬投与前 3 ヵ月以内に胸部 X 線検査で活動性結核が認められない **除外基準** 1） 乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、薬剤性乾癬と診断された患者、又は事前検査時に治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる皮膚疾患（例：湿疹）を有する患者 2） 他の医薬品若しくは医療機器の治験に参加中、又は他の治験が終了してから 30 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）を経ていない患者 3） 事前検査時に以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者

項目	内容
	• AST 又は ALT：基準値上限の 2 倍超 • 血清直接ビリルビン：1.5 mg/dL 以上 • 白血球数：3000/μL 未満 • 好中球数：2000/μL 未満 • その他、治験責任医師が、本治験の完了又は評価に影響を及ぼすと考える臨床検査値異常 4） Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式に基づく推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL 未満の患者 5） 皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌又はメラノーマを含む悪性腫瘍を合併している患者 6） Day 1 前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、治療済み又は治癒したと考えられる皮膚扁平上皮癌、皮膚基底細胞癌、子宮頸部上皮癌、又は乳管上皮癌を除く。 7） B 型肝炎、C 型肝炎、又は HIV 感染の既往がある患者 8） 治験薬投与前 28 日以内（又は更にそれ以前、各国の規制に従う）に生ワクチンの接種を受けた患者 9） 治験薬に含まれる成分に対して過敏症又はアレルギー反応を有する患者 10） 治験実施計画書で規定された検査が実施できないと考えられる患者 11） 治験期間中及び治験薬最終投与後 8 週間まで、授乳中又は授乳予定のある女性患者 12） 妊娠検査が陽性であった女性患者 13） 治験期間中及び治験薬投与後 8 週間までに、挙児希望の女性患者 14） 治験期間中及び治験薬最終投与後 8 週間まで、有効性の高い方法で避妊することに同意しなかった女性患者 15） パートナーが妊娠可能であり、かつ治験期間中及び治験薬最終投与後 8 週間まで有効性の高い方法で避妊することに同意しなかった男性患者 16） 治験期間中及び治験薬投与後 8 週間までに、精子を提供予定、又はパートナーが挙児希望である男性患者 17） 活動性感染症に罹患している、又は以下の感染症の既往を有する患者 • 治験薬投与前 28 日以内に全身性の抗感染症薬が使用された活動性感染症 • 治験薬投与前 8 週以内に入院又は抗感染症薬の IV 投与を必要とする重大な感染症 • 再発性／慢性感染症、又は治験責任医師により、本治験が患者に有害となりうると判断されたその他の活動性感染症 18） 治験責任医師により、臨床的に重要でコントロール不良と判断された全身性疾患（例：腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血）に罹患している患者 19） 登録前 28 日以内の入院、登録前 6 ヵ月以内の手術、又は治験責任医師が不安定な状態にあると判断した患者 20） クローン病の既往又は診断を有する患者 21） Day 1 前 60 日以内に輸血（血液製剤を含む）、500 mL 以上の失血、又は血液製剤の投与を受けた患者 22） Day 1 前 12 週以内に KHK4827 を含む市販又は治験用の抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者 23） 治験責任医師により、患者の安全性に危険をもたらすか、治験の評価、検査又は完了に影響を及ぼすと考えられる、精神疾患又は薬物乱用の既往若しくは合併を有する患者

項目	内容
	24） 治験期間中から最終来院まで、飲酒量を 2 単位／日（1 単位＝純アルコール 10 mL）に制限することに同意しない又は制限できない患者。ここでの 1 単位とは、通常の度数のビール又はりんご酒（アルコール含有量 3.5%）を半パイント（10 液量オンス／284 mL）、蒸留酒（アルコール含有量 40%）を 25 mL pub measure 又は 175 mL グラスにワイン（アルコール含有量約 11%）を半量と定義する。 25） 治験期間中、喫煙を 1 日あたりタバコ 10 本、パイプ 1 本、又は葉巻 1 本に制限することに同意しない又は制限できない患者 26） 事前検査又はベースライン時に、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いた評価に基づき、自殺念慮（重症度 4 又は 5）又は自殺行動の既往又は所見を有する患者 27） 事前検査又はベースライン時に、PHQ-8 スコアが 15 点以上で重度のうつ病を有する患者 28） 治験責任医師又は Amgen 社の社内医学専門家が、患者の安全性に危険をもたらすか、治験の評価、検査又は完了に影響を及ぼすと考える、上記以外の臨床的に重大な障害、病態、疾患の既往又は合併を有する患者 **<u>コホート 1 のみの追加基準</u>** 1） Day 1 前 14 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内にケトコナゾール、イトラコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害薬、ネファザドン、シクロスポリン、エリスロマイシン、クリンダマイシン、テトラサイクリン及びクラリスロマイシン等のチトクローム P450 3A4/P-糖タンパク質（CYP3A4/P-gp）阻害薬を投与された患者、又は Day 1 前 7 日以内にグレープフルーツジュース又はグレープフルーツ含有製品を摂取した患者 2） Day 1 前 30 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内にリファンピン、コルチコステロイド、又は抗痙攣薬等の CYP3A4 誘導薬を投与された患者 3） 治験薬投与開始前 28 日以内に下記のいずれかの療法を受けた患者：UVA 療法（ソラレン使用の有無は問わない）、UVB 光線療法、エキシマレーザー、経口レチノイド、メトトレキサート（MTX）、シクロスポリン、カルシニューリン阻害薬の全身投与、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、フマル酸又はコルチコステロイドの経口又は非経口投与（筋肉内投与又は関節内投与等）、生物学的製剤以外の乾癬に対する全身療法 4） 下記のいずれかの局所療法を受けた患者 • Day 1 前 28 日以内の super-potent 又は potent に分類される局所ステロイド又は局所アントラリン／ジスラノール • Day 1 前 14 日以内の、その他の剤形又は薬効を有する局所療法（例外：ステロイドを含有しないシャンプー） 5） Amgen 社との協議及び承認がなく、Day 1 前 14 日（又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に市販薬又は処方せん薬を使用した患者。鎮痛用のアセトアミノフェン（1 日あたり最大 2 g）及びホルモン補充療法（例：エストロゲン、甲状腺剤）は許容される 6） Day 1 前 14 日以内にミダゾラムを投与された被験者
使用薬剤	KHK4827：1 シリンジ中に 140 mg/mL の KHK4827 を 0.5 又は 1 mL 含有する注射液剤（PFS）（ロット：[redacted]） ミダゾラム：経口液剤（市販薬）
用法・用量、	**用法・用量、投与期間**

項目	内容
投与期間	コホート 1 に登録された適格被験者には、Day 2 に 140 mg/mL の KHK4827 を 1 mL 及び 0.5 mL 充填した PFS をそれぞれ 1 本ずつ用いて 210 mg を SC 投与した。更に、Day 1 及び Day 9 に 2 mg のミダゾラムを PO 投与した。 コホート 2 に登録された適格被験者には、Day 1 に 140 mg/mL の KHK4827 を 1 mL 充填した PFS を 1 本用いて 140 mg を SC 投与した。 投与はすべて、資格のある治験スタッフが前腹壁に行った。 コホート 1 及び 2 の投与期間は、それぞれ約 30 日及び 22 日とした。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.6.1-1に示す。
評価項目	**主要評価項目** • ミダゾラムの薬物動態パラメータ：AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} **副次評価項目** • ミダゾラムの上記以外の薬物動態パラメータ（例：t_{max}、$t_{1/2}$） • KHK4827 の薬物動態パラメータ：$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} • 有害事象、バイタルサイン、ECG、身体所見、臨床検査 • 抗 KHK4827 抗体 **探索的評価項目** • CRP • IL-17 及び他の有力な探索的バイオマーカー
統計手法	薬物動態、一部の人口統計及び安全性データについて基本統計量を算出した。カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値の基本統計量で要約した。 **薬物動態**： ミダゾラムの個々の血漿中濃度－時間プロット及び平均濃度－時間プロットを、被験者別に示した。薬物動態パラメータ（ミダゾラムと KHK4827 210 mg の併用及びミダゾラム単剤）は、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。薬物動態パラメータの算出には、実投与量及び検体採取時間を用いた。それぞれの薬物動態パラメータセットについて基本統計量を算出した。 コホート 1 では、ミダゾラムの薬物動態に及ぼす KHK4827 の影響を検討した。薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）を被験者ごとに対数変換後、各パラメータについて、2 つの治療群（ミダゾラムと KHK4827 210 mg の併用、ミダゾラム単剤）のそれぞれの平均値を分散分析により比較した。分散分析では、投与法（併用／非併用）を固定効果、被験者をランダム効果とした。推定される平均値の差及びその両側 90%CI を算出し、これらの推定値（平均値の差及び 90%CI）を逆変換して幾何平均値の比及び対応する 90%CI を算出した。AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI が 0.80~1.25 の範囲にあるとき、薬物相互作用はないと判定した。 **安全性**： すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 17.0 を用いて、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合をコホート別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA の PT 及び SOC 別に行った。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）、「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」（Yes）と判定された事象を「副作用」と定義した。

表2.7.6.6.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

【コホート 1】

	事前検査		治療期間																													終了[a]	中止[b]
Study Day	−21 ～ −3	−21 ～ −2	−1	1											2			3 4 5 6	8	9											10	13 16 19 23 26	30	62
時刻[c]				Pre	0	0.25	0.5	1	1.5	2	4	8	10	12	Pre	0	4			Pre	0	0.25	0.5	1	1.5	2	4	8	10	12				
同意取得	○																																
既往歴		○																															
体重		○																														○	
身長		○																															
バイタルサイン		○		○				○		○	○		○							○				○		○	○		○				○	
酸素飽和度測定[d]				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
身体所見		○																														○	
PASI, sPGA, BSA		○																															
12 誘導心電図[e]		○																														○	
入院																																	
ミダゾラム投与					○[f]																○[f,g]												
KHK4827 投与																○[h]																	
C-SSRS, PHQ-8		○	○																○												○[q]	○	
有害事象																																	
併用薬																																	
血液生化学検査[i]		○	○																													○	
血液学的検査		○	○	○[j]											○			○[j]		○												○[j]	○	
妊娠検査[k]		○	○																○													○	
乱用薬物検査		○	○																														
結核検査[l]	○																																
血漿中ミダゾラム濃度測定				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[m]					○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[m]			
血清中 KHK4827 濃度測定															○		○	○[n]		○[n]												○[n]	○[n]	
抗 KHK4827 抗体測定															○																		○	
CRP				○											○		○	○[o]		○													○	
バイオマーカー開発				○											○			○[p]		○												○[p]	○[p]	

a. 中止被験者のみ実施した。
b. ±3 日以内に電話で追跡調査を実施した。
c. ミダゾラム及び KHK4827 投与時刻に対応する時間。
d. 治験責任医師等が不要と判断するまで実施した。
e. 1 回実施した。
f. 投与前 10 時間より投与後 4 時間まで絶食した。
g. 血漿中ミダゾラム濃度測定用サンプル採取後に投与した。
h. KHK4827 210 mg を SC 投与した。
i. 検査前 10 時間は絶食とした。
j. 採取時点：事前検査時、Day −1、Day 1（ミダゾラム投与前）、Day 2（KHK4827 投与前）、Day 5、Day 9（ミダゾラム投与前）、Day 16、Day 30/終了時。
k. 事前検査時：血清検査を実施。Day −1、Day 8、Day 30/終了時：血清又は尿検査を実施。
l. 結核菌への接触又は BCG 接種歴がない場合は PPD 検査、結核菌への接触又は BCG 接種歴がある場合はクオンティフェロン検査を実施した。
m. 採取時点：Day 1 及び 9（ミダゾラム投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、8、10、12 時間）、Day 2（KHK4827 投与前）、Day 10（ミダゾラム投与後 24 時間）。
Day 1 及び 9 における採取時点の許容範囲：投与後 2 時間までは±5 分、その他は±15 分。
n. 採取時点：Day 2（KHK4827 投与前、投与後 4 時間）、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 9（ミダゾラム投与前）、Day 13、Day 16、Day 19、Day 23、Day 26、Day 30/終了時。
採取時点の許容範囲：±10%。
o. 採取時点：Day 1（ミダゾラム投与前）、Day 2（KHK4827 投与前、投与後 4 時間）、Day 5、Day 9（ミダゾラム投与前）、Day 30/終了時。
p. 採取時点：Day 1（ミダゾラム投与前）、Day 2（KHK4827 投与前）、Day 5、Day 9（ミダゾラム投与前）、Day 16、Day 30/終了時。
q. Day 16、Day 23 に実施した。

【コホート 2】

	事前検査		治療期間												終了[a]	中止[b]
Study Day	−21~−3	−21~−2	−1	1			2	3	4	5	8	12	15	18	22	61
時刻[c]				Pre	0	4										
同意取得	○															
既往歴		○														
体重		○													○	
身長		○														
バイタルサイン		○		○											○	
身体所見		○													○	
PASI, sPGA, BSA		○														
12 誘導心電図[d]		○													○	
入院																
KHK4827 投与（140 mg）					○											
C-SSRS, PHQ-8		○	○								○		○		○	
有害事象																
併用薬																
血液生化学検査[e]		○	○												○	
血液学的検査		○	○	○					○		○		○		○	
妊娠検査[f]		○	○												○	
乱用薬物検査		○	○													
結核検査[g]	○															
血清中 KHK4827 濃度測定[h]				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
抗 KHK4827 抗体測定				○											○	
バイオマーカー開発			○	○					○		○		○		○	

a. 中止被験者のみ実施した。
b. ±3 日以内に電話で追跡調査を実施した。
c. KHK4827 投与時刻に対応する時間。
d. 1 回実施した。
e. 検査前 10 時間は絶食とした。
f. 血清検査実施時点：事前検査時、Day −1、Day 22/終了時。尿検査実施時点：Day −1、Day 22/終了時。
g. 結核菌への接触又は BCG 接種歴がない場合は PPD 検査、結核菌への接触又は BCG 接種歴がある場合はクオンティフェロン検査を実施した。
h. 採取時点の許容範囲：±10%。

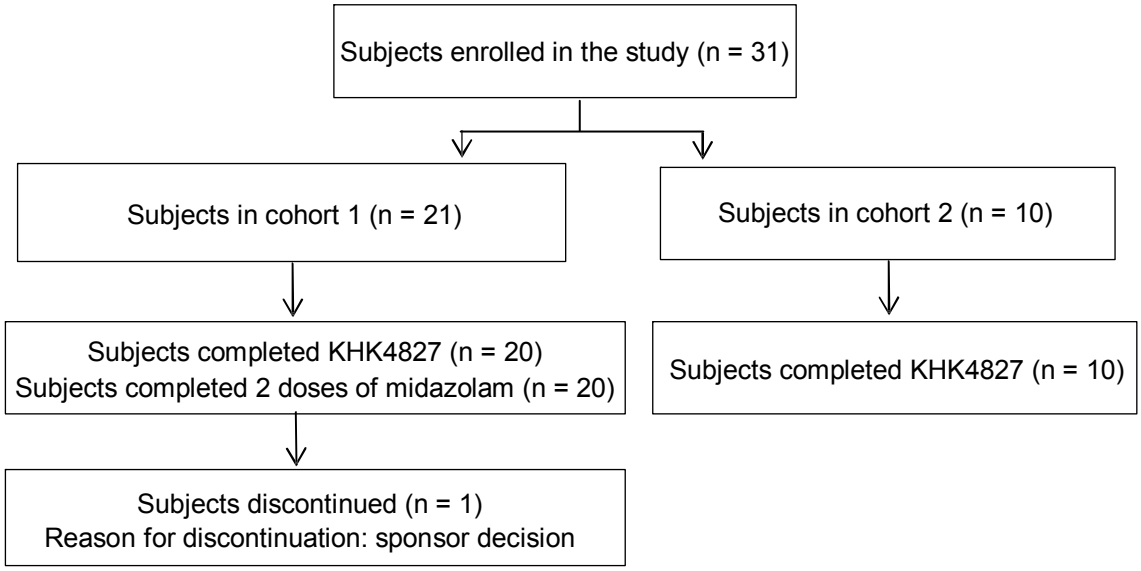
2.7.6.6.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.6.2-1に示した。

本治験では、31 名の被験者が登録され、21 名がコホート 1、10 名がコホート 2 に割り付けられた。すべての被験者に治験薬が投与され、治験依頼者の判断により治験を中止したコホート 1 の 1 名を除く 30 名が治験を完了した。

図2.7.6.6.2-1 被験者の内訳



2）人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬が投与された 31 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.6.2-1に示した。

31 名中 24 名（77%）が男性で、7 名（23%）が女性であった。人種別では、白人が最も多く 24 名（77%）であった。年齢は 43.0±12.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、BMI は 30.2±3.5 kg/m^2 であった。

表2.7.6.6.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値

	Cohort 1 (N = 21)	Cohort 2 (N = 10)	All (N = 31)
Sex：n（%）			
Male	15 (71.4)	9 (90.0)	24 (77.4)
Female	6 (28.6)	1 (10.0)	7 (22.6)
Ethnicity：n（%）			
Hispanic/Latino	2 (9.5)	1 (10.0)	3 (9.7)
Not Hispanic/Latino	19 (90.5)	9 (90.0)	28 (90.3)
Race：n（%）			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	1 (4.8)	2 (20.0)	3 (9.7)
Black (or African American)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
Mixed race	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (6.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander-White	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
Asian-White	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
White	16 (76.2)	8 (80.0)	24 (77.4)
Age（years）			
n	21	10	31
Mean	41.2	46.8	43.0
SD	10.9	15.6	12.6
Median	40.0	53.0	41.0
Q1, Q3	35.0, 48.0	31.0, 57.0	32.0, 55.0
Min, Max	21, 64	18, 64	18, 64
Height（cm）			
n	21	10	31
Mean	172.73	172.55	172.67
SD	8.24	8.50	8.18
Median	172.00	173.50	172.00
Q1, Q3	166.00, 179.00	164.00, 178.00	165.00, 179.00
Min, Max	157.0, 187.0	160.0, 186.5	157.0, 187.0
Weight（kg）			
n	21	10	31
Mean	89.04	92.55	90.17
SD	9.97	15.93	12.05
Median	90.00	95.18	92.80
Q1, Q3	84.40, 97.00	76.80, 104.15	79.60, 98.40
Min, Max	68.9, 102.4	66.9, 118.8	66.9, 118.8
BMI（kg/m^2）			
n	21	10	31
Mean	29.91	30.92	30.24
SD	3.49	3.59	3.49
Median	29.71	31.10	30.00
Q1, Q3	27.75, 32.12	29.25, 33.54	27.75, 33.06
Min, Max	24.0, 37.0	24.9, 36.5	24.0, 37.0

2.7.6.6.3 試験結果

2.7.6.6.3.1 薬物動態

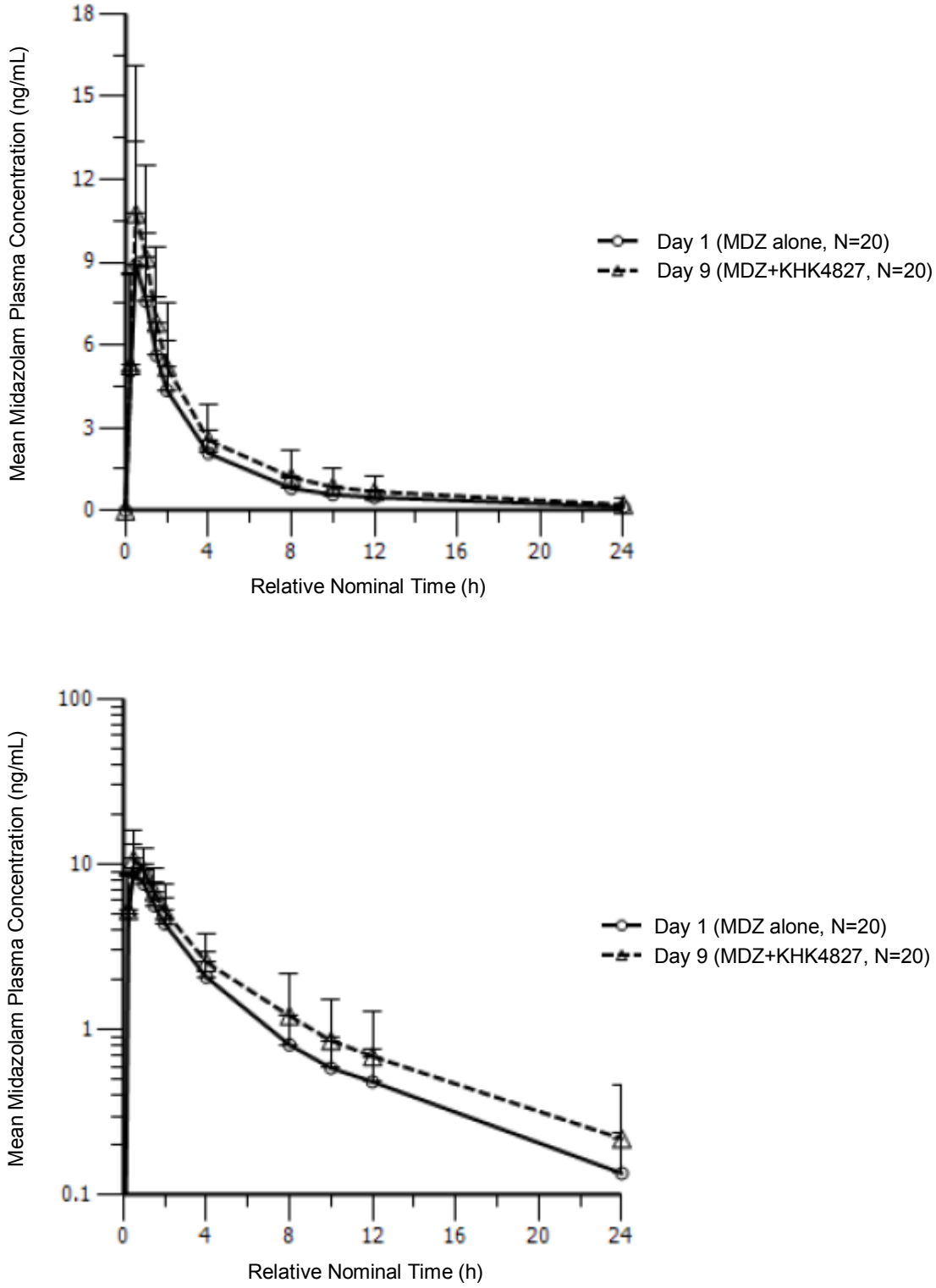
1）ミダゾラムの薬物動態

コホート 1 において、中等度～重度の尋常性乾癬患者に KHK4827 210 mg を Day 2 に SC 投与し、併せてミダゾラム 2 mg を Day 1 及び Day 9 に PO 投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.6.6.3.1-1に示すとともに、ミダゾラムの薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.6.3.1-1に示した。また、Day 1 及び Day 9 における AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI を表 2.7.6.6.3.1-2に示した。

Day 1 におけるミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値はそれぞれ 30.5 ng·h/mL、32.0 ng·h/mL、9.89 ng/mL 及び 0.5 時間であり、Day 9 ではそれぞれ 39.0 ng·h/mL、41.5 ng·h/mL、11.5 ng/mL 及び 0.5 時間であった。KHK4827 併用時のミダゾラムの AUC_{0-t} は約 23%、$AUC_{0-\infty}$は約 24%、C_{max} は約 16%増大した。

Day 1（ミダゾラム単独投与）に対する Day 9（KHK4827 との併用投与）の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%CI は、AUC_{0-t} で 1.12~1.37、$AUC_{0-\infty}$で 1.12~1.38、C_{max} で 1.00~1.36 であった。90%CI 上限があらかじめ設定した判定基準（0.80~1.25）の上限を超えたため、KHK4827 とミダゾラムとの間には薬物相互作用が生じる可能性があるものの、臨床的に重要なものではないと考えられた。

図2.7.6.6.3.1-1 KHK4827 非併用及び併用時の血漿中ミダゾラム濃度推移（Mean+SD）



Top panel: Linear plot; bottom panel: semi-log plot
MDZ = midazolam; N = number of subjects

表2.7.6.6.3.1-1 KHK4827 非併用及び併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{extrap} (%)	CL/F (mL/min/kg)
	Midazolam Only (Day 1)						
N[a]	20	20	20	20	20	20	20
Mean	9.89	NR	6.33	30.5	32.0	4.09	13.5
SD	3.61	NR	1.45	11.5	12.4	2.06	5.18
Min	3.76	0.25	2.94	16.5	17.5	1.37	7.01
Median	9.52	0.50	6.63	27.9	29.3	3.87	12.2
Max	16.0	2.0	9.39	49.8	54.9	9.22	24.4
CV%	36.5	NR	22.9	37.6	38.7	50.5	38.4
	Midazolam + KHK4827 (Day 9)						
N[a]	20	20	20	20	20	20	20
Mean	11.5	NR	6.65	39.0	41.5	4.68	11.1
SD	4.59	NR	1.74	19.2	22.1	3.58	4.67
Min	5.05	0.5	4.57	18.2	18.8	1.31	3.96
Median	10.4	0.5	6.09	34.4	36.5	3.20	11.1
Max	23.4	1.5	11.0	82.5	97.1	15.1	19.7
CV%	39.8	NR	26.2	49.3	53.4	76.6	41.9

AUC_{extrap} = $AUC_{0-\infty}$ percent extrapolation.
a：All subjects were orally administered midazolam 2 mg on day 1 and day 9; KHK4827 210 mg was administered SC to all subjects on day 2.

表2.7.6.6.3.1-2 Day 1 及び Day 9 におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの比較

	Day 1 (N = 20)		Day 9 (N = 20)		Geometric Mean Ratio of Day 9/Day 1[b]	
Parameter (unit)	n	Mean[a]	n	Mean[a]	Estimate	90% CI
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	28.56	20	35.24	1.23	1.12~1.37
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	20	29.79	20	37.00	1.24	1.12~1.38
C_{max} (ng/mL)	20	9.24	20	10.75	1.16	1.00~1.36

The ANOVA model includes day as a fixed effect and subject as a random effect.
a：Mean = Geometric mean from the SAS PROC MIXED procedure.
b：The ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.

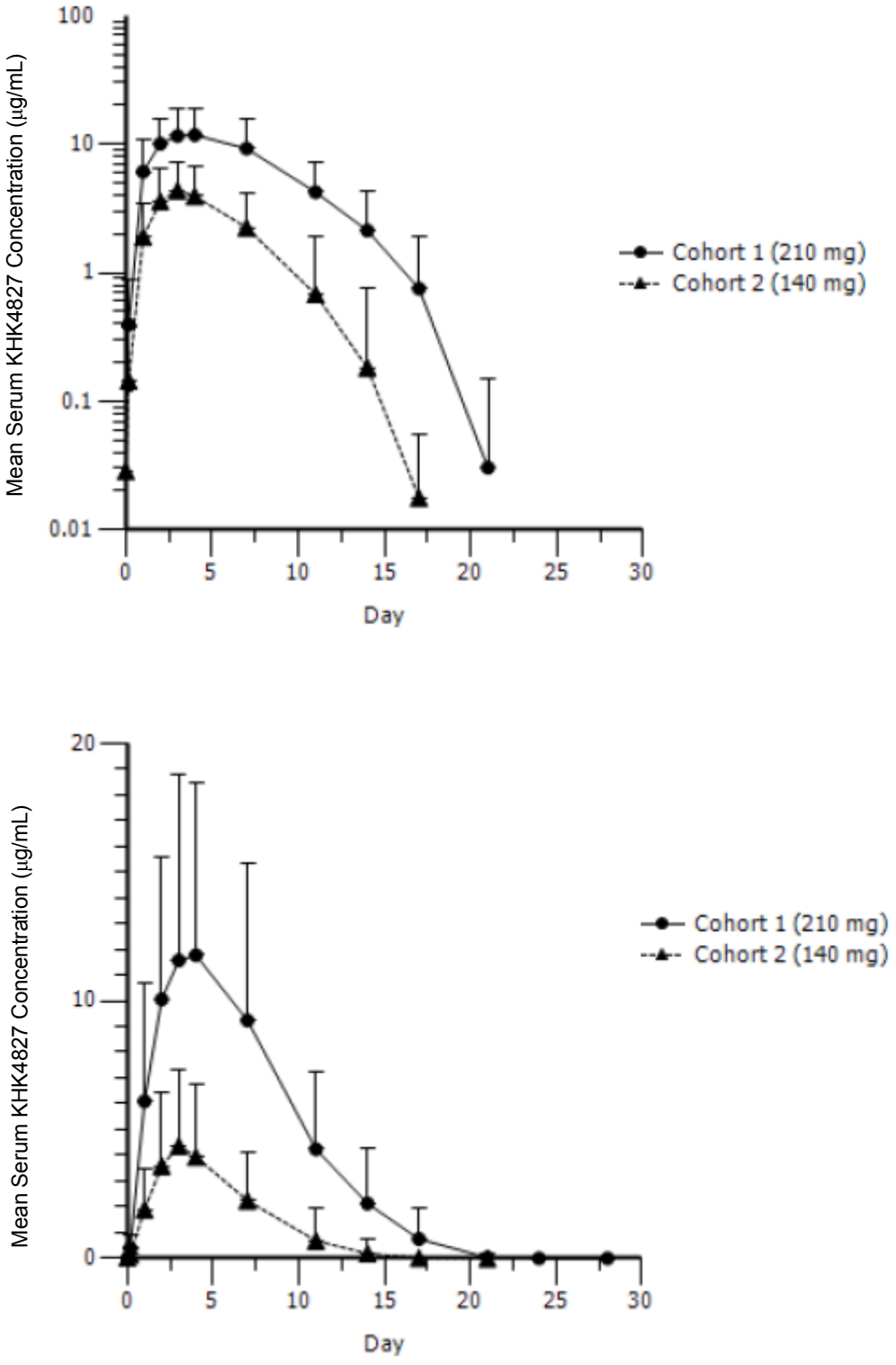
2）KHK4827 の薬物動態

コホート 1 及び 2 において、中等度～重度の尋常性乾癬患者に 140 mg 又は 210 mg の KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.6.3.1-2に示し、KHK4827 の薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.6.3.1-3に示した。

140 mg 及び 210 mg のいずれの投与量においても、KHK4827 は、標的介在性の消失過程を有するモノクローナル抗体に典型的な線形性及び非線形性が複合した消失を示した。

140 mg 単回投与の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値は、それぞれ 40.5 µg·d/mL、27.8 µg·d/mL、4.79 µg/mL 及び 3 日であった。210 mg 単回投与では、それぞれ 119 µg·d/mL、111 µg·d/mL、13.4 µg/mL 及び 3 日であった。

図2.7.6.6.3.1-2　140 又は 210 mg の KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）



Top panel: Linear plot; bottom panel: semi-log plot
N：解析対象集団の被験者数

表2.7.6.6.3.1-3 140 又は 210 mg の KHK4827 を単回 SC 投与したときの KHK4827 の薬物動態パラメータ

		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (d)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·d/mL)
Cohort 1 210 mg	N	19	19	19	18
	Mean	13.4	NR	111	119
	SD	7.29	NR	64.4	66.6
	Min	1.69	2.0	13.0	13.2
	Median	12.6	3.0	104	119
	Max	27.9	4.0	239	253
	CV%	54.3	NR	57.9	55.8
Cohort 2 140 mg	N	9	9	9	4
	Mean	4.79	NR	27.8	40.5
	SD	2.84	NR	20.5	25.3
	Min	1.08	1.0	2.40	2.89
	Median	5.60	3.0	24.4	51.1
	Max	8.68	4.0	56.5	56.7
	CV%	59.2	NR	73.7	62.5

NR= not reported

2.7.6.6.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し、コホート 1 及び 2 における有害事象をそれぞれ表 2.7.6.6.3.2-1及び表 2.7.6.6.3.2-2に示した。

コホート 1 では 21 名中 13 名（62%）に有害事象が発現した。複数名に発現した有害事象は「傾眠」であり、2 名（10%）に発現した。いずれもミダゾラム投与時（1 名は Day 1、他の 1 名は Day 9）に発現し、当日中に消失・回復した。治験責任医師は、「傾眠」はミダゾラムに起因する事象であり KHK4827 との因果関係はないと判断した。また、コホート 1 の 1 名に「鎮静」が発現した。当該被験者は、Day 1 にミダゾラムを過量投与（10 mg）され、ミダゾラムの 2 回目投与を実施しなかったため、薬物動態解析対象より除外された。

コホート 2 では 10 名中 5 名（50%）に有害事象が発現したが、複数名に発現した有害事象は認められなかった。

いずれのコホートでも希死念慮を有するうつ病又は自傷行為に関連する有害事象は発現しなかった。

本治験で発現した有害事象のうち、コホート 1 の各 1 名に発現した「疲労」、「食欲減退」、「味覚異常」、「悪心」は KHK4827 との因果関係がありと判定された。

コホート 1 における有害事象発現時期は、Day 1 のミダゾラム初回投与後から Day 2 の KHK4827 投与前が 5 名（24%）、Day 2 の KHK4827 210 mg 投与後から Day 9 のミダゾラム 2 回目投与前が 4 名（19%）、Day 9 のミダゾラム 2 回目投与後から治験終了前が 7 名（35%）であった（有害事象発現時期が重複する被験者を含む）。

なお、本治験で発現した有害事象の重症度は、いずれも CTCAE Grade 1 又は 2 と判定された。

表2.7.6.6.3.2-1 有害事象の発現状況（コホート 1）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Midazolam 2 mg (Day 1)[a] (N = 21)	KHK4827 210 mg (Day 2)[b] (N = 21)	Midazolam 2 mg (Day 9)[c] (N = 20)	All (N = 21)
全体	5 (23.8)	4 (19.0)	7 (35.0)	13 (61.9)
神経系障害	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (15.0)	5 (23.8)
傾眠	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (9.5)
味覚異常	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.8)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
失神寸前の状態	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (9.5)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (9.5)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
貧血	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
心臓障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
動悸	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
耳閉	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
悪心	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
臨床検査	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
脈拍異常	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.8)
食欲減退	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
そう痒症	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
外科および内科処置	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
浅麻酔	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

MedDRA version 17.0

N：解析対象集団の被験者数

a：N=Day 1 にミダゾラムを投与した被験者数。有害事象の発現時期は Day 1 のミダゾラム初回投与後から Day 2 の KHK4827 投与前。

b：N=Day 2 に KHK4827 を投与した被験者数。有害事象の発現時期は Day 2 の KHK4827 210 mg 投与後から Day 9 のミダゾラム 2 回目投与前。

c：N=Day 9 にミダゾラムを投与した被験者数。有害事象の発現時期は Day 9 のミダゾラム 2 回目投与後から治験終了前。

表2.7.6.6.3.2-2 有害事象の発現状況（コホート 2）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	KHK4827 140 mg (N = 10)
全体	5 (50.0)
胃腸障害	2 (20.0)
腹部不快感	1 (10.0)
上腹部痛	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)
発熱	1 (10.0)
血管穿刺部位疼痛	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)
鼻閉	1 (10.0)
口腔咽頭痛	1 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)
肉離れ	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)
頚部痛	1 (10.0)
神経系障害	1 (10.0)
頭痛	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)
乾癬	1 (10.0)

MedDRA version 17.0
N：解析対象集団の被験者数

2）死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験薬投与又は治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

3）臨床的に注目される有害事象

本治験では、コホート 1 の 21 名中 3 名（14%）及びコホート 2 の 10 名中 2 名（20%）に臨床的に注目される有害事象が発現した。コホート 1 では、「そう痒症」（KHK4827 210 mg 投与後 2 日）、「咬傷感染」（ミダゾラム 2 回目投与後 1 日）、「上気道感染」（ミダゾラム 2 回目投与後 12 日）が各 1 名に発現した。コホート 2 では、「上部腹痛」（KHK4827 140 mg 投与後 17 日）、「血管穿刺部位疼痛」（KHK4827 140 mg 投与後 2 日）が各 1 名に発現した。

発現した有害事象の重症度は、いずれも CTCAE Grade 1 又は 2 と判定された。

4）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査所見に関して、コホート 2 の 1 名で一過性に CTCAE Grade 3 のヘモグロビン濃度減少が認められたが、これに関連する有害事象は発現せず治験終了までに正常値に回復した。その他臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

また、コホート 1 において、CRP 濃度に臨床的に問題となる変動は認められなかった。コホート 1 及び 2 において、KHK4827 投与後 3 日に IL-17A が一過性に上昇したが、治験終了までにベースライン値に回復した。

5）抗体検査

治験を完了した 30 名すべての被験者で抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。

2.7.6.6.4 結論

本治験では、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に、KHK4827 210 mg を併用したときのミダゾラムの薬物動態への影響を検討し、併せて KHK4827 の薬物動態、安全性、忍容性及び抗原性を検討した。

KHK4827 210 mg 併用時のミダゾラムの $AUC_{0\text{-}t}$ は約 23%、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は約 24%、C_{max} は約 16%増大した。Day 1（ミダゾラム単独投与）に対する Day 9（KHK4827 及びミダゾラムの併用投与）の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%CI は、$AUC_{0\text{-}t}$ で 1.12~1.37、$AUC_{0\text{-}\infty}$ で 1.12~1.38、C_{max} で 1.00~1.36 であった。この結果から、中等度～重度の尋常性乾癬患者では薬物相互作用が生じる可能性があるが、臨床的に重要なものではないと考えられた。

KHK4827 140 mg 及び 210 mg を単回投与したとき、KHK4827 は、標的介在性の消失過程を有するモノクローナル抗体に典型的な線形性及び非線形性が複合した消失を示した。

また、KHK4827 の安全性プロファイルは許容できるものであり、治験を完了したすべての被験者で抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。

2.7.6.7 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（試験番号：4827-002）（5.3.5.1-1）

2.7.6.7.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK4827 第 II 相臨床試験 —局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 —
実施国（施設数）	日本（60）
治験期間	2012 年 11 月 26 日～2013 年 7 月 22 日
治験の目的	中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象として、KHK4827（70 mg、140 mg 又は 210 mg）を投与したときの有効性及び安全性を無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で検討する。併せて、KHK4827 の薬物動態も検討する。
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とした。 本治験は、同意取得日から本登録までの最大 30 日間の事前検査期間、治験薬投与開始から 12 週間の投与期間よりなる。 文書による同意を取得した被験者を仮登録し、事前検査を開始した。事前検査での適格性が確認された被験者（生物学的製剤投与歴のある被験者を全体の 50%以下とする）を本登録し、治験薬を無作為に割り付けた。初回治験薬投与は、本登録日又は本登録日から 3 日以内に行った（初回治験薬投与日を Day 1（Week 0）とした）。その後、Week 1、2、4、6、8 及び 10 に各 1 回治験薬を投与し、Week 12 まで完了した被験者のみ、継続して長期投与試験（4827-003 試験）への移行を可能とした。長期投与試験へ移行する場合は Week 12 で本治験完了とし、長期投与試験へ移行しない被験者は Week 16 に事後検査を実施した。 また、別途、同意を取得した被験者 40 名（1 群 10 名）を目安として、KHK4827 の薬物動態追加解析用採血を実施した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：140 名（KHK4827 群 105 名、プラセボ群 35 名） **設定根拠** Amgen Inc. が実施した 20090062 試験（中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、プラセボ群、KHK4827 70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、280 mg Q4W 群の二重盲検並行群間比較試験）の成績を参考とした。20090062 試験の 12 週時 PASI スコア改善率（主要評価項目）において、プラセボ群、KHK4827 70 mg/Q2W 群、140 mg/Q2W 群、210 mg/Q2W 群の平均値±標準偏差は、それぞれ 16.0±27.0%、45.0±41.7%、85.9±22.5%、86.3±27.6%であった。 以上の成績より、本治験では、主要評価項目として設定した Week 12 における PASI スコア改善率について、プラセボ群に対する KHK4827 の効果の大きさを 30%以上、標準偏差を 40%と仮定した。プラセボに対する KHK4827 の効果を有意水準片側 2.5%、検出力 80%で Williams 検定により検証するための必要被験者数は、1 群あたり 30 名と算出される。割付け時の群間での不均衡を考慮し、目標被験者数は 1 群 35 名、合計 140 名と設定した。 **解析時**

項目	内容
	FAS：151 名（KHK4827 群 113 名、プラセボ群 38 名） PPS：151 名（KHK4827 群 113 名、プラセボ群 38 名） 安全性解析対象集団 ：151 名（KHK4827 群 113 名、プラセボ群 38 名） 薬物動態解析対象集団：113 名（KHK4827 群 113 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬） **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている患者 2） 同意取得時に年齢が 20 歳以上 70 歳以下の患者 3） 6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者 4） 光線療法若しくは全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者、又はこれらの療法の対象と判断される患者 5） 事前検査時及び本登録時の BSA が 10%以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者 6） 妊娠可能な女性患者（永久的な避妊術を受けた女性、閉経後の女性（別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が 12 ヵ月以上にわたる場合）又は解剖学的に妊娠の可能性がない女性を除く）では、治験薬投与開始 28 日以内の血清妊娠検査結果が陰性であり、本登録時の尿妊娠検査結果が陰性であった者 7） 事前検査で実施したウイルス感染症検査にて以下のいずれかの基準に該当する患者 • ウイルス感染症検査項目（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体）がすべて陰性の患者 • HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を測定し、HBV-DNA が検出感度未満の患者（ただし、当該患者では 4 週ごとに HBV-DNA を測定する） 8） 事前検査時の胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査の結果、結核を疑う所見が認められず、以下のいずれかの基準に該当する患者 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が陰性の患者 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が判定保留又は判定不能の場合、再検査の結果が陰性の患者 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査の再検査が判定保留の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められない患者 • クォンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査又はそれらの再検査が陽性の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められず、かつ治験薬投与開始前 3 週より抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続している患者 **除外基準** 1） 乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、薬物由来の乾癬（β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、リチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者 2） 事前検査時に、治験薬の乾癬に対する評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚状態を有する患者（例：湿疹） 3） 治験期間中に外科的治療を予定している患者 4） 仮登録日の 30 日前から治験薬投与開始時までに CTCAE v4.0-JCOG Grade 2 以上の限局性の疾患を含む活動性感染症に罹患した患者

項目	内容
	5） 仮登録日前 8 週間以内に入院又は抗生物質若しくは抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する重大な感染症に罹患した患者 6） 仮登録日前 12 ヵ月以内に抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する感染症に 3 回以上罹患した患者 7） 下記のいずれかの重大な合併症を有する患者 • 1 型糖尿病 • コントロール不良な 2 型糖尿病患者（HbA1c 8.5%超） • うっ血性心不全（New York Heart Association 機能分類で Class II~IV） • 1 年以内の心筋梗塞 • 1 年以内の不安定狭心症 • コントロール不良な高血圧（事前検査にて収縮期血圧 150 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超） • 酸素療法を要するような高度の慢性肺疾患 • 関節炎の有無を問わず、乾癬以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病 • 多発性硬化症又は他の脱髄性疾患 • 活動性の悪性腫瘍を有する患者若しくは同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の発症又は治療歴を有する患者（切除又は外科的に治癒した子宮頸部上皮癌、皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌又は乳管癌を除く） 8） 授乳中の患者又は治験期間中に挙児希望の女性患者 9） 妊娠可能な女性は同意取得日から治験薬投与終了後 12 週まで、生殖能力のある男性は治験薬投与日から治験薬投与終了後 12 週まで、単独又は組合わせで使用したときに有効性の高い方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった場合 10） 事前検査時に下記のいずれかの臨床検査値異常が認められる患者 • AST 又は ALT：中央検査機関の基準値上限の 2.5 倍以上 • 血清総ビリルビン：1.5 mg/dL 以上 • ヘモグロビン濃度：10.0 g/dL 未満 • 血小板数：125000/μL 未満 • 白血球数：3000/μL 未満 • 好中球数：2000/μL 未満 • クレアチニン：2.0 mg/dL 以上 • その他、治験責任医師等が、本治験の完了又は評価に影響を及ぼすと考える臨床検査値異常 11） CHO 細胞由来の薬剤若しくは治験薬の成分に対する過敏症又は過敏症疑いがある患者 12） 治験薬投与開始前 14 日以内に下記のいずれかの療法を実施した患者 • UVB 療法 • タクロリムス等のカルシニューリン阻害薬による外用薬治療 • 活性型ビタミン D_3 製剤、活性型ビタミン D_3 アナログ製剤又はビタミン A 製剤等による外用薬治療 • weak から strong に分類されるステロイド外用薬治療（ただし、頭皮、腋窩、鼠径部に対しての使用は除く） 13） 治験薬投与開始前 28 日以内に下記のいずれかの療法を実施した患者 • UVA 療法 • PUVA 療法 • 乾癬に対する全身療法（ステロイド剤、カルシニューリン阻害

項目	内容
	薬、MTX、ビタミン A 製剤等） • strongest 又は very strong に分類されるステロイド外用薬治療 • タール療法 14） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に下記のいずれかの薬剤を投与された患者 • アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト • 生ワクチン（BCG、ポリオ、麻疹、風疹等） 15） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内にウステキヌマブを投与された患者 16） 過去にウステキヌマブ又は抗 IL-23 生物製剤を投与された患者のうち、有効性が認められず投与が中止された患者 17） 治験薬投与開始前 4 ヵ月以内（生物学的製剤（抗体等）は治験薬投与開始前 6 ヵ月以内）に新有効成分含有医薬品若しくは医療機器の臨床試験又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬を投与された患者 18） 過去に抗 IL-17 生物製剤を投与された患者 19） その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された患者
使用薬剤	KHK4827： プレフィルドシリンジ（0.5 mL）1 本あたり KHK4827 70 mg を含有する注射剤（ロット [redacted] プレフィルドシリンジ（1.0 mL）1 本あたり KHK4827 140 mg を含有する注射剤（ロット：[redacted] プラセボ： プレフィルドシリンジ（0.5 mL）1 本あたり KHK4827 を含有しない注射剤（ロット：[redacted] プレフィルドシリンジ（1.0 mL）1 本あたり KHK4827 を含有しない注射剤（ロット：[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** 各被験者に割り付けられた治験薬（プラセボ、KHK4827 70、140 又は 210 mg）を Week 0（Day 1）、1、2、4、6、8 及び 10 の計 7 回、治験責任医師等が体の前面の上腹部、大腿部又は上腕部に SC 投与した。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.7.1-1に示す。
評価項目	**有効性の評価**： **主要評価項目** 1） Week 12 における PASI スコア改善率 **副次評価項目** 1） Week 12 における PASI 75 反応 2） Week 12 における PASI 50/90/100 反応 3） Week 12 における sPGA が「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」 4） Week 12 における sPGA が「0（解消）」 5） Week 12 における BSA 変化量 6） Week 12 における ACR 20（関節症性乾癬と診断された被験者のみ） **探索的評価項目** 1） Week 12 以外の評価時点における PASI 改善率 2） Week 12 以外の評価時点における PASI 50/75/90/100 反応 3） Week 12 以外の評価時点における sPGA が「0（解消）」、「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」 4） Week 12 以外の評価時点における BSA 変化量

項目	内容
	5） NAPSI スコア（本登録時に爪症状を有する被験者のみ） 6） PSSI スコア（本登録時に頭皮症状を有する被験者のみ） 7） SF-36 8） DLQI 9） PDI **安全性の評価**： 1） 有害事象及び副作用の有無とその内容 2） 臨床検査値 3） バイタルサイン 4） 抗 KHK4827 抗体 **薬物動態の評価**： 1） 血清中 KHK4827 濃度 2） Week 8~10 の薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC 等）
統計手法	有効性、安全性及び薬物動態の主要な解析項目とその解析方法は以下のとおりとした。原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。 **有効性の解析**： 主要評価項目 • Week 12 における PASI スコア改善率について投与群別に基本統計量を算出した。投与群を因子とした分散分析により、投与群ごとの平均値とその 95%信頼区間を算出した。また、KHK4827 70、140、210 mg 群のそれぞれについて、プラセボ群に対する平均値の差とその 95%信頼区間を算出した。主たる解析として、投与群間に単調増加を仮定し、Williams 検定を用いて、どの用量以上の投与群でプラセボ群に比し有意差があるのかを検討した。なお、Week 12 における PASI スコアが欠測の場合は、本登録時の値で補完（Baseline Value Carried Forward : BVCF）し、Week 12 における PASI スコア改善率は 0 として取り扱った。また、補完方法の違いによる結果の安定性を確認するため、事後検査を除く最終の評価可能な値で補完（Last Observation Carried Forward : LOCF）した場合も同様に解析を行った。 **副次評価項目**： • Week 12 における PASI 75 反応の被験者数及び割合を投与群別に算出した。Week 12 における PASI 50/90/100 反応についてもそれぞれ同様の集計を実施した。なお、Week 12 が欠測の場合は、達成しなかった被験者として補完（Non-Responder Imputation : NRI）した。 • Week 12 における sPGA が「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」であった場合（sPGA 0/1）の被験者数及び割合を投与群別に算出した。Week 12 における sPGA が「0（解消）」（sPGA 0）についても同様の集計を実施した。なお、Week 12 が欠測の場合は達成しなかった被験者として補完（NRI）した。 • Week 12 における BSA 変化量について投与群別に基本統計量を算出した。なお、Week 12 における BSA スコアが欠測の場合は、投与開始時の値で補完（BVCF）し、Week 12 における BSA 変化量は 0 として取り扱った。 • FAS のうち事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（本登録時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）を対象に、Week 12 における ACR 20 の被験者数及び割合を投与群

項目	内容
	別に算出した。なお、Week 12 が欠測の場合は達成しなかった被験者として補完（NRI）した。 探索的評価項目 • 各評価時点の PASI スコア及び PASI スコア改善率に関して、投与群、時点ごとに基本統計量を算出し、PASI スコア改善率の Week 12 までの推移図を作成した。 • 各評価時点の PASI 50/75/90/100 反応及び反応割合に関して、投与群、時点ごとに基本統計量を算出し、PASI 75/90/100 反応割合の Week 12 までの推移図を作成した。 • 各評価時点の sPGA スコア及び sPGA 0/1 に関して、投与群、時点ごとに被験者数及び割合を算出し、sPGA 0/1 の割合の Week 12 までの推移図を作成した。 • 各評価時点の BSA スコア及び変化量に関して、投与群、時点ごとに基本統計量を算出し、BSA 変化量の Week 12 までの推移図を作成した。 • FAS のうち本登録時に爪症状を有する被験者を対象に、各評価時点の NAPSI スコア及び変化率に関して、投与群、時点ごとに基本統計量を算出した。 • FAS のうち本登録時に頭皮症状を有する被験者を対象に、各評価時点の PSSI スコア及び変化率に関して、投与群、時点ごとに基本統計量を算出した。 • 各 QOL スコア及び本登録からの変化量に関して、投与群、時点ごとに基本統計量を算出した。 安全性の解析： 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、投与群ごとに内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 16.0 の PT 及び SOC 別に実施した。 治験薬との因果関係が「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、治験を中止した非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象の発現被験者数は、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名として扱うこととした。重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。 臨床検査項目（尿検査（沈渣）は除く）、バイタルサインの計量値検査項目については、投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。尿検査（定性）及び 12 誘導心電図については投与群ごとに、投与前と投与後の各時点のシフト表を作成した。 抗 KHK4827 抗体については、すべての検査値を被験者ごとに一覧表にまとめた。 薬物動態の解析： 血清中 KHK4827 濃度については、採血時点ごとの基本統計量を投与群ごとに示した。また、薬物動態解析対象集団のうち KHK4827 の薬物動態追加解析用採血に同意した被験者を対象に、Week 8~10 の薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC 等）を被験者ごとに算出し、投与群別に基本統計量を示した。

表2.7.6.7.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study Visits-Week	仮登録	事前検査	本※2登録	0 (Day 1)	1	2	4	6	8	10	12	16[m)]	中止
同意取得	○												
IWRS 登録	○		○										○※3
被験者背景（病歴、薬歴等）		○											
関節症性乾癬診断（CASPAR）		○											
治験薬投与				○[a)]	○	○	○	○	○	○			
身体的所見（身長、体重）[b)]		○	○			○	○		○		○	○	○
バイタルサイン		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象													
心電図（12 誘導）		○※1	○※1			○			○		○	○	○
血液学的検査		○※1	○※1			○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査		○※1	○※1			○	○		○		○	○	○
尿検査		○※1	○※1			○	○		○		○	○	○
妊娠検査[c)]		○※1	○※1				○		○		○	○	○
ウイルス感染症検査[d)]		○											
HBV-DNA 測定[d)]		○					○		○		○	○	○
結核検査		○[e)]									○[f, g)]	○[g)]	○[g)]
PASI スコア		○	○			○	○	○	○	○	○	○	○
sPGA スコア			○			○	○	○	○	○	○	○	○
BSA		○	○			○	○	○	○	○	○	○	○
ACR 基準評価[h)]			○								○		○[p)]
NAPSI スコア[j)]			○								○		○[p)]
PSSI スコア[k)]			○								○		○[p)]
SF-36			○				○		○		○	○	○
DLQI			○				○		○		○	○	○
PDI			○				○		○		○	○	○
血清中 KHK4827 濃度測定			○			○	○		○		○	○	○
抗 KHK4827 抗体測定			○				○				○	○	○
写真[n)]			○			○	○		○		○		○[p)]

※1 事前検査が本登録前 7 日以内に実施されている場合は、事前検査値を本登録時の検査値として用いることができることとした。

※2 本登録は同意取得日から 30 日以内に完了した。

※3 仮登録後、本登録前に中止した被験者も IWRS への入力を行った。

a）治験薬投与は本登録日又は本登録後 3 日以内に開始した。b）身長は、事前検査のみ実施。c）事前検査では血液検査とし、本登録以降は尿検査で実施した。d）HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体が陽性の被験者のみ、HBV-DNA を測定した。なお、HBV-DNA が検出感度未満で本登録となった被験者では、4 週ごとに HBV-DNA を測定した。e）クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査、並びに胸部画像診断（胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査）を実施した。f）長期投与試験へ移行する場合のみ実施した。g）検査は、胸部画像診断（胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査）を実施した。h）事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者のみ実施した。j）本登録時に爪症状を有する被験者のみ実施した。k）本登録時に頭皮症状を有する被験者のみ実施した。m）Week 12 を完了後、長期投与試験へ移行しない被験者のみ実施した。n）写真撮影に同意した被験者のみ実施した。p）Week 12 を完了後、長期投与試験へ移行せず治験を中止した被験者は、本項目を実施しないこととした。

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.7.2-1に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 172 名すべてが仮登録され、登録不適格と判定された 21 名を除く 151 名がプラセボ群（38 名）、KHK4827 70 mg 群（39 名）、140 mg 群及び 210 mg 群（各 37 名）にランダムに割り付けられた。登録不適格と判定された主な理由とその被験者数（重複あり）は、重大な合併症を有する被験者が 5 名、同意を撤回した被験者が 4 名、ウイルス感染症検査にて不適合とされた被験者が 3 名、臨床検査値異常が認められた被験者が 3 名、その他、治験責任医師等の判断により本治験の対象として不適格とされた被験者が 3 名であった。

本登録されたすべての被験者で治験薬投与が開始された。

治験薬投与開始後にプラセボ群 4 名（10.5%）及び 70 mg 群 2 名（5.1%）の合計 6 名（4.0%）が中止したため、プラセボ群 34 名（89.5%）、70 mg 群 37 名（94.9%）、140 mg 群 37 名（100.0%）、210 mg 群 37 名（100.0%）の合計 145 名（96.0%）が Week 12 を完了し、長期投与試験に移行した。中止理由は、プラセボ群及び 70 mg 群の各 1 名が被験者の申し出、プラセボ群及び 70 mg 群の各 1 名が有害事象の発現、プラセボ群の 2 名が治験責任医師等の判断であった。

なお、Week 12 を完了後に長期投与試験に移行せず、Week 16 の検査を実施した被験者はいなかった。

表2.7.6.7.2-1 被験者の内訳

	Total	Placebo	KHK4827			
			70 mg	140 mg	210 mg	Total
Consented	172					
Ineligible/Dropout	21					
Reason:						
Withdrawal of Consent	4					
Registration Non-completion	2					
Inclusion Criterion 7	3					
Inclusion Criterion 8	1					
Exclusion Criterion 4	1					
Exclusion Criterion 5	1					
Exclusion Criterion 7	5					
Exclusion Criterion 10	3					
Exclusion Criterion 12	1					
Exclusion Criterion 19	3					
Randomized	151 (100.0%)	38 (100.0%)	39 (100.0%)	37 (100.0%)	37 (100.0%)	113 (100.0%)
Discontinued prior to Study Drug	0	0	0	0	0	0
Received Study Drug	151 (100.0%)	38 (100.0%)	39 (100.0%)	37 (100.0%)	37 (100.0%)	113 (100.0%)
Discontinued	6 (4.0%)	4 (10.5%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)
Reason:						
Patient request	2	1	1	0	0	1
An unacceptable AE	2	1	1	0	0	1
Other	2	2	0	0	0	0
Discontinued by Visit:						
Day 1 ~ Week 12	6	4	2	0	0	2
Week 13 ~ Week 16	0	0	0	0	0	0
Completed	145 (96.0%)	34 (89.5%)	37 (94.9%)	37 (100.0%)	37 (100.0%)	111 (98.2%)
Completed by Visit:						
Week 12	145	34	37	37	37	111
Enrolled into 4827-003	145	34	37	37	37	111
Week 16	0	0	0	0	0	0

Percentage is based on the number of subjects who were randomized

2）人口統計学的特性及び他の基準値

主たる解析対象集団である FAS の 151 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.7.2-2 に示した。

性別はプラセボ群、KHK4827 投与群の順（以下同様）に、女性がそれぞれ 11 名（28.9%）及び 20 名（17.7%）、男性がそれぞれ 27 名（71.1%）及び 93 名（82.3%）であった。年齢は、それぞれ 46.6±10.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及び 45.4±12.3 歳であり、65 歳未満の被験者は、それぞれ 34 名（89.5%）及び 103 名（91.2%）、65 歳以上の被験者は 4 名（10.5%）及び 10 名（8.8%）であった。身長はそれぞれ 166.2±7.5 cm 及び 167.2±8.3 cm、体重はそれぞれ 72.2±15.2 kg 及び 74.8±17.7 kg であり、75 kg 以下がそれぞれ 21 名（55.3%）及び 65 名（57.5%）、75 kg 超 90 kg 以下がそれぞれ 11 名（28.9%）及び 28 名（24.8%）、90 kg 超 100 kg 以下がそれぞれ 5 名（13.2%）及び 11 名（9.7%）、100 kg 超がそれぞれ 1 名（2.6%）及び 9

名（8.0%）であった。BMI はそれぞれ 26.0±4.7 kg/m^2 及び 26.7±5.8 kg/m^2 であり、25 kg/m^2 未満がそれぞれ 15 名（39.5%）及び 48 名（42.5%）、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満がそれぞれ 16 名（42.1%）及び 41 名（36.3%）、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満がそれぞれ 6 名（15.8%）及び 13 名（11.5%）、35 kg/m^2 以上がそれぞれ 1 名（2.6%）及び 11 名（9.7%）であった。

関節症性乾癬と診断された被験者は、それぞれ 7 名（18.4%）及び 17 名（15.0%）であった。追加の薬物動態採血に同意した被験者は、それぞれ 25 名（65.8%）及び 72 名（63.7%）であった。生物学的製剤の使用歴のある被験者はそれぞれ 3 名（7.9%）及び 13 名（11.5%）、原疾患に対する前治療（全身療法又は光線療法）がある被験者はそれぞれ 34 名（89.5%）及び 87 名（77.0%）であった。尋常性乾癬の罹患期間はそれぞれ 16.86±11.38 年及び 14.25±9.40 年、関節症性乾癬の罹患期間はそれぞれ 4.83±7.04 年及び 4.24±4.44 年であった。

本登録時の PASI スコアはそれぞれ 23.97±8.90 及び 28.02±12.22、BSA はそれぞれ 37.78±21.46%及び 41.98±22.73%であり、本登録時に sPGA スコアが、0（解消）又は 1（ほぼ解消）（sPGA 0/1）の被験者はいなかった。

表2.7.6.7.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）

Characteristics (unit)	Placebo N = 38	KHK4827 70 mg N = 39	KHK4827 140 mg N = 37	KHK4827 210 mg N = 37	KHK4827 Total N = 113
Sex					
Female	11 (28.9%)	5 (12.8%)	7 (18.9%)	8 (21.6%)	20 (17.7%)
Male	27 (71.1%)	34 (87.2%)	30 (81.1%)	29 (78.4%)	93 (82.3%)
Age (years)					
n	38	39	37	37	113
Mean	46.6	43.4	46.4	46.4	45.4
SD	10.8	11.8	13.2	11.8	12.3
Min	31	23	24	24	23
Median	43.0	41.0	45.0	45.0	43.0
Max	70	69	69	68	69
< 65	34 (89.5%)	36 (92.3%)	33 (89.2%)	34 (91.9%)	103 (91.2%)
65 =<	4 (10.5%)	3 (7.7%)	4 (10.8%)	3 (8.1%)	10 (8.8%)
Height (cm)					
n	38	39	37	37	113
Mean	166.17	168.08	167.28	166.06	167.16
SD	7.51	6.94	8.47	9.34	8.26
Min	146.2	150.4	151.0	144.2	144.2
Median	166.30	168.00	168.00	168.90	168.40
Max	179.8	181.3	182.2	180.5	182.2
Weight (kg)					
n	38	39	37	37	113
Mean	72.16	78.15	73.61	72.59	74.84
SD	15.16	21.09	15.19	15.90	17.67
Min	44.5	47.3	45.8	38.6	38.6
Median	72.70	75.00	72.00	71.50	73.40
Max	102.5	144.3	118.0	120.0	144.3
=< 75	21 (55.3%)	20 (51.3%)	21 (56.8%)	24 (64.9%)	65 (57.5%)
75 < and =< 90	11 (28.9%)	8 (20.5%)	11 (29.7%)	9 (24.3%)	28 (24.8%)
90 < and =< 100	5 (13.2%)	5 (12.8%)	3 (8.1%)	3 (8.1%)	11 (9.7%)
100 <	1 (2.6%)	6 (15.4%)	2 (5.4%)	1 (2.7%)	9 (8.0%)
BMI (kg/m^2)					
n	38	39	37	37	113
Mean	26.02	27.54	26.26	26.34	26.73
SD	4.68	6.83	4.84	5.63	5.82
Min	17.8	18.1	17.9	15.7	15.7
Median	26.00	26.70	25.70	24.80	26.10
Max	38.4	49.9	41.8	40.6	49.9
< 25	15 (39.5%)	12 (30.8%)	17 (45.9%)	19 (51.4%)	48 (42.5%)
25 =< and < 30	16 (42.1%)	17 (43.6%)	14 (37.8%)	10 (27.0%)	41 (36.3%)
30 =< and < 35	6 (15.8%)	4 (10.3%)	4 (10.8%)	5 (13.5%)	13 (11.5%)
35 =<	1 (2.6%)	6 (15.4%)	2 (5.4%)	3 (8.1%)	11 (9.7%)
Psoriatic Arthritis					
Yes	7 (18.4%)	6 (15.4%)	6 (16.2%)	5 (13.5%)	17 (15.0%)
No	31 (81.6%)	33 (84.6%)	31 (83.8%)	32 (86.5%)	96 (85.0%)
Additional PK Consented					
Yes	25 (65.8%)	25 (64.1%)	24 (64.9%)	23 (62.2%)	72 (63.7%)
No	13 (34.2%)	14 (35.9%)	13 (35.1%)	14 (37.8%)	41 (36.3%)
Prior Biologics					
Yes	3 (7.9%)	5 (12.8%)	3 (8.1%)	5 (13.5%)	13 (11.5%)
No	35 (92.1%)	34 (87.2%)	34 (91.9%)	32 (86.5%)	100 (88.5%)

N: Number of subjects who were randomized

BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

表2.7.6.7.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）（続き）

Characteristics (unit)	Placebo N = 38	KHK4827 70 mg N = 39	KHK4827 140 mg N = 37	KHK4827 210 mg N = 37	KHK4827 Total N = 113
Prior Systemic or Photo Therapies					
Yes	34 (89.5%)	29 (74.4%)	30 (81.1%)	28 (75.7%)	87 (77.0%)
No	4 (10.5%)	10 (25.6%)	7 (18.9%)	9 (24.3%)	26 (23.0%)
Disease Duration of Psoriasis (years)					
n	38	39	37	37	113
Mean	16.86	13.32	14.52	14.97	14.25
SD	11.38	7.71	9.48	10.98	9.40
Min	1.3	2.1	0.8	1.4	0.8
Median	15.90	13.00	14.20	12.00	13.00
Max	52.2	31.1	32.1	43.3	43.3
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)					
n	7	6	6	5	17
Mean	4.83	5.48	2.50	4.82	4.24
SD	7.04	3.60	4.81	5.15	4.44
Min	0.1	0.4	0.0	0.1	0.0
Median	1.10	5.85	0.45	2.90	2.90
Max	18.9	9.2	12.2	13.0	13.0
PASI Score					
n	38	39	37	37	113
Mean	23.97	27.58	28.53	27.98	28.02
SD	8.90	11.61	10.77	14.35	12.22
Min	12.0	12.2	13.8	12.5	12.2
Median	22.35	26.40	25.80	26.00	26.00
Max	55.5	58.8	55.0	69.2	69.2
sPGA Score					
0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0
2	5 (13.2%)	1 (2.6%)	2 (5.4%)	4 (10.8%)	7 (6.2%)
3	19 (50.0%)	18 (46.2%)	18 (48.6%)	17 (45.9%)	53 (46.9%)
4	14 (36.8%)	18 (46.2%)	15 (40.5%)	15 (40.5%)	48 (42.5%)
5	0	2 (5.1%)	2 (5.4%)	1 (2.7%)	5 (4.4%)
Psoriasis BSA Involvement (%)					
n	38	39	37	37	113
Mean	37.78	39.70	42.68	43.70	41.98
SD	21.46	21.15	21.24	25.98	22.73
Min	12.0	10.0	12.0	10.0	10.0
Median	30.00	35.00	40.00	36.00	37.00
Max	81.0	95.0	83.0	95.0	95.0

N: Number of subjects who were randomized

BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

2.7.6.7.3 試験結果

2.7.6.7.3.1 有効性

1）主要評価項目

（1）Week 12 における PASI スコア改善率

Week 12 における PASI スコア改善率の基本統計量及び KHK4827 群のプラセボ群に対する平均値の差とその 95%信頼区間を表 2.7.6.7.3.1-1に示した。

Week 12 における PASI スコア改善率は、プラセボ群では 9.43±45.44%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、70、140、210 mg 群でそれぞれ、37.68±46.81%、82.23±28.14%、96.76±7.38%であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意（p<0.001）に高かった。また、KHK4827 群とプラセボ群に対する平均値との差（95%信頼区間、以下同様）は 70、140、210 mg 群でそれぞれ、28.25%（12.05~44.45%）、72.80%（56.39~89.22%）、87.34%（70.92~103.75%）であり、KHK4827 の投与量依存的に高値を示した。

表2.7.6.7.3.1-1 Week 12 における PASI スコア改善率（BVCF）

		KHK4827		
	Placebo N = 38	70 mg N = 39	140 mg N = 37	210 mg N = 37
Percent PASI Improvement at Week 12 (%)				
n	38	39	37	37
Mean	9.43	37.68	82.23	96.76
SD	45.44	46.81	28.14	7.38
Min	−146.6	−126.1	3.3	65.3
Median	10.60	36.30	95.90	100.00
Max	90.1	100.0	100.0	100.0
95% CI	(−2.10~20.96)	(26.30~49.06)	(70.54~93.91)	(85.08~108.45)
Difference in Percent PASI Improvement at Week 12 (%)				
Difference		28.25	72.80	87.34
95% CI		(12.05~44.45)	(56.39~89.22)	(70.92~103.75)
p-value		< .001	< .001	< .001

N: Number of subjects who were randomized
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at Week 12, after imputation
Difference: Mean of percent PASI improvement in each KHK4827 dose group − mean of percent PASI improvement in Placebo
95% CI (Confidence Interval) is based on an ANOVA model.
P-value is for comparison between each KHK4827 dose group and placebo by Williams' test.
Baseline value carried forward (BVCF) is used to impute missing data.

2）副次評価項目

（1）Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応

Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応（PASI スコア改善率がそれぞれ、50、75、90、100%以上）の被験者数及びその割合を表 2.7.6.7.3.1-2に示した。

Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応は、プラセボ群でそれぞれ 38 名中 7 名（18.4%）、3 名（7.9%）、1 名（2.6%）、0 名（0%）に認められ、70 mg 群でそれぞれ 39 名中 14 名（35.9%）、10 名（25.6%）、6 名（15.4%）、1 名（2.6%）、140 mg 群でそれぞれ 37 名中 31 名（83.8%）、29 名（78.4%）、24 名（64.9%）、13 名（35.1%）、210 mg 群でそれぞれ 37 名中 37 名（100%）、35 名（94.6%）、34 名（91.9%）、22 名（59.5%）に認められた。Week 12

における PASI 50/75/90/100 反応割合は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して高く、KHK4827 の投与量に依存して各反応割合は上昇した。

表2.7.6.7.3.1-2 Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応（NRI）

		KHK4827		
	Placebo	70 mg	140 mg	210 mg
	N = 38	N = 39	N = 37	N = 37
PASI 50 Response at Week 12				
	7 (18.4%)	14 (35.9%)	31 (83.8%)	37 (100.0%)
PASI 75 Response at Week 12				
	3 (7.9%)	10 (25.6%)	29 (78.4%)	35 (94.6%)
PASI 90 Response at Week 12				
	1 (2.6%)	6 (15.4%)	24 (64.9%)	34 (91.9%)
PASI 100 Response at Week 12				
	0	1 (2.6%)	13 (35.1%)	22 (59.5%)

N: Number of subjects who were randomized
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.

（2）Week 12 における sPGA

Week 12 に sPGA 0/1 又は sPGA が 0（解消）（sPGA 0）であった被験者数及びその割合を表2.7.6.7.3.1-3に示した。

Week 12 における sPGA 0/1 及び sPGA 0 であった被験者数及びその割合は、プラセボ群でそれぞれ 38 名中 2 名（5.3%）及び 0 名（0%）、70 mg 群でそれぞれ 39 名中 10 名（25.6%）及び 1 名（2.6%）、140 mg 群でそれぞれ 37 名中 29 名（78.4%）及び 16 名（43.2%）、210 mg 群でそれぞれ 37 名中 35 名（94.6%）及び 26 名（70.3%）であった。sPGA 0/1 及び sPGA 0 の割合は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して高く、KHK4827 の投与量に依存して高値を示した。

表2.7.6.7.3.1-3 Week 12 における sPGA 0/1 及び sPGA0 の割合（NRI）

		KHK4827		
	Placebo	70 mg	140 mg	210 mg
	N = 38	N = 39	N = 37	N = 37
sPGA Clear or Almost Clear (0 or 1) at Week 12				
	2 (5.3%)	10 (25.6%)	29 (78.4%)	35 (94.6%)
sPGA Clear (0) at Week 12				
	0	1 (2.6%)	16 (43.2%)	26 (70.3%)

N: Number of subjects who were randomized
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.

（3）Week 12 における BSA 変化量

Week 12 における本登録時からの BSA の変化量について、投与群ごとの基本統計量を表2.7.6.7.3.1-4に示した。

Week 12 における本登録時からの BSA の変化量は、プラセボ群で 0.21±14.71%であり、70、140、210 mg 群で、それぞれ 10.54±20.59%、30.73±20.37%、39.01±23.50%であった。Week 12 における BSA 変化量は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して高く、投与量に依存して高値を示した。

表2.7.6.7.3.1-4 Week 12 における BSA 変化量の要約（BVCF）

		KHK4827		
	Placebo N = 38	70 mg N = 39	140 mg N = 37	210 mg N = 37
Improvement in Psoriasis BSA Involvement (%) at Week 12				
n	38	39	37	37
Mean	0.21	10.54	30.73	39.01
SD	14.71	20.59	20.37	23.50
Min	−35.0	−48.0	−1.0	10.0
Median	0.00	8.00	32.00	30.00
Max	46.5	69.0	76.0	95.0

N: Number of subjects who were randomized
n: Number of subjects who have randomized and had a valid measurement value at Week 12, after imputation
Baseline value carried forward (BVCF) is used to impute missing data.

（4）Week 12 における ACR 20（事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者のみ）

FAS のうち事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（本登録時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）（プラセボ群 5 名、70 mg 群 5 名、140 mg 群 5 名、210 mg 群 4 名）を対象に、Week 12 における ACR 20 の被験者数及びその割合を表 2.7.6.7.3.1-5に示した。

Week 12 における ACR 20 は、プラセボ群では認められなかったが、70、140、210 mg 群で、それぞれ 1 名（20.0%）、2 名（40.0%）、4 名（100%）に認められた。

表2.7.6.7.3.1-5 Week 12 における ACR 20（事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者のみ）割合（NRI）

		KHK4827		
	Placebo N = 5	70 mg N = 5	140 mg N = 5	210 mg N = 4
ACR 20 at Week 12				
	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (100.0%)

N: Number of subjects who were randomized, diagnosed with psoriatic arthritis and can be evaluate ACR responses
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.

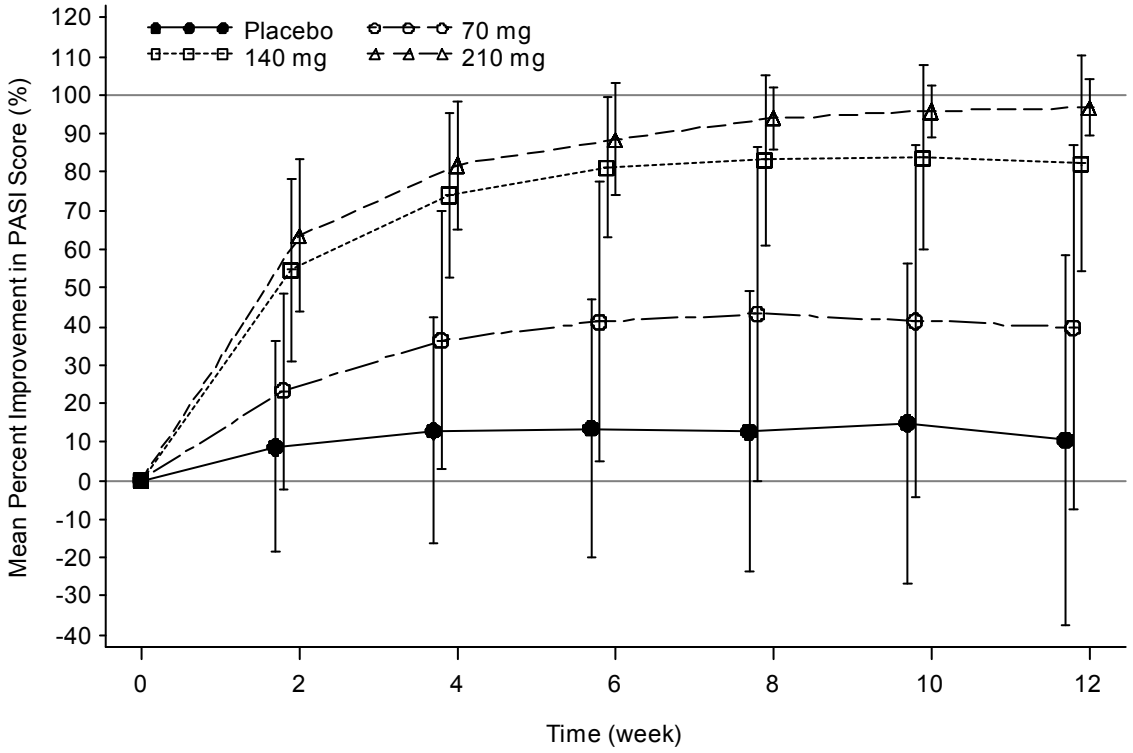
3）探索的評価項目

（1）各評価時点の PASI スコアと PASI 改善率

投与群ごとの PASI スコア改善率の推移を図 2.7.6.7.3.1-1に示した。

各評価時点の PASI 改善率は、KHK4827 のいずれの群においてもプラセボ群と比較して高値で推移した。PASI 改善率は、プラセボ群では 10%前後で推移し、70 mg 群では Week 6 以降 40%以上、140 mg 群では Week 6 以降 80%以上、210 mg 群では Week 4 以降 80%以上、Week 8 以降は 90%以上で推移した。

図2.7.6.7.3.1-1 各評価時点の PASI スコア改善率（Mean±SD）



（2）各評価時点の PASI 50/75/90/100 反応

各評価時点の PASI 50/75/90/100 に関して、投与群ごとの PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 反応割合の推移を図 2.7.6.7.3.1-2~図 2.7.6.7.3.1-4に示した。

PASI 50 反応割合は、プラセボ群では Week 8 までは約 10%、Week 10 及び 12 は 20~23%で推移した。70 mg 群では Week 2 に 26.3%を示し、Week 4 以降は 40%前後で推移し、140 mg 群では Week 2 に 56.8%を示し、Week 4 以降は 90%前後で推移し、210 mg 群では Week 2 に 78.4%を示し、Week 8 以降 100.0%で推移した。

PASI 75 反応割合は、プラセボ群では Week 12 まで 10%未満で推移した。70 mg 群では Week 4 に 15.8%を示し、Week 8 以降 30%前後で推移し、140 mg 群では Week 2 に 24.3%を示し、Week 6 以降 70~80%で推移し、210 mg 群では Week 2 に 29.7%を示し、Week 8 以降 90%以上で推移した。

PASI 90 反応は、プラセボ群では Week 12 に 1 名で認められたのみであった。PASI 90 反応割合は、70 mg 群では Week 4 に 2.6%を示し、Week 8 まで 10%未満で推移し、Week 10 以降は 10~20%で推移し、140 mg 群では Week 2 に 5.4%を示し、Week 8 以降 60%前後で推移し、210 mg 群では Week 2 に 5.4%を示し、Week 8 以降 90%前後で推移した。

PASI 100 反応は、プラセボ群では認められなかった。PASI 100 反応割合は、70 mg 群では Week 10 以降 2.7%であった。140 mg 群では Week 4 に 2.7%を示し、Week 8 以降 Week 10 まで 20%前後で推移し、Week 12 で 35.1%であった。210 mg 群では Week 6 以降 Week 8 まで 20%未満で推移し、Week 10 に 43.2%、Week 12 に 59.5%に上昇した。

図2.7.6.7.3.1-2　PASI 75 反応割合の推移

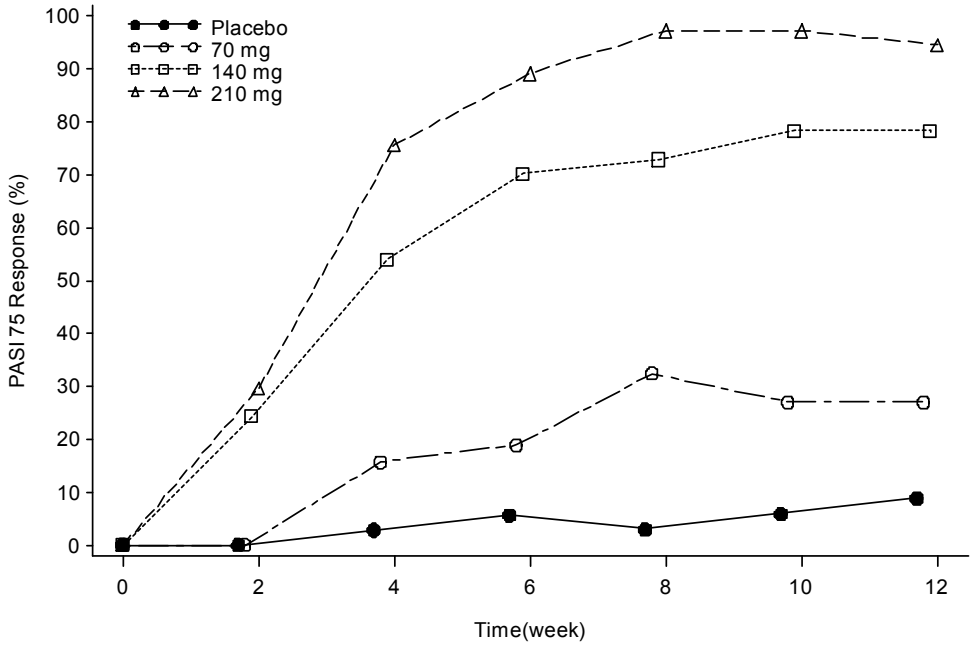


図2.7.6.7.3.1-3　PASI 90 反応割合の推移

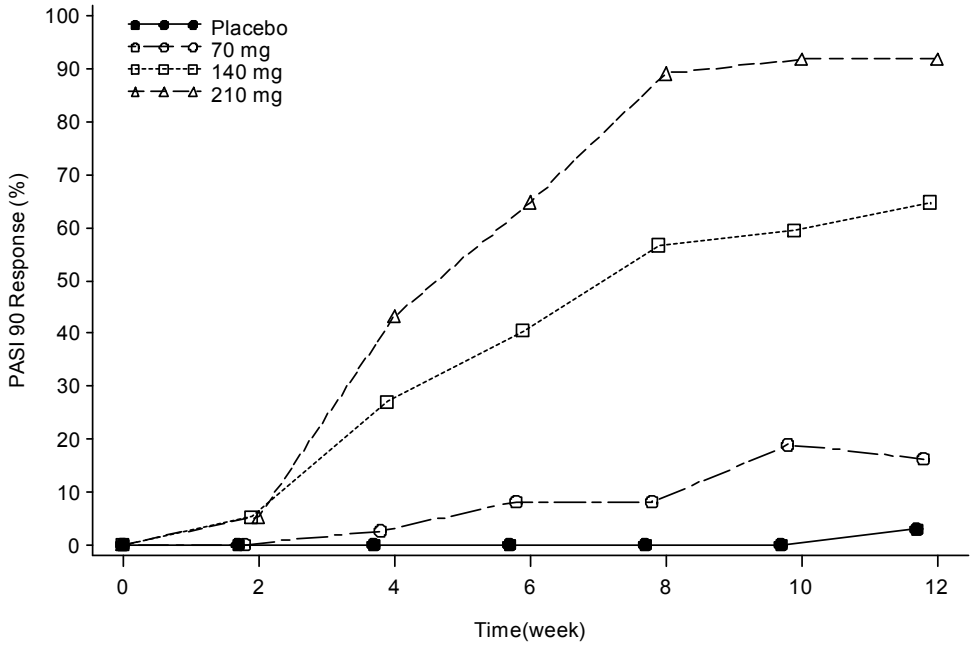
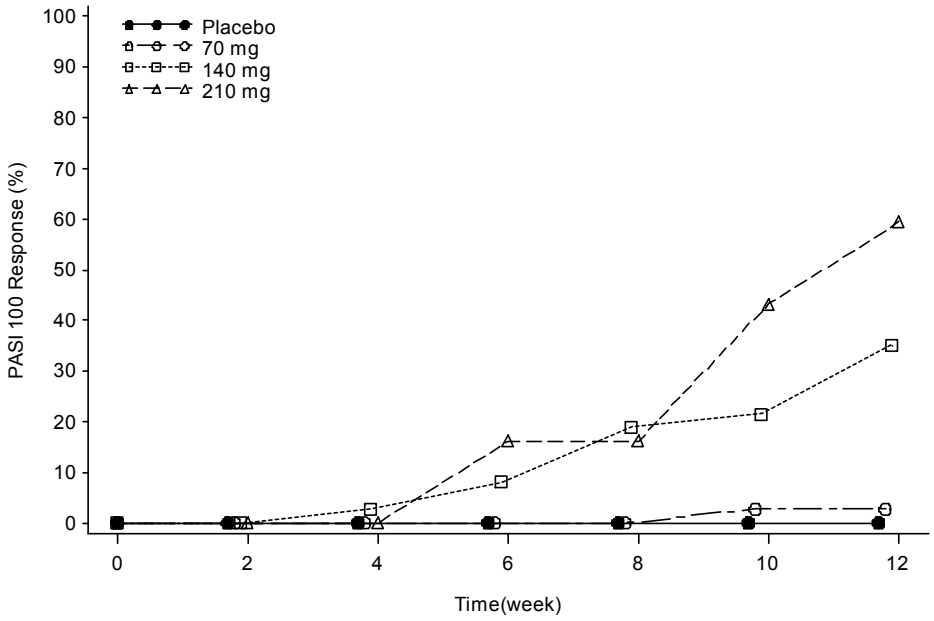


図2.7.6.7.3.1-4　PASI 100 反応割合の推移



（3）各評価時点の sPGA

各評価時点の sPGA であった被験者数並びにその割合をそれぞれ表 2.7.6.7.3.1-6に示した。投与群ごとの sPGA0/1 の割合の推移を図 2.7.6.7.3.1-5に示した。

sPGA 0 の割合は、プラセボ群では認められなかった。sPGA 0 の割合は 70 mg 群では Week 10 以降 2.7%で推移した。140 mg 群では Week 4 に 5.4%を示し、Week 8 以降 30~40%で推移した。210 mg 群では Week 4 に 13.5%を示し、Week 8 以降 40~70%で推移した。

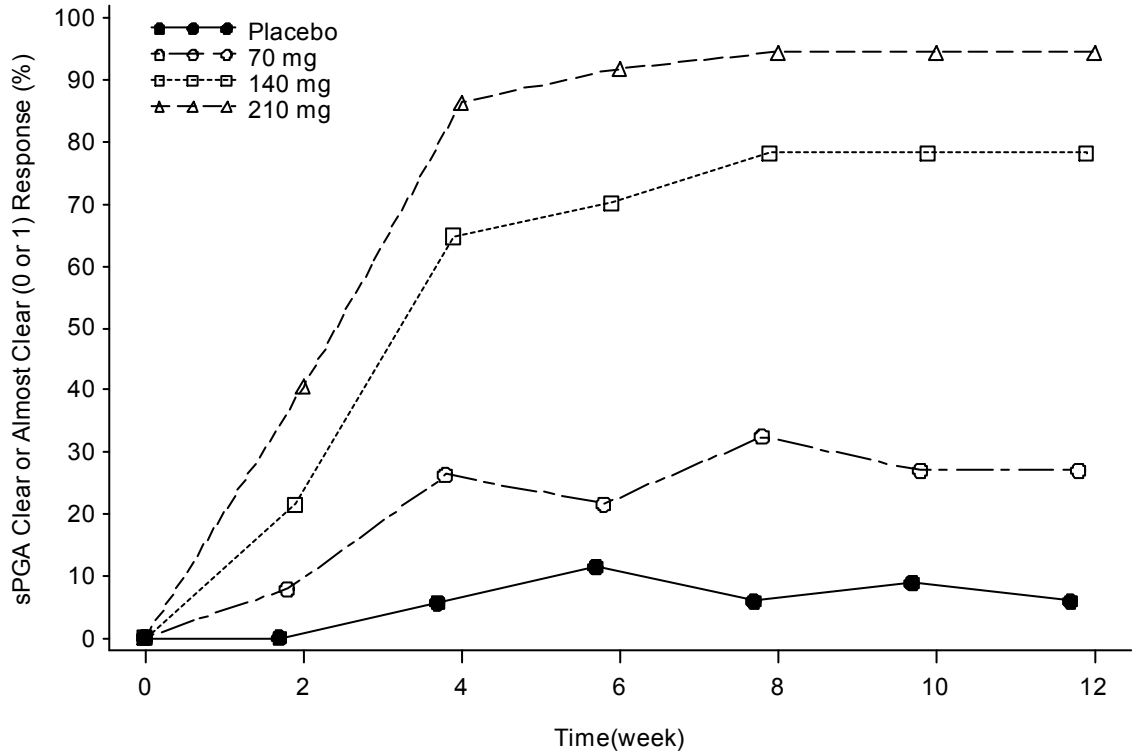
sPGA 0/1 の割合は、プラセボ群では Week 4 以降は 10%前後で推移した。70 mg 群では Week 2 に 7.9%を示し、Week 4 以降は 30%前後で推移した。140 mg 群では Week 2 に 21.6%を示し、Week 6 以降 70~80%で推移した。210 mg 群では Week 2 に 40.5%を示し、Week 6 以降 90%以上で推移した。

表2.7.6.7.3.1-6　各評価時点における sPGA 0 の被験者数及びその割合

Visit		KHK4827		
	Placebo n/N (%)	70 mg n/N (%)	140 mg n/N (%)	210 mg n/N (%)
sPGA Clear (0)				
Baseline	0/38	0/39	0/37	0/37
Week 2	0/38	0/38	0/37	0/37
Week 4	0/35	0/38	2/37 (5.4%)	5/37 (13.5%)
Week 6	0/35	0/37	6/37 (16.2%)	9/37 (24.3%)
Week 8	0/34	0/37	11/37 (29.7%)	15/37 (40.5%)
Week 10	0/34	1/37 (2.7%)	11/37 (29.7%)	21/37 (56.8%)
Week 12	0/34	1/37 (2.7%)	16/37 (43.2%)	26/37 (70.3%)

N: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week
n: Number of responders
sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

図2.7.6.7.3.1-5　sPGA 0/1 の割合の推移

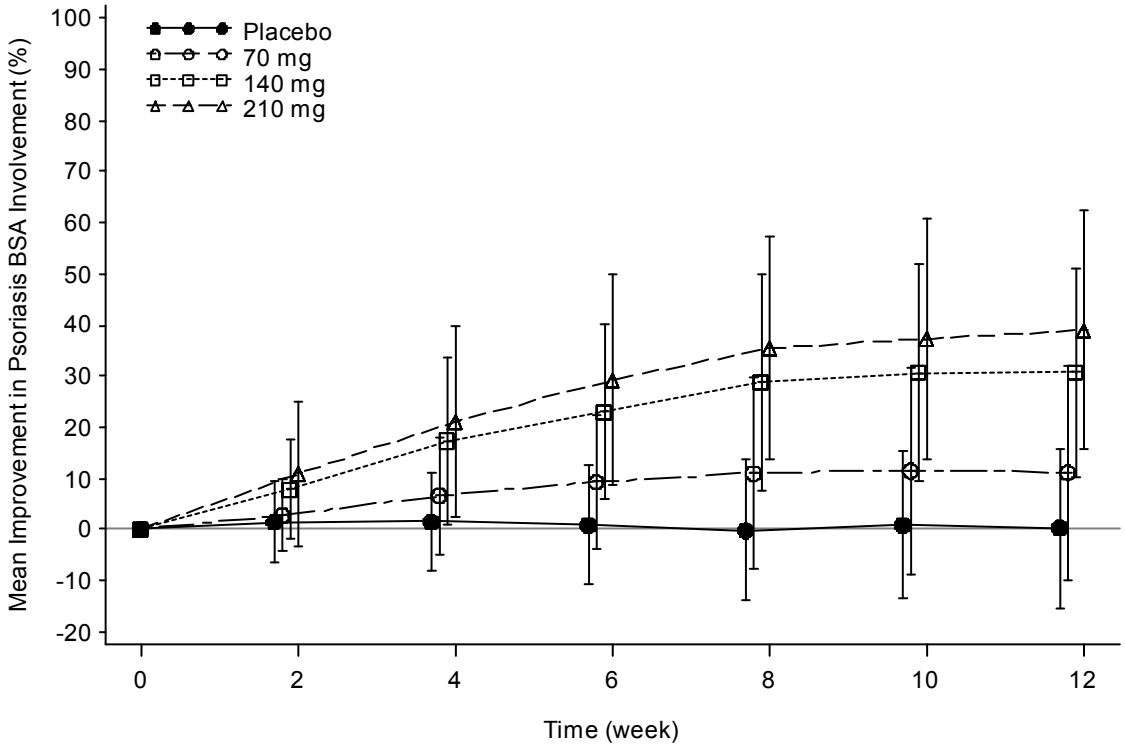


（4）各評価時点の BSA 変化量

投与群ごとの BSA 変化量の推移を図 2.7.6.7.3.1-6に示した。

プラセボ群では BSA はほとんど変化しなかった。KHK4827 群では BSA 変化量は経時的に増加した。70 mg 群では、Week 6 以降 10%前後で推移し、140 mg 群では、Week 6 以降 20%以上、Week 10 以降 30%以上で推移し、210 mg 群では、Week 4 以降 20%以上、Week 8 以降 30%以上で推移した。

図2.7.6.7.3.1-6　各評価時点の BSA（乾癬症部位）変化量（Mean±SD）



（5）NAPSI スコア（本登録時に爪症状を有する被験者のみ）

FAS のうち本登録時に爪症状を有する被験者（プラセボ群 23 名、70 mg 群 27 名、140 mg 群 23 名、210 mg 群 22 名）における NAPSI スコア及び NAPSI スコアの変化率の基本統計量を表 2.7.6.7.3.1-7に示した。

Week 12 における NAPSI スコアの変化率は、プラセボ群で−9.6±86.2%であり、70、140、210 mg 群でそれぞれ−9.1±38.1%、−44.9±41.1%、−47.6±35.2%であった。140 mg 及び 210 mg 群でプラセボ群と比較して顕著に NAPSI スコアが低下した。

表2.7.6.7.3.1-7　NAPSI スコアの要約

Visit			KHK4827		
		Placebo N = 23	70 mg N = 27	140 mg N = 23	210 mg N = 22
NAPSI Score					
Baseline	n	23	27	23	22
	Mean	7.2	8.6	5.5	6.3
	SD	4.3	6.1	3.5	3.9
	Min	1	2	1	2
	Median	8.0	8.0	4.0	6.0
	Max	17	32	12	14
Week 12	n	19	25	23	22
	Mean	5.8	8.2	3.2	3.3
	SD	3.9	6.8	3.5	2.6
	Min	0	0	0	0
	Median	5.0	6.0	2.0	2.5
	Max	14	32	14	9
Percent Change in NAPSI Score (%)					
Week 12	n	19	25	23	22
	Mean	−9.6	−9.1	−44.9	−47.6
	SD	86.2	38.1	41.1	35.2
	Min	−100	−100	−100	−100
	Median	−20.0	0.0	−50.0	−51.9
	Max	300	89	17	0

N: Number of subjects who were randomized and had nail psoriasis on registration
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week

（6）PSSI スコア（本登録時に頭皮症状を有する被験者のみ）

FAS のうち本登録時に頭皮症状を有する被験者（プラセボ群 35 名、70 mg 群 38 名、140 mg 群 35 名、210 mg 群 35 名）における PSSI スコア及び PSSI スコアの変化率の基本統計量を表2.7.6.7.3.1-8に示した。

本登録時及び Week 12 における PSSI スコアは、プラセボ群でそれぞれ 26.2±15.5 及び 19.5±15.9 であり、70、140、210 mg 群の順にそれぞれ 25.8±14.8 及び 16.3±17.7、26.5±15.3 及び 7.9±13.9、24.3±15.7 及び 1.4±3.4 であった。PSSI スコア変化率はプラセボ群で−12.6±63.0%であり、70、140、210 mg 群でそれぞれ−38.3±50.3%、−73.8±41.2%、−94.5±14.8%であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して PSSI スコアが低下し、変化率は投与量に依存して上昇した。

表2.7.6.7.3.1-8 PSSI スコアの要約

Visit			KHK4827		
		Placebo N = 35	70 mg N = 38	140 mg N = 35	210 mg N = 35
PSSI Score					
Baseline	n	35	38	35	35
	Mean	26.2	25.8	26.5	24.3
	SD	15.5	14.8	15.3	15.7
	Min	3	3	4	1
	Median	24.0	28.5	27.0	24.0
	Max	60	54	54	60
Week 12	n	31	36	35	35
	Mean	19.5	16.3	7.9	1.4
	SD	15.9	17.7	13.9	3.4
	Min	0	0	0	0
	Median	15.0	10.0	1.0	0.0
	Max	66	72	54	18
Percent Change in PSSI Score (%)					
Week 12	n	31	36	35	35
	Mean	−12.6	−38.3	−73.8	−94.5
	SD	63.0	50.3	41.2	14.8
	Min	−100	−100	−100	−100
	Median	−6.3	−50.0	−97.1	−100.0
	Max	133	80	50	−28

N: Number of subjects who were randomized and had scalp psoriasis on registration
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week

（7）SF-36

各評価時点の SF-36 のサマリースコア（Physical Component Summary、Mental Component Summary）に関して、投与群、時点ごとの変化量の基本統計量を表 2.7.6.7.3.1-9に示した。

Week 4 から Week 12 における SF-36 の Physical Component Summary の変化量は、プラセボ群で−0.95±8.80~1.42±8.33 であり、70、140、210 mg 群でそれぞれ 1.81±15.30~3.09±10.92、3.69±12.09~4.36±14.06、4.92±13.64~8.09±16.58 であった。Week 4 から Week 12 における SF-36 の Mental Component Summary の変化量は、プラセボ群で−2.11±8.21~−1.05±9.55 であり、70、140、210 mg 群でそれぞれ 1.85±6.66~2.44±5.74、7.02±11.44~8.94±10.10、2.75±6.35~5.00±6.85 であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して SF-36 のサマリースコアは改善を示した。

表2.7.6.7.3.1-9 各評価時点の SF-36 サマリースコアの変化量

Visit			KHK4827		
		Placebo N = 38	70 mg N = 39	140 mg N = 37	210 mg N = 37
Change in SF-36 Physical Component Summary Score					
Week 4	n	34	37	37	37
	Mean	−0.95	2.82	3.69	4.92
	SD	8.80	8.40	12.09	13.64
	Min	−32.9	−16.7	−17.8	−14.8
	Median	0.25	1.30	0.90	1.70
	Max	19.1	28.1	34.5	39.0
Week 8	n	33	36	37	37
	Mean	1.42	3.09	4.36	6.14
	SD	8.33	10.92	14.06	16.04
	Min	−22.2	−18.9	−26.5	−19.5
	Median	0.60	1.20	0.90	2.10
	Max	20.5	30.3	39.3	55.9
Week 12	n	33	36	37	37
	Mean	0.16	1.81	3.78	8.09
	SD	10.66	15.30	13.11	16.58
	Min	−32.5	−41.3	−21.8	−21.7
	Median	0.00	2.40	1.90	2.90
	Max	19.2	45.2	44.9	60.5
Change in SF-36 Mental Component Summary Score					
Week 4	n	34	37	37	37
	Mean	−1.40	2.44	7.52	2.75
	SD	6.90	5.74	9.68	6.35
	Min	−19.8	−7.6	−15.6	−15.2
	Median	0.45	0.60	7.10	1.90
	Max	10.5	17.1	35.2	21.4
Week 8	n	33	36	37	37
	Mean	−2.11	1.85	8.94	4.60
	SD	8.21	6.66	10.10	6.97
	Min	−28.4	−15.9	−5.6	−10.7
	Median	−3.20	1.40	6.30	2.80
	Max	20.1	16.5	39.7	25.7
Week 12	n	33	36	37	37
	Mean	−1.05	1.93	7.02	5.00
	SD	9.55	10.24	11.44	6.85
	Min	−28.6	−22.7	−16.4	−4.7
	Median	−0.10	1.70	4.60	4.40
	Max	25.8	32.7	49.7	24.2

N: Number of subjects who were randomized
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week

（8）DLQI

各評価時点の DLQI 総合得点（Total Score）の本登録からの変化量を表 2.7.6.7.3.1-10に示した。本登録から少なくとも 5 点以上減少（改善）又は総合得点が 0 点になった被験者数及びその割合を表 2.7.6.7.3.1-11に示した。

いずれの投与群でも DLQI 総合得点は本登録から Week 4 までに低下し、その後は変化量の平均値に経時的な変動は認められず、プラセボ群では−2.0~−1.2、70、140、210 mg 群でそれぞれ−3.1~−2.1、−8.9~−8.4、−9.0~−7.9 で推移した。

本登録から 5 点以上減少（改善）又は総合得点が 0 点になった被験者の割合は、プラセボ群、70、210 mg 群では経時的に上昇し、Week 12 にはそれぞれ 32.4%、45.9%、83.8%であった。また 140 mg 群では Week 4 から Week 12 にかけて 80%前後で推移した。

表2.7.6.7.3.1-10 DLQI 総合得点の変化量

Visit			KHK4827		
		Placebo N = 38	70 mg N = 39	140 mg N = 37	210 mg N = 37
Change in DLQI Total Score					
Week 4	n	34	38	37	37
	Mean	−1.2	−3.1	−8.5	−7.9
	SD	4.8	5.3	6.8	6.5
	Min	−13	−21	−28	−27
	Median	−1.0	−2.0	−7.0	−5.0
	Max	7	8	2	0
Week 8	n	33	37	37	37
	Mean	−1.5	−2.1	−8.9	−8.9
	SD	5.6	6.8	7.4	6.5
	Min	−13	−22	−29	−27
	Median	−2.0	−2.0	−8.0	−7.0
	Max	10	15	3	0
Week 12	n	33	37	37	37
	Mean	−2.0	−2.2	−8.4	−9.0
	SD	6.7	7.6	7.6	6.9
	Min	−17	−19	−30	−29
	Median	−2.0	−2.0	−7.0	−7.0
	Max	10	15	2	0

N: Number of subjects who were randomized
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week

表2.7.6.7.3.1-11 DLQI 反応の要約

Visit		KHK4827		
	Placebo n/N (%)	70 mg n/N (%)	140 mg n/N (%)	210 mg n/N (%)
DLQI Response				
Baseline	0/37	0/39	0/37	0/37
Week 4	6/35 (17.1%)	12/38 (31.6%)	29/37 (78.4%)	23/37 (62.2%)
Week 8	9/34 (26.5%)	15/37 (40.5%)	30/37 (81.1%)	33/37 (89.2%)
Week 12	11/34 (32.4%)	17/37 (45.9%)	28/37 (75.7%)	31/37 (83.8%)

DLQI Response: Achieving at least a 5-point improvement from baseline or a 0 (best score)
N: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week
n: Number of responders

（9）PDI

各評価時点の PDI の総合得点（Total Score）に関して、投与群、時点ごとの本登録からの変化量を表 2.7.6.7.3.1-12に示した。

PDI の総合得点の本登録からの変化量の平均値は、Week 4 から Week 12 にかけて経時的に変動し、プラセボ群では−2.0~−1.5、70、140、210 mg 群でそれぞれ−2.6~−2.0、−12.1~−9.1、−11.9~−5.8 であった。

表2.7.6.7.3.1-12 PDI の総合得点の変化量

Visit			KHK4827		
		Placebo N = 38	70 mg N = 39	140 mg N = 37	210 mg N = 37
Change in PDI Total Score					
Week 4	n	34	37	37	35
	Mean	−1.5	−2.2	−9.1	−5.8
	SD	6.4	6.2	10.1	9.5
	Min	−17	−19	−33	−31
	Median	−1.5	−2.0	−5.0	−3.0
	Max	16	19	3	10
Week 8	n	33	36	37	35
	Mean	−2.0	−2.0	−12.0	−9.9
	SD	8.7	9.9	12.2	9.6
	Min	−21	−19	−42	−31
	Median	−1.0	−3.0	−8.0	−9.0
	Max	23	25	14	10
Week 12	n	33	37	37	35
	Mean	−1.9	−2.6	−12.1	−11.9
	SD	8.2	10.3	12.1	10.5
	Min	−22	−26	−42	−38
	Median	−1.0	−4.0	−8.0	−12.0
	Max	18	22	6	5

N: Number of subjects who were randomized
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week

（10）部分集団の検討

主要評価項目である Week 12 の PASI スコア改善率について、性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、生物製剤投与歴の有無、関節症性乾癬の診断の有無、原疾患に対する前治療（全身療法又は光線療法）の有無、本登録時の PASI スコア（中央値以下、中央値超）、本登録時の BSA（中央値以下、中央値超）、本登録時体重（75 kg 以下、75 kg 超 90 kg 以下、90 kg 超 100 kg 以下、100 kg 超）、及び本登録時の BMI（25 未満、25 以上 30 未満、30 以上 35 未満、35 以上）の部分集団で層別した。

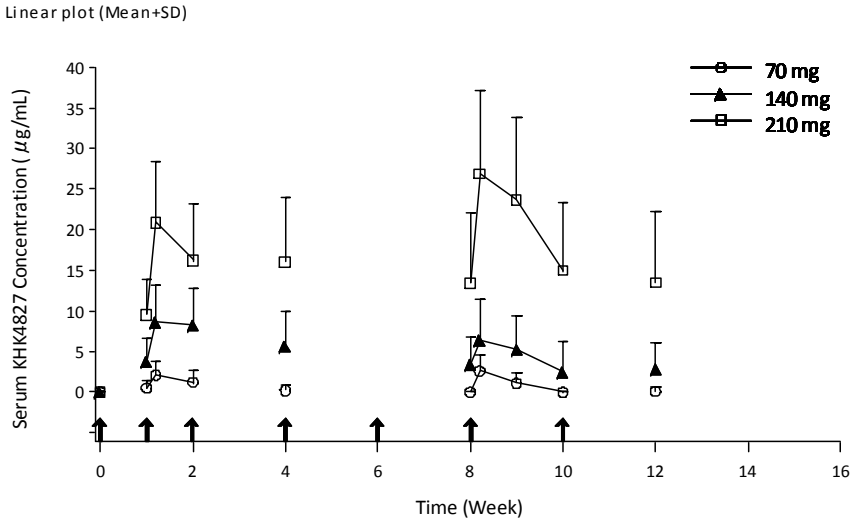
本登録時の体重別の検討において、100 kg 超の被験者数は少なかったが、他のカテゴリと比較して Week 12 の PASI スコア改善率が低かった。また、本登録時の BMI 別の検討において、35 kg/m^2 以上の被験者数は少なかったが、他のカテゴリと比較して Week 12 の PASI スコア改善率が低かった。その他の部分集団解析では特筆すべき差は認められなかった。

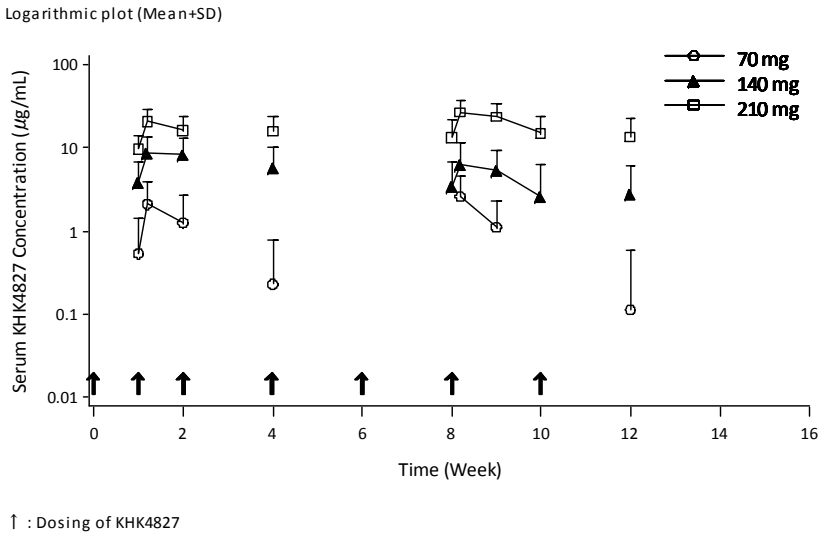
2.7.6.7.3.2 薬物動態

（1）血清中 KHK4827 濃度推移及び Week 8~10 における薬物動態パラメータ

KHK4827 を乾癬患者に反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.7.3.2-1に示した。薬物動態追加解析用に実施した Week 1 投与 44~100 時間後、Week 8 投与 44~100 時間後、Week 8 投与 160~176 時間後の採血の経過時間をそれぞれ Week 1.2、8.2、9 とした。平均血清中 KHK4827 濃度は用量比以上に増加し非線形を示した。

図2.7.6.7.3.2-1　血清中 KHK4827 濃度推移





また、薬物動態追加解析用採血を実施した被験者における Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の基本統計量を表 2.7.6.7.3.2-1に示した。

表2.7.6.7.3.2-1 Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度より算出した薬物動態パラメータの要約

Treatment Group	Pharmacokinetic Parameter	Summary Statistics							
		n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
70 mg	t_{max}(d)	15	2.76	0.81	29.4	1.96	2.93	4.16	2.65
	C_{max}(μg/mL)	15	2.34	1.71	72.9	0.0645	1.90	5.73	1.54
	$AUC_{0-\tau}$(μg·d/mL)	15	14.3	12.9	90.0	0.223	9.78	45.8	7.95
140 mg	t_{max}(d)	15	3.97	2.01	50.6	1.84	3.22	7.02	3.53
	C_{max}(μg/mL)	15	5.97	3.60	60.2	2.15	5.63	15.4	5.09
	$AUC_{0-\tau}$(μg·d/mL)	15	56.1	49.6	88.3	8.82	37.5	197	39.8
210 mg	t_{max}(d)	11	3.40	1.89	55.6	1.90	2.90	6.92	3.02
	C_{max}(μg/mL)	11	27.3	11.1	40.8	7.02	27.3	43.6	24.6
	$AUC_{0-\tau}$(μg·d/mL)	11	319	136	42.7	81.0	314	507	285

n: Number of subjects used to calculate summary statistics for each parameter.
Geo Mean: Geometric mean

Week 8~10 において、70、140、210 mg 群における t_{max} は 2.90~3.22 日（中央値）、C_{max} はそれぞれ 2.34±1.71、5.97±3.60、27.3±11.1 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 14.3±12.9、56.1±49.6、319±136 μg･d/mL であった。乾癬患者に KHK4827 70、140 又は 210 mg を反復 SC 投与したときの平均血清中濃度、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 70~210 mg の用量範囲で用量比以上に増加し、薬物動態は非線形を示した。

（2）体重と Week 12 における血清中 KHK4827 トラフ濃度の関係

横軸に本登録時の体重、縦軸に Week 12 における血清中 KHK4827 濃度をプロットした散布図を図 2.7.6.7.3.2-2に示した。

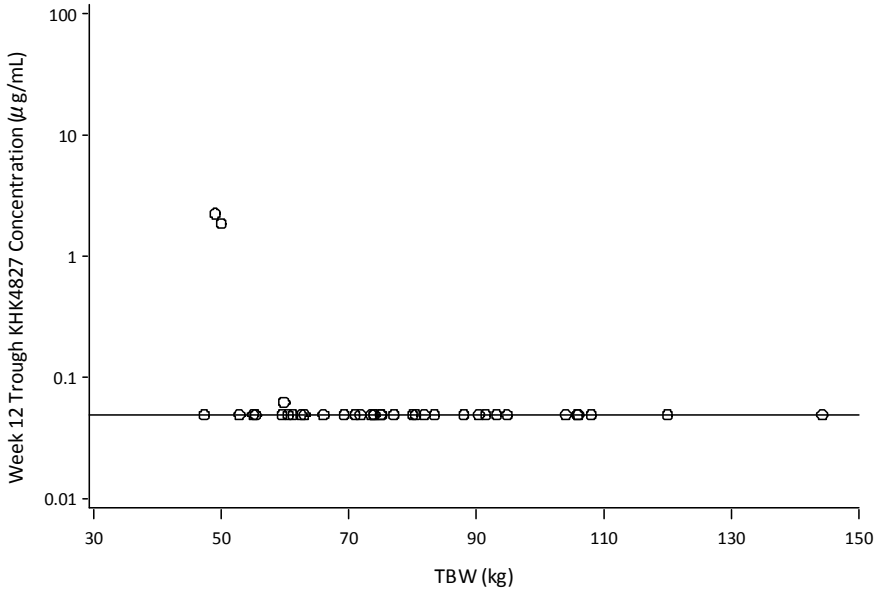
140 及び 210 mg 群では、体重の重い被験者では、Week 12 の血清中 KHK4827 濃度は低い傾向にあった。70 mg 群では、Week 12 のほとんどの血清中 KHK4827 濃度は定量下限未満であったが、体重が比較的軽い 3 名で血漿中 KHK4827 濃度が検出された。

以上より、体重は KHK4827 の薬物動態に影響を与える因子の 1 つであると考えられた。

図2.7.6.7.3.2-2 体重と Week 12 における血清中 KHK4827 濃度の散布図

70 mg

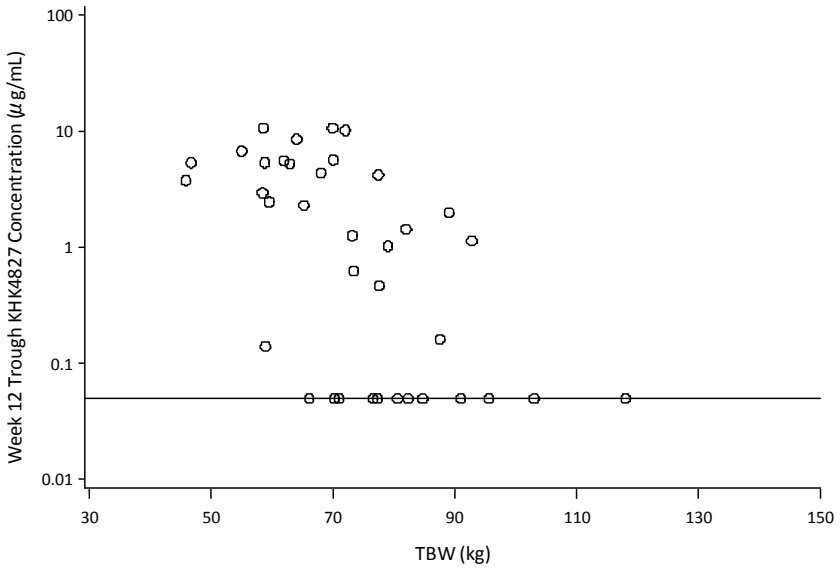
Logarithmic plot



The solid line indicates the lower limit of quantification (0.0500 μg/mL).
Serum KHK4827 concentrations below the lower limt of quantification are plotted as 0.0500μg/mL.

140 mg

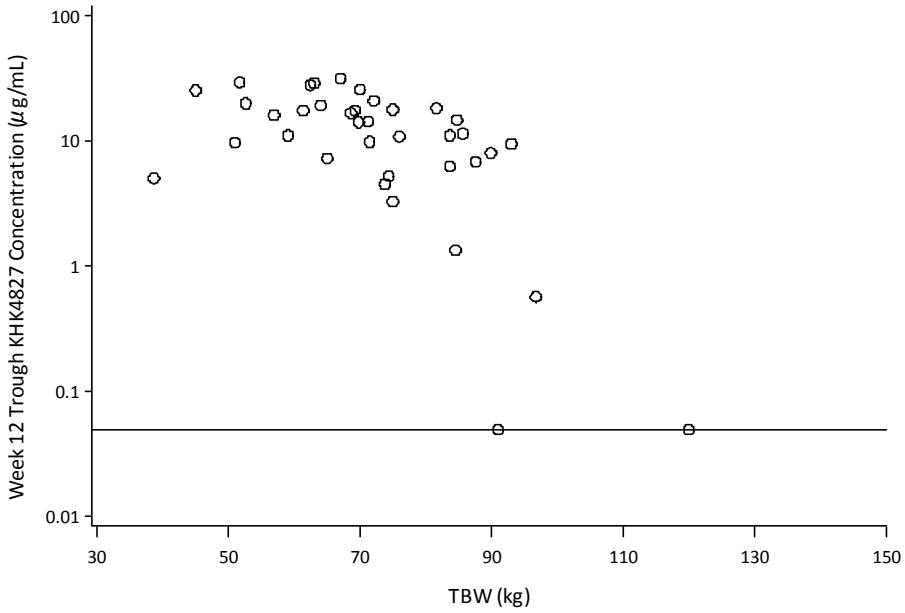
Logarithmic plot



The solid line indicates the lower limit of quantification (0.0500 μg/mL).
Serum KHK4827 concentrations below the lower limt of quantification are plotted as 0.0500μg/mL.

図2.7.6.7.3.2-2　体重と Week 12 における血清中 KHK4827 濃度をとった散布図（続き）

210 mg
Logarithmic plot



The solid line indicates the lower limit of quantification (0.0500 μg/mL).
Serum KHK4827 concentrations below the lower limt of quantification are plotted as 0.0500μg/mL.

2.7.6.7.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、投与群ごとに表 2.7.6.7.3.3-1及び表 2.7.6.7.3.3-2に示した。

有害事象はプラセボ群で 38 名中 17 名（44.7%）、KHK4827 群全体で 113 名中 69 名（61.1%）に発現した。KHK4827 の投与群別では、70 mg 群で 39 名中 21 名（53.8%）、140 mg 群で 37 名中 21 名（56.8%）、210 mg 群で 37 名中 27 名（73.0%）に発現した。

事象別では、プラセボ群で「鼻咽頭炎」が最も多く 3 名（7.9%）に発現し、次いで「挫傷」が 2 名（5.3%）に発現した。KHK4827 群で「鼻咽頭炎」が最も多く 14 名（12.4%）に発現し、次いで「下痢」が 6 名（5.3%）、「毛包炎」及び「上気道の炎症」が各 4 名（3.5%）に発現した。

副作用は、プラセボ群で 7 名（18.4%）、KHK4827 群全体で 39 名（34.5%）に発現した。KHK4827 の投与群別では、70 mg 群で 11 名（28.2%）、140 mg 群で 13 名（35.1%）、210 mg 群で 15 名（40.5%）に発現した。

事象別では、プラセボ群で「悪寒」、「鼻咽頭炎」、「足部白癬」、「気管支炎」、「気管支肺炎」、「膀胱炎」、「手足口病」、「細菌性肺炎」、「口腔ヘルペス」、「感覚鈍麻」が各 1 名（2.6%）に発現したが、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。KHK4827 群で「鼻咽頭炎」、「咽頭炎」、「血中ビリルビン増加」、「錯感覚」、「皮脂欠乏症」が各 2 名（1.8%）に発現し、その他の事象はいずれも 1 名（0.9%）に発現した。

ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であったが、KHK4827 群では Grade 4 の事象が 1 名、最も重い Grade が 3 の事象が 2 名に発現した。Grade 4 の事象として 70 mg 群の 1 名に「心筋梗塞」が発現し、Grade 3 の事象として 70 mg 群の 1 名に「乾癬」、210 mg 群の 1 名に「穿孔性虫垂炎」が発現し、いずれも副作用とされた。プラセボ群では Grade 3 の事象として「脛骨骨折」が 1 名に発現したものの、治験薬との因果関係は否定された。なお、これらの事象はいずれも重篤な有害事象であり、70 mg 群で「乾癬」が発現した被験者では、治験薬投与が継続され、回復には至っていない。また、70 mg 群で「心筋梗塞」、210 mg 群で「穿孔性虫垂炎」が発現した被験者では、治験薬投与が中止又は中断され、他剤及び他の療法で処置することにより軽快又は消失・回復した。プラセボ群で「脛骨骨折」が発現した被験者では、治験薬投与が継続され、他剤及び他の療法で処置することにより軽快した。

表2.7.6.7.3.3-1 有害事象発現状況

[SOC]			KHK4827							
PT	Placebo N = 38		70 mg N = 39		140 mg N = 37		210 mg N = 37		Total N = 113	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	17	44.7	21	53.8	21	56.8	27	73.0	69	61.1
[心臓障害]	2	5.3	1	2.6	0		0		1	0.9
心筋梗塞	0		1	2.6	0		0		1	0.9
動悸	1	2.6	0		0		0		0	
上室性期外収縮	1	2.6	0		0		0		0	
[眼障害]	1	2.6	0		2	5.4	2	5.4	4	3.5
結膜炎	0		0		1	2.7	1	2.7	2	1.8
翼状片	0		0		0		1	2.7	1	0.9
眼瞼機能障害	0		0		1	2.7	0		1	0.9
アレルギー性結膜炎	1	2.6	0		0		0		0	
[胃腸障害]	1	2.6	5	12.8	4	10.8	9	24.3	18	15.9
下痢	0		2	5.1	1	2.7	3	8.1	6	5.3
齲歯	0		1	2.6	0		2	5.4	3	2.7
便秘	1	2.6	1	2.6	0		1	2.7	2	1.8
歯痛	0		1	2.6	0		1	2.7	2	1.8
腹部不快感	0		0		0		1	2.7	1	0.9
上腹部痛	0		0		0		1	2.7	1	0.9
口内乾燥	0		0		0		1	2.7	1	0.9
胃炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
胃食道逆流性疾患	0		0		1	2.7	0		1	0.9
口唇乾燥	0		0		0		1	2.7	1	0.9
悪心	0		0		1	2.7	0		1	0.9
嘔吐	0		0		1	2.7	0		1	0.9
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	5.3	3	7.7	4	10.8	1	2.7	8	7.1
投与部位反応	0		0		0		1	2.7	1	0.9
胸痛	0		1	2.6	0		0		1	0.9
異常感	0		1	2.6	0		0		1	0.9
注射部位疼痛	0		0		1	2.7	0		1	0.9
注射部位そう痒感	0		1	2.6	0		0		1	0.9
倦怠感	0		0		1	2.7	0		1	0.9
末梢性浮腫	1	2.6	0		1	2.7	0		1	0.9
発熱	0		0		1	2.7	0		1	0.9
悪寒	1	2.6	0		0		0		0	
[肝胆道系障害]	0		2	5.1	0		2	5.4	4	3.5
肝機能異常	0		1	2.6	0		1	2.7	2	1.8
脂肪肝	0		0		0		1	2.7	1	0.9
高ビリルビン血症	0		1	2.6	0		0		1	0.9
[免疫系障害]	0		0		0		2	5.4	2	1.8
季節性アレルギー	0		0		0		2	5.4	2	1.8
[感染症および寄生虫症]	7	18.4	7	17.9	9	24.3	10	27.0	26	23.0
鼻咽頭炎	3	7.9	5	12.8	5	13.5	4	10.8	14	12.4
毛包炎	0		0		2	5.4	2	5.4	4	3.5
咽頭炎	0		1	2.6	1	2.7	1	2.7	3	2.7
足部白癬	1	2.6	0		0		2	5.4	2	1.8
穿孔性虫垂炎	0		0		0		1	2.7	1	0.9
体部白癬	0		0		0		1	2.7	1	0.9
蜂巣炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
胃腸炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
単純ヘルペス	0		0		1	2.7	0		1	0.9
インフルエンザ	0		1	2.6	0		0		1	0.9

N: ランダム化され 1 回でも治験薬を投与された被験者数
MedDRA/J version 16.0

表2.7.6.7.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Placebo N = 38		KHK4827 70 mg N = 39		140 mg N = 37		210 mg N = 37		Total N = 113	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
［感染症および寄生虫症］										
口腔カンジダ症	0		0		0		1	2.7	1	0.9
外耳炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
皮下組織膿瘍	0		1	2.6	0		0		1	0.9
感染性腸炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
気道感染	0		0		0		1	2.7	1	0.9
気管支炎	1	2.6	0		0		0		0	
気管支肺炎	1	2.6	0		0		0		0	
膀胱炎	1	2.6	0		0		0		0	
手足口病	1	2.6	0		0		0		0	
細菌性肺炎	1	2.6	0		0		0		0	
口腔ヘルペス	1	2.6	0		0		0		0	
［傷害、中毒および処置合併症］	3	7.9	0		3	8.1	0		3	2.7
第 2 度熱傷	0		0		1	2.7	0		1	0.9
靭帯捻挫	0		0		1	2.7	0		1	0.9
挫傷	2	5.3	0		1	2.7	0		1	0.9
腓骨骨折	1	2.6	0		0		0		0	
脛骨骨折	1	2.6	0		0		0		0	
［臨床検査］	0		2	5.1	1	2.7	4	10.8	7	6.2
血中ビリルビン増加	0		2	5.1	1	2.7	0		3	2.7
血中トリグリセリド増加	0		0		0		2	5.4	2	1.8
白血球数増加	0		0		0		1	2.7	1	0.9
尿中蛋白陽性	0		0		0		1	2.7	1	0.9
［代謝および栄養障害］	1	2.6	1	2.6	1	2.7	1	2.7	3	2.7
痛風	0		0		0		1	2.7	1	0.9
高アンモニア血症	0		0		1	2.7	0		1	0.9
高尿酸血症	1	2.6	1	2.6	0		0		1	0.9
［筋骨格系および結合組織障害］	2	5.3	0		2	5.4	1	2.7	3	2.7
筋肉痛	0		0		1	2.7	0		1	0.9
四肢痛	0		0		0		1	2.7	1	0.9
関節周囲炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
関節痛	1	2.6	0		0		0		0	
乾癬性関節症	1	2.6	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）］	0		0		2	5.4	0		2	1.8
皮膚乳頭腫	0		0		2	5.4	0		2	1.8
［神経系障害］	1	2.6	2	5.1	1	2.7	3	8.1	6	5.3
錯感覚	0		0		0		2	5.4	2	1.8
浮動性めまい	0		0		0		1	2.7	1	0.9
頭痛	0		1	2.6	0		0		1	0.9
肋間神経痛	0		0		1	2.7	0		1	0.9
下肢静止不能症候群	0		0		0		1	2.7	1	0.9
感覚運動障害	0		1	2.6	0		0		1	0.9
感覚鈍麻	1	2.6	0		0		0		0	
［精神障害］	1	2.6	1	2.6	0		0		1	0.9
不眠症	1	2.6	1	2.6	0		0		1	0.9
［腎および尿路障害］	0		0		0		1	2.7	1	0.9
頻尿	0		0		0		1	2.7	1	0.9
［生殖系および乳房障害］	0		0		0		1	2.7	1	0.9
外陰腟そう痒症	0		0		0		1	2.7	1	0.9

N: ランダム化され 1 回でも治験薬を投与された被験者数
MedDRA/J version 16.0

表2.7.6.7.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC]			KHK4827							
PT	Placebo N = 38		70 mg N = 39		140 mg N = 37		210 mg N = 37		Total N = 113	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	1	2.6	2	5.1	4	10.8	3	8.1	9	8.0
上気道の炎症	0		2	5.1	2	5.4	0		4	3.5
咳嗽	0		0		1	2.7	1	2.7	2	1.8
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	2.7	1	0.9
口腔咽頭不快感	0		0		0		1	2.7	1	0.9
口腔咽頭痛	0		0		1	2.7	0		1	0.9
鼻漏	1	2.6	0		0		0		0	
［皮膚および皮下組織障害］	0		2	5.1	8	21.6	7	18.9	17	15.0
湿疹	0		0		2	5.4	1	2.7	3	2.7
乾皮症	0		0		0		3	8.1	3	2.7
日光皮膚炎	0		0		2	5.4	0		2	1.8
皮脂欠乏症	0		1	2.6	1	2.7	0		2	1.8
脱毛症	0		0		1	2.7	0		1	0.9
接触性皮膚炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
過角化	0		0		0		1	2.7	1	0.9
寝汗	0		0		1	2.7	0		1	0.9
乾癬	0		1	2.6	0		0		1	0.9
脂漏性皮膚炎	0		0		0		1	2.7	1	0.9
蕁麻疹	0		0		1	2.7	0		1	0.9
皮膚硬結	0		0		0		1	2.7	1	0.9

N: ランダム化され 1 回でも治験薬を投与された被験者数
MedDRA/J version 16.0

表2.7.6.7.3.3-2 副作用発現状況

[SOC]			KHK4827							
PT	Placebo N = 38		70 mg N = 39		140 mg N = 37		210 mg N = 37		Total N = 113	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	7	18.4	11	28.2	13	35.1	15	40.5	39	34.5
［心臓障害］	0		1	2.6	0		0		1	0.9
心筋梗塞	0		1	2.6	0		0		1	0.9
［胃腸障害］	0		0		2	5.4	3	8.1	5	4.4
腹部不快感	0		0		0		1	2.7	1	0.9
下痢	0		0		0		1	2.7	1	0.9
口内乾燥	0		0		0		1	2.7	1	0.9
胃炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
胃食道逆流性疾患	0		0		1	2.7	0		1	0.9
悪心	0		0		1	2.7	0		1	0.9
［一般・全身障害および投与部位の状態］	1	2.6	2	5.1	3	8.1	1	2.7	6	5.3
投与部位反応	0		0		0		1	2.7	1	0.9
胸痛	0		1	2.6	0		0		1	0.9
注射部位疼痛	0		0		1	2.7	0		1	0.9
注射部位そう痒感	0		1	2.6	0		0		1	0.9
倦怠感	0		0		1	2.7	0		1	0.9
末梢性浮腫	0		0		1	2.7	0		1	0.9
悪寒	1	2.6	0		0		0		0	
［肝胆道系障害］	0		2	5.1	0		0		2	1.8
肝機能異常	0		1	2.6	0		0		1	0.9
高ビリルビン血症	0		1	2.6	0		0		1	0.9

N: ランダム化され 1 回でも治験薬を投与された被験者数
MedDRA/J version 16.0

表2.7.6.7.3.3-2 副作用発現状況（続き）

[SOC]			KHK4827							
PT	Placebo N = 38		70 mg N = 39		140 mg N = 37		210 mg N = 37		Total N = 113	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
［感染症および寄生虫症］	5	13.2	2	5.1	3	8.1	5	13.5	10	8.8
鼻咽頭炎	1	2.6	0		2	5.4	0		2	1.8
咽頭炎	0		1	2.6	0		1	2.7	2	1.8
穿孔性虫垂炎	0		0		0		1	2.7	1	0.9
毛包炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
胃腸炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
口腔カンジダ症	0		0		0		1	2.7	1	0.9
外耳炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
皮下組織膿瘍	0		1	2.6	0		0		1	0.9
足部白癬	1	2.6	0		0		1	2.7	1	0.9
気道感染	0		0		0		1	2.7	1	0.9
気管支炎	1	2.6	0		0		0		0	
気管支肺炎	1	2.6	0		0		0		0	
膀胱炎	1	2.6	0		0		0		0	
手足口病	1	2.6	0		0		0		0	
細菌性肺炎	1	2.6	0		0		0		0	
口腔ヘルペス	1	2.6	0		0		0		0	
［臨床検査］	0		1	2.6	1	2.7	2	5.4	4	3.5
血中ビリルビン増加	0		1	2.6	1	2.7	0		2	1.8
白血球数増加	0		0		0		1	2.7	1	0.9
尿中蛋白陽性	0		0		0		1	2.7	1	0.9
［代謝および栄養障害］	0		1	2.6	0		0		1	0.9
高尿酸血症	0		1	2.6	0		0		1	0.9
［筋骨格系および結合組織障害］	0		0		1	2.7	1	2.7	2	1.8
四肢痛	0		0		0		1	2.7	1	0.9
関節周囲炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
［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		0		1	2.7	0		1	0.9
皮膚乳頭腫	0		0		1	2.7	0		1	0.9
［神経系障害］	1	2.6	1	2.6	0		3	8.1	4	3.5
錯感覚	0		0		0		2	5.4	2	1.8
浮動性めまい	0		0		0		1	2.7	1	0.9
下肢静止不能症候群	0		0		0		1	2.7	1	0.9
感覚運動障害	0		1	2.6	0		0		1	0.9
感覚鈍麻	1	2.6	0		0		0		0	
［生殖系および乳房障害］	0		0		0		1	2.7	1	0.9
外陰腟そう痒症	0		0		0		1	2.7	1	0.9
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0		0		2	5.4	0		2	1.8
咳嗽	0		0		1	2.7	0		1	0.9
上気道の炎症	0		0		1	2.7	0		1	0.9
［皮膚および皮下組織障害］	0		2	5.1	4	10.8	4	10.8	10	8.8
皮脂欠乏症	0		1	2.6	1	2.7	0		2	1.8
脱毛症	0		0		1	2.7	0		1	0.9
湿疹	0		0		0		1	2.7	1	0.9
寝汗	0		0		1	2.7	0		1	0.9
乾癬	0		1	2.6	0		0		1	0.9
脂漏性皮膚炎	0		0		0		1	2.7	1	0.9
日光皮膚炎	0		0		1	2.7	0		1	0.9
乾皮症	0		0		0		1	2.7	1	0.9
皮膚硬結	0		0		0		1	2.7	1	0.9

N: ランダム化され 1 回でも治験薬を投与された被験者数
MedDRA/J version 16.0

2）死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった

3）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 38 名中 1 名（2.6%）及び KHK4827 群全体で 113 名中 3 名（2.7%）（70 mg 群 2 名（5.1%）、210 mg 群 1 名（2.7%））に発現した。事象別では、70 mg 群で「乾癬」及び「心筋梗塞」が各 1 名（2.6%）、210 mg 群で「穿孔性虫垂炎」が 1 名（2.7%）に発現し、いずれも副作用とされた。プラセボ群では、「脛骨骨折」が 1 名（2.6%）に発現し、治験薬との因果関係が否定された。

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 16.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」、「併用療法」欄には有害事象発現までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）、併用療法を記載し、「医師コメント」は「電子症例報告書（eCRF）」及び「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：AK-02

有害事象名	：	脛骨骨折（右脛骨開放骨折）
投与群	：	プラセボ群
性別	：	男性
年齢	：	42 歳（同意取得時）
原疾患	：	尋常性乾癬
合併症	：	高脂血症、高血圧症、高尿酸血症、慢性胃炎、脂肪肝
既往歴	：	なし
併用薬	：	イルベタン、アトルバスタチン、ファモチジン、リドメックス、ヒルドイド、ザイロリック、アレジオン、アレロック
治験薬投与	：	2013/03/21 プラセボ 2013/03/27 プラセボ 2013/04/03 プラセボ 2013/04/17 プラセボ 2013/05/01 プラセボ 2013/05/15 プラセボ 2013/05/29 プラセボ
経過	：	2013/03/21 プラセボ投与開始 2013/05/29 プラセボ投与終了 2013/06/07 有害事象発現 2013/06/13 転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	Grade 3
治験薬の処置	：	変更せず／該当せず
対策としてとられた処置	：	他剤使用 KN3 号、エンピナース・P、キシロカイン、セファゾリン Na、ディプリバン、ビカーボン、フェンタニル、ボルタレン、マーカイン、ムコスタ、ラクテック、ヴィーン D
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	偶発的な事故のため

（eCRF）

医師コメント（SAE 報告書） ： 本事象は偶発的であり、治験薬との因果関係は否定できるが、入院となったため SAE として報告する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)]	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
右膝関節痛 (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2013-04-14(25) 2013-05-01(42)	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	消失・回復	治験薬投与中にもかかわらず、回復しているため。
右腓骨骨折 (腓骨骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2013-06-07(79) 2013-06-13(85)	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	不明	偶発的事故による。

MedDRA/J version 16.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（2）被験者番号：JI-06

有害事象名 ： 乾癬（尋常性乾癬の悪化）
投与群 ： KHK4827 70 mg 群
性別 ： 男性
年齢 ： 43 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬
合併症 ： 高血圧症、高脂血症、緑内障、うつ病、睡眠時無呼吸症候群、肝機能値異常、脂肪肝、肝のう胞、腎結石、鼻炎、高尿酸血症
既往歴 ： なし
併用薬 ： セニラン、メデタックス、リフレックス、チモプトール、ミカルディス、アトルバスタチン、アレロック、プロペト
治験薬投与 ： 2013/02/15 KHK4827 70 mg
2013/02/22 KHK4827 70 mg
2013/03/02 KHK4827 70 mg
2013/03/16 KHK4827 70 mg
2013/03/27 KHK4827 70 mg
2013/04/10 KHK4827 70 mg
2013/04/24 KHK4827 70 mg
経過 ： 2013/02/15 KHK4827 70 mg 投与開始
2013/04/24 KHK4827 70 mg 投与終了
2013/04/24 有害事象発現
2013/05/08 転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長
他に準じて重篤
重症度 ： Grade 3
治験薬の処置 ： KHK4827：変更せず／該当せず
対策としてとられた処置 ： なし
因果関係 ： 関連あり
医師コメント（eCRF） ： なし
医師コメント ： プラセボが割付けられた為に、症状が悪化した可能性もあるが、盲検化で生

（SAE 報告書）	じた事象であり、原因を特定することは現時点では困難な為、治験薬との因果関係は否定出来ない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（3）被験者番号：TH-05

有害事象名	：	穿孔性虫垂炎（穿孔性虫垂炎）
投与群	：	KHK4827 210 mg 群
性別	：	男性
年齢	：	39 歳（同意取得時）
原疾患	：	尋常性乾癬、関節症性乾癬
合併症	：	アレルギー性鼻炎、HBc 抗体検査陽性、HBs 抗体検査陽性
既往歴	：	小児喘息
併用薬	：	ダラシン T ゲル、プロペト
治験薬投与	：	2013/03/13 KHK4827 210 mg 2013/03/19 KHK4827 210 mg 2013/03/27 KHK4827 210 mg 2013/04/10 KHK4827 210 mg 2013/04/24 KHK4827 210 mg 2013/05/08 有害事象のため投与せず 2013/05/22 KHK4827 210 mg
経過	：	2013/03/13 KHK4827 投与開始 2013/04/27 有害事象発現 2013/05/07 転帰確認（消失・回復） 2013/05/22 KHK4827 最終投与
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	Grade 3
治験薬の処置	：	KHK4827：中止
対策としてとられた処置	：	腹腔鏡下虫垂切除術、ドレナージ 他剤使用 アルチバ、エスラックス、カロナール、ガスター、スープレン、ゾシン、タケプロン、ディプリバン、ビーフリード、ビタメジン、フェンタニル、ブスコパン、プリンペラン、ムコスタ、ラクテック、ラックビー、ロキソニン、ロピオン、ヴィーン
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（eCRF）	：	腹膜炎を併発していた。
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験薬開始 6 週後、5 回目の治験薬投与の 3 日後に発症した穿孔性虫垂炎、急性腹膜炎（随伴症状）である。術中所見では、虫垂結石や虫垂ねん転はなく、一般的な虫垂炎の所見以外の異常所見はなかったとの術者からの報告を受けた。①最終投与時期が、発症 3 日前である、②治験薬が免疫抑制作用の可能性がある、③虫垂炎の起因となり得る虫垂そのものの異常所見（虫垂結石や虫垂ねん転など）や、本治験薬以外の明らかな虫垂炎発症要因が術前・術中・術後を通して確認できなかったこと、などから虫垂炎発症から腹膜炎への進展に治験薬が影響を与えた可能性がないという合理的な根拠はない。 一方、①虫垂炎術後の治験薬再開によっても急性腹症を再発症していない、②過去の報告で、虫垂炎・急性腹症と治験薬との因果関係が確立されていないもしくは報告されていないとの情報がある、③虫垂炎が、治験薬以外の要

素でも比較的普遍的に発症しうる急性腹症の代表的疾患であること、などから、治験薬が本エピソードを誘発したという合理的な可能性を有するとは言えない。
以上より、本治験薬が本エピソードに与えた影響は不明と考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)]	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
毛のう炎（背部） (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2013-04-24(43) 2013-06-05(85)	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず ／該当せず 他剤使用	未回復	ビニールハウスでの作業で汗をかいたことにより発症したと考えられる。
乾皮症（両足首） (乾皮症) [皮膚および皮下組織障害]	2013-04-24(43) 2013-06-05(85)	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず ／該当せず 他剤使用	未回復	衣類や靴の擦れにより部分的に乾燥を生じたため。
しびれ感（下腿） (錯感覚) [神経系障害]	2013-04-04(23) 2013-06-05(85)	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず ／該当せず なし	未回復	なし

MedDRA/J version 16.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（4）被験者番号：TJ-01

有害事象名 ： 心筋梗塞（心筋梗塞）
投与群 ： KHK4827 70 mg 群
性別 ： 男性
年齢 ： 69 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬
合併症 ： 高血圧症、右手中指外傷性爪甲欠損、クォンティフェロン検査陽性
既往歴 ： 結核
併用薬 ： リドメックス、ピドキサール、ヒルドイド、イスコチン
経過 ： 2013/03/19 KHK4827 投与開始
2013/03/24 有害事象発現
2013/03/25 KHK4827 最終投与
2013/04/01 治験中止
2013/04/06 転帰確認（軽快）
経過 ： 2013/03/19 KHK4827 投与開始
2013/03/24 有害事象発現
2013/03/25 KHK4827 最終投与
2013/04/01 治験中止
2013/04/06 転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 ： 入院又は入院期間の延長
他に準じて重篤
重症度 ： Grade 4
治験薬の処置 ： KHK4827：中止
対策としてとられた処置 ： ステント留置
他剤使用
アーチスト、コバシル、シグマート、バイアスピリン、プラビックス、ヘパリン Na、リバロ
因果関係 ： 関連あり
医師コメント（eCRF） ： なし

医師コメント（SAE 報告書）：高血圧、長期間の喫煙歴のある男性に生じた心筋梗塞であり、リスク因子を考えると治験薬とは無関係に生じた可能性も十分にあるが、治験薬及び他の内服薬を使用中に生じた事象であり、これらの投与開始前の 12 誘導心電図に異常がなく、治験薬投与開始後に異常波形が出現していることからも治験薬との因果関係を否定することはできない。
心筋梗塞の診断については自覚症状、12 誘導心電図、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査の結果より確実であり、生命に関わる疾患であることから「重篤」と判断する。
薬理作用については現在の知見からは積極的に疑うものではないが、未知の作用機序が存在する可能性があり完全には否定できない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

4）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験を中止したすべての事象を他の重要な有害事象と定義した。他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.7.3.3-3に示し、他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.7.3.3-4に示した。

他の重要な有害事象は、プラセボ群 38 名中 1 名（2.6%）に発現し、副作用と判定された。KHK4827 群では他の重要な有害事象は発現しなかった。

表2.7.6.7.3.3-3 他の重要な有害事象の発現状況

[SOC] PT	Placebo N = 38		KHK4827 70 mg N = 39		140 mg N = 37		210 mg N = 37		Total N = 113	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	1	2.6	0		0		0		0	
[感染症および寄生虫症]	1	2.6	0		0		0		0	
気管支肺炎	1	2.6	0		0		0		0	

N: 治験薬を割り付けられ、治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者
MedDRA/J version 16.0

表2.7.6.7.3.3-4 他の重要な有害事象一覧

被験者番号 投与群	性別	年齢（歳）	有害事象名 MedDRA/J version 16.0（PT）	発現日	持続期間	重症度	重篤性	治験薬の処置	転帰	因果関係
JC-01 プラセボ群	女	46	気管支肺炎	58	1	Grade 2	非重篤	中止	未回復	どちらとも言えない
			その他の有害事象：鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、手足口病、挫傷							

a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

5）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインについて、治験期間中に検査値が変動した被験者、治験薬投与前と比較して最終検査で検査値が変動した被験者が散見されたが、推移に一定の傾向がある検査項目は認められなかった。KHK4827 では好中球減少症が特定されたリスクとされているが、本治験では KHK4827 群で好中球数の特筆すべき変動は認められなかった。

本治験では、臨床検査値に関連する重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。ただし、副作用として、KHK4827 群では「血中ビリルビン増加」が 2 名（1.8%）、「白血球数増加」及び「尿中蛋白陽性」が各 1 名（0.9%）に発現した。その他、KHK4827 群で

「肝機能異常」、「高ビリルビン血症」、「高尿酸血症」が各 1 名（0.9%）に発現した。いずれの副作用も重症度は Grade 1 又は 2 であった。プラセボ群では、臨床検査関連の有害事象は発現しなかった。

12 誘導心電図について、プラセボ群の 1 名で、投与前の Normal/Not CS から投与後に CS にシフトした。当該被験者では、Week 8（Day 57）に臨床的に問題となる異常波形（心房性期外収縮）が認められ、有害事象とされた。また、重篤な副作用として「心筋梗塞」が発現した 70 mg 群の 1 名では、Week 2（Day 14）の 12 誘導心電図で臨床的に問題のある異常波形（下壁心筋梗塞疑い（II、III、aVFQ 波、T 陰転））が認められた。

バイタルサイン関連の有害事象として、プラセボ群で「動悸」及び「上室性期外収縮」が各 1 名（2.6%）、KHK4827 群で「心筋梗塞」が 1 名（0.9%）に発現した。KHK4827 群で発現した「心筋梗塞」の重症度は Grade 4 と判定され、副作用とされた。プラセボ群で発現した「動悸」及び「上室性期外収縮」の重症度はそれぞれ Grade 1 と判定され、無処置で消失・回復し、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬が投与された 151 名すべての被験者に対して抗 KHK4827 抗体測定を実施し、いずれの被験者でも本登録時、Week 4、治験終了時（又は中止時）で抗 KHK4827 抗体は陰性であった。

2.7.6.7.4 結論

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象として、KHK4827（70 mg、140 mg、210 mg）を投与したときの有効性及び安全性を無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験により検討した。併せて、KHK4827 の薬物動態も検討した。

有効性の主要評価項目に設定した Week 12 における PASI スコア改善率について、いずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して有意（$p<0.001$）に高値を示し、改善率は投与量依存的であった。副次的評価項目に設定したいずれの項目についても KHK4827 群ではプラセボ群と比較して投与量依存的に改善する方向に変化した。このように、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して、投与量依存的な症状改善が認められた。また、140 及び 210 mg 群で QOL の改善が認められた。血清中 KHK4827 濃度推移及び Week 8~10 における薬物動態パラメータについて、平均血清中 KHK4827 濃度は用量比以上に増加し非線形を示した。Week 8~10 において、70、140、210 mg 群における t_{max} の中央値は 2.90~3.22 日、C_{max} はそれぞれ 2.34±1.71、5.97±3.60、27.3±11.1 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$はそれぞれ 14.3±12.9、56.1±49.6、319±136 μg·d/mL であった。乾癬患者に KHK4827 70、140 又は 210 mg を反復 SC 投与したときの平均血清中濃度、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 70~210 mg の用量範囲で用量比以上に増加し、薬物動態は非線形を示した。

なお、体重の重い被験者では、Week 12 の血清中 KHK4827 濃度は低い傾向にあった。

安全性については、プラセボ群と比較して KHK4827 群では有害事象及び副作用の発現割合が高かったが、KHK4827 群で発現割合が顕著に高かった事象は認められなかった。発現したほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であり、複数の被験者に発現した Grade 3 以上の事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められず、複数の被験者に発現した重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。また、抗 KHK4827 抗体はすべての被験者で陰性であった。

以上、本治験の結果から中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に KHK4827 70~210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与したときの有効性及び安全性が確認された。

2.7.6.8 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較反復投与試験（試験番号：20090062）（5.3.5.1-2）

2.7.6.8.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした KHK4827 の安全性、忍容性及び有効性を検討する多施設共同、無作為化プラセボ対照二重盲検比較反復投与試験
実施国（施設数）	米国（7）、カナダ（6）、デンマーク（3）、オーストラリア（4）、フランス（3）
治験期間	2009 年 12 月 9 日～2010 年 9 月 27 日
治験の目的	**主要目的** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とし、KHK4827 投与開始後 12 週（Week 12）における PASI スコアの改善率を指標とした有効性に対する用量反応性を検討するとともに、次相以降の試験における適切な投与方法を設定する。 **副次目的** • KHK4827 の有効性を Week 12 における以下の各項目を指標に検討する。 – PASI 75 反応割合 – PASI 50、90 及び 100 反応割合 – sPGA スコアが「0 又は 1：解消／ほぼ解消」（sPGA 0/1）又は「0：解消」（sPGA 0）となった被験者の割合 – 体表面積に占める病変部位の割合（BSA） • KHK4827 を反復投与したときの安全性を検討する。 • KHK4827 を反復投与したときの薬物動態を検討する。 **探索的目的** • Week 12 以外の評価時点における PASI スコアの変動、PASI 50/75/90/100 反応割合、sPGA 0/1 又は sPGA 0 の割合、BSA を検討する。 • 各 patient-reported outcomes（PROs）（乾癬症状調査（Inventory）、SF-36、DLQI）のスコアで有効性を検討する。 • CRP へ及ぼす影響を検討する。 • 血液及び皮膚におけるバイオマーカーを調査する。 • 薬物代謝遺伝子、疾患遺伝子及び薬剤標的遺伝子のそれぞれの遺伝子多型について有効性に及ぼす影響を検討する（オプション）。 • 抗 KHK4827 結合抗体の発現割合を検討する。 • 曝露量と有効性及び安全性の相関関係を検討する。
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とし、Week 12 における PASI スコアの改善率を指標に KHK4827 の有効性を検討する無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験とした。 文書による同意を取得し、適格性が確認された被験者をプラセボ群、KHK4827 70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群及び 280 mg Q4W 群に 1：1：1：1：1 で割り付けた。割付け後、プラセボ群、KHK4827 70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では、Day 1、Week 1、2、4、6、8 及び 10 に治験薬を SC 投与した。280 mg Q4W 群では、Day 1、Week 4 及び 8 に治験薬を SC 投与した。盲検性を保つために、KHK4827 群にも追加でプラセボを投与することにより、各群の投与量及び投与回数を一定とした。一部の被験者では、追加の血清中 KHK4827 濃度測定時点を設定した。なお、追加の血清中 KHK4827 濃度測定の有無、BMI 35 kg/m^2 以上又は未満の被験者数の偏りを考慮した層別割り付けを実施

項目	内容
	した。また、過去に生物学的製剤の使用経験がある被験者数は目標被験者数の 50%以下とした。 一部の被験者で、Day 1（病変部及び非病変部）、Week 2 及び 12（いずれも病変部のみ）に皮膚生検を実施し、すべての被験者から、血清、血漿及び血液 RNA サンプルを採取し、同意が得られた被験者で薬理遺伝学的解析を行った。 各被験者は、最大 30 日間の事前検査期間を経て、治験薬の投与を開始した。治験薬を Week 10 又は Week 12 まで SC 投与した後、Week 12、16 及び 22 にフォローアップ検査を実施した。なお、継続長期投与試験（20090403 試験）へ移行する被験者では Week 16、移行しない被験者では Week 22 の検査を最終検査とした。
被験者数	**計画時** 各群（プラセボ、KHK4827 70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W）35 名、合計 175 名 **設定根拠** 本治験の主要評価項目は、連続変数である PASI スコア改善率とした。二値変数より連続変数を用いたほうが、一定の被験者数の下では検出力が大きくなり、用量間の比較が容易となるからである。本試験では副次評価項目である PASI 75 反応割合に関する最高用量群とプラセボ群との比較に基づき目標被験者数を設定した。 本剤の PASI 75 反応割合に関して、210 mg Q2W 群ではエタネルセプトよりも 20%高く、140 mg Q2W 群及び 280 mg Q4W 群ではエタネルセプトと同程度、70 mg Q2W 群ではエタネルセプトの半分であると仮定した。過去のエタネルセプトの試験結果から、本試験における Week 12 の PASI 75 反応割合は、210 mg Q2W 群で 56%、140 mg Q2W 群及び 280 mg Q4W 群で 47%、70 mg Q2W 群で 23.5%、プラセボ群で 10%と仮定した。 Week 12 の PASI 75 反応割合に関して、プラセボ群で 10%、KHK4827 群で 47%と仮定し、有意水準 5%、検出力 90%以上で KHK4827 の有効性を検出するために必要な被験者数は 1 群あたり 35 名となる。また、KHK4827 の最高用量群での PASI 75 反応割合を 56%以上と仮定すると検出力はほぼ 99%であった。 **解析時** 割付け被験者数：198 名 プラセボ群 38 名 KHK4827 群 160 名（70 mg Q2W 39 名、140 mg Q2W 39 名、210 mg Q2W 40 名、280 mg Q4W 42 名） 治験薬投与被験者数：195 名 プラセボ群 37 名 KHK4827 群 158 名（70 mg Q2W 38 名、140 mg Q2W 39 名、210 mg Q2W 40 名、280 mg Q4W 41 名） 有効性解析対象集団：198 名 プラセボ群 38 名 KHK4827 群 160 名（70 mg Q2W 39 名、140 mg Q2W 39 名、210 mg Q2W 40 名、280 mg Q4W 42 名） 安全性解析対象集団：195 名 プラセボ群 37 名 KHK4827 群 158 名（70 mg Q2W 38 名、140 mg Q2W 39 名、210 mg Q2W 40 名、280 mg Q4W 41 名）
対象 組入れ基準 及び	**対象** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬 **組入れ基準**

項目	内容
除外基準	1） 本治験への参加に関し、本人から自由意思による文書同意が得られている患者 2） 事前検査時に年齢が 18 歳以上 70 歳以下の男女 3） 6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（例：治験責任医師の判断により、形態の変化及び疾患活動性の顕著な再燃が認められない患者） 4） 光線療法若しくは全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者、又はこれらの療法の対象と判断された患者 5） 事前検査及びベースライン時に BSA が 10%以上かつ PASI スコアが 12 以上の患者 6） HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体がすべて陰性の患者 7） 治験薬投与開始前 28 日以内の血清妊娠検査結果が陰性であり（閉経後 3 年以上の女性又は不妊手術を受けた女性は除く）、かつベースライン時の尿妊娠検査結果が陰性の女性 8） 治験薬初回投与前 30 日以内のツベルクリン反応（PPD 検査）が陰性の患者（ツベルクリン反応は、接種開始後 48~72 時間に 5 mm 以上の硬結が認められた場合に陽性と判定した。ツベルクリン反応が陽性（硬結：14 mm 以下）の被験者は、BCG 接種歴があり、過去 1 年以内のクォンティフェロン検査が陰性であり、結核ワークシートで症状が認められず、胸部 X 腺検査が陰性の場合は登録可能とした。） **除外基準** 1） 乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、薬剤性乾癬又は薬剤性乾癬増悪と診断された患者 2） 事前検査時に、治験薬の乾癬に対する評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚状態（湿疹、滴状乾癬等）を有する患者 3） 治験期間中に外科的治療を予定している患者 4） 事前検査前 30 日以内、事前検査時又は治験薬初回投与前に、CTCAE Grade 2 以上の活動性感染症（慢性又は限局性感染を含む）に罹患した患者 5） 事前検査前 8 週間以内に、入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする重大な感染症に罹患した患者 6） 事前検査前 12 ヵ月間に、抗生物質の投与を必要とする感染症に 3 回以上罹患した患者 7） 以下の重大な合併症を有する被験者 • 1 型糖尿病 • コントロール不良な 2 型糖尿病（HbA1c 8.5%超） • 症候性心不全（New York Heart Association class II~IV） • 1 年以内の心筋梗塞 • 1 年以内の不安定狭心症歴 • コントロール不良な高血圧（複数回の検査で収縮期血圧 150 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超） • 酸素療法を要するような高度の慢性肺疾患 • 関節炎の有無を問わず、乾癬以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織疾患 • 多発性硬化症又は他の脱髄性疾患 – 活動性の悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌又はメラノーマを含む）を有する患者、又は癌（切除又は外科的に治癒した子宮頸部上皮内癌、皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌を除く）の既往を有する患者

項目	内容
	• 治験責任医師が治験に参加することによって悪化する恐れがあると考える疾患 8） 妊娠中若しくは授乳中、又は治験期間中に挙児希望の女性患者 9） 治験期間終了時まで禁欲又は組合せで使用したときに有効性の高い 2 つの方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった患者 10） 妊娠したパートナーのいる男性で、治験期間中に禁欲又はコンドームの使用に同意しなかった患者 11） 文書による同意取得や治験手順を遵守する能力に支障をきたす何らかの疾患を有する被験者 12） 事前検査時に以下の臨床検査異常が認められた被験者 • AST 又は ALT：基準値上限の 1.5 倍超 • 血清総ビリルビン：1.5 mg/dL 以上 • ヘモグロビン濃度：11.0 g/dL 未満 • 血小板数：125000/μL 未満 • 白血球数：3000/μL 未満 • 好中球数（ANC）：2000/μL 未満 • クレアチニンクリアランス：50 mL/分未満（Cockroft-Gault 法） • 治験責任医師が本治験の完了又は評価に影響を及ぼすと考える臨床検査値異常 13） CHO 細胞由来の薬剤若しくは治験薬の成分に対する過敏症又は過敏症疑いがある患者 14） 治験薬投与開始前 14 日以内に以下のいずれかの療法を実施した患者 • UVB 療法 • シクロスポリン又はカルシニューリン阻害薬による外用薬治療 • ビタミン A 又は D 誘導体による外用薬治療 • クラス III~VII のステロイド外用薬治療（ただし、頭皮、腋窩部、鼠径部に対しての使用は除く） 15） 治験薬投与開始前 28 日以内に以下のいずれかの療法を実施した患者 • カルシニューリン阻害薬の IV 又は経口投与 • UVA 療法 • ソラレン+紫外線 A 光線療法（PUVA 療法） • レチノイドの経口投与 • クラス I 又は II のステロイド外用薬治療 • アントラリン • 経口又は非経口コルチコステロイドを含む、その他の全身性乾癬療法（シクロスポリン、MTX 等） 16） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に以下のいずれかの薬剤を投与された患者 • アダリムマブ、アレファセプト、エタネルセプト、インフリキシマブ、セルトリズマブ • 生ワクチン 17） 他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、又は治験終了後 30 日（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）が経過していない患者、他の治験薬を投与されている患者 18） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に抗 IL-12/IL-23 生物学的製剤（ウステキヌマブ、ABT-874 等）が投与された患者 19） 過去に抗 IL-12/IL-23 生物学的製剤を投与された者のうち、有効性が認められず投与が中止された患者

項目	内容
	20） 抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者 21） エファリズマブ又はリツキシマブを投与された患者 22） 治験責任医師により本治験の対象として不適格と判断された患者
使用薬剤	KHK4827：1[redacted]（[redacted]mL）中に KHK4827 を 70 mg 含有する[redacted]（[redacted]） （ロット：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]） プラセボ：KHK4827 と外観上識別不能な KHK4827 を含有しない[redacted]（[redacted]） （ロット：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KHK4827 70、140、210 mg 群：それぞれ KHK4827 70、140、210 mg を Day 1、Week 1、2、4、6、8 及び 10 に SC 投与 KHK4827 280 mg 群：KHK4827 280 mg を Day 1、Week 4 及び 8 に SC 投与 プラセボを Week 1、2、6 及び 10 に SC 投与 プラセボ群：プラセボを Day 1、Week 1、2、4、6、8 及び 10 に SC 投与
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.8.1-1に示す。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** 1） Week 12 におけるベースラインからの PASI スコア改善率 **副次評価項目** 1） Week 12 における PASI 75 反応 2） Week 12 における PASI 50/90/100 反応 3） Week 12 における sPGA 0/1 4） Week 12 における sPGA 0 5） Week 12 における BSA 変化量 **薬物動態** 1） Week 8~10 の KHK4827 の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t} 等） **安全性** 1） 有害事象及び感染性関連の有害事象 2） 重篤な有害事象及び重篤な感染性関連の有害事象 3） 注射部位反応 4） 臨床検査値及びバイタルサインの変動 **探索的評価項目** • Week 12 以外の測定時点における PASI スコア改善率 • Week 12 以外の測定時点における PASI 50/75/90/100 反応 • Week 12 以外の測定時点における sPGA 0/1 又は sPGA 0 • Week 12 以外の測定時点における BSA • すべての評価時点における乾癬症状調査（Inventory）結果 • すべての評価時点における SF-36 • すべての評価時点における DLQI • すべての評価時点における CRP 濃度 • バイオマーカー • 抗 KHK4827 抗体

項目	内容
	• 有効性及び安全性と曝露量の関連
統計手法	基本統計量を用いて、ベースラインの人口統計学的及び疾患の特性を記述した。基本統計量は投与群別に要約した。カテゴリカルデータは度数と割合で要約し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値で要約した。 主要評価項目である PASI 改善率を含む連続量の欠測は、ベースライン値で補完した（BVCF 法）。二値変数に関して、欠測が生じた場合はノンレスポンダーとして扱った。あわせて LOCF による感度分析を実施した。 主要評価項目である 12 週時 PASI スコア改善率は、投与群を要因、ベースライン時の BMI（35 以下、超）と PASI スコアを共変量とし、順序制約のある推論下で、多重性を調整した ANCOVA を実施した。すべての検定において有意水準は片側 2.5%とした。 副次及び探索的評価項目は結果を要約し、参考までに p 値を算出した。 薬物動態／薬力学的解析計画書の規定に従い、母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学的解析を実施した。 安全性の評価項目を記述的に要約した。すべての有害事象は医師記載名をもとに MedDRA version 13.1 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別及び KHK4827 群（全体）で集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA/J の PT、SOC 別に行った。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）又は「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。 転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とした。また、臨床的に注目すべき有害事象として、感染症関連の事象、注射部位の反応、好中球減少症について、それぞれ要約した。 臨床検査の重症度は、CTCAE v4.0 を用いた。治験薬投与後の値では、最も重いものを採用した。

表2.7.6.8.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study Visits	スクリーニング	ベースライン	投与期間								W22[a]
	≦30 days	Day 1	W1	W2	W4	W6	W8	W10	W12	W16 /ET	
同意取得	○										
被験者背景（病歴、薬歴等）	○										
身体所見（身長、体重）	○[b]	○[b]		○[b]	○[b]		○[b]		○[b]	○[b]	○[b]
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	SAE										
併用薬/併用療法		○		○	○		○		○	○	○
治験薬投与		○	○	○	○	○	○	○			
心電図（12 誘導）	○	○		○			○		○	○	○
胸部 X 線	○[c]										
PASI スコア	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
sPGA スコア		○		○	○	○	○	○	○	○	○
BSA	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査/尿検査	○	○		○	○		○		○	○	○
HIV 抗体/HCV 抗体/HBs 抗原検査	○										
結核検査（PPD）	○										
妊娠検査[d]	○	○			○		○		○	○	○
CRP		○							○		
バイオマーカー - 血液サンプル[e]		○		○					○	○	○
バイオマーカー - 皮膚生検[f]		○		○					○		
血清中 KHK4827 濃度測定[g]		○		○	○		○		○	○	○
抗 KHK4827 抗体測定		○			○					○	○
PSI		○		○	○		○		○	○	○
SF-36		○			○		○		○	○	○
DLQI		○			○		○		○	○	○
写真		○		○	○		○		○	○	○

a: 継続長期試験（オープン）に移行しない被験者は Week 22 の検査を実施した。
b: 身体所見として、スクリーニング時は身長及び体重、それ以降では体重を測定しスクリーニング時からの変化を確認した。
c: PPD が 5 mm 以上 14 mm 以下の陽性被験者で、治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に胸部 X 線を実施していない場合のみ実施した。
d: 閉経後 3 年以上又は不妊手術を受けた女性を除き、すべての女性で実施した。スクリーニング検査では血清妊娠検査、ベースライン及び他の時点では尿妊娠検査とした。
e: バイオマーカー用血液サンプルはすべての被験者を対象とした。薬理遺伝学的研究への同意が得られた被験者では、本サンプルから抽出した DNA を使用した。
f: 生検の説明同意文書に署名した被験者のみとした。
g: 薬物動態用サンプルは KHK4827 投与前に採取した。
SAE: serious adverse event、ET: end-of-treatment

2.7.6.8.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8.2-1に示した。

本治験では、プラセボ群 38 名、KHK4827 群 160 名（70 mg Q2W 39 名、140 mg Q2W 39 名、210 mg Q2W 40 名、280 mg Q4W 42 名）の合計 198 名が割り付けられ、プラセボ群 37 名、KHK4827 群 158 名（70 mg Q2W 38 名、140 mg Q2W 39 名、210 mg Q2W 40 名、280 mg Q4W 41 名）の合計 195 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、プラセボ群 4 名、KHK4827 群 4 名（210 mg Q2W 3 名、280 mg Q4W 1 名）で治験薬投与が中止され、治験薬投与中止被験者を含めてプラセボ群 6 名、KHK4827 群 8 名（70 mg Q2W 2 名、140 mg Q2W 1 名、210 mg Q2W 3 名、280 mg Q4W 2 名）で治験が中止されたため、プラセボ群 32 名、KHK4827 群 152 名（70 mg Q2W 37 名、140 mg Q2W 38 名、210 mg Q2W 37 名、280 mg Q4W 40 名）が治験を完了した。

なお、プラセボ群 33 名、KHK4827 群 147 名（70 mg Q2W 36 名、140 mg Q2W 36 名、210 mg Q2W 35 名、280 mg Q4W 40 名）が、継続長期投与試験に移行した。

本治験では、割り付けられた 198 名すべての被験者を対象に有効性を検討し、治験薬が投与された 195 名を対象に安全性を検討した。

表2.7.6.8.2-1 被験者の内訳

Number of subjects（%）

	Placebo	KHK4827				
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	Total
Subjects randomized	38	39	39	40	42	160
Subjects who received investigational product	37（97.4）	38（97.4）	39（100.0）	40（100.0）	41（97.6）	158（98.8）
Subjects who completed investigational product	33（86.8）	38（97.4）	39（100.0）	37（92.5）	40（95.2）	154（96.3）
Subjects who discontinued investigational product	4（10.5）	0（0）	0（0）	3（7.5）	1（2.4）	4（2.5）
Subjects who completed study	32（84.2）	37（94.9）	38（97.4）	37（92.5）	40（95.2）	152（95.0）
Subjects who completed week 16 of study evaluation	35（92.1）	38（97.4）	38（97.4）	37（92.5）	40（95.2）	153（95.6）
Subjects who did not roll over to the extension study	2（5.3）	2（5.1）	2（5.1）	2（5.0）	0（0）	6（3.8）
Subjects who rolled over to the extension study	33（86.8）	36（92.3）	36（92.3）	35（87.5）	40（95.2）	147（91.9）
before Week 22	25（65.8）	32（82.1）	29（74.4）	31（77.5）	34（81.0）	126（78.8）
at or after Week 22	8（21.1）	4（10.3）	7（17.9）	4（10.0）	6（14.3）	21（13.1）
Subjects who completed week 22 of study evaluation	4（10.5）	3（7.7）	7（17.9）	4（10.0）	4（9.5）	18（11.3）
Subjects who discontinued study	6（15.8）	2（5.1）	1（2.6）	3（7.5）	2（4.8）	8（5.0）
Subjects who discontinued study before week 16	3（7.9）	1（2.6）	1（2.6）	3（7.5）	2（4.8）	7（4.4）
Ineligibility determined	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
Protocol deviation	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
Adverse event	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
Full consent withdrawn	2（5.3）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
Administrative decision	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
Subjects who discontinued study at or after week 16	3（7.9）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
Protocol deviation	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Full consent withdrawn	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Administrative decision	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）

Completing the study defined as completing16 weeks of study evaluations if enrolling into extension study prior to week 22, or completing 22 weeks of study evaluations
Completing week 16 is defined as completing the study, or completing PASI (the core efficacy measurement) on or after day 99 if not completing the study
Completing week 22 is defined as completing the study and completing PASI measurement on or after day 134
Number of subjects screened: 285

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験に割り付けられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.8.2-2に示した。

KHK4827 群では 160 名中女性 55 名（34.4%）及び男性 105 名（65.6%）、プラセボ群では 38 名中女性 16 名（42.1%）及び男性 22 名（57.9%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 143 名（89.4%）、プラセボ群で 32 名（84.2%）であった。なお、アジア人が KHK4827 群に 6 名（3.8%）、プラセボ群に 1 名（2.6%）認められた。各群の平均年齢（最小値, 最大値、以下同様）は同様であり、KHK4827 群で 42.6 歳（21 歳, 70 歳）、プラセボ群で 41.8 歳（23 歳, 69 歳）であり、KHK4827 群の 5 名（3.1%）及びプラセボ群の 3 名（7.9%）が 65 歳以上であった。各群の平均体重にも顕著な差はなく、KHK4827 群で 90.8 kg（45.0 kg, 147.7 kg）、プラセボ群で 86.9 kg（46.0 kg, 144.8 kg）であった。なお、KHK4827 群では 51 名（31.9%）が体重 100 kg を超えていた。

KHK4827 群で 39 名（24.4%）、プラセボ群で 7 名（18.4%）が関節症性乾癬患者であった。また、KHK4827 群及びプラセボ群における乾癬罹患期間、PASI スコア、BSA の平均値はそれぞれ、19.1 年及び 18.3 年、19.2 及び 18.9、23.8%及び 23.5%と、いずれにも差は認められなかった。なお、sPGA スコアが「3」の被験者が KHK4827 群で 87 名（54.4%）であったのに対し、プラセボ群では 27 名（71.1%）と割合が高かった。

KHK4827 群の 1 名（0.6%）以外の被験者では乾癬の治療歴を有しており、KHK4827 群及びプラセボ群で全身治療、局所治療を受けたことがある被験者はそれぞれ 124 名（77.5%）及び 27 名（71.1%）、153 名（95.6%）及び 34 名（89.5%）であった。いずれの投与群においても、MTX の全身治療、UVB 光線療法、ビタミン D 誘導体の外用剤、ステロイド外用剤による治療を受けた経験のある被験者が多かった。生物学的製剤で治療されたことがある被験者は少なかったが、それぞれ 10%強の被験者がアダリムマブ、エタネセプト、ウステキヌマブでの治療経験を有していた。

なお、各 KHK4827 群で人口統計学的特性及び他の基準値に差は認められなかった。

表2.7.6.8.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値

Characteristics	Placebo	KHK4827				
(unit)		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	Total
Subjects	N = 38	N = 39	N = 39	N = 40	N = 42	N = 160
Sex - n (%)						
Female	16 (42.1%)	17 (43.6%)	11 (28.2%)	15 (37.5%)	12 (28.6%)	55 (34.4%)
Male	22 (57.9%)	22 (56.4%)	28 (71.8%)	25 (62.5%)	30 (71.4%)	105 (65.6%)
Race- n (%)						
White or Caucasian	32 (84.2)	36 (92.3)	37 (94.9)	34 (85.0)	36 (85.7)	143 (89.4)
Black or African American	3 (7.9)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (1.9)
Hispanic or Latino	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.0)	0 (0.0)	4 (2.5)
Asian	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.0)	3 (7.1)	6 (3.8)
Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (1.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.6)

表2.7.6.8.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

Characteristics	Placebo	KHK4827				
(unit)		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	Total
Age (years)						
Mean	41.8	42.1	44.0	42.1	42.3	42.6
SD	14.4	11.1	11.7	12.2	12.2	11.7
Median	37.5	42.0	45.0	41.0	41.5	42.0
Min, Max	23, 69	25, 70	21, 65	23, 65	23, 66	21, 70
Age Group - n (%)						
< 65	35 (92.1)	38 (97.4)	38 (97.4)	39 (97.5)	40 (95.2)	155 (96.9)
65 =<	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (4.8)	5 (3.1)
Weight (kg)						
Mean	86.89	88.82	92.40	90.36	91.54	90.79
SD	20.58	21.99	23.67	20.36	22.89	22.09
Median	86.69	88.18	93.18	87.45	88.15	89.15
Min, Max	46.0, 144.8	48.8, 147.7	45.0, 144.1	54.8, 144.0	47.0, 143.6	45.0, 147.7
Weight Group - n (%)						
=< 100	31 (81.6)	26 (66.7)	25 (64.1)	27 (67.5)	31 (73.8)	109 (68.1)
100 <	7 (18.4)	13 (33.3)	14 (35.9)	13 (32.5)	11 (26.2)	51 (31.9)
Height (cm)						
Mean	172.1	171.0	172.7	174.2	171.2	172.3
SD	7.3	9.1	11.6	10.2	8.5	9.9
Median	171.7	170.0	172.7	176.3	173.5	173.2
Min, Max	155, 189	155, 187	147, 204	148, 191	148, 188	147, 204
BMI (kg/m^2)						
Mean	29.30	30.27	30.82	29.81	30.95	30.47
SD	6.75	7.13	7.02	6.64	6.33	6.73
Median	28.22	28.83	29.96	28.14	30.30	29.63
Min, Max	17.5, 48.0	20.0, 50.8	17.6, 49.0	20.5, 42.6	21.5, 44.7	17.6, 50.8
Body Mass Index Category - n (%)						
< 25	9 (23.7)	11 (28.2)	6 (15.4)	11 (27.5)	9 (21.4)	37 (23.1)
25 =< and < 30	16 (42.1)	10 (25.6)	14 (35.9)	15 (37.5)	10 (23.8)	49 (30.6)
30 =< and < 35	5 (13.2)	10 (25.6)	10 (25.6)	5 (12.5)	13 (31.0)	38 (23.8)
35 =<	8 (21.1)	8 (20.5)	9 (23.1)	9 (22.5)	10 (23.8)	36 (22.5)
Psoriatic Arthritis - n (%)						
No	31 (81.6)	31 (79.5)	28 (71.8)	28 (70.0)	34 (81.0)	121 (75.6)
Yes	7 (18.4)	8 (20.5)	11 (28.2)	12 (30.0)	8 (19.0)	39 (24.4)
Disease Duration of Psoriasis (years)						
Mean	18.3	20.7	19.2	17.1	19.3	19.1
SD	11.5	11.8	9.7	10.1	12.4	11.0
Median	15.0	20.0	17.0	15.0	17.5	17.5
Min, Max	2, 51	1, 43	2, 37	2, 37	1, 52	1, 52
PASI Score						
Mean	18.9	18.8	19.4	20.6	17.9	19.2
SD	5.9	5.7	8.0	7.8	5.5	6.8
Median	17.2	17.4	17.1	19.1	16.5	17.5
Min, Max	12, 39	12, 37	12, 54	12, 47	12, 38	12, 54

N: Number of subjects who were randomized
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.6.8.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

Characteristics (unit)	Placebo	KHK4827				
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	Total
Psoriasis BSA Involvement (%)						
Mean	23.5	24.1	24.9	25.0	21.3	23.8
SD	12.8	12.8	16.9	15.5	11.0	14.1
Median	20.0	21.0	20.0	21.4	18.0	19.0
Min, Max	10, 60	10, 70	10, 88	10, 77	10, 69	10, 88
sPGA - n (%)						
Unknown	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
0 (clear)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	2 (5.1)	4 (10.3)	2 (5.0)	0 (0.0)	8 (5.0)
3	27 (71.1)	22 (56.4)	19 (48.7)	19 (47.5)	27 (64.3)	87 (54.4)
4	8 (21.1)	14 (35.9)	14 (35.9)	16 (40.0)	14 (33.3)	58 (36.3)
5 (Severe)	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (5.1)	3 (7.5)	1 (2.4)	6 (3.8)
Prior Psoriasis Medication - n (%)						
No	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Yes	38 (100.0)	38 (97.4)	39 (100.0)	40 (100.0)	42 (100.0)	159 (99.4)
Prior Systemic Medication - n (%)						
No	11 (28.9)	8 (20.5)	14 (35.9)	8 (20.0)	6 (14.3)	36 (22.5)
Yes	27 (71.1)	31 (79.5)	25 (64.1)	32 (80.0)	36 (85.7)	124 (77.5)
Non Biologic- n (%)						
Azathioprine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.6)
Cyclosporine	3 (7.9)	3 (7.7)	4 (10.3)	4 (10.0)	6 (14.3)	17 (10.6)
Hydroxyurea	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (1.9)
Methotrexate	9 (23.7)	19 (48.7)	16 (41.0)	16 (40.0)	17 (40.5)	68 (42.5)
Oral retinoids	2 (5.3)	2 (5.1)	6 (15.4)	7 (17.5)	6 (14.3)	21 (13.1)
Steroids (PO or [redacted])	5 (13.2)	4 (10.3)	3 (7.7)	4 (10.0)	5 (11.9)	16 (10.0)
Sulfasalazine	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.6)
Tacrolimus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.6)
Thioguanine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (1.3)
Other	6 (15.8)	3 (7.7)	3 (7.7)	4 (10.0)	5 (11.9)	15 (9.4)
Biologic- n (%)						
Adalimumab	4 (10.5)	3 (7.7)	5 (12.8)	7 (17.5)	8 (19.0)	23 (14.4)
Alefacept	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.5)	2 (4.8)	6 (3.8)
Anti-CD4 or diphtheria IL-2 fusion protein	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Infliximab	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.0)	2 (4.8)	7 (4.4)
Certolizumab pegol	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Etanercept	7 (18.4)	7 (17.9)	3 (7.7)	4 (10.0)	7 (16.7)	21 (13.1)
Efalizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (4.8)	3 (1.9)
Ustekinumab	5 (13.2)	6 (15.4)	2 (5.1)	6 (15.0)	4 (9.5)	18 (11.3)
Other	2 (5.3)	2 (5.1)	4 (10.3)	2 (5.0)	2 (4.8)	10 (6.3)
Prior Phototherapy Use - n (%)						
PUVA	7 (18.4)	9 (23.1)	8 (20.5)	8 (20.0)	10 (23.8)	35 (21.9)
UVB	17 (44.7)	18 (46.2)	12 (30.8)	15 (37.5)	24 (57.1)	69 (43.1)
Laser therapy	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Other	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (2.5)
Prior Topical Use - n (%)						
No	4 (10.5)	2 (5.1)	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (4.8)	7 (4.4)
Yes	34 (89.5)	37 (94.9)	39 (100.0)	37 (92.5)	40 (95.2)	153 (95.6)
Non-Steroids - n (%)						
Vitamin D analogs	19 (50.0)	19 (48.7)	27 (69.2)	19 (47.5)	22 (52.4)	87 (54.4)
Anthralin	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.5)	2 (4.8)	7 (4.4)
Tar compounds	12 (31.6)	12 (30.8)	15 (38.5)	9 (22.5)	21 (50.0)	57 (35.6)
Retinoid	2 (5.3)	2 (5.1)	3 (7.7)	2 (5.0)	2 (4.8)	9 (5.6)
Other	4 (10.5)	1 (2.6)	7 (17.9)	7 (17.5)	3 (7.1)	18 (11.3)
Steroids - n (%)						
Taclonex	17 (44.7)	21 (53.8)	25 (64.1)	20 (50.0)	19 (45.2)	85 (53.1)
Lotrisone	7 (18.4)	3 (7.7)	6 (15.4)	5 (12.5)	10 (23.8)	24 (15.0)
Other	26 (68.4)	23 (59.0)	26 (66.7)	23 (57.5)	29 (69.0)	101 (63.1)

sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

2.7.6.8.3 試験結果

2.7.6.8.3.1 有効性

2.7.6.8.3.1.1 主要評価項目：Week 12 におけるベースラインからの PASI スコア改善率

Week 12 とベースラインの PASI スコアを比較して算出した PASI スコア改善率を表 2.7.6.8.3.1.1-1に示した。

Week 12 における PASI スコア改善率について、プラセボ群では 16.0±27.0%（平均値±標準偏差、以下同様）であった。各 KHK4827 群では、70 mg Q2W で 45.0±41.7%であったが、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W ではそれぞれ 85.9±22.5%、86.3±27.6%、76.0±32.7%と高値であった。また、中央値は 70 mg Q2W では 53.7%であったが、その他の KHK4827 群ではいずれも 90%を超えており、210 mg Q2W では 100%であった。各 KHK4827 群とプラセボ群との比較では、いずれにおいても統計学的有意差（p<0.0001）が認められた。なお、KHK4827 群間の比較では 70 mg Q2W と他の投与群の間にはいずれも統計学的有意差（p<0.0001）が認められたが、他の KHK4827 群の間では有意差は認められなかった。

なお、各 KHK4827 群で Week 16 においても効果が持続していたものの、Week 12 と比較して効果は減弱した。

表2.7.6.8.3.1.1-1 Week 12 における PASI スコア改善率

	Placebo	KHK4827			
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W
Percent PASI Improvement（%）					
n	38	39	39	40	42
Mean	16.0	45.0	85.9	86.3	76.0
SD	27.0	41.7	22.5	27.6	32.7
Median	11.8	53.7	96.3	100.0	92.4
Min, Max	−43.8, 70.4	−65.3, 100.0	12.4, 100.0	0.0, 100.0	−4.3, 100.0
p-value（vs. placebo）	−	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
p-value（vs. 70 mg Q2W）	−	−	<.0001	<.0001	<.0001
p-value（vs. 140 mg Q2W）	−	−	−	0.4781	0.0640
p-value（vs. 210 mg Q2W）	−	−	−	−	0.0573

P-value is for comparison between each KHK4827 dose group and placebo, and is nominal without multiplicity adjustment
P-value is based on a GLM model adjusting for baseline PASI and BMI group (≤ 35, > 35)
Baseline value carried forward (BVCF) is used to impute missing data

2.7.6.8.3.1.2 副次評価項目

1）Week 12 における PASI 75 反応及び PASI 50/90/100 反応

Week 12 とベースラインの PASI スコアを比較して PASI 50、75、90 及び 100 反応（それぞれ投与前の PASI スコアから 50%、75%、90%及び 100%低下）を算出し表 2.7.6.8.3.1.2-1に示した。

Week 12 において、プラセボ群では PASI 75 反応被験者は認められず PASI 75 反応割合は 0%であった。各 KHK4827 群の PASI 75 反応割合は、70 mg Q2W で 33.3%であったが、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W ではそれぞれ 76.9%、82.5%、66.7%と高値であった。各 KHK4827 群とプラセボ群との比較では、いずれも p<0.0001 であった。

各 KHK4827 群の PASI 50 及び 90 反応割合についても、70 mg Q2W と比較して 140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W で高値であった。PASI 100 反応割合は、210 mg Q2W で 62.5%と、他の KHK4827 群（10.3~38.5%）と比較して高かった。

なお、各 KHK4827 群で Week 16 においても効果が持続していたものの、Week 12 と比較して効果は減弱した。

表2.7.6.8.3.1.2-1 Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応

	Placebo	KHK4827			
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W
N	38	39	39	40	42
PASI 50 Response：n（%）	6（15.8）	20（51.3）	35（89.7）	36（90.0）	34（81.0）
p-value（vs. placebo）	−	0.0005	<.0001	<.0001	<.0001
PASI 75 Response：n（%）	0（0）	13（33.3）	30（76.9）	33（82.5）	28（66.7）
p-value（vs. placebo）	−	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
PASI 90 Response：n（%）	0（0）	7（17.9）	28（71.8）	30（75.0）	24（57.1）
p-value（vs. placebo）	−	0.0057	<.0001	<.0001	<.0001
PASI 100 Response：n（%）	0（0）	4（10.3）	15（38.5）	25（62.5）	12（28.6）
p-value（vs. placebo）	−	0.0452	<.0001	<.0001	0.0003

P-value is for comparison between each KHK4827 dose group and placebo, and is nominal without multiplicity adjustment
P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by BMI group (<=35, >35) and adjusting for baseline PASI group (≤ Median (17.45), > Median (17.45))
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data

2）Week 12 における sPGA 0/1 又は sPGA 0

Week 12 における sPGA 0/1 又は sPGA 0 割合を表 2.7.6.8.3.1.2-2に示した。

Week 12 において、プラセボ群の sPGA 0/1 及び sPGA 0 割合は、それぞれ 2.6%及び 0%であった。各 KHK4827 群における sPGA 0/1 割合は、70 mg Q2W で 25.6%であったが、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W ではそれぞれ 84.6%、80.0%、69.0%と高値であった。そのうち、sPGA 0 割合は、210 mg Q2W で 62.5%と、他の KHK4827 群（10.3~41.0%）と比較して高かった。sPGA 0/1 割合における各 KHK4827 群とプラセボ群との比較では、すべて p<0.004 であった。また、sPGA 0 割合でも、各 KHK4827 群とプラセボ群との間では p<0.05 であった。

なお、各 KHK4827 群で Week 16 においても効果が持続していたものの、Week 12 と比較して効果は減弱した。

表2.7.6.8.3.1.2-2 Week 12 における sPGA 0/1 又は sPGA 0

	Placebo	KHK4827			
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W
N	38	39	39	40	42
sPGA 0/1：n（%）	1（2.6）	10（25.6）	33（84.6）	32（80.0）	29（69.0）
p-value（vs. placebo）	−	0.0036	<.0001	<.0001	<.0001
sPGA 0：n（%）	0（0）	4（10.3）	16（41.0）	25（62.5）	12（28.6）
p-value（vs. placebo）	−	0.0435	<.0001	<.0001	0.0003

P-value is for comparison between each KHK4827 dose group and placebo, and is nominal without multiplicity adjustment
P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by BMI group (<=35, >35)
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data

3）Week 12 における BSA 変化量

Week 12 における BSA のベースラインからの変化量（ベースライン値−Week 12）を表2.7.6.8.3.1.2-3に示した。

Week 12 における BSA の変化量について、プラセボ群では 0.9±9.7%であった。各 KHK4827 群では、70 mg Q2W で 9.2±11.2%であったが、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W ではそれぞれ 21.1±16.9%、22.1±15.0%、16.1±11.4%と高値であった。各 KHK4827 群とプラセボ群との比較では、いずれも p<0.05 であった。

なお、各 KHK4827 群で Week 16 においても効果が持続していたものの、Week 12 と比較して効果は減弱した。

表2.7.6.8.3.1.2-3　Week 12 における BSA の変化量

	Placebo	KHK4827			
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W
BSA Involvement（%）					
n	38	39	39	40	42
Mean	0.9	9.2	21.1	22.1	16.1
SD	9.7	11.2	16.9	15.0	11.4
Median	0.0	8.0	16.0	18.3	15.5
p-value（vs. placebo）	−	0.0054	<.0001	<.0001	<.0001

P-value is for comparison between each KHK4827 dose group and placebo, and is nominal without multiplicity adjustment
P-value is based on a GLM model adjusting for BMI group (<=35, >35)
Baseline Value Carried Forward (BVCF) is used to impute missing data

2.7.6.8.3.1.3　部分集団解析

体重 75 kg 以下、75 kg 超 90 kg 以下、90 kg 超 100 kg 以下、100 kg 超の部分集団を設けて、各有効性の評価項目について体重別に解析した。

Week 12 における PASI 75、90 及び 100 反応割合、Week 12 に sPGA スコアが「0 又は 1：解消／ほぼ解消」又は「0：解消」となった被験者の割合をそれぞれ表 2.7.6.8.3.1.3-1 及び表2.7.6.8.3.1.3-2に示した。

各 KHK4827 群における PASI 75、90 及び 100 反応割合では、全体的に体重 100 kg 超の被験者は体重 100 kg 以下の各カテゴリーと比較して割合が低かった。sPGA が「0 又は 1：解消／ほぼ解消」又は「0：解消」となった被験者の割合では、いずれも最も低体重の 75 kg 以下の群で、全 KHK4827 群での最大反応割合を示すか、又は最大反応割合と同程度であった。

表2.7.6.8.3.1.3-1 Week 12 における PASI 75/90/100 反応割合（体重別）

Number of responders／N1（%）

	Placebo	KHK4827			
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W
N	38	39	39	40	42
PASI 75 Responce					
Baseline weight group（≤ 75 kg）	0/11（0.0）	10/13（76.9）	8/8（100.0）	11/11（100.0）	8/9（88.9）
p-value（vs. placebo）		0.0002	<.0001	<.0001	<.0001
Baseline weight group（> 75 - 90 kg）	0/13（0.0）	1/8（12.5）	7/8（87.5）	8/11（72.7）	11/14（78.6）
p-value（vs. placebo）		0.3810	<.0001	0.0002	<.0001
Baseline weight group（> 90 - 100 kg）	0/7（0.0）	1/5（20.0）	9/9（100.0）	5/5（100.0）	6/8（75.0）
p-value（vs. placebo）		0.4167	<.0001	0.0013	0.0070
Baseline weight group（> 100 kg）	0/7（0.0）	1/13（7.7）	6/14（42.9）	9/13（69.2）	3/11（27.3）
p-value（vs. placebo）		1.0000	0.0609	0.0047	0.2451
PASI 90 Responce					
Baseline weight group（≤ 75 kg）	0/11（0.0）	7/13（53.8）	8/8（100.0）	11/11（100.0）	8/9（88.9）
p-value（vs. placebo）		0.0059	<.0001	<.0001	<.0001
Baseline weight group（> 75 - 90 kg）	0/13（0.0）	0/8（0.0）	7/8（87.5）	7/11（63.6）	9/14（64.3）
p-value（vs. placebo）		N/A	<.0001	0.0010	0.0006
Baseline weight group（> 90 - 100 kg）	0/7（0.0）	0/5（0.0）	9/9（100.0）	5/5（100.0）	5/8（62.5）
p-value（vs. placebo）		N/A	<.0001	0.0013	0.0256
Baseline weight group（> 100 kg）	0/7（0.0）	0/13（0.0）	4/14（28.6）	7/13（53.8）	2/11（18.2）
p-value（vs. placebo）		N/A	0.2550	0.0445	0.4967
PASI 100 Responce					
Baseline weight group（≤a75 kg）	0/11（0.0）	4/13（30.8）	7/8（87.5）	9/11（81.8）	4/9（44.4）
p-value（vs. placebo）		0.0983	0.0002	0.0002	0.0260
Baseline weight group（> 75 - 90 kg）	0/13（0.0）	0/8（0.0）	4/8（50.0）	6/11（54.5）	5/14（35.7）
p-value（vs. placebo）		N/A	0.0117	0.0034	0.0407
Baseline weight group（> 90 - 100 kg）	0/7（0.0）	0/5（0.0）	4/9（44.4）	4/5（80.0）	3/8（37.5）
p-value（vs. placebo）		N/A	0.0885	0.0101	0.2000
Baseline weight group（> 100 kg）	0/7（0.0）	0/13（0.0）	0/14（0.0）	6/13（46.2）	0/11（0.0）
p-value（vs. placebo）		N/A	N/A	0.0515	N/A

N1: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation
P-value is for comparison between each KHK4827 dose group and placebo, within each weight group, and is nominal without multiplicity adjustment
P-value is based on Fisher's Exact test
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data

表2.7.6.8.3.1.3-2 Week 12 における sPGA 0/1 又は sPGA 0 割合（体重別）

Number of responders／N1（%）

	Placebo	KHK4827			
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W
N	38	39	39	40	42
sPGA (0 or 1)					
Baseline weight group（≤a75 kg）	1/11（9.1）	8/13（61.5）	8/8（100.0）	11/11（100.0）	8/9（88.9）
p-value（vs. placebo）		0.0131	0.0001	<.0001	0.0009
Baseline weight group（> 75 - 90 kg）	0/13（0.0）	2/8（25.0）	7/8（87.5）	7/11（63.6）	13/14（92.9）
p-value（vs. placebo）		0.1333	<.0001	0.0010	<.0001
Baseline weight group（> 90 - 100 kg）	0/7（0.0）	0/5（0.0）	9/9（100.0）	5/5（100.0）	5/8（62.5）
p-value（vs. placebo）		N/A	<.0001	0.0013	0.0256
Baseline weight group（> 100 kg）	0/7（0.0）	0/13（0.0）	9/14（64.3）	9/13（69.2）	3/11（27.3）
p-value（vs. placebo）		N/A	0.0071	0.0047	0.2451
sPGA (0)					
Baseline weight group（≤a75 kg）	0/11（0.0）	4/13（30.8）	8/8（100.0）	9/11（81.8）	4/9（44.4）
p-value（vs. placebo）		0.0983	<.0001	0.0002	0.0260
Baseline weight group（> 75 - 90 kg）	0/13（0.0）	0/8（0.0）	4/8（50.0）	6/11（54.5）	5/14（35.7）
p-value（vs. placebo）		N/A	0.0117	0.0034	0.0407
Baseline weight group（> 90 - 100 kg）	0/7（0.0）	0/5（0.0）	4/9（44.4）	4/5（80.0）	3/8（37.5）
p-value（vs. placebo）		N/A	0.0885	0.0101	0.2000
Baseline weight group（> 100 kg）	0/7（0.0）	0/13（0.0）	0/14（0.0）	6/13（46.2）	0/11（0.0）
p-value（vs. placebo）		N/A	N/A	0.0515	N/A

N1: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation
P-value is for comparison between each KHK4827 dose group and placebo, within each weight group, and is nominal without multiplicity adjustment
P-value is based on Fisher's Exact test
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data

また、被験者の BMI と有効性の評価項目について解析した結果、体重群別解析と同様の結果が示された。

2.7.6.8.3.1.4 探索的評価項目

1）PROs スコア（乾癬症状調査、SF-36、DLQI）

乾癬症状調査では、かゆみ、発赤、落屑、灼熱感、刺痛感、亀裂、剥離及び疼痛の 8 項目について調査した。調査時に過去 7 日間の症状を考慮したスコア、過去 24 時間の症状を考慮したスコアのいずれについても、各 KHK4827 群では同様の改善が認められた。特に、140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W では、すべての項目についてプラセボ群と比較して有意な改善が Week 2 以降 Week 12 まで持続した。また、すべての項目のスコアの合計についても、140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W では Week 2~12 においてプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

SF-36 に関して、Mental Component Score は 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W の被験者で Week 4~12 まで改善が認められた（$p<0.05$）。Physical Component Score についても同様にいずれの群でも Week 4~12 に改善が認められた（Week 12 における 140 mg Q2W では $p=0.0098$）。Week 4 から Week 12 における SF-36 の Physical Component Summary の変化量は、プラセボ群で 1.1±4.1~1.9±5.0 であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 1.1±8.2~2.0±8.5、2.4±9.3~4.2±6.8、1.7±8.4~4.4±8.0 であった。Week 4 から Week 12 における SF-36 の Mental Component Summary の変化量は、プラセボ群で 0.2±7.5~1.7±12.2 であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 3.0±8.7~3.4±9.5、3.9±8.8~5.8±9.9、2.9±10.4~5.1±11.9 であった。Mental Component Score 及び Physical Component Score の変化量では、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で Week 8 又は Week 12 において一般的な改善が認められた

DLQI に関して、各 KHK4827 群で Week 4~12 において合計スコアが低下し、改善が認められた。ベースラインからスコアが 5 ポイント低下した場合及びスコア「0」となった場合を DLQI response と定義したときに、Week 12 における DLQI response を認めた被験者の割合は、プラセボ群、70 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 59.0%、82.1%、85.0%であった。140 mg Q2W、210 mg Q2W 及び 280 mg Q4W では、Week 4~12 においておおむね 70%以上の被験者に DLQI の反応が認められた。

2）皮膚バイオマーカー

皮膚生検実施に同意した 26 名のうち 24 名から病変部の皮膚細胞を採取し、表皮厚、CD3 陽性 T 細胞数及び KRT16 mRNA 発現量を測定した。表皮厚、CD3 陽性 T 細胞数及び KRT16 mRNA 発現量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.8.3.1.4-1に示した。

プラセボ群では、いずれのバイオマーカーについてもほとんど変化は認められなかったものの、KHK4827 群では用量依存的な低下が認められた。KHK4827 群のうち、140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W では、Week 12 にバイオマーカー3 項目のすべての値が有意に低下した（$p<0.05$）。

病変部の表皮厚について、Week 2 及び 12 のいずれにおいても各 KHK4827 群で低下が認められ、140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W ではいずれの測定日においてもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

CD3 陽性 T 細胞数についても、Week 2 及び 12 のいずれにおいても各 KHK4827 群で低下が認められ、70 mg Q2W 及び 140 mg Q2W ではいずれの測定日においてもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

KRT16 mRNA 発現量についても、Week 2 及び 12 のいずれにおいても各 KHK4827 群で低下が認められ、140 mg Q2W、210 mg Q2W 及び 280 mg Q4W ではいずれの測定日においてもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

表2.7.6.8.3.1.4-1 Week 2 及び Week 12 における皮膚バイオマーカーの変化量

	Placebo	KHK4827				
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	小計
Epidermal Thickness Change（μm）						
	N=5	N=4	N=6	N=4	N=5	N=19
Week 2						
n	4	4	5	4	4	17
Mean	7.20	−112.68	−200.18	−154.73	−52.43	−134.13
SD	51.46	138.80	92.12	23.11	28.73	96.14
Median	7.50	−133.65	−143.30	−150.60	−51.50	−137.10
Min	−49.00	−252.40	−325.50	−183.90	−87.00	−325.50
Max	62.80	69.00	−123.30	−133.80	−19.70	69.00
p-value[a]（vs. placebo）		0.0257[b]	0.0007[c]	0.0059[d]	0.1553	
Week 12						
n	4	4	5	3	3	15
Mean	23.92	−92.55	−167.88	−222.90	−161.73	−157.57
SD	126.89	245.62	91.51	24.57	76.85	135.70
Median	−19.60	−141.75	−144.90	−230.60	−162.50	−192.40
Min	−70.40	−331.60	−277.00	−242.70	−238.20	−331.60
Max	205.30	244.90	−45.40	−195.40	−84.50	244.90
p-value[a]（vs. placebo）		0.1233	0.0266[b]	0.0158[b]	0.0410[b]	
CD3 Cell Counts Change						
	N=5	N=4	N=6	N=4	N=5	N=19
Week 2						
n	4	4	5	4	4	17
Mean	41.25	−219.50	−271.60	−60.75	−70.25	−162.35
SD	85.13	237.75	233.15	183.08	140.32	208.36
Median	57.00	−214.50	−155.00	−26.50	−34.50	−137.00
Min	−69.00	−448.00	−661.00	−284.00	−267.00	−661.00
Max	120.00	−1.00	−82.00	94.00	55.00	94.00
p-value[a]（vs. placebo）		0.0340[b]	0.0125[b]	0.2276	0.2076	
Week 12						
n	4	4	5	3	3	15
Mean	48.00	−304.25	−200.60	−194.67	−182.67	−223.47
SD	190.57	229.39	136.14	88.30	84.29	145.90
Median	78.00	−341.50	−203.00	−181.00	−152.00	−203.00
Min	−206.00	−522.00	−380.00	−289.00	−278.00	−522.00
Max	242.00	−12.00	1.00	−114.00	−118.00	1.00
p-value[a]（vs. placebo）		0.0035[d]	0.0177[b]	0.0467[b]	0.0513	

a: Test for the mean of endpoint for each KHK4827 treated group is less than placebo group at each time point.
b: p-value < 0.05, c: p-value < 0.001, d: p-value < 0.01
N = number of subjects who received the actual treatment and have biomarker assessments.
n = number of subjects who received the actual treatment and have assessments at each particular visit.

表2.7.6.8.3.1.4-1 Week 2 及び Week 12 における皮膚バイオマーカーの変化量（続き）

	Placebo	KHK4827				
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	小計
KRT16 mRNA Change						
	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4	N=16
Week 2						
n	4	4	4	4	3	15
Mean	−0.53	−1.44	−3.33	−3.46	−2.37	−2.67
SD	0.61	1.44	1.08	0.56	2.59	1.57
Median	−0.30	−1.27	−3.08	−3.39	−3.33	−3.03
Min	−1.42	−3.13	−4.73	−4.11	−4.34	−4.73
Max	−0.10	−0.10	−2.42	−2.96	0.56	0.56
p-value[a]（vs. placebo）		0.1768	0.0053[d]	0.0040[d]	0.0471[b]	
Week 12						
n	3	4	3	3	3	13
Mean	−0.95	−1.61	−2.63	−3.83	−3.57	−2.81
SD	1.32	1.39	1.32	0.54	0.67	1.34
Median	−0.26	−1.91	−2.23	−3.72	−3.96	−2.92
Min	−2.47	−2.92	−4.10	−4.42	−3.97	−4.42
Max	−0.11	0.32	−1.55	−3.37	−2.80	0.32
p-value[a]（vs. placebo）		0.2209	0.0407[b]	0.0036[d]	0.0061[d]	

a: Test for the mean of endpoint for each KHK4827 treated group is less than placebo group at each time point.
b: p-value < 0.05, c: p-value < 0.001, d: p-value < 0.01
N = number of subjects who received the actual treatment and have biomarker assessments.
n = number of subjects who received the actual treatment and have assessments at each particular visit.

2.7.6.8.3.2 薬物動態

1）血清中 KHK4827 濃度推移及び Week 8~10 における薬物動態パラメータ

KHK4827 群のすべての被験者を対象に Week 1、2、4、8 のトラフ濃度、投与終了後の Week 12、16、22 の血清中 KHK4827 濃度を測定し、更に、一部の被験者を対象に Week 8 の投与終了後の血清中 KHK4827 濃度推移を検討し、図 2.7.6.8.3.2-1に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.7.6.8.3.2-1に示した。

血清中 KHK4827 濃度は非線形の薬物動態を示した。

KHK4827 70 mg Q2W と 210 mg Q2W の比較では、投与量が 3 倍にもかかわらず C_{max} は約 18 倍に増加し、$AUC_{0-\tau}$ は約 25 倍に増加した。また、140 mg Q2W と 210 mg Q2W の比較では、投与量が 1.5 倍にもかかわらず C_{max} は約 2.4 倍に増加し、$AUC_{0-\tau}$ は約 2.7 倍に増加した。これらの結果から、KHK4827 を 70~210 mg の用量範囲で反復 SC 投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ から評価した血清中 KHK4827 の曝露は、用量比以上に増加することが示された。

図2.7.6.8.3.2-1　KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移

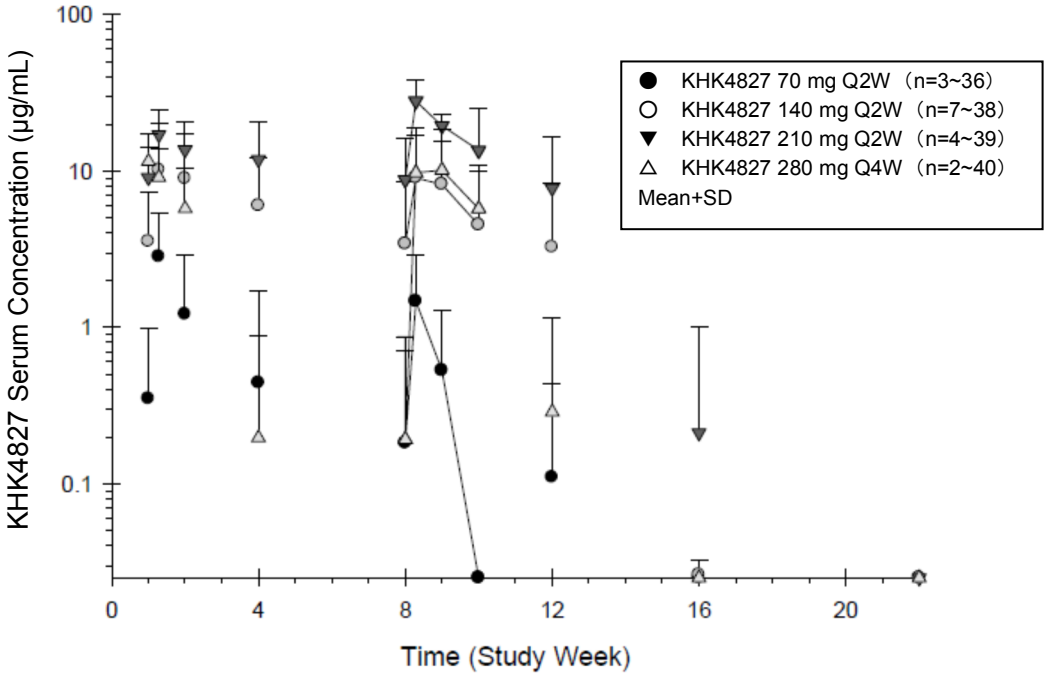


表2.7.6.8.3.2-1　KHK4827 を反復 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

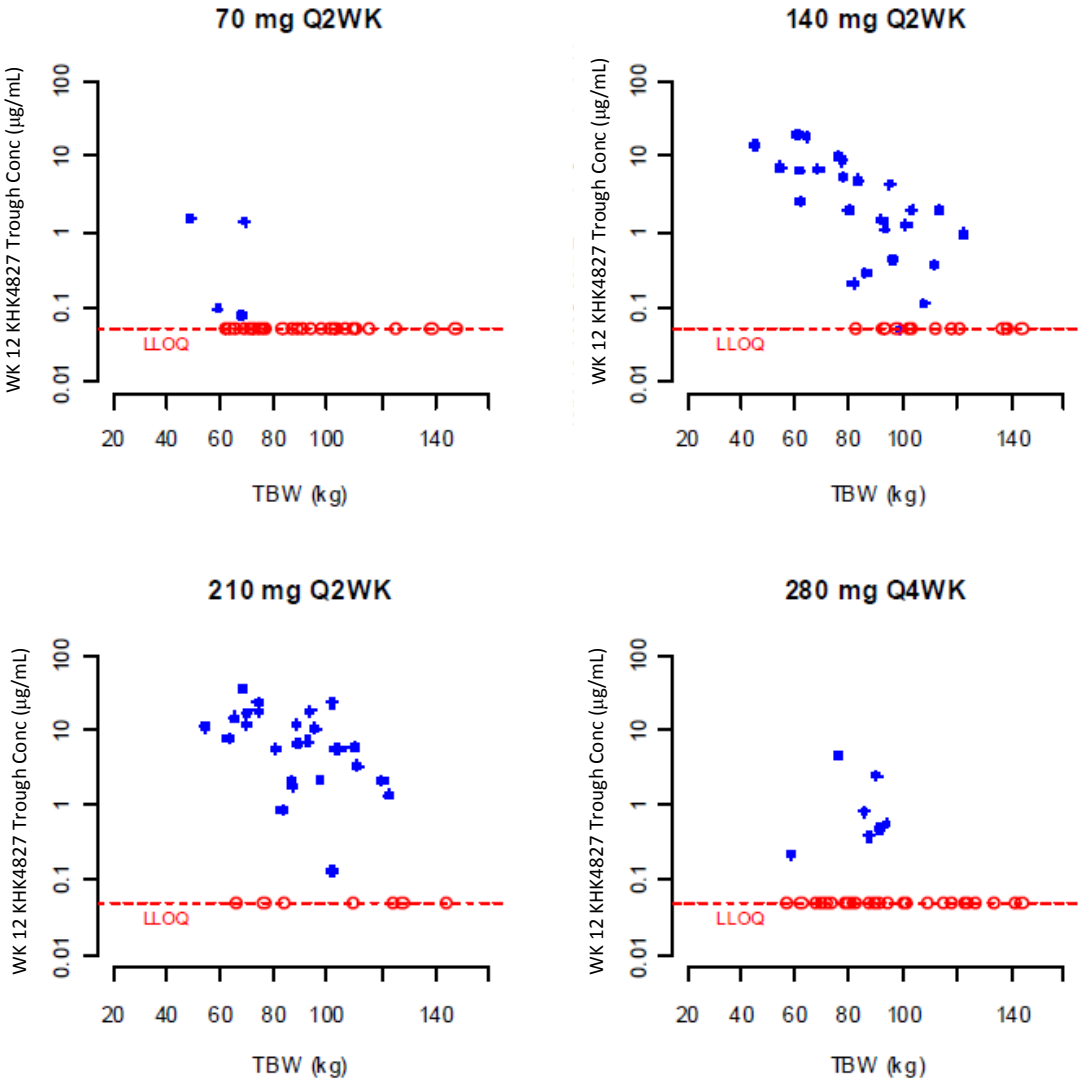
	KHK4827			
	70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W
t_{max}（d）				
n	9	11	9	7
Median	1.95	2.81	1.99	2.89
Min, Max	0.00, 6.88	1.94, 11.80	0.00, 7.90	1.94, 6.80
C_{max}（μg/mL）				
n	9	11	9	7
Mean	1.33	9.55	23.3	11.4
SD	1.41	7.47	13.6	9.02
$AUC_{0-\tau}$（μg·d/mL）				
n	9	11	9	7
Mean	9.45	87.7	237	119
SD	11.1	86.0	186	102

2）体重と Week 12 における血清中 KHK4827 トラフ濃度の関係

12 週目の KHK4827 のトラフ濃度と総体重との関係について検討した。横軸に総体重、縦軸に Week 12 における血清中 KHK4827 濃度をプロットした散布図を図 2.7.6.8.3.2-2に示した。

140 及び 210 mg Q2W の両群において、体重の重い被験者では 12 週目の KHK4827 のトラフ濃度は低い傾向にあった。70 mg Q2W 及び 280 mg Q4W の投与群では、12 週目の KHK4827 のトラフ濃度が定量下限未満である被験者が多いものの同様の傾向が認められた。

図2.7.6.8.3.2-2　体重と Week 12 における血清中 KHK4827 濃度の散布図



Dashed line=lower limit of quantification of 0.05 µg/mL. KHK4827 concentrations below the LLOQ are plotted as 0.05 µg/mL.
Q2WK=day 1+weeks 1 and 2+every other week for 7 total doses; Q4WK=day 1+every 4 weeks for 3 total doses; TBW=total body weight.

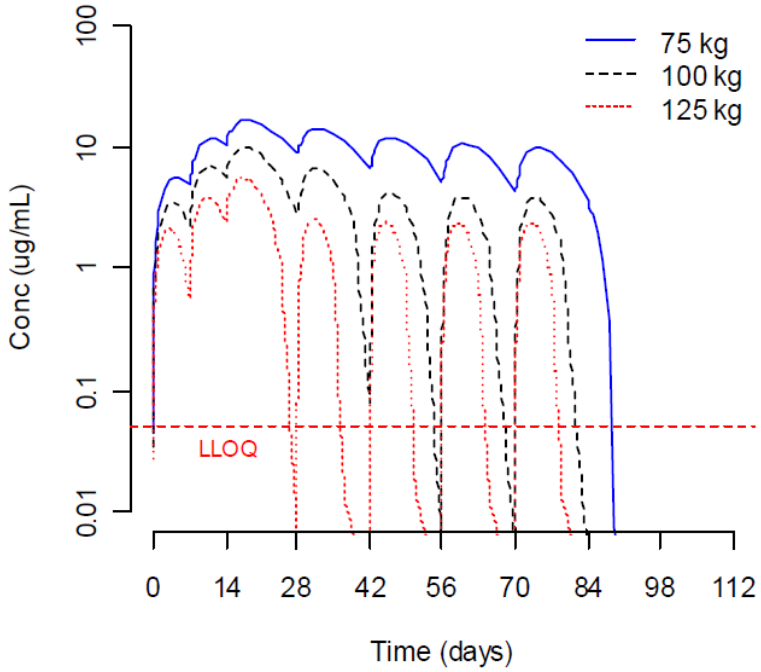
3）母集団薬物動態解析

KHK4827 の薬物動態は、線形及び非線形の並行する消失を伴う 2-コンパートメントモデルを用いてモデル化した。解析には、単回投与試験（健康被験者 34 名及び乾癬患者 20 名；20060279 試験）及び反復投与試験（乾癬患者 154 名；20090062 試験）のデータを使用した。定量下限値（50 ng/mL）を超える血清中 KHK4827 濃度が 1 時点も得られていない被験者は、本解析から除外した。

母集団モデリング法を用いて、体重等の共変量が KHK4827 の薬物動態に及ぼす影響を探索した。フルモデル法を用いて、最終モデルの潜在的な共変量の影響を評価した。共変量として総体重、除脂肪体重、BMI 及び体表面積が高度に相関したため、「体格」が薬物動態パラメータに及ぼす影響として総体重のみをフル共変量モデルに含めた。他の共変量として年齢、疾病状態（健康成人又は乾癬患者）も含めた。最終モデルの CL、V、V_{max} は、それぞれ 0.223 L/d（SE: 0.62%）、4.62 L（SE: 0.90%）、5.40 µg/d（SE: 1.0%）と推定された。共変量の影響を考慮した

後もこれらのパラメータには被験者間変動が実質的に存在し、CL、V 及び V_{max} の CV はそれぞれ 69.2%、69.6%及び 25.9%と推定された。総体重は CL、V 及び V_{max} に対する有意な共変量であった。最終モデルに基づいてシミュレーションを実施し、140 mg Q2W 群の体重 75、100、125 kg の標準的な被験者について、総体重別の血清中 KHK4827 濃度推移を探索した（図 2.7.6.8.3.1.4-3）。KHK4827 に対する推定曝露量は総体重が重いほど低く、これは 12 週目のトラフ濃度で認められた傾向と同じであった。

図2.7.6.8.3.1.4-3　140 mg Q2W 群における患者体重別（75、100、125 kg）での KHK4827 濃度対時間プロファイル予測（フル共変量モデル）



Dashed horizontal line = lower limit of quantification of 0.05 µg/mL.
Prediction of the KHK4827 serum concentration-time profile for the typical patient weighing 75 (blue, solid), 100 (black, dashed) or 125 (red, dotted) kg after administration of 140 mg Q2W.

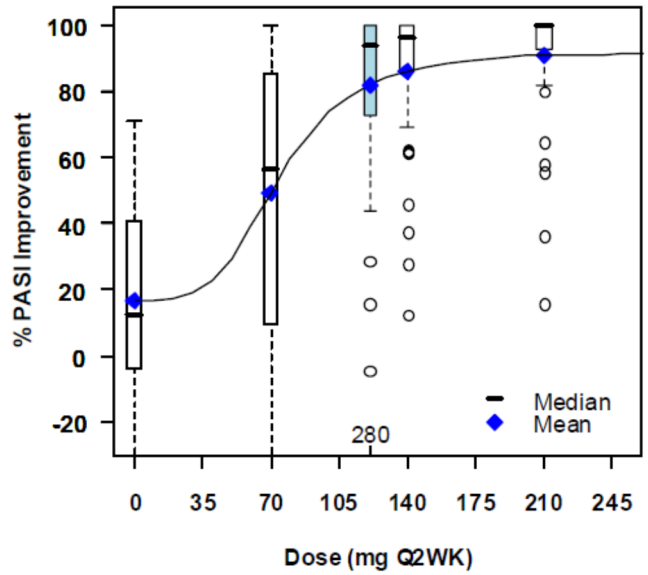
4）PK-PD 解析

EMAX 用量反応モデルを用いて、Week 12 におけるベースラインからの PASI スコア改善率と KHK4827 の投与量との関係を解析し、図 2.7.6.8.3.2-4に示した。

当該解析における理論上の最大改善率（E_{max}）の平均値は 91.9%であり、最大改善率の 50%の効果（ED_{50}）を示す推定投与量は 75.0 mg Q2W であった。140 mg Q2W ではほぼ E_{max} に到達していた。また、当該モデルに 280 mg Q4W の効果を当てはめた結果、当該用量の改善率は 120 mg Q2W の効果に相当し、90%信頼区間には 140 mg Q2W が含まれていた。

当該解析で得られた ED_{50} に及ぼす体重の影響を検討したところ、体重 75、90 及び 100 kg の被験者における推定 ED_{50} は、それぞれ 62.5 mg Q2W、85.7 mg Q2W 及び 103 mg Q2W であった。

図2.7.6.8.3.2-4 Week 12 におけるベースラインからの PASI スコア改善率に対する KHK4827 の用量相関性の検討（EMAX 用量反応モデル解析）

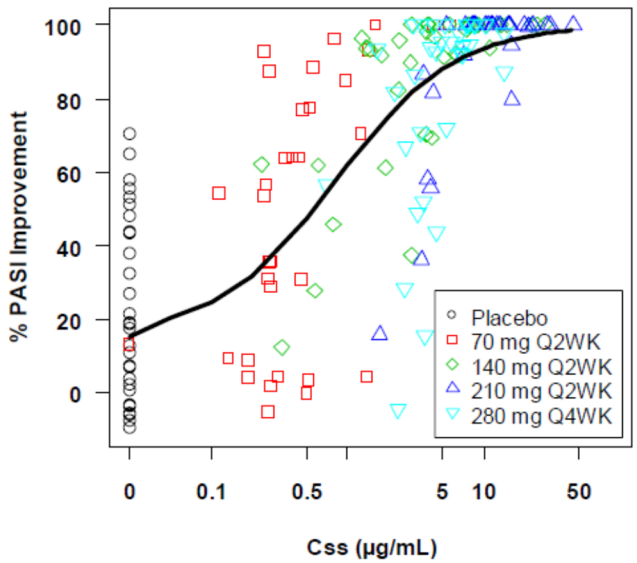


The observed percent improvement is represented as box-and-whisker plots where the box represents the 25th to 75th percentile. Responses below -25% are not shown in the plot (placebo and 70 mg Q2WK data only), though these data were not excluded from the model. The curve represents model-predicted doseresponse for a typical subject.

EMAX 曝露反応モデルを用いて、Week 12 におけるベースラインからの PASI スコア改善率と Week 8~12 の定常状態の平均血清中 KHK4827 濃度（C_{ss}）の推定値との関係を解析し、図 2.7.6.8.3.2-5に示した。

当該解析における理論上の E_{max} は 100%であり、ED_{50} を示す C_{ss} は 0.83 µg/mL（SE: 23%）であった。なお、C_{ss} が 5 µg/mL 未満のときには PASI スコア改善率にばらつきが認められたが、5 µg/mL 以上ではばらつきが小さくなった。

図2.7.6.8.3.2-5 Week 12 におけるベースラインからの PASI スコア改善率に対する推定定常血清中 KHK4827 濃度の検討（EMAX 曝露反応モデル解析）



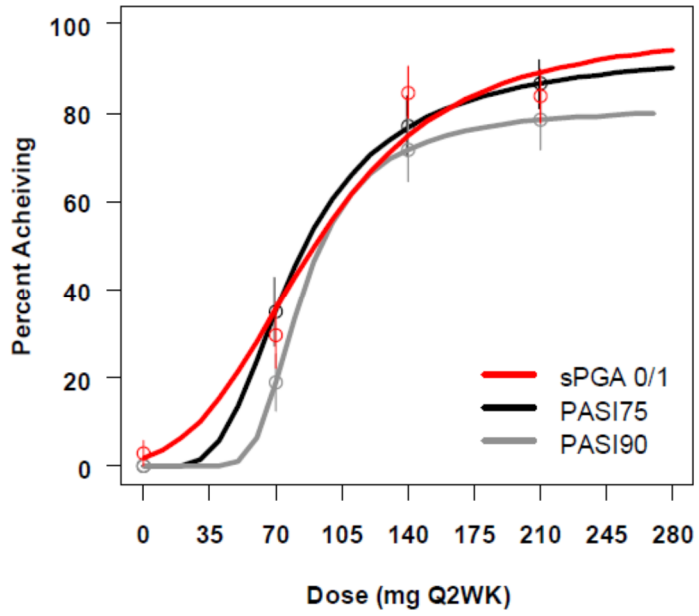
C_{SS} exposures were estimated for each subject using the final population pharmacokinetic model via empirical Bayes estimation (the POSTHOC option in NONMEM). Bottom plot has log-scale x-axis.

EMAX 用量反応モデルを用いて、Week 12 における sPGA 0/1 割合及び PASI 75/90 反応割合と KHK4827 の投与量との関係を解析し、図 2.7.6.8.3.2-6に示した。

当該解析で、sPGA 0/1 割合の理論上の E_{max} は 99.8%（SE: 1%）であり、被験者の 50%が sPGA 0/1 となる投与量は 90.4 mg Q2W であった。また、PASI 75/90 反応割合の E_{max} はそれぞれ 96.7%（SE: 2%）及び 81.6%（SE: 18%）、PASI 75/90 の反応割合が 50%となる投与量はそれぞれ 85.3 mg Q2W（SE: 9%）及び 93.6 mg Q2W（SE: 19%）であった。なお、140 mg Q2W では sPGA 0/1 割合及び PASI 75/90 反応割合はほぼ E_{max} に到達していた。

体重群別に PASI 75 反応割合が 50%となる投与量を検討したところ、体重 100 kg 以下及び 100 kg 超で、それぞれ 70.3 mg Q2W（SE: 9%）及び 149 mg Q2W（SE: 11%）であった。

図2.7.6.8.3.2-6　Week 12 における sPGA 0/1 割合及び PASI 75/90 反応割合に対する KHK4827 の用量相関性の検討（EMAX 用量反応モデル解析）



Modeled (lines) and observed (points) percent achieving sPGA 0/1, PASI 75 and PASI 90; Error bars depict the data standard deviation computed assuming the data were binomially distributed.

2.7.6.8.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

（1）有害事象及び副作用発現状況の要約

本治験で発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.8.3.3-1に示した。

本治験では、KHK4827 群及びプラセボ群でそれぞれ 158 名中 116 名（73.4%）及び 37 名中 23 名（62.2%）に有害事象が発現し、それぞれ 47 名（29.7%）及び 7 名（18.9%）に副作用が発現した。なお、KHK4827 群では 210 mg Q2W における有害事象及び副作用の発現割合が他の投与量より高かった。

死亡に至った有害事象は発現しなかったものの、その他の重篤な有害事象が KHK4827 70 mg Q2W、210 mg Q2W 及びプラセボ群で各 1 名に発現し、210 mg Q2W の 1 名（2.5%）では副作用とされた。

治験の中止に至った有害事象が KHK4827 280 mg Q4W の 1 名（2.4%）に、治験薬投与中止に至った有害事象が 210 mg Q2W の 2 名（5.0%）、280 mg Q4W の 1 名（2.4%）及びプラセボ群の 1 名（2.7%）に発現し、いずれも副作用とされた。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象が KHK4827 70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W 及びプラセボ群でそれぞれ 1 名（2.6%）、1 名（2.6%）、3 名（7.5%）、2 名（4.9%）及び 2 名（5.4%）に発現し、210 mg Q2W の 2 名（5.0%）では副作用とされた。

表2.7.6.8.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況の要約

発現被験者数（発現割合）

	Placebo	KHK4827				
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	Total
N	37	38	39	40	41	158
Adverse Events	23（62.2）	26（68.4）	27（69.2）	33（82.5）	30（73.2）	116（73.4）
Serious	1（2.7）	1（2.6）	0（0）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
Death	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Leading to study discontinuation	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
Leading to investigational product discontinuation	1（2.7）	0（0）	0（0）	2（5.0）	1（2.4）	3（1.9）
CTCAE Grade 3≤	2（5.4）	1（2.6）	1（2.6）	3（7.5）	2（4.9）	7（4.4）
Treatment Related Adverse Events	7（18.9）	10（26.3）	12（30.8）	15（37.5）	10（24.4）	47（29.7）
Serious	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
Death	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Leading to study discontinuation	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
Leading to investigational product discontinuation	1（2.7）	0（0）	0（0）	2（5.0）	1（2.4）	3（1.9）
CTCAE Grade 3≤	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	0（0）	2（1.3）

（2）有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.8.3.3-2及び表 2.7.6.8.3.3-3に示した。

本治験では、KHK4827 70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W 及び KHK4827 群全体でそれぞれ 38 名中 26 名（68.4%）、39 名中 27 名（69.2%）、40 名中 33 名（82.5%）、41 名中 30 名（73.2%）及び 158 名中 116 名（73.4%）に、プラセボ群で 37 名中 23 名（62.2%）に有害事象が発現した。KHK4827 群全体において、事象別には「鼻咽頭炎」及び「上気道感染」が最も多く 13 名（8.2%）に発現した。次いで、「咽頭炎」及び「注射部位紅斑」が各 9 名（5.7%）、「四肢痛」及び「下痢」が各 8 名（5.1%）、「関節痛」が 7 名（4.4%）、「背部痛」、「悪心」、

「疲労」及び「注射部位疼痛」が各 6 名（3.8%）に発現した。これらの多く発現した事象のうち、「注射部位紅斑」及び「四肢痛」は 210 mg Q2W 及び 280 mg Q4W での発現割合がそれぞれ 7.5%及び 9.8%と、他の投与量（0~2.6%）より高かった。

本治験では、KHK4827 70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W 及び KHK4827 群全体でそれぞれ 10 名（26.3%）、12 名（30.8%）、15 名（37.5%）、10 名（24.4%）及び 47 名（29.7%）に、プラセボ群で 7 名（18.9%）に副作用が発現した。KHK4827 群全体において、事象別には「注射部位紅斑」が最も多く 9 名（5.7%）に発現した。次いで、「注射部位疼痛」が 6 名（3.8%）、「疲労」及び「上気道感染」が各 5 名（3.2%）、「悪心」が 4 名（2.5%）、「注射部位硬結」、「注射部位腫脹」、「せつ」及び「頭痛」が各 3 名（1.9%）に発現した。これらの多く発現した事象のうち、「注射部位紅斑」は 210 mg Q2W 及び 280 mg Q4W での発現割合がそれぞれ 7.5%及び 9.8%と、他の投与量（2.6%）より高かった。

本治験では、KHK4827 70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W 及び KHK4827 群全体でそれぞれ 1 名（2.6%）、1 名（2.6%）、3 名（7.5%）、2 名（4.9%）及び 7 名（4.4%）に、プラセボ群で 2 名（5.4%）に Grade 3 の有害事象が発現した。このうち、210 mg Q2W の 2 名（5.0%）では副作用とされた。事象別では、70 mg Q2W で「腎仙痛」が 1 名（2.6%）、140 mg Q2W で「高血圧」が 1 名（2.6%）、210 mg Q2W で「好中球減少症」が 2 名（5.0%）及び「片耳難聴」が 1 名（2.5%）、280 mg Q4W で「迷路炎」及び「交通事故」が各 1 名（2.4%）、プラセボ群で「子宮外妊娠」及び「乾癬」が各 1 名（2.7%）に発現した。このうち、210 mg Q2W で 2 名（5.0%）に発現した「好中球減少症」が副作用とされた。なお、Grade 4 及び 5 の事象は発現しなかった。

表2.7.6.8.3.3-2 有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo N=37 n（%）	KHK4827 70 mg Q2W N=38 n（%）	 140 mg Q2W N=39 n（%）	 210 mg Q2W N=40 n（%）	 280 mg Q4W N=41 n（%）	 Total N=158 n（%）
全体	23（62.2）	26（68.4）	27（69.2）	33（82.5）	30（73.2）	116（73.4）
感染症および寄生虫症	13（35.1）	13（34.2）	16（41.0）	15（37.5）	16（39.0）	60（38.0）
鼻咽頭炎	3（8.1）	6（15.8）	1（2.6）	4（10.0）	2（4.9）	13（8.2）
上気道感染	2（5.4）	3（7.9）	3（7.7）	2（5.0）	5（12.2）	13（8.2）
咽頭炎	1（2.7）	1（2.6）	3（7.7）	3（7.5）	2（4.9）	9（5.7）
胃腸炎	2（5.4）	1（2.6）	0（0）	1（2.5）	2（4.9）	4（2.5）
気管支炎	1（2.7）	1（2.6）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	3（1.9）
せつ	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	1（2.4）	3（1.9）
限局性感染	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	0（0）	2（1.3）
下気道感染	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
口腔ヘルペス	0（0）	2（5.3）	0（0）	0（0）	0（0）	2（1.3）
レンサ球菌性咽頭炎	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	0（0）	2（1.3）
尿路感染	1（2.7）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
ウイルス性上気道感染	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
四肢膿瘍	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
カンジダ症	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
胸壁膿瘍	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
膀胱炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
耳感染	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
丹毒	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
真菌性胃炎	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
ウイルス性胃腸炎	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
帯状疱疹	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
麦粒腫	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
膿痂疹	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
迷路炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
口腔カンジダ症	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
ウイルス性気道感染	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
副鼻腔炎	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
足部白癬	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
歯膿瘍	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
気管炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
細菌性尿路感染	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
ウイルス感染	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
ヘルペス眼感染	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
処置後感染	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
白癬感染	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
歯感染	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
膣感染	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
筋骨格系および結合組織障害	4（10.8）	8（21.1）	7（17.9）	5（12.5）	8（19.5）	28（17.7）
四肢痛	0（0）	1（2.6）	0（0）	3（7.5）	4（9.8）	8（5.1）
関節痛	1（2.7）	1（2.6）	2（5.1）	0（0）	4（9.8）	7（4.4）
背部痛	0（0）	3（7.9）	2（5.1）	0（0）	1（2.4）	6（3.8）
乾癬性関節症	0（0）	1（2.6）	3（7.7）	0（0）	1（2.4）	5（3.2）
筋骨格痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（4.9）	2（1.3）
筋肉痛	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	1（2.4）	2（1.3）
頚部痛	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
強直性脊椎炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
関節炎	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
痛風性関節炎	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
肩径部痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
関節滲出液	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
筋骨格硬直	1（2.7）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
椎間板突出	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
筋骨格系胸痛	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

MedDRA version 13.1

表2.7.6.8.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo N=37 n (%)	KHK4827 70 mg Q2W N=38 n (%)	 140 mg Q2W N=39 n (%)	 210 mg Q2W N=40 n (%)	 280 mg Q4W N=41 n (%)	 Total N=158 n (%)
胃腸障害	4 (10.8)	9 (23.7)	8 (20.5)	6 (15.0)	3 (7.3)	26 (16.5)
下痢	1 (2.7)	3 (7.9)	2 (5.1)	3 (7.5)	0 (0)	8 (5.1)
悪心	1 (2.7)	4 (10.5)	1 (2.6)	1 (2.5)	0 (0)	6 (3.8)
腹痛	1 (2.7)	1 (2.6)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	2 (1.3)
便秘	0 (0)	0 (0)	2 (5.1)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)
消化不良	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	2 (1.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (1.3)
歯痛	0 (0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
結腸ポリープ	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
齲歯	1 (2.7)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
胃炎	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
過敏性腸症候群	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
口唇乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
肛門周囲痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
直腸炎	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
舌障害	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (16.2)	7 (18.4)	7 (17.9)	6 (15.0)	5 (12.2)	25 (15.8)
注射部位紅斑	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)	4 (9.8)	9 (5.7)
疲労	2 (5.4)	2 (5.3)	2 (5.1)	2 (5.0)	0 (0)	6 (3.8)
注射部位疼痛	0 (0)	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.4)	6 (3.8)
注射部位硬結	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	2 (4.9)	3 (1.9)
注射部位腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (1.9)
注射部位そう痒感	1 (2.7)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	1 (2.4)	2 (1.3)
胸部不快感	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
注射部位血腫	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
注射部位蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
注射部位熱感	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
非心臓性胸痛	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
末梢性浮腫	1 (2.7)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
発熱	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
乾燥症	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
悪寒	2 (5.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	3 (8.1)	1 (2.6)	2 (5.1)	11 (27.5)	7 (17.1)	21 (13.3)
乾癬	1 (2.7)	1 (2.6)	0 (0)	1 (2.5)	2 (4.9)	4 (2.5)
紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	1 (2.4)	2 (1.3)
膿疱性乾癬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.0)	0 (0)	2 (1.3)
蕁麻疹	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (1.3)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
日光性角化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
接触性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
皮膚乾燥	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
斑状出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
機械性蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
光線過敏性反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
粃糠疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
全身性そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
紫斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
全身性皮疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)
麻疹様発疹	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
シャンバーグ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	1 (0.6)

MedDRA version 13.1

表2.7.6.8.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo N=37 n（%）	KHK4827 70 mg Q2W N=38 n（%）	 140 mg Q2W N=39 n（%）	 210 mg Q2W N=40 n（%）	 280 mg Q4W N=41 n（%）	 Total N=158 n（%）
皮膚および皮下組織障害（続き）						
脂漏性皮膚炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
皮膚色素脱失	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
傷害、中毒および処置合併症	4（10.8）	6（15.8）	3（7.7）	3（7.5）	3（7.3）	15（9.5）
処置による疼痛	1（2.7）	2（5.3）	1（2.6）	0（0）	0（0）	3（1.9）
節足動物咬傷	0（0）	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	2（1.3）
皮膚裂傷	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
挫傷	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
眼外傷	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
転倒	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
手骨折	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
関節捻挫	1（2.7）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
肉離れ	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
交通事故	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
サンバーン	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
腱損傷	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
上肢骨折	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
四肢損傷	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
軟部組織損傷	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（5.4）	1（2.6）	6（15.4）	2（5.0）	6（14.6）	15（9.5）
咳嗽	0（0）	0（0）	2（5.1）	0（0）	3（7.3）	5（3.2）
口腔咽頭痛	0（0）	0（0）	2（5.1）	1（2.5）	2（4.9）	5（3.2）
アレルギー性鼻炎	1（2.7）	0（0）	2（5.1）	0（0）	0（0）	2（1.3）
呼吸困難	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
湿性咳嗽	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
季節性鼻炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
副鼻腔うっ血	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
鼻出血	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
神経系障害	1（2.7）	4（10.5）	5（12.8）	2（5.0）	2（4.9）	13（8.2）
頭痛	1（2.7）	2（5.3）	2（5.1）	1（2.5）	0（0）	5（3.2）
片頭痛	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
錯感覚	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
平衡障害	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
概日リズム睡眠障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
浮動性めまい	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
坐骨神経痛	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
眼障害	0（0）	1（2.6）	0（0）	7（17.5）	0（0）	8（5.1）
結膜炎	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	0（0）	2（1.3）
白内障	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
霰粒腫	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
結膜出血	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
眼乾燥	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
眼瞼湿疹	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
虹彩毛様体炎	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
霧視	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
生殖系および乳房障害	0（0）	0（0）	0（0）	4（10.0）	1（2.4）	5（3.2）
月経困難症	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
不規則月経	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
卵巣嚢胞	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
子宮出血	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
腟裂傷	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
血液およびリンパ系障害	0（0）	1（2.6）	0（0）	2（5.0）	1（2.4）	4（2.5）
貧血	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
好中球減少症	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	0（0）	2（1.3）
耳および迷路障害	0（0）	1（2.6）	0（0）	2（5.0）	0（0）	3（1.9）
片耳難聴	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
耳不快感	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
耳痛	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）

MedDRA version 13.1

表2.7.6.8.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo N=37 n（%）	KHK4827 70 mg Q2W N=38 n（%）	 140 mg Q2W N=39 n（%）	 210 mg Q2W N=40 n（%）	 280 mg Q4W N=41 n（%）	 Total N=158 n（%）
代謝および栄養障害	1（2.7）	1（2.6）	0（0）	1（2.5）	1（2.4）	3（1.9）
体液貯留	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
2 型糖尿病	1（2.7）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
ビタミン D 欠乏	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
精神障害	1（2.7）	0（0）	2（5.1）	1（2.5）	0（0）	3（1.9）
不安	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
歯ぎしり	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
錯乱状態	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
うつ病	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
腎および尿路障害	1（2.7）	1（2.6）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	3（1.9）
腎仙痛	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
腎障害	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
腎臓痛	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
腎結石症	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
心臓障害	0（0）	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	2（1.3）
動悸	0（0）	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	2（1.3）
血管障害	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
高血圧	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
静脈不全	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
アクロコルドン	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
妊娠、産褥および周産期の状態	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
子宮外妊娠	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

MedDRA version 13.1

表2.7.6.8.3.3-3 副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo N=37 n（%）	KHK4827 70 mg Q2W N=38 n（%）	 140 mg Q2W N=39 n（%）	 210 mg Q2W N=40 n（%）	 280 mg Q4W N=41 n（%）	 Total N=158 n（%）
全体	7（18.9）	10（26.3）	12（30.8）	15（37.5）	10（24.4）	47（29.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	3（8.1）	5（13.2）	4（10.3）	6（15.0）	4（9.8）	19（12.0）
注射部位紅斑	1（2.7）	1（2.6）	1（2.6）	3（7.5）	4（9.8）	9（5.7）
注射部位疼痛	0（0）	3（7.9）	1（2.6）	1（2.5）	1（2.4）	6（3.8）
疲労	0（0）	1（2.6）	2（5.1）	2（5.0）	0（0）	5（3.2）
注射部位硬結	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	2（4.9）	3（1.9）
注射部位腫脹	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	1（2.4）	3（1.9）
注射部位そう痒感	1（2.7）	0（0）	1（2.6）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
注射部位血腫	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
注射部位蕁麻疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
注射部位熱感	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
悪寒	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
末梢性浮腫	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
感染症および寄生虫症	2（5.4）	5（13.2）	4（10.3）	3（7.5）	2（4.9）	14（8.9）
上気道感染	0（0）	2（5.3）	1（2.6）	1（2.5）	1（2.4）	5（3.2）
せつ	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	1（2.4）	3（1.9）
気管支炎	1（2.7）	1（2.6）	0（0）	1（2.5）	0（0）	2（1.3）
鼻咽頭炎	0（0）	2（5.3）	0（0）	0（0）	0（0）	2（1.3）
四肢膿瘍	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
胃腸炎	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
帯状疱疹	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
口腔カンジダ症	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）

MedDRA version 13.1

表2.7.6.8.3.3-3 副作用発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo N=37 n（%）	KHK4827 70 mg Q2W N=38 n（%）	 140 mg Q2W N=39 n（%）	 210 mg Q2W N=40 n（%）	 280 mg Q4W N=41 n（%）	 Total N=158 n（%）
感染症および寄生虫症（続き）						
口腔ヘルペス	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
咽頭炎	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
副鼻腔炎	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
ウイルス感染	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
皮膚および皮下組織障害	1（2.7）	1（2.6）	1（2.6）	3（7.5）	6（14.6）	11（7.0）
乾癬	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
蕁麻疹	1（2.7）	0（0）	0（0）	1（2.5）	1（2.4）	2（1.3）
ざ瘡	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
皮膚炎	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
斑状出血	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
紅斑	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
機械性蕁麻疹	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
そう痒症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
全身性そう痒症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
膿疱性乾癬	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
全身性皮疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
麻疹様発疹	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
皮膚色素脱失	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
胃腸障害	1（2.7）	5（13.2）	4（10.3）	1（2.5）	0（0）	10（6.3）
悪心	1（2.7）	2（5.3）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	4（2.5）
下痢	0（0）	1（2.6）	1（2.6）	0（0）	0（0）	2（1.3）
齲歯	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
口内乾燥	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
消化不良	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
口唇乾燥	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
筋骨格系および結合組織障害	1（2.7）	2（5.3）	2（5.1）	1（2.5）	2（4.9）	7（4.4）
関節痛	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
四肢痛	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	1（2.4）	2（1.3）
関節炎	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
鼡径部痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
筋骨格硬直	1（2.7）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
乾癬性関節症	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
神経系障害	1（2.7）	2（5.3）	2（5.1）	2（5.0）	0（0）	6（3.8）
頭痛	1（2.7）	1（2.6）	1（2.6）	1（2.5）	0（0）	3（1.9）
浮動性めまい	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
錯感覚	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
坐骨神経痛	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
血液およびリンパ系障害	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	1（2.4）	3（1.9）
好中球減少症	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	0（0）	2（1.3）
貧血	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
生殖系および乳房障害	0（0）	0（0）	0（0）	2（5.0）	1（2.4）	3（1.9）
月経困難症	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
不規則月経	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
子宮出血	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
精神障害	1（2.7）	0（0）	2（5.1）	0（0）	0（0）	2（1.3）
不安	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
錯乱状態	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）
うつ病	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
咳嗽	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
眼障害	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
虹彩毛様体炎	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
代謝および栄養障害	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
体液貯留	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）

MedDRA version 13.1

2）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

3）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として KHK4827 70 mg Q2W で「腎仙痛」が 1 名（2.6%）、210 mg Q2W で「好中球減少症」が 1 名（2.5%）及びプラセボ群で「子宮外妊娠」が 1 名（2.7%）に発現した。このうち、210 mg Q2W で発現した「好中球減少症」は副作用とされた（表 2.7.6.8.3.3-4）。

表2.7.6.8.3.3-4　その他の重篤な有害事象及び副作用

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo N=37 n（%）	KHK4827 70 mg Q2W N=38 n（%）	 140 mg Q2W N=39 n（%）	 210 mg Q2W N=40 n（%）	 280 mg Q4W N=41 n（%）	 Total N=158 n（%）
その他の重篤な有害事象（全体）	1（2.7）	1（2.6）	0（0.0）	1（2.5）	0（0.0）	2（1.3）
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
腎および尿路障害						
腎仙痛	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
妊娠、産褥および周産期の状態						
子宮外妊娠	1（2.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
その他の重篤な副作用（全体）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	0（0）	1（0.6）

MedDRA version 13.1

（1）被験者番号：96216003001

有害事象名	：	好中球減少症
投与群	：	210 mg Q2W 群
性別	：	女性
年齢	：	41 歳（同意取得時）
人種	：	アジア人
病歴	：	重症の乾癬、子宮筋腫、鉄欠乏性貧血、右手 5 本の手指のひりひり感
併用薬	：	Depo Provera
経過	：	2009/12/21　治験薬投与開始（好中球数（ANC）3550/μL）
		2010/01/05　有害事象発現（ANC 650/μL）、治験薬中止
		2010/01/07　ANC 590/μL
		2010/01/14　ANC 680/μL
		2010/02/02　ANC 1980/μL、転帰確認（回復）
重症度	：	重度（Grade 3）
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	感染予防
因果関係	：	関連あり

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（PT）	発現日 Study Day		転帰日	重症度 [a]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
上気道感染	77	2010/03/07	2010/03/19	1	関連あり	なし	他剤投与	非重篤

MedDRA version 13.1
a: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

（2）被験者番号：96225003006

有害事象名	:	腎仙痛
投与群	:	70 mg Q2W 群
性別	:	男性
年齢	:	55 歳（同意取得時）
人種	:	白人
病歴	:	食道裂孔ヘルニア、両側尿管結石
併用薬	:	なし
経過	:	2010/03/18 治験薬投与開始 2010/07/16 「腎仙痛」発現。左側腎盂に多数の結石あり。 2010/07/28 入院 2010/07/29 腎瘻造設に伴う逆行性尿路造影を施行、左側尿管にダブル J カテーテル挿入。処置薬として Ixprim、Spasfon、Furadantine を使用した。同日、転帰確認（回復）。
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	重度
治験薬の処置	:	変更せず
対策としてとられた処置	:	他剤処方（Ixprim、Spasfon、Furadantine）、外科的処置
因果関係	:	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（3）被験者番号：96225001004

有害事象名	:	子宮外妊娠
投与群	:	プラセボ群
性別	:	女性
年齢	:	25 歳（同意取得時）
人種	:	白人
病歴	:	子宮外妊娠
併用薬	:	levonorgestrel / ethinylestradiol
経過	:	2010/03/23 治験薬投与開始 2010/06/03 治験薬投与終了 2010/06/17 「子宮外妊娠」発現 2010/07/03 子宮外妊娠による痛み（左腸骨窩部）で救急に受け入れられ、同日に左管を除去。被験者は入院中であったものの、「子宮外妊娠」は同日に転帰「回復」と報告された。
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	重度
治験薬の処置	:	該当せず
対策としてとられた処置	:	他剤処方（Dafalgan）、外科的処置
因果関係	:	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

4）治験及び治験薬投与中止に至った有害事象

治験及び治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.8.3.3-5に示した。

本治験では、治験の中止に至った有害事象として KHK4827 280 mg Q4W で「蕁麻疹」が 1 名（2.4%）に発現し、治験薬投与も中止された。その他、治験薬投与中止に至った有害事象として 210 mg Q2W で「好中球減少症」が 2 名（5.0%）及びプラセボ群で「副鼻腔炎」が 1 名（2.7%）に発現した。これらの事象はいずれも副作用とされた。

表2.7.6.8.3.3-5　治験及び治験薬投与中止に至った有害事象一覧

被験者番号 投与群	性別/年齢/人種 [a]	有害事象名（PT）	発現日（Study Day）	転帰日	重症度 [b]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
96266004008 Placebo	女/33/C	副鼻腔炎	2010/06/01 63	2010/06/10	2	関連あり	中止	他剤投与	非重篤
		その他の有害事象：アレルギー性鼻炎							
96216003001 210 mg Q2W	女/41/A	好中球減少症	2010/01/05 16	2010/02/02	3	関連あり	中止	その他	重篤
		その他の有害事象：上気道感染							
96266009004 210 mg Q2W	男/28/B	好中球減少症	2010/05/24 53	2010/05/27	3	関連あり	中止	なし	非重篤
		その他の有害事象：好中球減少症							
96216004006 280 mg Q4W	女/29/C	蕁麻疹	2010/02/09 26	Ongoing	1	関連あり	中止	治験中止	非重篤
		その他の有害事象：関節痛、鼡径部痛、貧血							

MedDRA version 13.1
a: A=Asian, B= Black or African American, C= White or Caucasian, O=Others
b: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

5）臨床的に注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき有害事象として、KHK4827 210 mg Q2W で CTCAE Grade 3 の「好中球減少症」が 2 名（5.0%）に発現し、副作用とされた。いずれの事象とも治験薬投与が中止され、そのうち 1 名では重篤な有害事象とされた。

感染症関連の有害事象が KHK4827 群で 158 名中 60 名（38.0%）、プラセボ群で 37 名中 13 名（35.1%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く KHK4827 群の 13 名（8.2%）、プラセボ群の 3 名（8.1%）に発現した。次いで、「上気道感染」が KHK4827 群の 13 名（8.2%）、プラセボ群の 2 名（5.4%）に、「咽頭炎」が KHK4827 群の 9 名（5.7%）、プラセボ群の 1 名（2.7%）に発現した。このうち、KHK4827 群の 5 名（3.2%）に発現した「上気道感染」は副作用とされた。また、280 mg Q4W で CTCAE Grade 3 の「迷路炎」が 1 名（2.4%）に発現したものの、治験薬との因果関係は否定された。

また、注射部位関連の有害事象が KHK4827 群の 14 名（8.9%）及びプラセボ群の 2 名（5.4%）に発現し、いずれも副作用とされた（表 2.7.6.8.3.3-6）。KHK4827 群において、事象別には「注射部位紅斑」が最も多く 9 名（5.7%）に発現した。次いで、「注射部位疼痛」が 6 名（3.8%）、「注射部位硬結」及び「注射部位腫脹」が各 3 名（1.9%）、「注射部位そう痒感」が 2 名（1.3%）に発現した。いずれの事象も CTCAE Grade 1 であった。

表2.7.6.8.3.3-6 注射部位関連の有害事象及び副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

	Placebo	KHK4827				
		70 mg Q2W	140 mg Q2W	210 mg Q2W	280 mg Q4W	Total
N	37	38	39	40	41	158
注射部位関連の有害事象及び副作用	2（5.4）	4（10.5）	2（5.1）	4（10.0）	4（9.8）	14（8.9）
注射部位紅斑	1（2.7）	1（2.6）	1（2.6）	3（7.5）	4（9.8）	9（5.7）
注射部位疼痛	0（0）	3（7.9）	1（2.6）	1（2.5）	1（2.4）	6（3.8）
注射部位硬結	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.5）	2（4.9）	3（1.9）
注射部位腫脹	0（0）	0（0）	1（2.6）	1（2.5）	1（2.4）	3（1.9）
注射部位そう痒感	1（2.7）	0（0）	1（2.6）	0（0）	1（2.4）	2（1.3）
注射部位血腫	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.6）
注射部位蕁麻疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.4）	1（0.6）
注射部位熱感	0（0）	0（0）	1（2.6）	0（0）	0（0）	1（0.6）

6）臨床検査及びバイタルサイン

（1）臨床検査

血液学的検査において、KHK4827 210 mg Q2W の 2 名に Grade 3 の「好中球数減少」が認められた。

血液生化学検査において、70 mg Q2W の 1 名に Grade 3 の血清リンの低下、210 mg Q2W、280 mg Q4W 及びプラセボ群の各 1 名に Grade 3 の AST の上昇が認められた。

また、70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W 及び KHK4827 群全体のそれぞれ 4 名、5 名、3 名、3 名及び 15 名で、治験薬投与後に尿酸値が正常範囲を超えて上昇した。このうち 3 名では有害事象としてそれぞれ「乾癬性関節症」、「痛風性関節炎」及び「関節痛」が発現しており、これらの有害事象に関連して尿酸値が上昇したと考えられた。

（2）バイタルサイン及び 12 誘導心電図

すべてのコホートにおいて、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

（3）抗 KHK4827 抗体検査

本治験では、ベースライン、Week 4 及び 16 に抗体検査を実施した。なお、継続長期試験に移行しなかった被験者では Week 22 にも検査した。

ベースライン及び Week 4 では、抗 KHK4827 結合抗体陽性被験者は認められなかったが、Week 16 では、70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W、280 mg Q4W 及び KHK4827 群全体の順に、それぞれ 37 名中 3 名、38 名中 2 名、36 名中 2 名、38 名中 4 名及び 149 名中 11 名で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。また、継続長期試験に移行しなかった被験者を対象とした Week 22 の検査では、140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W のそれぞれ 7 名中 1 名及び 4 名中 1 名で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。これら抗 KHK4827 結合抗体陽性被験者で、抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。

2.7.6.8.4 結論

本治験では中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とし、KHK4827 の安全性、忍容性及び有効性を検討する多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較反復 SC 投与試験とした。

本治験の主要評価項目である Week 12 における PASI スコアの改善率は、プラセボ群の 16.0%（平均値、以下同様）と比較して、KHK4827 70 mg Q2W、140 mg Q2W、210 mg Q2W 及び 280 mg Q4W ではそれぞれ 45.0%、85.9%、86.3%及び 76.0%と高値であった。また、プラセボ群では PASI 50 反応被験者が認められたのみであったのに対し、各 KHK4827 群では PASI 100 反応被験者が認められた。また、EMAX モデル解析の結果、KHK4827 140 mg Q2W でほぼ最大効果に到達しており、第 III 相臨床試験の用量としては 140 mg Q2W が推奨された。ただし、体重が 100 kg 超の被験者では効果が減弱したことから、これらの被験者では高用量での検討が必要と考えられた。すべての PROs スコアについてベースラインからの改善が認められた。

KHK4827 群では有害事象及び副作用の発現割合がプラセボ群より高かった。しかし、発現割合に顕著な差がある事象は認められず、Grade 3 以上の事象、重篤な事象はほとんど発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図についても臨床的に問題となるような変動は認められなかった。更に、抗 KHK4827 結合抗体が散見されたものの抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。

以上、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者において KHK4827 の用量反応性が確認され、忍容性も確認された。第 III 相試験の用量として 140 mg Q2W が推奨され、KHK4827 による IL-17RA シグナル伝達の遮断は乾癬治療の有用な選択肢となりうると考えられた。

2.7.6.9 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした KHK4827 の有効性、安全性及び休薬／再開の影響を評価する第 III 相試験（試験番号：20120102）（5.3.5.1-3）

2.7.6.9.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした KHK4827 の有効性、安全性及び休薬／再開の影響を評価する第 III 相試験（AMAGINE-1）
実施国（施設数）	フランス、ドイツ、ポーランド、スイス、カナダ及び米国（73）
治験期間	2012 年 8 月 29 日～2014 年 3 月 12 日（データカットオフ）
治験の目的	**有効性** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 210 mg 又は 140 mg を 2 週に 1 回（Q2W）、SC 投与したときの有効性を評価する。 **副次目的（プラセボ比較）** • Week 12 の PASI 75 反応 • Week 12 の sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」（sPGA 0/1）の割合 **主な副次目的（プラセボ比較）** • Week 12 の PASI 100 反応 • Week 12 の sPGA スコアが「0（解消）」（sPGA 0） • Week 52 の sPGA 0/1 の割合 • Week 12 の Psoriasis Symptom Inventory（PSI）responder（すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下）の割合 **安全性** • Week 12 及び長期投与（5 年）時の安全性を評価する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	事前検査期間（30 日以内）の後、被験者はプラセボ対照無作為化二重盲検の導入期を開始した。導入期で被験者は KHK4827 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、プラセボ群に 1：1：1 の比率で無作為に割り付けられた。層別因子は、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、過去の生物学的製剤使用有無（過去の生物学的製剤使用被験者数は、総被験者数の 50%に制限）及び地域（米国内の地域（西部、中西部、北西部、南部）、米国以外の場合は国）とした。 Week 12 • 導入期に KHK4827 投与群に割り付けられ、Week 12 時点で sPGA 0 /1 となった被験者を、プラセボ群又は導入期と同用量の KHK4827 継続投与に 1：1 の比で再度無作為に割り付けた。再無作為割付けの層別因子は、Week 12 における体重（100 kg 以下、100 kg 超）及び Week 12 における有効性反応（sPGA 0、sPGA 1）とした。 • 導入期にプラセボ群に無作為割付けされた被験者、又は導入期に KHK4827 群に無作為割付けされたが Week 12 の有効性評価の結果 sPGA 2 となり、再無作為割付けの対象とならなかった被験者には、Week 12 より KHK4827 210 mg Q2W 投与とした。 Week 12 の観察・検査を実施できなかった被験者は、それ以降治験薬を投与しなかった。 Week 12 時点又は Week 16 以降 Week 52 までは、「疾患の再発」（sPGA≥3）が

項目	内容
	生じない限り、Week 12 の時点で再無作為割付けされた治療を継続した（再投与期）。疾患の再発が生じた場合は、被験者は導入期の KHK4827 投与量を再投与した（導入期にプラセボ群に割り付けられていた場合は 210 mg を投与）。導入期の KHK4827 投与量を再投与したにもかかわらず、効果が不十分であった場合（sPGA≧3 以上となった場合又は sPGA 2 が 4 週間継続した場合）は、レスキュー投与として KHK4827 210 mg Q2W を投与した（レスキュー投与期）。初回無作為割付け及び再無作為割付けによる投与群は、すべての被験者の Week 52 又は治験中止まで盲検を維持した。 本報告では、Week 52 までのデータを示した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：約 600 名 **設定根拠** 本治験では、主要評価項目として sPGA 0/1 及び PASI 75 反応の 2 項目を設定し、それらの割合をそれぞれ KHK4827 140 及び 210 mg とプラセボ間で比較することとしたため、目標被験者数はこれらの 4 つの比較に基づいて算出した。本治験は両側有意水準 0.05 においてすべての主要評価項目を達成する必要がある。統計的観点から、sPGA 及び PASI 75 の評価における KHK4827 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群との比較で、検出力 90%以上となる被験者数を算出した結果、各投与群 200 名（合計被験者数 600 名）と設定した。 **解析時** FAS：661 名（導入期に無作為割り付けされたすべての被験者） • プラセボ群 220 名 • KHK4827 群（210 mg Q2W 群 222 名、140 mg Q2W 群 219 名） 有効性解析対象集団 • 導入期：661 名（導入期に無作為割り付けされたすべての被験者） • 休薬／再投与期：628 名（Week 12 で休薬期に移行した被験者） – 再無作為割付け被験者：283 名（Week 12 で再無作為割り付けされた被験者） – 非再無作為割付け被験者：345 名（導入期でプラセボに無作為割り付けされた被験者又は導入期に KHK4827 群に無作為割り付けされたが Week 12 の有効性評価の結果 sPGA>2 となり、再無作為割付けの対象とならなかった被験者） – 再投与被験者：149 名（Week 12 で再無作為割り付けされ、Week 52 までに疾患が再発した被験者） – レスキュー投与被験者：36 名（Week 12 で再無作為割り付けされ、Week 52 までにレスキュー投与の対象となった被験者） 安全性解析対象集団：661 名（導入期に無作為割り付けされたすべての被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者） • プラセボ群 220 名 • KHK4827 群（210 mg Q2W 群 222 名、140 mg Q2W 群 219 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている患者 2） 事前検査時に年齢が 18~75 歳の患者 3） 6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（治験責任医師等が形態学的な変化又は重大な再燃がないと判

項目	内容
	断した患者） 4） 治験責任医師等が生物学的製剤の対象であると判断した患者 5） 事前検査時に及び治験薬投与開始時に、体表に占める病変部位の割合（BSA）が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、sPGA スコアが 3 以上の患者 6） 事前検査時の血清妊娠検査が陰性であり、治験薬投与開始時の尿妊娠検査が陰性の女性患者（閉経後 2 ヵ月以上経過し、FSH が閉経後の範囲内である女性又は避妊手術を受けた女性は除く） 7） 結核の既往がない患者 8） 事前検査時にツベルクリン反応（ツベルクリン反応は、検査後 48~72 時間に 5 mm 以上の硬結）又はクォンティフェロン検査が陰性である患者。ただし、ツベルクリン反応陽性患者のうち、BCG 接種歴があり、クォンティフェロン検査が陰性の場合は登録可能とした。また、BCG 接種歴がないツベルクリン反応陽性患者、クォンティフェロン陽性患者又は不確定の患者のうち、結核ワークシートで症状が認められず、十分な予防法を完了し、直近の予防処置後に結核患者と接触しておらず、治験薬投与前 3 ヵ月以内に実施した胸部レントゲンが陰性の場合は登録可能とした。 **除外基準** 1） 事前検査時に、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬又は薬剤性乾癬と診断された患者、若しくは治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者 2） 事前検査時から Week 52 までに外科的手術が予定されている患者 3） 活動的な感染症を有する患者又は以下に該当する患者 • 治験薬投与開始前 28 日以内に抗生剤･抗菌剤の全身投与が必要な活動性感染症に罹患した患者 • 治験薬投与開始前 8 週間以内に入院又は抗生剤・抗菌剤の静脈治療を要する重大な感染症に罹患した患者 • 治験責任医師等が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症に罹患した患者 4） 治験責任医師等が、臨床的に重大であり、コントロールされていないと判断した全身疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）の合併症を有する患者 5） クローン病の既往歴を有する患者 6） B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染症の既往歴又は合併症を有する患者 7） 治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症に罹患した患者 8） 皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌又はメラノーマを含む悪性腫瘍を有する患者 9） 過去 5 年以内に、切除又は外科的に治癒したと考えられる皮膚扁平上皮癌、皮膚基底細胞癌、子宮頸部上皮癌及び乳管上皮癌を除く悪性腫瘍に罹患した患者 10） 治験責任医師等が治験に参加することによって悪化する恐れがあると考える疾患を有する患者 11） 事前検査時に以下の臨床検査値異常が認められた患者 • ALT 又は AST：施設基準値上限の 2 倍超 • T-Bil：1.5 mg/dL 以上 • 白血球数：3000/μL 未満

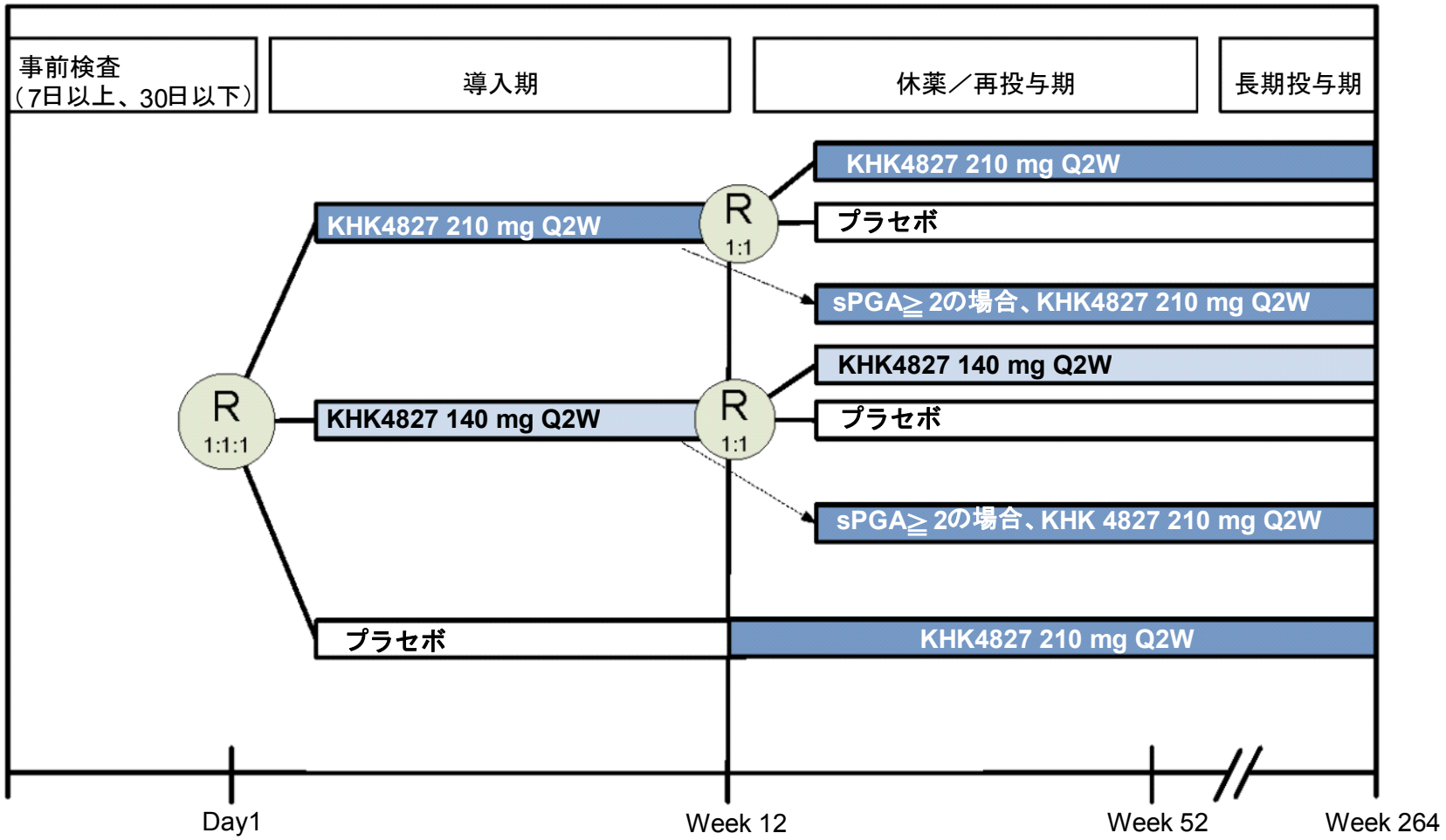
項目	内容
	• 好中球数：2000/μL 未満 • 治験責任医師等が治験の実施及び評価に影響を及ぼすと考えた臨床検査値異常 12） 以下の外用剤の治療を受けた患者 • 治験薬投与開始前 28 日以内に「強力」以上のステロイド剤又はアントラリン／ジトラノール • 治験薬投与開始前 14 日以内に他の外用剤（顔面、腋窩及び鼠径部で許可されている「やや強い」以下のステロイド剤、無刺激性の皮膚軟化剤（α 又は β ヒドロキシ酸を含まないもの）及びステロイドを含まないシャンプーを除く） 13） 治験薬投与開始前 28 日以内に、UVA 光線療法（ソラレンの併用を問わない）、UVB 光線療法、エキシマレーザー、経口レチノイド、MTX、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤の全身投与、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、フマル酸エステル、経口及び非経口（筋肉内又は関節内投与を含む）コルチコステロイド（ただし、推奨用量内のコルチコステロイドの耳、鼻、眼内又は吸入投与は許可）、乾癬に対する他の非生物学的製剤の全身療法、生ワクチンのいずれかを使用された患者 14） 抗 IL-17 生物学的製剤の投与経験がある患者、治験薬投与開始前 12 週間以内に他の免疫系に影響を及ぼす治験薬又は一般用医薬品を投与された患者 15） 他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、又は終了後 30 日経過していない患者、他の治験薬で治療されている患者 16） その他、治験中の患者 17） CHO 細胞で作成された高分子化合物、本剤に含有される化合物に対し過敏症を有する又は疑われる患者 18） 治験薬投与期間中及び投与終了後 8 週まで単独又は組合わせで使用したときに有効性の高い方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった女性患者（閉経後 2 ヵ月以上経過し、FSH が閉経後の範囲内である女性又は避妊手術を受けた女性は除く） 19） 妊娠又は授乳中の患者、治験薬投与期間中及び投与終了後 8 週までに挙児希望のある女性患者 20） 治験実施計画書が遵守できないと判断された患者 21） 治験責任医師等が、書面による文書同意取得に支障をきたす障害を有すると判断した患者
使用薬剤	KHK4827：KHK4827 70 mg を含有するプレフィルドシリンジ（0.5 mL） KHK4827 140 mg を含有するプレフィルドシリンジ（1.0 mL） プラセボ：KHK4827 を含有しないプレフィルドシリンジ（0.5 mL） KHK4827 を含有しないプレフィルドシリンジ（1.0 mL） ロット（KHK4827）：[redacted] ロット（プラセボ）：[redacted]

項目	内容
	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
用法・用量、投与期間	**導入期** KHK4827 140 mg Q2W 群： • KHK4827 140 mg 製剤（1 mL）及びプラセボ 0.5 mL 製剤各 1 本を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与 KHK4827 210 mg Q2W 群： • KHK4827 140 mg 製剤（1 mL）及び 70 mg 製剤（0.5 mL）各 1 本を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与 プラセボ群： • プラセボ 1 mL 液剤及び 0.5 mL 液剤各 1 本を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与 **休薬／再投与期** 導入期に KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 に症状が改善した被験者（sPGA 0/1 の被験者）を、プラセボ又は導入期と同じ用量に 1：1 の比率で再度無作為割り付けし、治験薬を Week 12、13 及び 14、それ以降は 2 週に 1 回 SC 投与する。なお、盲検性を維持するため、Week 13 は、導入期にプラセボが投与された被験者には 210 mg を、KHK4827 が投与された被験者にはプラセボを投与する。 導入期にプラセボ群に無作為割り付けされた被験者、又は導入期に KHK4827 群に無作為割り付けされたが Week 12 の有効性評価の結果 sPGA>2 となり、再無作為割付けの対象とならなかった被験者には、Week 12 より KHK4827 210 mg Q2W を投与した。Week 12 の観察・検査を実施できなかった被験者は、それ以降治験薬を投与しなかった。 Week 12 時点又は Week 16 以降 Week 52 までは、「疾患の再発」（sPGA≧3）が生じない限り、Week 12 の時点で再無作為割り付けされた治療を継続した（再投与期）。疾患の再発が生じた場合は、再投与として、導入期の KHK4827 投与量を週に 1 回、連続 3 回投与し、それ以降は 2 週に 1 回投与とした。再投与用量の詳細は以下に示した。 • 再無作為割り付けにより KHK4827 投与を継続していた場合は、再投与 1 週目及び 3 週目に導入期の用量を、再投与 2 週目にプラセボを投与した。 • 再無作為割り付けによりプラセボを投与していた場合は、再投与 1 週目、2 週目、3 週目すべて導入期の用量を投与した。 • 導入期にプラセボ群に割り付けられていた場合は、再投与 1 週目及び 3 週目に 210 mg を、再投与 2 週目にプラセボを投与した。 • 再投与を行ったにもかかわらず、効果が不十分であった場合（sPGA≧3 となった場合又は sPGA 2 が 4 週間継続した場合）は、レスキュー投与として KHK4827 210 mg Q2W を投与した（レスキュー投与期）。 **長期投与期** 導入期に KHK4827 140 mg Q2W 群に割り付けられた被験者には 140 mg を 2 週に 1 回 SC 投与し、導入期に 210 mg Q2W 群又はプラセボ群に割り付けられた被験者には 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。 Week 24 以降は、被験者による自己投与を許容した。 **投与期間** 総投与期間は、導入期、休薬／再投与期、長期投与期を含め 266 週とし、総試験期間は、最大 271 週（およそ 5 年間）と計画した。
検査・観察	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.9.1-1及び表 2.7.6.9.1-2に示す。

項目	内容
時期	
評価項目	有効性 主要評価項目 1） Week 12 における PASI 75 反応 2） Week 12 における sPGA 0/1 主な副次評価項目 1） Week 12 における PASI 100 反応 2） Week 12 における sPGA 0 3） Week 52 における sPGA 0/1（再無作為割り付けされた被験者のみ対象） 4） Week 12 における PSI 反応（すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下） 薬物動態 1） 血清中 KHK4827 濃度 2） 薬物動態パラメータ 安全性 1） 有害事象 2） 臨床的に注目すべき有害事象（好中球減少、感染症、投与部位反応） 3） 抗 KHK4827 抗体 4） 心電図 本報告では Week 12 及び Week 52 の有効性評価、Week 52 までの安全性評価について示した。
統計手法	主要評価解析は、すべての被験者が Week 52 完了又は治験を終了した後に実施した。本解析は、Week 12 の主要評価及び Week 52 までの有効性評価を含めた。 試験あたりの第 1 種の過誤の確率を 5%（両側）に維持するため、逐次検定手順を以下に示した。主要評価項目である Week 12 における sPGA 0/1 及び PASI 75 の 210 mg Q2W 群とプラセボ群との比較は、有意水準 5%（両側）で同時に検定した。両主要評価項目における 210 mg Q2W の帰無仮説が棄却された場合は、両主要評価項目における 140 mg Q2W とプラセボ群比較の仮説検定を同時に実施することとした。主要評価項目のどちらかで仮説が棄却されない場合は、その後の主な副次評価項目の検定は実施しないこととした。すべての主要評価項目で仮説が棄却された場合、治験実施計画書 10.1.3 項（CSR16.1.1 項）に示す順序に従って主な副次評価項目の検定を実施することとした。主要評価項目及び主な副次評価項目の解析に関する p 値は、多重性について調節した値を用いるが、その他の副次評価項目の解析に関する p 値は、多重性について調節しない名目値とした。 Week 12 における sPGA 0/1 被験者割合、PASI 75 及び PASI 100 反応及び PSI responder 割合の二値変数については、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、過去の生物学的製剤使用有無、地域（米国、カナダ、北米以外）及びベースライン時の測定値（中央値以下、中央値超、sPGA スコアに関しては 3、4、5）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて KHK4827 群とプラセボ群を比較した。Week 52 での sPGA 0/1 被験者割合を含めた二値変数に関する有効性解析については、Week 12 の体重（100 kg 以下、100 kg 超）及び sPGA（スコア 0、0 以上）で調整した CMH 検定を用い、投与群間の比較を行った。連続変数は、関連する共変量で調整した層別 ANCOVA モデルを用いて投与群間の比較を行った。主な副次評価項目である Week 52 における sPGA 0/1（二値変数）については、休薬期に乾癬が悪化し再投与が必要になった被験者を non-responder として、再投与から Week 52 までを補完した。

項目	内容
	ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性について、記述的に要約した。有害事象の発現被験者割合及び曝露量で調整した有害事象発現率は、SOC 及び PT 別に集計した。注目すべき有害事象は、カテゴリーごとに要約した。曝露量で調整した Week 52 までの有害事象の発現率は、無作為割付け及び再無作為割付けによって決定した投与群、必要に応じて再投与又はレスキュー投与ごとに集計した（constant 210 mg Q2W、constant 140 mg Q2W、ombination of 140 mg Q2W/210 mg Q2W 及び mixed dosing）。 すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 16.1 を用いて読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）又は「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」とした。また、臨床的に注目すべき有害事象として、感染症および寄生虫症、過敏症、精神疾患、好中球減少症、注射部位反応関連の事象について、それぞれ要約した。

図2.7.6.9.1-1　試験デザイン



R＝無作為割付け、Q2W＝2 週に 1 回投与（4827 投与開始 1 週間後に追加投与）
Day 1、Week1、2、4、6、8、10、12、13、14 週、その後 2 週おきに治験薬を SC 投与した。第 12 週の来院を行わない被験者には、その後の治験薬の投与を行わなかった。
* 再投与 : Week 16 以降 Week 52 までに疾患の再発が生じた場合、導入期の用量を週 1 回連続 3 回投与し、その後は 2 週ごとに投与した（導入期にプラセボ群に割り付けられていた場合の投与量は、KHK 4827 210 mg とした）。
レスキュー投与：再投与したにもかかわらず、効果が不十分であった場合は、レスキュー投与として KHK4827 210 mg Q2W を投与した。

表2.7.6.9.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

【Week 52 まで】

	Scr	BL	Week																			
			1	2	4	6	8	10	12	13	14	16	18	20	22	24	28	32	36	40	44	48	52
同意取得	○																						
PSI	毎日																					毎日	
DLQI		○		○	○		○		○			○		○		○	○	○	○	○	○	○	○
治療満足度					○		○		○			○		○		○			○				○
EQ-5D		○			○		○		○														
SF-36 ver2		○							○							○			○				○
HADS		○							○							○			○				○
既往歴	○																						
身体所見（身長、体重含む）	○	○							○							○			○			○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象/併用薬	○[a)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
医療資源利用状況		○			○		○		○			○		○		○		○		○		○	○
心電図		○														○						○	
写真撮影（同意取得者のみ）		○			○				○							○							○
PASI/BSA/sPGA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSSI/SSA		○		○	○		○		○														
NAPSI		○							○							○			○				○
結核検査	○																						
胸部 X 線検査/結核ワークシート	○[b)]																						
血清妊娠検査/FSH（該当者のみ）	○																						
妊娠尿検査（該当者のみ）		○			○		○		○			○		○		○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学/尿検査	○	○			○		○		○			○		○		○	○	○	○	○	○	○	○
空腹時脂質		○							○							○						○	
CRP		○							○							○						○	
抗 KHK4827 抗体		○			○				○							○						○	
薬物動態		○	○	○	○	○		○	○			○	○			○						○	
バイオマーカー（同意取得者のみ）[c)]		○	○						○	○						○						○	
皮膚生検（皮膚病変部）		○							○			○				○							○
皮膚生検（非病変部）		○							○														
治験薬投与		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[d)]							
治験薬自己注射																○[d)]	○	○	○	○	○	○	○

Scr:事前検査　BL:ベースライン　a) 重篤な有害事象は同意取得以降報告した。無作為割付け前に発現した非重篤な有害事象は、既往歴として報告した。
b) 結核検査で陽性反応を示した被験者のみ。　c) 薬理遺伝学試験に同意した被験者では、バイオマーカー用血液サンプルから DNA を抽出した。 d) 初回自己投与は、院内で投与した。

表2.7.6.9.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（続き）

【Week 60 以降】

	Week																		
	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264/中止時	266/追調跡査
PSI																		○[e]	
DLQI																		○[e]	
治療満足度																		○[e]	
EQ-5D																		○[f]	
SF-36																		○[e]	
HADS																		○[e]	
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象/併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[g]
医療資源利用状況																		○[e]	
心電図				○				○				○						○	
eC-SSRS	4 週ごと（Week 56 から Week 260）																	○	
PHQ-8																		○	
妊娠尿検査（該当者のみ）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液学/生化学/尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
空腹時脂質				○				○				○				○		○	
CRP		○		○		○		○		○		○		○		○		○	
抗 KHK4827 抗体		○		○		○		○		○		○		○		○		○	
薬物動態				○				○				○				○		○	
PASI/BSA/sPGA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
NAPSI		○		○		○		○		○		○		○		○		○	
治験薬自己注射	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

e) Week 52 より前に中止した被験者のみ実施した。 f) Week 12 より前に中止被験者のみ実施した。 g) 電話での確認を可とした。

表2.7.6.9.1-2 薬物動態サブスタディ採血スケジュール

	Week							
	Week 2 +3 days (±1 day)	Week 10 +3 days (±1 day)	Week 10 +7 days (±1 day)	Week 10 +10 days (±1 day)	Week 16 +3 days (±1 day)	Week 16 +7 days (±1 day)	Week 16 +10 days (±1 day)	228 240
薬物動態サブスタディ採血	○	○	○	○	○	○	○	○

2.7.6.9.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

導入期における被験者の内訳を表 2.7.6.9.2-1に、Week 52 までの被験者の内訳を表 2.7.6.9.2-2に示した。

本治験では、661 名の被験者がプラセボ群 220 名、140 mg Q2W 群 219 名、210 mg Q2W 群 222 名に無作為に割り付けられ、治験薬の投与を開始した。治験薬投与開始後、導入期においてプラセボ群 12（5.5%）名、140 mg Q2W 群 11 名（5.0%）、210 mg Q2W 群 10 名（4.5%）の計 33 名が治験を中止した。導入期に有害事象により中止に至った被験者は、プラセボ群 3 名（1.4%）、140 mg Q2W 群 3 名（1.4%）、210 mg 群 2 名（0.9%）であった。

Week 52 までに計 103 名（15.6%）の被験者が治験を中止した。主な中止理由は同意撤回（25 名、3.8%）であった。Week 52 までに有害事象により中止に至った被験者は 18 名（2.7%）に認められた。Week 52 以降、558 名（84.4%）の被験者が治験を継続した。

表2.7.6.9.2-1 導入期における被験者の内訳

	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827			Total (N = 661) n (%)
		140 mg Q2W (N = 219) n (%)	210 mg Q2W (N = 222) n (%)	All (N = 441) n (%)	
Subjects who received investigational product	220 (100.0)	219 (100.0)	222 (100.0)	441 (100.0)	661 (100.0)
Subjects who completed phase	209 (95.0)	212 (96.8)	212 (95.5)	424 (96.1)	633 (95.8)
Subjects who discontinued investigational product	12 (5.5)	11 (5.0)	10 (4.5)	21 (4.8)	33 (5.0)
Subjects who discontinued during phase	12 (5.5)	11 (5.0)	10 (4.5)	21 (4.8)	33 (5.0)
Ineligibility determined	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Protocol violation	2 (0.9)	1 (0.5)	2(0.9)	3 (0.7)	5(0.8)
Noncompliance	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Adverse event	3 (1.4)	3(1.4)	2 (0.9)	5(1.1)	8 (1.2)
Full consent withdrawn	3 (1.4)	3 (1.4)	4 (1.8)	7 (1.6)	10 (1.5)
Requirement for alternative therapy	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Administrative decision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
Lost to follow-up	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.5)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)

N = Number of subjects randomized
Completing induction phase is defined as having a sPGA assessment at or after study day 78
Discontinuation during induction phase is defined as termination from study prior to the week 12 dose of investigational product
Number of subjects screened: 805
5 subjects were counted as completing and discontinuing study during induction phase by discontinuing study at their week 12 visit
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.9.2-2 Week 52 までの被験者の内訳

		KHK4827						
		Variable Dose		Constant Dose				
	Placebo (N = 12) n (%)	Mixed Dosing (N = 143) n (%)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 99) n (%)	140 mg Q2W (N = 61) n (%)	Placebo/ 210 mg Q2W (N = 208) n (%)	210 mg Q2W (N = 138) n (%)	All (N = 649) n (%)	Total (N = 661) n (%)
Subjects who received investigational product	12 (100.0)	143 (100.0)	99 (100.0)	61 (100.0)	208 (100.0)	138 (100.0)	649 (100.0)	661 (100.0)
Subjects continuing study after week 52	0 (0.0)	134 (93.7)	78 (78.8)	49 (80.3)	188 (90.4)	109 (79.0)	558 (86.0)	558 (84.4)
Subjects who discontinued investigational product	12 (100.0)	10 (7.0)	22 (22.2)	12 (19.7)	21 (10.1)	29 (21.0)	94 (14.5)	106 (16.0)
Subjects who discontinued study	12 (100.0)	9 (6.3)	21 (21.2)	12 (19.7)	20 (9.6)	29 (21.0)	91 (14.0)	103 (15.6)
Ineligibility determined	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
Protocol violation	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (0.5)	5 (0.8)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Adverse event	3 (25.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	3 (4.9)	4 (1.9)	6 (4.3)	15 (2.3)	18 (2.7)
Full consent withdrawn	3 (25.0)	2 (1.4)	5 (5.1)	4 (6.6)	3 (1.4)	8 (5.8)	22 (3.4)	25 (3.8)
Requirement for alternative therapy	1 (8.3)	1 (0.7)	8 (8.1)	0 (0.0)	5 (2.4)	3 (2.2)	17 (2.6)	18 (2.7)
Administrative decision	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.4)	7 (1.1)	7 (1.1)
Lost to follow-up	1 (8.3)	2 (1.4)	1 (1.0)	1 (1.6)	1 (0.5)	3 (2.2)	8 (1.2)	9 (1.4)
Death	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.4)	4 (0.6)	4 (0.6)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	2 (3.3)	3 (1.4)	3 (2.2)	12 (1.8)	12 (1.8)

N = Number of subjects randomized
Discontinuation is defined as termination from study prior to the week 52 dose of investigational product
Number of subjects screened: 805
Treatment groups are defined as planned through week 52. Constant dose groups = same dose through week 52 after first KHK4827 dose. Combination of 140/210
= planned treatment with both 140 mg Q2W and 210 mg Q2W through week 52. Mixed dosing = re-randomized to placebo in withdrawal period.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9.2-3に示した。

本治験に割り付けられた被験者は、中等度～重度の典型的な乾癬患者集団であり、各投与群間で人口統計学的及び他の基準値の特性に差は認められなかった。

性別は男性が多く（73.2%）、人種では白人が多かった（90.9%）。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 46.3±12.9 歳であった。体重は 90.8±21.7 kg であり、ベースライン時の体重が 100 kg 超の割合は 28.7 %であった。

各投与群間で、乾癬治療歴に特筆すべき差は認められなかった。何らかの乾癬治療歴を有する被験者は 93.2%であった。被験者の大多数である 80.8%が全身治療又は光線療法を受けており、被験者割合は各投与群とも類似していた。生物学的製剤による治療歴を有する被験者は 46.1%であり、生物学的製剤治療歴を有する被験者の割合は各投与群で類似していた。生物学的製剤の使用薬剤数が 1 剤の被験者は 19.1%、2 剤の被験者は 14.7%、3 剤以上の被験者は 12.4%であった。過去の生物学的製剤治療で効果が認められなかった被験者は 18.5%であった。

非生物学的製剤で多く使用されていた薬剤（全被験者の 10%以上）は、MTX（34.6%）、シクロスポリン（13.3%）、レチノイド（11.8%）であった。生物学的製剤で多く使用されていた

薬剤は、エタネルセプト（25.7%）、ウステキヌマブ（17.4%）、アダリムマブ（16.3%）であった。

表2.7.6.9.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性

	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	KHK4827 All (N = 441)	Total (N = 661)
Sex - n (%)					
Male	161 (73.2)	162 (74.0)	161 (72.5)	323 (73.2)	484 (73.2)
Female	59 (26.8)	57 (26.0)	61 (27.5)	118 (26.8)	177 (26.8)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.3)
Asian	8 (3.6)	10 (4.6)	10 (4.5)	20 (4.5)	28 (4.2)
Black (or African American)	6 (2.7)	8 (3.7)	3 (1.4)	11 (2.5)	17 (2.6)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)	5 (0.8)
White	202 (91.8)	196 (89.5)	203 (91.4)	399 (90.5)	601 (90.9)
Other	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)	8 (1.2)
Age (Years)					
n	220	219	222	441	661
Mean	46.9	45.8	46.3	46.0	46.3
SD	13.2	13.4	12.2	12.8	12.9
Min, Max	20, 86	19, 75	20, 75	19, 75	19, 86
Age Group - n (%)					
< 65 years	202 (91.8)	199 (90.9)	206 (92.8)	405 (91.8)	607 (91.8)
≥ 65 years	18 (8.2)	20 (9.1)	16 (7.2)	36 (8.2)	54 (8.2)
Weight (kg)					
n	220	219	222	441	661
Mean	90.36	90.57	91.37	90.97	90.77
SD	20.12	21.45	23.36	22.41	21.67
Min, Max	40.0, 170.0	52.0, 195.5	48.2, 161.8	48.2, 195.5	40.0, 195.5
Weight group - n (%)					
≤ 100 kg	159 (72.3)	156 (71.2)	156 (70.3)	312 (70.7)	471 (71.3)
> 100 kg	61 (27.7)	63 (28.8)	66 (29.7)	129 (29.3)	190 (28.7)
Height (cm)					
n	219	218	222	440	659
Mean	172.71	172.40	171.48	171.94	172.19
SD	9.65	8.59	10.30	9.49	9.55
Min, Max	142.2, 200.0	149.9, 193.0	144.8, 195.0	144.8, 195.0	142.2, 200.0
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)					
n	219	218	222	440	659
Mean	30.25	30.51	31.03	30.77	30.60
SD	6.58	6.94	7.70	7.33	7.09
Min, Max	18.0, 59.4	18.5, 74.0	18.3, 69.2	18.3, 74.0	18.0, 74.0
BMI group - n (%)					
≤ 35 kg/m^2	176 (80.0)	171 (78.1)	177 (79.7)	348 (78.9)	524 (79.3)
> 35 kg/m^2	43 (19.5)	47 (21.5)	45 (20.3)	92 (20.9)	135 (20.4)
Psoriatic arthritis - n (%)					
No	157 (71.4)	159 (72.6)	164 (73.9)	323 (73.2)	480 (72.6)
Yes	63 (28.6)	60 (27.4)	58 (26.1)	118 (26.8)	181 (27.4)
Disease duration of psoriasis (years)					
n	220	219	222	441	661
Mean	20.7	19.4	20.4	19.9	20.2
SD	12.1	12.5	13.2	12.8	12.6
Min, Max	1, 67	1, 56	1, 62	1, 62	1, 67

N = Number of subjects randomized
SD = standard deviation; Min, Max = minimum, maximum
Psoriatic arthritis is based on self-reported medical history
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.9.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	KHK4827 All (N = 441)	Total (N = 661)
Psoriasis Area Severity Index (PASI)					
n	220	219	222	441	661
Mean	19.72	19.95	19.41	19.68	19.69
SD	7.71	7.41	6.61	7.02	7.25
Min, Max	12.0, 54.8	12.0, 48.3	12.1, 52.2	12.0, 52.2	12.0, 54.8
Psoriasis Body Surface Area (BSA) involvement (%)					
n	220	219	222	441	661
Mean	26.90	27.42	25.06	26.23	26.45
SD	17.11	17.10	15.25	16.22	16.51
Min, Max	10.0, 82.0	10.0, 91.0	10.0, 92.0	10.0, 92.0	10.0, 92.0
Static Physician Global Assessment of Psoriasis (sPGA) - n (%)					
0 (Clear), 1 or 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	114 (51.8)	129 (58.9)	121 (54.5)	250 (56.7)	364 (55.1)
4	91 (41.4)	80 (36.5)	87 (39.2)	167 (37.9)	258 (39.0)
5 (Very Severe)	15 (6.8)	10 (4.6)	14 (6.3)	24 (5.4)	39 (5.9)
Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)					
n	219	219	222	441	660
Mean	19.97	19.67	16.71	18.18	18.77
SD	14.57	13.72	13.48	13.66	13.98
Min, Max	0.0, 66.0	0.0, 60.0	0.0, 66.0	0.0, 66.0	0.0, 66.0
Psoriasis Scalp Surface Area (SSA) involvement (%)					
n	219	219	222	441	660
Mean	32.42	34.60	28.68	31.62	31.89
SD	28.64	29.24	27.53	28.51	28.54
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)					
n	59	66	62	128	187
Mean	9.54	9.26	9.16	9.21	9.32
SD	3.78	4.02	3.99	3.99	3.92
Min, Max	6.0, 21.0	6.0, 24.0	6.0, 24.0	6.0, 24.0	6.0, 24.0
Prior psoriasis therapy- n (%)					
No	15 (6.8)	14 (6.4)	16 (7.2)	30 (6.8)	45 (6.8)
Yes	205 (93.2)	205 (93.6)	206 (92.8)	411 (93.2)	616 (93.2)
Prior systemic therapy or phototherapy- n (%)					
No	38 (17.3)	46 (21.0)	43 (19.4)	89 (20.2)	127 (19.2)
Yes	182 (82.7)	173 (79.0)	179 (80.6)	352 (79.8)	534 (80.8)
Prior systemic therapy- n (%)					
No	56 (25.5)	76 (34.7)	67 (30.2)	143 (32.4)	199 (30.1)
Yes	164 (74.5)	143 (65.3)	155 (69.8)	298 (67.6)	462 (69.9)
Prior biologic therapy- n (%)					
No	119 (54.1)	120 (54.8)	117 (52.7)	237 (53.7)	356 (53.9)
Yes	101 (45.9)	99 (45.2)	105 (47.3)	204 (46.3)	305 (46.1)
Prior failure of biologic for psoriasis- n (%)					
No	179 (81.4)	182 (83.1)	178 (80.2)	360 (81.6)	539 (81.5)
Yes	41 (18.6)	37 (16.9)	44 (19.8)	81 (18.4)	122 (18.5)
Prior phototherapy use					
No	101 (45.9)	106 (48.4)	110 (49.5)	216 (49.0)	317 (48.0)
Yes	119 (54.1)	113 (51.6)	112 (50.5)	225 (51.0)	344 (52.0)
PUVA	54 (24.5)	47 (21.5)	54 (24.3)	101 (22.9)	155 (23.4)
UVA	11 (5.0)	12 (5.5)	11 (5.0)	23 (5.2)	34 (5.1)
UVB	86 (39.1)	71 (32.4)	76 (34.2)	147 (33.3)	233 (35.2)
Unknown	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)	5 (0.8)

N = Number of subjects randomized
SD = standard deviation; Min, Max = minimum, maximum;
Failure of biologic for psoriasis includes both primary and secondary failure
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.9.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	Placebo (N = 220)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222)	KHK4827 All (N = 441)	Total (N = 661)
Prior topical use (any) - n (%)					
No	45 (20.5)	43 (19.6)	49 (22.1)	92 (20.9)	137 (20.7)
Yes	175 (79.5)	176 (80.4)	173 (77.9)	349 (79.1)	524 (79.3)
Prior topical use (steroids) - n (%)					
No	70 (31.8)	78 (35.6)	77 (34.7)	155 (35.1)	225 (34.0)
Yes	150 (68.2)	141 (64.4)	145 (65.3)	286 (64.9)	436 (66.0)
Prior topical use (non-steroids) - n (%)					
Vitamin D analogs	63 (28.6)	72 (32.9)	51 (23.0)	123 (27.9)	186 (28.1)
Anthralin	34 (15.5)	35 (16.0)	38 (17.1)	73 (16.6)	107 (16.2)
Tar compounds	14 (6.4)	11 (5.0)	17 (7.7)	28 (6.3)	42 (6.4)
Calcineurin inhibitors	6 (2.7)	7 (3.2)	12 (5.4)	19 (4.3)	25 (3.8)
Prior topical use (vitamin D analogs and topical steroids)	63 (28.6)	57 (26.0)	64 (28.8)	121 (27.4)	184 (27.8)

N = Number of subjects randomized
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

2.7.6.9.3 試験結果

2.7.6.9.3.1 有効性

1）主要評価項目

（1）Week 12 における PASI 75 反応

Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の被験者数及び割合を投与群ごとに表 2.7.6.9.3.1-1に示した。

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合は 210 mg Q2W 群で 222 名中 185 名（83.3%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 132 名（60.3%）であり、いずれもプラセボ群の 220 名中 6 名（2.7%）と比較して有意に高い割合を示した（P<0.001）。

（2）Week 12 における sPGA 0/1

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合を投与群ごとに表 2.7.6.9.3.1-1に示した。

Week 12 における sPGA 0/1 の割合は、210 mg Q2W 群で 222 名中 168 名（75.7%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 118 名（53.9%）であり、いずれもプラセボ群の 220 名中 3 名（1.4%）と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.6.9.3.1-1 Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1（NRI）

	KHK4827		Placebo		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95% CI of %	n/N (%)	95% CI of %	p-value
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs placebo	185/222 (83.3)	(77.8, 88.0)	6/220 (2.7)	(1.0, 5.8)	<.001
140 mg vs placebo	132/219 (60.3)	(53.5, 66.8)	6/220 (2.7)	(1.0, 5.8)	<.001
sPGA 0/1 at Week 12					
210 mg vs placebo	168/222 (75.7)	(69.5, 81.2)	3/220 (1.4)	(0.3, 3.9)	<.001
140 mg vs placebo	118/219 (53.9)	(47.0, 60.6)	3/220 (1.4)	(0.3, 3.9)	<.001

N = Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; % = n/N *100;
Adjusted p-values are obtained by applying a sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value with a nominal significance level 0.05
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data

2）主な副次評価項目

主な副次評価項目に関する解析結果を表 2.7.6.9.3.1-2及び表 2.7.6.9.3.1-3に示した。

（1）Week 12 における PASI 100 反応

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、210 mg Q2W 群で 222 名中 93 名（41.9%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 51 名（23.3%）であり、いずれもプラセボ群の 220 名中 1 名（0.5%）と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（2）Week 12 における sPGA 0

Week 12 における sPGA 0 の被験者数及び割合は、PASI 100 反応と同一であり、210 mg Q2W 群で 222 名中 93 名（41.9%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 51 名（23.3%）であり、いずれもプラセボ群の 220 名中 1 名（0.5%）と比較して有意に（p<0.001）高い割合を示した。

（3）Week 52 における sPGA 0/1

導入期に 210 mg Q2W 群に無作為割り付けされた被験者のうち、維持期にプラセボ群に再割り付けされ、それ以降 KHK4827 を投与されなかった被験者では、Week 52 に sPGA 0/1 を示す被験者は存在しなかった。一方、維持期に継続して 210 mg Q2W 群に再割り付けされた被験者

の Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は、83 名中 69 名（83.1%）であった。また、導入期に 140 mg Q2W 群に無作為割り付けされた被験者のうち、維持期にプラセボ群に再割り付けされた被験者の Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は、59 名中 3 名（5.1%）であった。これに対し、維持期に継続して 140 mg Q2W 群に再割り付けされた被験者の Week 52 における sPGA 0/1 の被験者割合は、57 名中 40 名（70.2%）であった。

（4）Week 12 における PSI 反応

PSI スコアが 0（全くない）又は 1（軽度）の被験者を、PSI responder と定義した。Week 12 における PSI responder の被験者数及び割合は、210 mg Q2W 群で 222 名中 135 名（60.8%）、140 mg Q2W 群で 219 名中 116 名（53.0%）であり、プラセボ群の 220 名中 9 名（4.1%）と比較して有意に高い割合を示した。また、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の Week 12 における平均 PSI スコアは、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。PSI 合計スコア改善の累積分布関数においても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群は、プラセボ群と比較して改善を示していた。

表2.7.6.9.3.1-2 Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder、Week 52 における sPGA 0/1（NRI）

	KHK4827		Placebo		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95% CI of %	n/N (%)	95% CI of %	p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs placebo	93/222 (41.9)	(35.3, 48.7)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
140 mg vs placebo	51/219 (23.3)	(17.9, 29.5)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
sPGA of 0 at Week 12					
210 mg vs placebo	93/222 (41.9)	(35.3, 48.7)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
140 mg vs placebo	51/219 (23.3)	(17.9, 29.5)	1/220 (0.5)	(0.0, 2.5)	<.001
sPGA 0/1 at Week 52					
210 mg vs placebo	69/83 (83.1)	(73.3, 90.5)	0/84 (0.0)	(0.0, 4.3)	<.001
140 mg vs placebo	40/57 (70.2)	(56.6, 81.6)	3/59 (5.1)	(1.1, 14.1)	<.001
PSI responder at Week 12					
210 mg vs placebo	135/222 (60.8)	(54.1, 67.3)	9/220 (4.1)	(1.9, 7.6)	<.001
140 mg vs placebo	116/219 (53.0)	(46.1, 59.7)	9/220 (4.1)	(1.9, 7.6)	<.001

N = Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at the specified week, after imputation; % = n/N *100
Adjusted p-values are obtained by applying a sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value with a nominal significance level 0.05
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data
For sPGA success at week 52, subjects who experience return of disease through week 52 are imputed as non-responders at the time of qualification

表2.7.6.9.3.1-3 休薬期における sPGA 0/1（再無作為割付け被験者）

	140 mg Q2W		210 mg Q2W	
	Placebo (N = 59)	140 mg Q2W (N = 57)	Placebo (N = 84)	210 mg Q2W (N = 83)
Week 12				
N1	59	57	84	83
Responder - n (%)	59 (100.0)	57 (100.0)	84 (100.0)	82 (98.8)
Week 13				
N1	58	50	78	79
Responder - n (%)	50 (86.2)	49 (98.0)	76 (97.4)	78 (98.7)
95% CI of %	(74.6, 93.9)	(89.4, 99.9)	(91.0, 99.7)	(93.1, 100.0)
Week 14				
N1	57	53	83	82
Responder - n (%)	41 (71.9)	49 (92.5)	74 (89.2)	77 (93.9)
95% CI of %	(58.5, 83.0)	(81.8, 97.9)	(80.4, 94.9)	(86.3, 98.0)
Week 16				
N1	58	54	82	83
Responder - n (%)	22 (37.9)	48 (88.9)	55 (67.1)	78 (94.0)
95% CI of %	(25.5, 51.6)	(77.4, 95.8)	(55.8, 77.1)	(86.5, 98.0)
Week 18				
N1	41	55	70	77
Responder - n (%)	15 (36.6)	49 (89.1)	31 (44.3)	72 (93.5)
95% CI of %	(22.1, 53.1)	(77.8, 95.9)	(32.4, 56.7)	(85.5, 97.9)
Week 20				
N1	31	54	50	81
Responder - n (%)	13 (41.9)	47 (87.0)	18 (36.0)	75 (92.6)
95% CI of %	(24.5, 60.9)	(75.1, 94.6)	(22.9, 50.8)	(84.6, 97.2)
Week 22				
N1	22	52	37	77
Responder - n (%)	11 (50.0)	47 (90.4)	10 (27.0)	70 (90.9)
95% CI of %	(28.2, 71.8)	(79.0, 96.8)	(13.8, 44.1)	(82.2, 96.3)
Week 24				
N1	20	53	26	78
Responder - n (%)	10 (50.0)	49 (92.5)	9 (34.6)	73 (93.6)
95% CI of %	(27.2, 72.8)	(81.8, 97.9)	(17.2, 55.7)	(85.7, 97.9)
Week 28				
N1	16	50	18	78
Responder - n (%)	8 (50.0)	44 (88.0)	6 (33.3)	75 (96.2)
95% CI of %	(24.7, 75.3)	(75.7, 95.5)	(13.3, 59.0)	(89.2, 99.2)
Week 32				
N1	17	50	9	77
Responder - n (%)	7 (41.2)	44 (88.0)	3 (33.3)	75 (97.4)
95% CI of %	(18.4, 67.1)	(75.7, 95.5)	(7.5, 70.1)	(90.9, 99.7)
Week 36				
N1	11	48	9	77
Responder - n (%)	7 (63.6)	43 (89.6)	2 (22.2)	73 (94.8)
95% CI of %	(30.8, 89.1)	(77.3, 96.5)	(2.8, 60.0)	(87.2, 98.6)
Week 40				
N1	10	47	7	76
Responder - n (%)	8 (80.0)	40 (85.1)	2 (28.6)	72 (94.7)
95% CI of %	(44.4, 97.5)	(71.7, 93.8)	(3.7, 71.0)	(87.1, 98.5)
Week 44				
N1	10	47	6	75
Responder - n (%)	5 (50.0)	41 (87.2)	0 (0.0)	72 (96.0)
95% CI of %	(18.7, 81.3)	(74.3, 95.2)	(0.0, 45.9)	(88.8, 99.2)

CI = confidence interval; N = Number of subjects rerandomized into withdrawal phase
N1 = Number of subjects who were rerandomized and had a valid measurement value at the specified week while in the withdrawal phase
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction / withdrawal phases

表2.7.6.9.3.1-3 休薬期における sPGA 0/1（再無作為割付け被験者）（続き）

	140 mg Q2W		210 mg Q2W	
	Placebo (N = 59)	140 mg Q2W (N = 57)	Placebo (N = 84)	210 mg Q2W (N = 83)
Week 48				
N1	9	46	4	76
Responder - n (%)	3 (33.3)	40 (87.0)	0 (0.0)	72 (94.7)
95% CI of %	(7.5, 70.1)	(73.7, 95.1)	(0.0, 60.2)	(87.1, 98.5)
Week 52				
N1	6	47	2	72
Responder - n (%)	3 (50.0)	40 (85.1)	0 (0.0)	69 (95.8)
95% CI of %	(11.8, 88.2)	(71.7, 93.8)	(0.0, 84.2)	(88.3, 99.1)

CI = confidence interval; N = Number of subjects rerandomized into withdrawal phase
N1 = Number of subjects who were rerandomized and had a valid measurement value at the specified week while in the withdrawal phase
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction / withdrawal phases

3）その他の副次評価項目

（1）Week 12 における PASI 90 反応

Week 12 における PASI 90 反応被験者の割合は、210 mg Q2W 群で 70.3%、140 mg Q2W 群で 42.5%であり、いずれもプラセボ群の 0.9%と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（2）導入期における PASI 75、90、100 反応までの期間

PASI 75 反応までの期間の中央値（95%信頼区間、以下同様）は、210 mg Q2W 群で 4.14 週（4.14~4.29 週）、140 mg Q2W 群で 6.14 週（4.57~6.14 週）であった。

PASI 90 反応までの期間の中央値は、210 mg Q2W 群で 6.29 週（6.14~8.14 週）、140 mg Q2W 群で 10.14 週（8.14~12.14 週）であった。

PASI 100 反応までの期間の中央値は、210 mg Q2W 群で 12.14 週（10.14 週、評価不可能）であり、140 mg Q2W 群及びプラセボ群では評価不可能であった。

（3）Week 52 における PASI 75、90、100 反応

Week 52 における PASI 75 反応被験者の割合は、210 mg Q2W 群で 90.4%、140 mg Q2W 群で 82.5%であった。

Week 52 における PASI 90 反応被験者の割合は、210 mg Q2W 群で 79.5%、140 mg Q2W 群で 66.7%であった。

Week 52 における PASI 100 反応被験者の割合は、210 mg Q2W 群で 67.5%、140 mg Q2W 群で 43.9%であった。

（4）休薬期にプラセボ群に無作為割り付けされ、KHK4827 を再投与された被験者での PASI 75、90、100 反応までの期間

PASI 75 反応までの期間の中央値は、210 mg 再投与群で 4.14 週（2.29~4.14 週）、140 mg 再投与群で 3.71 週（2.14~4.14 週）であった。

PASI 90 反応までの期間の中央値は、210 mg 再投与群で 4.43 週（4.14~6.14 週）、140 mg 再投与群で 4.21 週（4.14~6.14 週）であった。

PASI 100 反応までの期間の中央値は、210 mg 再投与群で 8.14 週（6.14~9.00 週）であり、140 mg 再投与群で 11.71 週（6.43~20.14 週）であった。

（5）休薬期にプラセボ群に無作為割り付けされた後、KHK4827 再投与により PASI 75/90/100 反応を示した被験者の再投与後の経過

疾患が再発し KHK4827 の再投与対象となった被験者では、再投与 2 週後から PASI 75/90/100 反応を示す被験者が認められ始め、Week 52 まで継続して PASI 75/90/100 反応を示す被験者が認められた。

（6）導入期における sPGA 0/1 までの期間

sPGA 0/1 までの期間の中央値は、210 mg Q2W 群で 4.29 週（4.14~6.14 週）、140 mg Q2W 群で 6.14 週（5.71~6.43 週）であった。

（7）休薬期にプラセボ群に無作為割り付けされ、KHK4827 を再投与された被験者での sPGA 0/1 までの期間

sPGA0/1 までの期間の中央値は、210 mg 再投与群で 4.14 週（4.14~4.86 週）、140 mg 再投与群で 4.14 週（4.14~4.29 週）であった。

（8）休薬期にプラセボ群に無作為割り付けされた後、KHK4827 再投与により sPGA 0/1 となった被験者の再投与後の経過

疾患が再発し KHK4827 の再投与対象となった被験者では、再投与 2 週以内に sPGA 0/1 を示す被験者が認められ始め、再投与 36 週後まで継続して sPGA 0/1 を示す被験者が認められた。

（9）Week 12 における NAPSI スコア改善

ベースライン時に爪乾癬を併発していた被験者では、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の Week 12 における NAPSI スコア改善は、プラセボ群と比較して有意な差が認められた。また、休薬期に再無作為割り付けされた被験者でも同様な結果が認められた（p<0.001）。

（10）Week 12 における PSSI スコア改善及び SSA スコア改善

ベースライン時に頭皮の乾癬症状を有する被験者では、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の Week 12 における PSSI 75 反応被験者の割合は、プラセボ群と比較して有意な差が認められた（p<0.001）。また、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の Week 12 における SSA 改善割合は、プラセボ群と比較して有意な差が認められた（p<0.001）。

（11）DLQI

全被験者のベースライン時の DLQI スコアは 14.1±7.2（平均値±標準偏差、以下同様）であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 で DLQI スコアが 5 点以上改善した被験者の割合（95%信頼区間、以下同様）は、210 mg Q2W 群で 83.6%（77.7~88.4%）、140 mg Q2W 群で 73.8%（67.0~79.9%）であり、プラセボ群の 21.6%（16.1~28.0%）と比較して有意に高値であった（p<0.001）。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では、ベースラインに対する DLQI の有意な改善が認められた。Week 12 で sPGA が 0/1 となった被験者では、Week 2 から Week 52 まで、ベースラインに対する DLQI の有意な改善が認められた。

（12）HADS

抑うつスケール

全被験者のベースライン時の HADS の抑うつに関するスコアは 5.3±4.1 であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 における HADS の抑うつに関するスコアは、210 mg Q2W 群で 3.4±3.4、140 mg Q2W 群で 3.5±3.6、プラセボ群で 5.5±4.4 であった。各 KHK4827 群とプラセボ群のモデルベースで推定した差は、210 mg Q2W で−2.1、140 mg Q2W 群で−1.9 であり、い

ずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では、ベースラインに対する HADS 抑うつスコアの有意な改善が認められた。HADS 抑うつスコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

不安スケール

全被験者のベースライン時の HADS の不安に関するスコアは 6.6±4.1 であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 における HADS の不安に関するスコアは、210 mg Q2W 群で 4.9±3.7、140 mg Q2W 群で 5.0±3.9、プラセボ群で 6.2±4.4 であった。各 KHK4827 群とプラセボ群のモデルベースで推定した差は、210 mg Q2W で−1.5、140 mg Q2W 群で−1.3 であり、いずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では、ベースラインに対する HADS 不安スコアの有意な改善が認められた。HADS 不安スコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

（12）EQ-5D

全被験者のベースライン時の EQ-5D スコアは 0.6±0.3 であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 における EQ-5D スコアは、210 mg Q2W 群で 0.9±0.2、140 mg Q2W 群で 0.8±0.2、プラセボ群で 0.6±0.3 であった。各 KHK4827 群とプラセボ群のモデルベースで推定した差は、210 mg Q2W で 0.2、140 mg Q2W 群で 0.2 であり、いずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して有意な差が認められた（p<0.001）。

（13）SF-36

Physical component

全被験者のベースライン時の physical component score は 47.1±9.3 であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 における physical component score は、210 mg Q2W 群で 51.0±9.0、140 mg Q2W 群で 52.0±7.8、プラセボ群で 46.5±9.8 であった。各 KHK4827 群とプラセボ群のモデルベースで推定した差は、210 mg Q2W 群で 4.5、140 mg Q2W 群で 4.9 であり、いずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して有意な差が認められた（p<0.001）。

Mental component

全被験者のベースライン時の mental component score は 45.6±11.4 であり、各投与群間での偏りは認められなかった。Week 12 における mental component score は、210 mg Q2W 群で 51.9±8.9、140 mg Q2W 群で 50.8±9.2、プラセボ群で 46.4±11.5 であった。各 KHK4827 群とプラセボ群のモデルベースで推定した差は、210 mg Q2W 群で 5.6、140 mg Q2W 群で 4.9 であり、いずれの KHK4827 群でもプラセボ群と比較して有意な差が認められた（p<0.001）。

4）部分集団解析

（1）全身療法で効果不十分又は全身療法禁忌の被験者別

少なくとも 1 つの全身療法（MTX、シクロスポリン、PUVA）に効果不十分であった被験者又は全身治療に不忍容若しくは禁忌の被験者での Week 12 における sPGA 0/1 被験者の割合は、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で高く、プラセボ群と比較して有意な差が認められた（p<0.001）。また、Week 12 の PASI 75 反応に関する解析においても、同様な結果が認められた。

（2）過去の生物学的製剤使用の有無別

過去の生物学的製剤の使用有無両集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群それぞれ同様であった。過去の生物学的製剤の使用有無集団別の各評価項目において、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群はプラセボ群と比較して反応割合に差が認められた（nominal p-value<0.001）。

（3）ベースライン時の体重別

ベースライン時の体重が 100 kg 以下の被験者集団では、主要評価項目、Week 12 時 PASI 100 及び Week 52 時 sPGA 0/1 の評価において、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群ともに 100 kg 超の被験者集団と比較し、一貫して高い割合を示した。

5）皮膚生検バイオマーカー

皮膚生検バイオマーカーサブスタディにおいて、IL17A、IL17C、IL17F、IL12B 及び IL23A の各サイトカイン遺伝子の mRNA 転写量を droplet-digital PCR を用いて測定した。

Week 12 における皮膚病変部の mRNA 転写量は、5 つのすべてのサイトカイン遺伝子において、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ともにプラセボ群と比較し有意に減少していた。

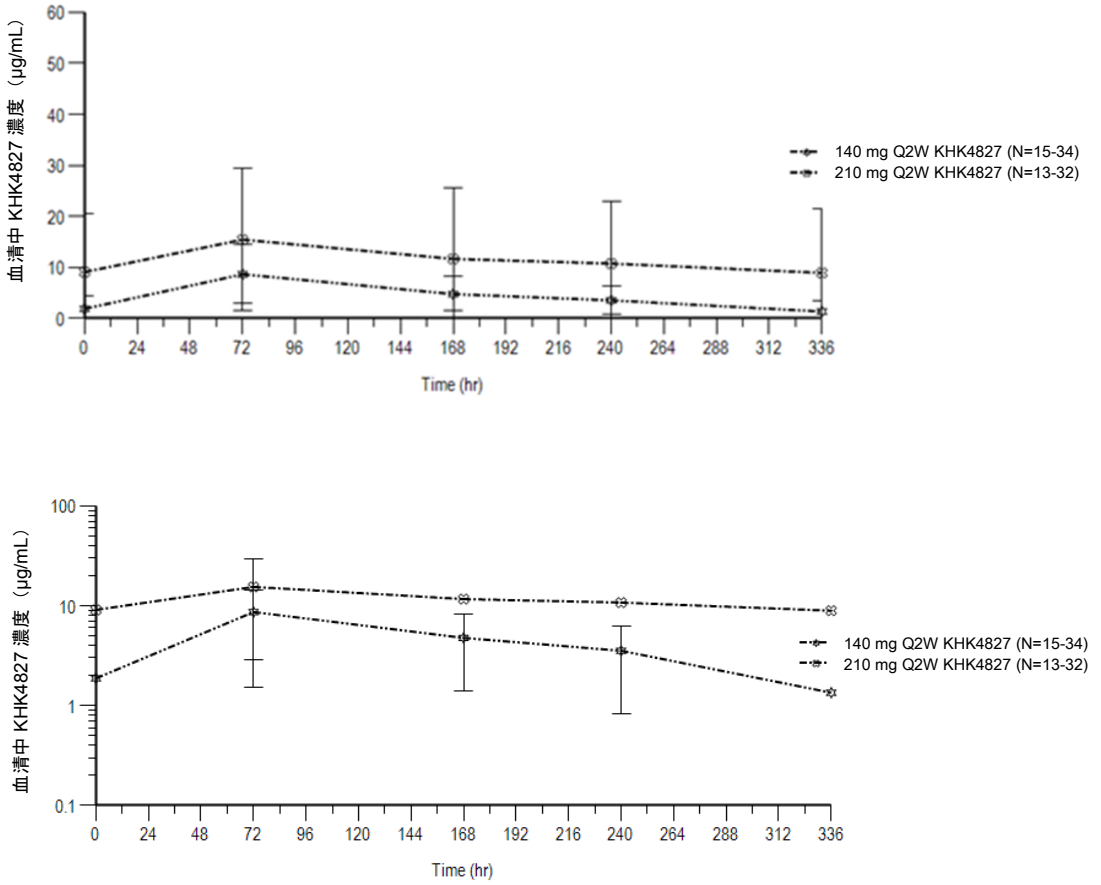
2.7.6.9.3.2　薬物動態

薬物動態解析には、KHK4827 投与被験者 648 名の 5878 サンプルを用いた。

KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を、Week 10 投与終了後、Week 16 投与終了後、それぞれ図 2.7.6.9.3.2-1、図 2.7.6.9.3.2-2に示した。また、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.9.3.2-1、表 2.7.6.9.3.2-2に示した。

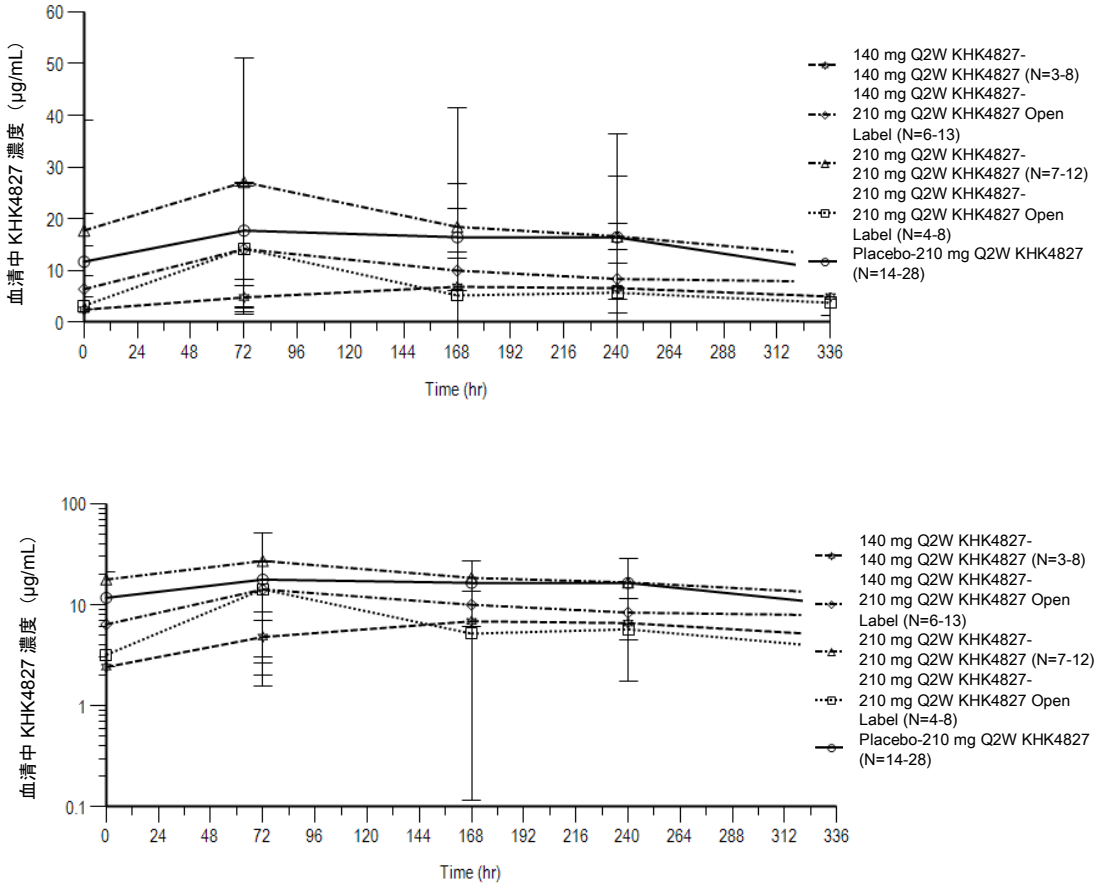
Week 10 投与終了後の KHK4827 140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群の薬物動態パラメータの比較では、C_{max} が 2.5 倍、$AUC_{0-\tau}$ が 3.2 倍であり、投与量比の 1.5 倍以上に増加した。導入期及び休薬期に 140 mg Q2W 群に割り付けられた被験者の Week 16 投与終了後の平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、140 mg Q2W 群の Week 10 投与終了後と同様であった。導入期に 140 mg Q2W 群、休薬期に 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者の Week 16 投与終了後の平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、210 mg Q2W 群の Week 10 投与終了後と同様であった。導入期及び休薬期に 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者の Week 16 投与終了後の平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、210 mg Q2W 群の Week 10 投与終了後と同様であった。導入期にプラセボ群、休薬期に 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者の Week 16 投与終了後の平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、210 mg Q2W 群の Week 10 投与終了後と同様であった。Week 10 終了後及び Week 16 終了後の t_{max} の中央値は、各投与群いずれも約 3 日であった。

図2.7.6.9.3.2-1 KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Week 10 投与終了後）



Top panel represents the linear scale; bottom panel represents log-linear scale.

図2.7.6.9.3.2-2 KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Week 16 投与終了後）



Top panel represents the linear scale; bottom panel represents log-linear scale.

表2.7.6.9.3.2-1 KHK4827 を反復 SC 投与したときの薬物動態パラメータ（Week 10 投与終了後）

Descriptive Statistics	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (day·µg/mL)
140 mg Q2W			
N	33	33	22
Median	7.33	3.0	77.0
Mean	7.64	NR	75.5
SD[a]	5.36	0.0-9.9	52.2
CV%	70.2	NR	69.2
210 mg Q2W			
N	32	32	22
Median	12.1	3.0	173
Mean	18.8	NR	243
SD[a]	18.7	1.9-14	234
CV%	99.4	NR	96.2

a:The range is provided for t_{max}.
$AUC_{0-\tau}$= Area under the serum concentration-time curve during the dosing interval tau, with tau equal to 336 hours; C_{max} = Maximum observed drug concentration; CV = coefficient variation; NR = Not reported; t_{max} = Time to reach C_{max}; Q2W = every 2 weeks

表2.7.6.9.3.2-2 KHK4827 を反復 SC 投与したときの薬物動態パラメータ（Week 16 投与終了後）

Descriptive Statistics	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (day·µg/mL)
140 mg Q2W/140 mg Q2W			
N	8	8	5
Median	9.17	4.1	76.6
Mean	10.5	NR	94.3
SD[a]	7.33	1.9-14	64.0
CV%	69.7	NR	67.9
140 mg Q2W/210 mg Q2W Open-label			
N	13	13	7
Median	12.1	3.0	163
Mean	16.0	NR	211
SD[a]	13.9	1.9-14	176
CV%	86.9	NR	83.5
210 mg Q2W/210 mg Q2W			
N	12	12	9
Median	14.7	2.9	131
Mean	24.4	NR	284
SD[a]	21.8	0.0-6.9	266
CV%	89.7	NR	93.5
210 mg Q2W/210 mg Q2W Open-label			
N	8	7	3
Median	4.80	3.0	247
Mean	9.67	NR	194
SD[a]	11.6	1.9-7.9	147
CV%	120.5	NR	75.5
Placebo/210 mg Q2W			
N	28	28	16
Median	18.2	3.1	214
Mean	21.2	NR	267
SD[a]	12.8	1.7-11	149
CV%	60.1	NR	55.7

a:The range is provided for t_{max}.
$AUC_{0-\tau}$= Area under the serum concentration-time curve during the dosing interval tau, with tau equal to 336 hours; C_{max} = Maximum observed drug concentration; CV = coefficient variation; NR = Not reported; t_{max} = Time to reach C_{max}; Q2W = every 2 weeks

2.7.6.9.3.3 安全性

1）KHK4827 の曝露

Week 52 までの KHK4827 総曝露期間を表 2.7.6.9.3.3-1に示した。

KHK4827 を少なくとも 1 回投与された被験者 649 名の Week 52 までの KHK4827 総曝露期間（平均値±標準偏差）は、291.2±83.7 日であった。KHK4827 投与期間が 36 週以上 42 週未満の被験者は 210 名（32.4%）、42 週以上 48 週未満は 78 名（12.0%）、48 週以上は 254 名（39.1%）であった。

表2.7.6.9.3.3-1 Week 52 までの KHK4827 総曝露期間

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
	Mixed Dosing (N = 143)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 99)	140 mg Q2W (N = 61)	210 mg Q2W (N = 346)	All KHK4827 (N = 649)
Duration of KHK4827 exposure (days)					
n	143	99	61	346	649
Mean	268.6	328.9	306.7	286.9	291.2
SD	79.0	72.9	119.8	76.8	83.7
Median	307.0	364.0	364.0	280.0	297.0
Q1, Q3	239.0, 323.0	351.0, 364.0	363.0, 365.0	279.0, 363.0	279.0, 364.0
Min, Max	82, 348	113, 368	13, 371	0, 369	0, 371
Duration of KHK4827 exposure (weeks) - n (%)					
0 to < 6	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	7 (2.0)	10 (1.5)
6 to < 12	2 (1.4)	0 (0.0)	5 (8.2)	8 (2.3)	15 (2.3)
12 to < 18	15 (10.5)	4 (4.0)	3 (4.9)	5 (1.4)	27 (4.2)
18 to < 24	4 (2.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.0)	13 (2.0)
24 to < 30	6 (4.2)	8 (8.1)	0 (0.0)	8 (2.3)	22 (3.4)
30 to < 36	13 (9.1)	1 (1.0)	1 (1.6)	5 (1.4)	20 (3.1)
36 to < 42	15 (10.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	194 (56.1)	210 (32.4)
42 to < 48	71 (49.7)	5 (5.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	78 (12.0)
≥ 48	17 (11.9)	78 (78.8)	49 (80.3)	110 (31.8)	254 (39.1)

N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of KHK4827
% = n/N * 100
KHK4827 exposure includes all exposure to active drug after first dose in induction phase, excluding periods of placebo exposure. Treatment groups are defined as planned through week 52. Constant dose groups = same dose through week 52 after first KHK4827 dose. Combination of 140/210 = planned treatment with both 140 mg Q2W and 210 mg Q2W through week 52. Mixed dosing = re-randomized to placebo in withdrawal period.

2）有害事象及び副作用の発現状況

（1）有害事象及び副作用発現状況の要約

導入期に発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.9.3.3-2に示した。また、Week 52 までに発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.9.3.3-3に示した。

導入期では、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及びプラセボ群でそれぞれ 222 名中 131 名（59.0%）、219 名中 126 名（57.5%）、220 名中 112 名（50.9%）の被験者に有害事象が発現し、それぞれ 40 名（18.0%）、44 名（20.1%）、24 名（10.9%）の被験者に副作用が発現した。Week 52 までに発現した有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 368.8/100 人年及び 90.7/100 人年であった。

死亡に至った有害事象は Week 52 までに 4 名に認められたが、治験薬との因果関係はすべて否定された。導入期に発現した重篤な有害事象は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及びプラセ

ボ群でそれぞれ 4 名（1.8%）、6 名（2.7%）及び 3 名（1.4%）に認められ、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の各 1 名（0.5%）が副作用と判断された。Week 52 までに発現した重篤な有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 9.5/100 人年及び 2.1/100 人年であった。

導入期に治験薬投与中止に至った有害事象は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 名（0.9%）、4 名（1.8%）、3 名（1.4%）に認められ、140 mg Q2W 群の 1 名及びプラセボ群の 2 名を除いて副作用と判断された。Week 52 までに治験薬投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 3.1/100 人年及び 1.7/100 人年であった。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及びプラセボ群でそれぞれ 15 名（6.8%）、8 名（3.7%）、9 名（4.1%）に認められ、副作用はそれぞれ 6 名（2.7%）、1 名（0.5%）、4 名（1.8%）に認められた。Week 52 までに発現した CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 17.6/100 人年及び 5.2/100 人年であった。

表2.7.6.9.3.3-2 有害事象及び副作用発現状況の要約（導入期）

発現被験者数（発現割合）

	Placebo	KHK4827		
		140 mg Q2W	210 mg Q2W	All
N	220	219	222	441
Adverse Events -n (%)	112（50.9）	126（57.5）	131（59.0）	257（58.3）
Serious	3（1.4）	6（2.7）	4（1.8）	10（2.3）
Death	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Leading to study discontinuation	3（1.4）	3（1.4）	2（0.9）	5（1.1）
Leading to IP discontinuation	3（1.4）	4（1.8）	2（0.9）	6（1.4）
CTCAE Grade 3≦	9（4.1）	8（3.7）	15（6.8）	23（5.2）
Treatment Related Adverse Events - n (%)	24（10.9）	44（20.1）	40（18.0）	84（19.0）
Serious	0（0）	1（0.5）	1（0.5）	2（0.5）
Death	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
Leading to study discontinuation	1（0.5）	2（0.9）	2（0.9）	4（0.9）
Leading to IP discontinuation	1（0.5）	3（1.4）	2（0.9）	5（1.1）
CTCAE Grade 3≦	4（1.8）	1（0.5）	6（2.7）	7（1.6）

MedDRA version 16.1
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Treatment groups
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase
IP=investigational product

表2.7.6.9.3.3-3 有害事象及び副作用発現状況の要約（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8)	All (Subj-yr = 517.3)
N	143	99	61	345	648
Adverse Events -n (r)	343 (326.1)	347 (389.2)	184 (359.2)	1034 (380.4)	1908 (368.8)
Serious	6 (5.7)	11 (12.3)	5 (9.8)	27 (9.9)	49 (9.5)
Death	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
Leading to study discontinuation	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (5.9)	9 (3.3)	14 (2.7)
Leading to IP discontinuation	1 (1.0)	1 (1.1)	4 (7.8)	10 (3.7)	16 (3.1)
CTCAE Grade 3≦	12 (11.4)	13 (14.6)	11 (21.5)	55 (20.2)	91 (17.6)
Treatment Related Adverse Events -n (r)	86 (81.8)	84 (94.2)	47 (91.8)	252 (92.7)	469 (90.7)
Serious	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	8 (2.9)	11 (2.1)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	6 (2.2)	8 (1.5)
Leading to IP discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	6 (2.2)	9 (1.7)
CTCAE Grade 3≦	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	23 (8.5)	27 (5.2)

MedDRA version 16.1
IP=investigational product
Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; N = Number of subjects randomized and received at least one dose of KHK4827; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)
Exposure and adverse events reported during periods of placebo exposure are excluded
Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo at day 1 are summarized after their first dose of 210 mg Q2W at or after week 12; Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events
Treatment groups are defined as planned through week 52. Constant dose groups = same dose through week 52 after first KHK4827 dose. Combination of 140/210 = planned treatment with both 140 mg Q2W and 210 mg Q2W through week 52. Mixed dosing = re-randomized to placebo in withdrawal period.

（2）有害事象及び副作用発現状況

導入期に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、表 2.7.6.9.3.3-4及び表 2.7.6.9.3.3-5に、Week 52 までに発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.9.3.3-6及び表 2.7.6.9.3.3-7 に示した。

導入期では、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及びプラセボ群でそれぞれ 222 名中 131 名（59.0%）、219 名中 126 名（57.5%）、220 名中 112 名（50.9%）の被験者に有害事象が発現した。事象別では、KHK4827 群で「鼻咽頭炎」が最も多く 41 名（9.3%）に発現し、次いで「上気道炎」が 36 名（8.2%）、「頭痛」が 23 名（5.2%）に発現した。「鼻咽頭炎」の発現割合は、KHK4827 群で 9.3%、プラセボ群で 10.0%であり、各投与群で類似していた。「上気道炎」及び「頭痛」の発現割合は、KHK4827 群で高かった。発現した有害事象の多くは、軽度（Grade 1）と判断された。

導入期では、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及びプラセボ群でそれぞれ 40 名（18.0%）、44 名（20.1%）、24 名（10.9%）の被験者に副作用が発現した。事象別では、KHK4827 群で「鼻咽頭炎」及び「上気道炎」が各 10 名（2.3%）に発現した。

Week 52 までに発現した有害事象の発現率は、KHK4827 群で 368.8/100 人年であった。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く 24.7/100 人年、次いで「上気道炎」が 22.0/100 人年、「頭痛」が 14.9/100 人年、「関節痛」が 11.6/100 人年であった。その他の有害事象の発現率は、すべて 10 未満/100 人年であった。

Week 52 までに発現した副作用の発現率は、KHK4827 群で 90.7/100 人年であった。事象別では、Week 52 まで同一用量を投与した 210 mg Q2W Constant Dose 群と 140 mg Q2W Constant Dose 群では、有害事象の発現率は 92.7/100 人年及び 91.8/100 人年であり、発現率に差は認められな

かった。Week 52 までに発現した主な副作用は導入期と同様であり、KHK4827 群で「鼻咽頭炎」が 7.0/100 人年、「上気道炎」が 6.4/100 人年であった。Week 52 までに認められた臨床検査値異常は、「好中球減少症」が 2 件（1 件は導入期 140 mg Q2W で休薬期 210 mg Q2W 投与された群、1 件は導入期及び休薬期に 210 mg Q2W 投与された群）、「好中球数減少」が 2 件（2 件とも導入期及び休薬期に 210 mg Q2W 投与された群）であり、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。

表2.7.6.9.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	112 (50.9)	126 (57.5)	131 (59.0)	257 (58.3)
感染症および寄生虫症	59 (26.8)	67 (30.6)	70 (31.5)	137 (31.1)
鼻咽頭炎	22 (10.0)	20 (9.1)	21 (9.5)	41 (9.3)
上気道感染	14 (6.4)	18 (8.2)	18 (8.1)	36 (8.2)
副鼻腔炎	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.4)
気管支炎	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
鼻炎	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.3)	7 (1.6)
歯感染	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)	7 (1.6)
咽頭炎	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
ウイルス性上気道感染	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
胃腸炎	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)
蜂巣炎	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
外陰腟真菌感染	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
毛包炎	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
足部白癬	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
尿路感染	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
単純ヘルペス	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
膀胱炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
せつ	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
膿痂疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
細菌性腟炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (9.1)	25 (11.4)	31 (14.0)	56 (12.7)
関節痛	6 (2.7)	10 (4.6)	6 (2.7)	16 (3.6)
背部痛	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	8 (1.8)
乾癬性関節症	4 (1.8)	3 (1.4)	4 (1.8)	7 (1.6)
筋骨格痛	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.4)
四肢痛	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.4)
腱炎	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
指炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
頚部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
肢径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
変形性関節症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性脊椎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
外骨腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
斜頚	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	16 (7.3)	21 (9.6)	15 (6.8)	36 (8.2)
悪心	2 (0.9)	5 (2.3)	5 (2.3)	10 (2.3)
下痢	1 (0.5)	4 (1.8)	4 (1.8)	8 (1.8)
嘔吐	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.4)
歯痛	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
腹痛	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
齲歯	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
消化不良	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
アフタ性口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
腹部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症性腸疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
口唇水疱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
唾液管の炎症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
小腸捻転	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
神経系障害	11 (5.0)	18 (8.2)	15 (6.8)	33 (7.5)
頭痛	7 (3.2)	12 (5.5)	11 (5.0)	23 (5.2)
坐骨神経痛	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
片頭痛	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
筋緊張低下	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
肋間神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	10 (4.5)	12 (5.5)	21 (9.5)	33 (7.5)
そう痒症	5 (2.3)	5 (2.3)	5 (2.3)	10 (2.3)
乾癬	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (0.9)
脱毛症	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
円形脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
苔癬化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
痒疹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (5.9)	13 (5.9)	9 (4.1)	22 (5.0)
末梢性浮腫	5 (2.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
発熱	2 (0.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (0.9)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (0.9)
非心臓性胸痛	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
無力症	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
悪寒	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
注射部位反応	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
体温変動感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (5.5)	9 (4.1)	9 (4.1)	18 (4.1)
靱帯捻挫	1 (0.5)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
挫傷	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
関節損傷	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
肉離れ	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
外傷後疼痛	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯牙破折	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
手骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
化学的損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
脳振盪	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
擦過傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
転倒	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋断裂	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
創傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.7)	12 (5.5)	11 (5.0)	23 (5.2)
咳嗽	0 (0.0)	6 (2.7)	3 (1.4)	9 (2.0)
口腔咽頭痛	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.4)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺気腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔分泌過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
非感染性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
血管障害	4 (1.8)	13 (5.9)	4 (1.8)	17 (3.9)
高血圧	4 (1.8)	8 (3.7)	2 (0.9)	10 (2.3)
拡張期高血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
神経原性ショック	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
表在性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
血栓後症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	6 (2.7)	4 (1.8)	7 (3.2)	11 (2.5)
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
高尿酸血症	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
糖尿病	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
ビタミン D 欠乏	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
臨床検査	5 (2.3)	7 (3.2)	4 (1.8)	11 (2.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
体重増加	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中免疫グロブリン E 増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.5)	9 (4.1)	6 (2.7)	15 (3.4)
結膜炎	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (2.3)	7 (1.6)
眼そう痒症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
白内障	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力低下	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	5 (2.3)	5 (2.3)	1 (0.5)	6 (1.4)
うつ病	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
不安	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
双極性障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
無感情	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
外科および内科処置	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.1)
抜歯	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
歯内療法	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯修復	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
副鼻腔手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
足指爪楔状切除	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	2 (0.9)	6 (2.7)	8 (1.8)
卵巣嚢胞	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
血精液症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
精巣痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
腎結石症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
糖尿	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
排尿回数減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
回転性めまい	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
内分泌障害	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
性腺機能低下	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺嚢腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
貧血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
胆道仙痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	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 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-5 副作用発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent treatment-related adverse events	24 (10.9)	44 (20.1)	40 (18.0)	84 (19.0)
感染症および寄生虫症	16 (7.3)	18 (8.2)	18 (8.1)	36 (8.2)
鼻咽頭炎	5 (2.3)	4 (1.8)	6 (2.7)	10 (2.3)
上気道感染	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)	10 (2.3)
咽頭炎	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
毛包炎	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
単純ヘルペス	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
気管支炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
せつ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
胃腸障害	3 (1.4)	9 (4.1)	9 (4.1)	18 (4.1)
悪心	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (2.3)	7 (1.6)
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
下痢	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
便秘	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
歯の障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇水疱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.4)	9 (4.1)	4 (1.8)	13 (2.9)
末梢性浮腫	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
無力症	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
発熱	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
注射部位反応	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
悪寒	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温変動感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4)	5 (2.3)	8 (3.6)	13 (2.9)
乾癬	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
痒疹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	5 (2.3)	9 (4.1)	14 (3.2)
乾癬性関節症	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
強直性脊椎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
神経系障害	3 (1.4)	6 (2.7)	3 (1.4)	9 (2.0)
頭痛	2 (0.9)	6 (2.7)	2 (0.9)	8 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	9 (2.0)
咳嗽	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.1)
体重増加	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (0.5)	5 (1.1)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力低下	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
糖尿病	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
神経原性ショック	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
All treatment-emergent adverse events	343 (326.1)	347 (389.2)	184 (359.2)	1034 (380.4)	1908 (368.8)
感染症および寄生虫症	137 (130.3)	98 (109.9)	43 (83.9)	319 (117.4)	597 (115.4)
鼻咽頭炎	35 (33.3)	19 (21.3)	11 (21.5)	63 (23.2)	128 (24.7)
上気道感染	18 (17.1)	17 (19.1)	16 (31.2)	63 (23.2)	114 (22.0)
気管支炎	7 (6.7)	5 (5.6)	1 (2.0)	13 (4.8)	26 (5.0)
副鼻腔炎	7 (6.7)	2 (2.2)	1 (2.0)	16 (5.9)	26 (5.0)
咽頭炎	10 (9.5)	2 (2.2)	0 (0.0)	12 (4.4)	24 (4.6)
尿路感染	3 (2.9)	4 (4.5)	0 (0.0)	9 (3.3)	16 (3.1)
胃腸炎	6 (5.7)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.8)	13 (2.5)
インフルエンザ	4 (3.8)	2 (2.2)	1 (2.0)	6 (2.2)	13 (2.5)
鼻炎	5 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (2.6)	13 (2.5)
ウイルス性上気道感染	2 (1.9)	5 (5.6)	0 (0.0)	6 (2.2)	13 (2.5)
歯感染	2 (1.9)	4 (4.5)	2 (3.9)	4 (1.5)	12 (2.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	9 (3.3)	11 (2.1)
毛包炎	1 (1.0)	4 (4.5)	0 (0.0)	6 (2.2)	11 (2.1)
耳感染	3 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.8)	9 (1.7)
足部白癬	1 (1.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.8)	9 (1.7)
口腔ヘルペス	2 (1.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.5)	8 (1.5)
歯膿瘍	2 (1.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.8)	8 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (1.1)	7 (1.4)
扁桃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)	7 (1.4)
外耳炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	6 (1.2)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.5)	5 (1.0)
せつ	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
中耳炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
細菌性咽頭炎	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
肺炎	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
急性副鼻腔炎	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
陰部ヘルペス	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
単純ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
麦粒腫	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
喉頭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
毛巣嚢胞	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
創傷感染	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
膿疱性ざ瘡	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
虫垂炎	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
真菌感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
膿痂疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
急性中耳炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
気管炎	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
細菌性腟炎	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
感染症および寄生虫症（続き）					
外陰腟真菌感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
腹部膿瘍	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膿瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
慢性扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
コクシジオイデス症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
涙小管炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚皮下組織炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性下痢	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
丹毒	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外耳蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
迷路炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道カンジダ症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳頭腫ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性心膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
手白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
トキソカラ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	44 (41.8)	41 (46.0)	16 (31.2)	131 (48.2)	232 (44.8)
関節痛	7 (6.7)	16 (17.9)	5 (9.8)	32 (11.8)	60 (11.6)
背部痛	6 (5.7)	3 (3.4)	2 (3.9)	19 (7.0)	30 (5.8)
乾癬性関節症	1 (1.0)	5 (5.6)	1 (2.0)	9 (3.3)	16 (3.1)
筋肉痛	4 (3.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	9 (3.3)	15 (2.9)
筋骨格痛	1 (1.0)	6 (6.7)	0 (0.0)	7 (2.6)	14 (2.7)
四肢痛	2 (1.9)	2 (2.2)	2 (3.9)	8 (2.9)	14 (2.7)
関節炎	5 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (2.2)	12 (2.3)
腱炎	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (2.6)	9 (1.7)
椎間板突出	3 (2.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (0.7)	7 (1.4)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	5 (1.8)	6 (1.2)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (1.5)	5 (1.0)
頚部痛	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
滑液包炎	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
肩径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
指炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
筋骨格系および結合組織障害（続き）					
強直性脊椎炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
軟骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
デュプイトラン拘縮	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
関節滲出液	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
顎痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
多発性関節炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脊柱管狭窄症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
変形性脊椎症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
顎関節症候群	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腱痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
斜頚	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	24 (22.8)	28 (31.4)	21 (41.0)	102 (37.5)	175 (33.8)
悪心	2 (1.9)	1 (1.1)	5 (9.8)	24 (8.8)	32 (6.2)
下痢	7 (6.7)	5 (5.6)	1 (2.0)	15 (5.5)	28 (5.4)
歯痛	1 (1.0)	3 (3.4)	1 (2.0)	12 (4.4)	17 (3.3)
消化不良	4 (3.8)	1 (1.1)	1 (2.0)	10 (3.7)	16 (3.1)
嘔吐	2 (1.9)	3 (3.4)	3 (5.9)	3 (1.1)	11 (2.1)
腹痛	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	3 (1.1)	6 (1.2)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.8)	6 (1.2)
口内乾燥	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	2 (0.7)	6 (1.2)
便秘	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	1 (0.4)	5 (1.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
齲歯	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
アフタ性口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
口唇痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腸憩室	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇水疱	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
胃腸障害（続き）					
食道痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
食道静脈瘤出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ひだ舌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
唾液管の炎症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
食道静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
小腸捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	30 (28.5)	20 (22.4)	14 (27.3)	72 (26.5)	136 (26.3)
そう痒症	4 (3.8)	3 (3.4)	6 (11.7)	17 (6.3)	30 (5.8)
発疹	5 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.6)	12 (2.3)
乾癬	2 (1.9)	3 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.8)	10 (1.9)
接触性皮膚炎	2 (1.9)	3 (3.4)	1 (2.0)	3 (1.1)	9 (1.7)
脂漏性皮膚炎	2 (1.9)	1 (1.1)	2 (3.9)	2 (0.7)	7 (1.4)
湿疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	6 (1.2)
脱毛症	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (2.0)	1 (0.4)	5 (1.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	2 (0.7)	5 (1.0)
皮膚乾燥	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (0.7)	4 (0.8)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
異汗性湿疹	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
手皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
円形脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚嚢腫	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
びまん性脱毛症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
過角化	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
間擦疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
扁平苔癬	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
苔癬化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
爪乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
神経皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痒疹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚不快感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚色素過剰	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
神経系障害	18 (17.1)	32 (35.9)	9 (17.6)	62 (22.8)	121 (23.4)
頭痛	11 (10.5)	22 (24.7)	6 (11.7)	38 (14.0)	77 (14.9)
浮動性めまい	1 (1.0)	5 (5.6)	1 (2.0)	3 (1.1)	10 (1.9)
片頭痛	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	4 (1.5)	7 (1.4)
坐骨神経痛	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	7 (1.4)
健忘	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脳血管発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肋間神経痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
後頭神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
くも膜下出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
咬舌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	16 (15.2)	20 (22.4)	8 (15.6)	62 (22.8)	106 (20.5)
肉離れ	1 (1.0)	3 (3.4)	1 (2.0)	8 (2.9)	13 (2.5)
靭帯捻挫	2 (1.9)	1 (1.1)	1 (2.0)	4 (1.5)	8 (1.5)
転倒	2 (1.9)	3 (3.4)	1 (2.0)	1 (0.4)	7 (1.4)
挫傷	1 (1.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	6 (1.2)
関節損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	6 (1.2)
裂傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.8)	6 (1.2)
半月板損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
脳振盪	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
創傷	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
節足動物咬傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
爪裂離	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
外傷後頚部症候群	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
サンバーン	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
腱損傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
腱断裂	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
熱傷	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
動物咬傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
節足動物刺傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
軟骨損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
化学的損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯肉損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
企図的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
靭帯損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
多発性外傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
傷害、中毒および処置合併症（続き）					
筋断裂	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頚部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
術後創合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胸椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (10.5)	17 (19.1)	9 (17.6)	45 (16.6)	82 (15.9)
疲労	2 (1.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (2.6)	10 (1.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	6 (2.2)	9 (1.7)
発熱	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (5.9)	2 (0.7)	8 (1.5)
注射部位反応	2 (1.9)	1 (1.1)	1 (2.0)	3 (1.1)	7 (1.4)
インフルエンザ様疾患	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	6 (1.2)
局所腫脹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.8)	6 (1.2)
無力症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
悪寒	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
穿刺部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器不具合	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体温変動感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
重力性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位刺激感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
突然死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血管穿刺部位血腫	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (10.5)	16 (17.9)	14 (27.3)	40 (14.7)	81 (15.7)
咳嗽	3 (2.9)	2 (2.2)	5 (9.8)	12 (4.4)	22 (4.3)
口腔咽頭痛	3 (2.9)	5 (5.6)	2 (3.9)	7 (2.6)	17 (3.3)
鼻出血	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (3.9)	2 (0.7)	5 (1.0)
鼻閉	2 (1.9)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	5 (1.0)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (1.0)
喘息	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
発声障害	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
非感染性副鼻腔炎	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）					
気管支反応性亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔分泌過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	6 (5.7)	12 (13.5)	16 (31.2)	38 (14.0)	72 (13.9)
血中尿酸増加	1 (1.0)	2 (2.2)	5 (9.8)	2 (0.7)	10 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	4 (1.5)	7 (1.4)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (5.9)	3 (1.1)	7 (1.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	6 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
血中トリグリセリド増加	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
好酸球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
体重増加	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
関節鏡検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
創傷治癒正常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	4 (3.8)	16 (17.9)	11 (21.5)	20 (7.4)	51 (9.9)
高血圧	1 (1.0)	13 (14.6)	5 (9.8)	13 (4.8)	32 (6.2)
拡張期高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (0.4)	5 (1.0)
血腫	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
低血圧	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
神経原性ショック	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血栓後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
静脈瘤	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
代謝および栄養障害	7 (6.7)	6 (6.7)	4 (7.8)	32 (11.8)	49 (9.5)
高尿酸血症	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (2.0)	4 (1.5)	8 (1.5)
糖尿病	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	5 (1.0)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.8)
高血糖	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
脱水	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
高コレステロール血症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
高トリグリセリド血症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
低カリウム血症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
異常体重減少	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ラクトース不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
1 型糖尿病	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	11 (10.5)	5 (5.6)	4 (7.8)	21 (7.7)	41 (7.9)
結膜炎	7 (6.7)	2 (2.2)	2 (3.9)	4 (1.5)	15 (2.9)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
眼そう痒症	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
虹彩炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
ブドウ膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
眼精疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	5 (4.8)	7 (7.9)	2 (3.9)	14 (5.2)	28 (5.4)
不安	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	5 (1.8)	9 (1.7)
不眠症	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	4 (1.5)	8 (1.5)
うつ病	3 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	6 (1.2)
不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
双極性障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
心臓障害	1 (1.0)	5 (5.6)	1 (2.0)	14 (5.2)	21 (4.1)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (1.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
動悸	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈攣縮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心拡大	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
虚血性心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	5 (4.8)	2 (2.2)	3 (5.9)	10 (3.7)	20 (3.9)
血尿	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	5 (1.0)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
排尿困難	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
蛋白尿	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
糖尿	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球尿	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
排尿回数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
尿管瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	4 (3.8)	3 (3.4)	3 (5.9)	10 (3.7)	20 (3.9)
勃起不全	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
卵巣嚢胞	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
亀頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血精液症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精巣痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰腟痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	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）	3 (2.9)	5 (5.6)	0 (0.0)	10 (3.7)	18 (3.5)
皮膚乳頭腫	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.0)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
内軟骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
線維腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ケラトアカントーマ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
脂肪腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
モートン神経腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う小腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
外科および内科処置	2 (1.9)	4 (4.5)	2 (3.9)	10 (3.7)	18 (3.5)
抜歯	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (0.7)	5 (1.0)
歯科手術	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚擦傷術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯内療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
子宮内膜アブレーション	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
関節手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
色素性母斑切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
卵巣摘除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚病変切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
硝子体切除	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
足指爪楔状切除	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
智歯抜歯	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (5.9)	10 (3.7)	16 (3.1)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (0.6)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
正色素性正球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (1.9)	2 (2.2)	1 (2.0)	5 (1.8)	10 (1.9)
胆石症	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
胆道仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆嚢炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
門脈圧亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (1.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	4 (1.5)	8 (1.5)
回転性めまい	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
免疫系障害	1 (1.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
薬物過敏症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

SOC PT	KHK4827 Variable Dose Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	KHK4827 Variable Dose Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	KHK4827 Constant Dose 140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	KHK4827 Constant Dose 210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	KHK4827 All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
All treatment-related treatment-emergent adverse events	86 (81.8)	84 (94.2)	47 (91.8)	252 (92.7)	469 (90.7)
感染症および寄生虫症	31 (29.5)	30 (33.7)	9 (17.6)	96 (35.3)	166 (32.1)
鼻咽頭炎	10 (9.5)	4 (4.5)	2 (3.9)	20 (7.4)	36 (7.0)
上気道感染	5 (4.8)	7 (7.9)	1 (2.0)	20 (7.4)	33 (6.4)
咽頭炎	2 (1.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.5)	8 (1.5)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	5 (1.8)	7 (1.4)
口腔ヘルペス	2 (1.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	7 (1.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	2 (0.7)	5 (1.0)
胃腸炎	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.8)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
耳感染	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
毛包炎	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
単純ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
鼻炎	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
せつ	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
陰部ヘルペス	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
インフルエンザ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
毛巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
歯膿瘍	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
膿瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膿疱性ざ瘡	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
コクシジオイデス症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性心膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
胃腸障害	9 (8.6)	11 (12.3)	9 (17.6)	31 (11.4)	60 (11.6)
悪心	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	18 (6.6)	21 (4.1)
下痢	2 (1.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	6 (1.2)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
口内乾燥	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
嘔吐	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
アフタ性口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
便秘	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
口唇痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇水疱	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ひだ舌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	13 (12.4)	3 (3.4)	5 (9.8)	28 (10.3)	49 (9.5)
そう痒症	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	13 (4.8)	18 (3.5)
乾癬	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	5 (1.0)
発疹	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.0)
接触性皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
異汗性湿疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
手皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
扁平苔癬	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
痒疹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚不快感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
筋骨格系および結合組織障害	12 (11.4)	6 (6.7)	3 (5.9)	24 (8.8)	45 (8.7)
関節痛	2 (1.9)	1 (1.1)	2 (3.9)	4 (1.5)	9 (1.7)
乾癬性関節症	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	4 (1.5)	8 (1.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (2.2)	7 (1.4)
関節炎	3 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	6 (1.2)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
指炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
強直性脊椎炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
多発性関節炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.8)	11 (12.3)	5 (9.8)	14 (5.2)	35 (6.8)
注射部位反応	2 (1.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	6 (1.2)
無力症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
疲労	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
発熱	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (0.6)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
穿刺部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体温変動感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	3 (2.9)	6 (6.7)	4 (7.8)	12 (4.4)	25 (4.8)
頭痛	3 (2.9)	4 (4.5)	4 (7.8)	9 (3.3)	20 (3.9)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	2 (1.9)	5 (5.6)	4 (7.8)	10 (3.7)	21 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
体重増加	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.9)	2 (2.2)	2 (3.9)	11 (4.0)	18 (3.5)
咳嗽	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	3 (1.1)	6 (1.2)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
発声障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻閉	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (3.4)	2 (3.9)	5 (1.8)	10 (1.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	2 (1.9)	1 (1.1)	1 (2.0)	3 (1.1)	7 (1.4)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
眼精疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼そう痒症	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	4 (1.5)	7 (1.4)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
神経原性ショック	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (1.5)	5 (1.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	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）	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	5 (1.0)
皮膚乳頭腫	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う小腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
うつ病	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.8)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球尿	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
蛋白尿	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
卵巣嚢胞	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

3）死亡に至った有害事象

本治験で発現した死亡に至った有害事象を SOC 及び PT 別に集計し表 2.7.6.9.3.3-8に示した。

表2.7.6.9.3.3-8 死亡に至った有害事象の発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
All treatment-emergent fatal adverse events	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
食道静脈瘤出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
突然死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
企図的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脳血管発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

導入期に死亡した被験者は認められなかったが、Week 52 までに以下に示した 4 名の被験者が死亡した。

- 75 歳の男性被験者（被験者識別コード：10266042001）が、210 mg Q2W 再投与中の 2013 年 4 月 24 日に死亡した。初回治験薬投与は 2012 年 10 月 10 日であった（210 mg Q2W）。治験責任医師は突然死として報告し、治験薬との因果関係を否定した。
- 57 歳の男性被験者（被験者識別コード：10216004001）が、意図的な薬物過量摂取により、最終治験薬投与から約 2 週間経過した 2013 年 3 月 11 日に死亡した。初回治験薬投与は 2012 年 9 月 13 日であり（プラセボ）、最終治験薬投与は 2013 年 2 月 25 日であった（210 mg Q2W）。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係を否定した。
- 70 歳の男性被験者（被験者識別コード：10225002005）が、2013 年 10 月 25 日に食道静脈瘤出血により死亡した。初回治験薬投与は 2013 年 2 月 7 日であり（210 mg Q2W）、最終治験薬投与は 2013 年 10 月 17 日であった（210 mg Q2W）。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係を否定した。

- 71 歳の男性被験者（被験者識別コード：10266009012）に脳血管障害が発現し、最終治験薬投与（Day 253）から約 2 週間後の 2013 年 8 月 19 日に死亡した。当該被験者は導入期 210 mg Q2W で治験薬投与開始し、休薬期はプラセボに無作為割り付けされ、210 mg Q2W が再投与された。初回治験薬投与は 2012 年 11 月 26 日であり、最終治験薬投与は 2013 年 8 月 5 日であった。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係を否定した。

（1）被験者番号：10266042001

有害事象名	:	突然死
投与群	:	210 mg Q2W／210 mg Q2W（導入期／休薬期）
性別	:	男性
年齢	:	74 歳（同意取得時）
人種	:	白人
病歴	:	高血圧、血中コレステロール増加、糖尿病、冠動脈バイパス
併用薬	:	Mucinex DM、Advil
経過	:	2012/10/10（Day 1） 導入期 KHK4827 210 mg 投与開始 2013/04/24（Day 197） 休薬期 KHK4827 210 mg 最終投与 2013/04/24（Day 197） 「突然死」発現 2013/04/24（Day 197） 死亡
重症度	:	Fatal
治験薬の処置	:	変更なし
対策としてとられた処置	:	変更なし
因果関係	:	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（PT）	発現日		転帰日	重症度[a]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
	Study Day							
上気道感染	61	2012/12/09	2012/12/20	1	関連なし	なし	他剤投与	非重篤

MedDRA version 16.1
a: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

（2）被験者番号：10216004001

有害事象名	:	企図的過量投与
投与群	:	プラセボ／210 mg Q2W（導入期／休薬期）
性別	:	男性
年齢	:	56 歳（同意取得時）
人種	:	アジア人
病歴	:	膵炎、2 型糖尿病、うつ病、関節痛、高血圧、高脂血症、良性前立腺肥大症、関節炎
併用薬	:	Glyburide、Diclofenac
経過	:	2012/09/13（Day 1） 導入期 KHK4827 プラセボ投与開始 2013/02/25（Day 166） 休薬期 KHK4827 210 mg 最終投与 2013/03/11（Day 180） 「企図的過量投与」発現 2013/03/11（Day 180） 死亡
重症度	:	Fatal
治験薬の処置	:	中止
対策としてとられた処置	:	不明
因果関係	:	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（3）被験者番号：10225002005

有害事象名 : 食道静脈瘤出血
投与群 : 210 mg Q2W／210 mg Q2W（導入期／休薬期）
性別 : 男性
年齢 : 69 歳（同意取得時）
人種 : 白人
病歴 : 虫垂切除、甲状腺機能低下症、高血圧、2 型糖尿病、手根管除圧、高コレステロール血症、血小板減少症、肝硬変
併用薬 : Furosemide、Allopurinol、Esomeprazole、Ulcar(Sucralgate)
経過 : 2013/02/07（Day 1） 導入期 KHK4827 210 mg 投与開始
2013/08/13（Day 188） 「食道静脈瘤」発現
2013/10/17（Day 253） 休薬期 KHK4827 210 mg 最終投与
2013/10/22（Day 258） 「食道静脈瘤出血」発現
2013/10/25（Day 261） 死亡
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : 薬剤投与、入院
因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（PT）	発現日		転帰日	重症度 [a]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
	Study Day							
食道静脈瘤	188	2013/08/13	2013/10/25	3	関連なし	なし	入院又は入院期間の延長	重篤

MedDRA version 16.1
a: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

（4）被験者番号：10266009012

有害事象名 : 脳血管発作
投与群 : 210 mg Q2W／プラセボ／210 mg Q2W（導入期／休薬期／再投与期）
性別 : 男性
年齢 : 70 歳（同意取得時）
人種 : 白人
病歴 : 不整脈、高血圧、甲状腺機能低下、黄斑変性、睡眠時無呼吸症候群
併用薬 : –
経過 : 2012/11/26（Day 1） 導入期 KHK4827 210 mg 投与開始
2013/08/05（Day 253） 再投与期 KHK4827 210 mg 最終投与
2013/08/19（Day 267） 「脳血管発作」発現
2013/08/19（Day 267） 死亡
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

4）重篤な有害事象

（1）導入期における重篤な有害事象

導入期に発現した重篤な有害事象及び副作用を SOC 及び PT 別に集計し、表 2.7.6.9.3.3-9及び表 2.7.6.9.3.3-10に示した。

210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群及びプラセボ群でそれぞれ 222 名中 4 名（1.8%）、219 名中 6 名（2.7%）、220 名中 3 名（1.4%）の被験者に重篤な有害事象が発現した。KHK4827 群で複数名に発現した重篤な有害事象は、「蜂巣炎」のみで 2 名（0.5%）に認められ、このうち 1 名は副作用と判断された。

表2.7.6.9.3.3-9　導入期に発現した重篤な有害事象

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent serious adverse events	3 (1.4)	6 (2.7)	4 (1.8)	10 (2.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
小腸捻転	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 16.1
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.9.3.3-10　導入期に発現した重篤な副作用

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent treatment-related serious adverse events	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

（2）Week 52 までに発現した重篤な有害事象

Week 52 までに発現した重篤な有害事象及び副作用を SOC 及び PT 別に集計し表 2.7.6.9.3.3-11 及び表 2.7.6.9.3.3-12 に示した。また、本治験中に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.9.3.3-13 に示した。

KHK4827 群での重篤な有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ、9.5/100 人年及び 2.1/100 人年であった。KHK4827 群で複数件発現した重篤な有害事象は、「椎間板突出」が 3 件、「蜂巣炎」、「過敏性腸症候群」、「急性心筋梗塞」、「心筋梗塞」及び「子宮平滑筋腫」がそれぞれ 2 件ずつ認められた。

治験責任医師等に副作用と判断された悪性腫瘍が、2 名の被験者に発現した。「遠隔性転移を伴う小腸癌」が発現した 54 歳の男性被験者（被験者識別コード：10266009022）は、210 mg Q2W 投与中の Day 225 に治験薬投与を中止し、2 日後に入院した。当該被験者に癌の既往はなかった。「基底細胞癌」が発現した 67 歳の男性被験者（被験者識別コード：10225003002）は、外科的手術が施されたが、治験薬の投与量を変更せずに治験を継続した。当該被験者に癌の既往はなかった。

表2.7.6.9.3.3-11 Week 52 までに発現した重篤な有害事象

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
All treatment-emergent serious adverse events	6 (5.7)	11 (12.3)	5 (9.8)	27 (9.9)	49 (9.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	3 (3.4)	1 (2.0)	5 (1.8)	10 (1.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
コクシジオイデス症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
毛巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (5.9)	4 (1.5)	8 (1.5)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道静脈瘤出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
小腸捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (2.6)	8 (1.5)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
企図的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
多発性外傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胸椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	1 (1.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	6 (1.2)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈攣縮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)
椎間板突出	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.6)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.6)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
遠隔転移を伴う小腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
発熱	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
突然死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胆石症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-11 Week 52 までに発現した重篤な有害事象（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
神経系障害	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
脳血管発作	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
くも膜下出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-12 Week 52 までに発現した重篤な副作用

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
All treatment-related treatment-emergent serious adverse events	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	8 (2.9)	11 (2.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (1.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
コクシジオイデス症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
毛巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	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 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
遠隔転移を伴う小腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-13 重篤な有害事象一覧

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
乾癬 （EXACERBATION OF PSORIASIS）	2013-01-16 (57)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes
乾癬 （EXACERBATION OF PSORIASIS）	2013-03-07 (29)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes
企図的過量投与 （DRUG OVERDOSE DELIBERATE SELF-INFLICTED）	2013-03-11 (180)	2013-03-11 (180)	5	No	03	99	Yes
過敏性腸症候群 （WORSENING OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME）	2013-04-18 (151)	2013-04-23 (156)	2	No	02	02,03	Yes
過敏性腸症候群 （WORSENING OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME）	2013-09-07 (293)	2013-09-11 (297)	2	No	01	02,03	Yes
毛巣嚢胞 （PILONIDAL CYST AND ABSCESS）	2013-05-14 (189)	2013-05-15 (190)	2	Yes	02	03,06	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS）	2014-02-15 (382)		3	Yes	01	03	Yes
椎間板突出 （INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION）	2014-01-27 (342)		3	No	01	02,03	Yes
自殺既遂 （SUICIDE）	2014-03-05 (415)	2014-03-05 (415)	5	No	01	01	Yes
交通事故 （MOTORCYCLE ACCIDENT）	2013-08-17 (220)	2013-08-17 (220)	2	No	01	02,03	Yes
胸椎骨折 （THORACIC VERTEBRAL FRACTURE T5）	2013-08-17 (220)		2	No	01	02,03	Yes
発疹 （ROAD RASH OF LEFT ELBOW , PROXIMAL F）	2013-08-17 (220)	2013-10-17 (281)	1	No	01	02,03	Yes
発疹 （(continued) OREARM,ANTERIOR KNEE AND LATERAL LEG）	2013-08-17 (220)	2013-10-17 (281)	1	No	01	02,03	Yes
遠隔転移を伴う小腸癌 （DUODENAL CANCER METASTATIC）	2013-08-28 (232)	Ongoing	3	Yes	03	04	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCT）	2013-09-24 (212)	2013-09-27 (215)	4	No	03	02,03, 04,06	Yes
慢性閉塞性肺疾患 （COPD EXACERBATION）	2013-03-16 (41)	2013-03-22 (47)	2	No	01	02,03	Yes
膝蓋骨骨折 （TRANSVERSE FRACTURED PATELLA, LEFT KNEE）	2013-07-19 (256)	2013-07-23 (260)	3	No	01	03,88	Yes

MedDRA version 16.1

a:Severity 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal

b:Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued

c:Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown

表2.7.6.9.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
骨髄炎 （OSTEOMYELITIS OF SECOND TOE RIGHT FOOT）	2013-06-13 (142)	2013-07-10 (169)	3	Yes	03	03,04, 12,99	Yes
急性腎不全 （ACUTE RENAL FAILURE）	2013-07-09 (168)	2013-07-30 (189)	3	No	01	03	Yes
急性心筋梗塞 （ MYOCARDIAL INFARCTION, NON ST ELEVATION）	2013-05-19 (126)	2013-05-20 (127)	3	No	03	02,03, 04	Yes
急性膵炎 （PANCREATITIS ACUTE）	2012-11-22 (53)	2012-12-06 (67)	4	No	03	03,04	Yes
椎間板突出 （DISCAL HERNIA L5/S1）	2013-02-08 (10)	2013-02-16 (18)	3	No	01	03,06	Yes
小腸捻転 （ VOLVULUS OF SMALL BOWEL (ETIOLOGY UNKNOWN)）	2013-04-01 (39)	2013-08-21 (181)	3	No	01	02,03, 06,88	Yes
腸閉塞 （PARTIAL BOWEL OBSTRUCTION）	2013-08-23 (183)	2013-08-27 (187)	3	No	01	02,03	Yes
憩室炎 （DIVERTICULITIS OF COLON (WITHOUT MENTION OF HAEMORRHAGE)）	2013-03-21 (35)	2013-03-29 (43)	3	No	02	02,03, 06,12	Yes
多発性外傷 （POLYTRAUMATISM）	2013-07-11 (214)	2013-07-18 (221)	4	No	01	02,03, 06	Yes
肺炎 （PNEUMONIA）	2014-01-04 (419)	2014-01-22 (437)	3	No	02	02,03, 12,88	Yes
虫垂炎 （APPENDICITIS）	2014-02-13 (428)	2014-02-17 (432)	3	No	02	03,06	Yes
頭痛 （CEPHALGIA）	2013-12-27 (394)	2013-12-30 (397)	3	Yes	01	03	Yes
子宮平滑筋腫 （WORSENING OF UTERUS MYOMA）	2013-06-22 (110)	2013-09-23 (203)	3	No	02	03,06	Yes
虫垂炎 （PURULENT APPENDICITIS）	2014-01-21 (330)	2014-01-23 (332)	4	No	01	03,06	Yes
発熱 （FEVER OF UNKNOWN ORIGIN）	2013-02-12 (8)	2013-02-20 (16)	2	Yes	01	03,88	Yes
慢性扁桃炎 （CHRONIC TONSILLAR INFLAMMATION）	2013-06-26 (120)	2013-06-28 (122)	3	No	01	03	Yes
狭心症 （CHEST PAIN - CARDIAC）	2013-08-27 (268)	2013-08-28 (269)	2	No	01	03	Yes

MedDRA version 16.1

a:Severity 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal

b:Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued

c:Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown

表2.7.6.9.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
腹痛 （ABDOMINAL PAIN）	2013-09-25 (273)	2013-10-07 (285)	2	Yes	02	02,03	Yes
肝酵素上昇 （ELEVATED LIVER ENZYMES）	2013-09-25 (273)	2013-10-30 (308)	2	Yes	02	02,03	Yes
冠動脈攣縮 （CORONARY SPASM）	2013-07-19 (171)	2013-07-20 (172)	2	No	01	02,03, 88	Yes
胆石症 （CHOLELITHIASIS）	2013-06-07 (130)	2013-06-08 (131)	3	No	01	02,03	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS CALF-RIGHT LEG）	2013-04-17 (71)	Ongoing	3	No	02	02,03, 11,12	Yes
足骨折 FRACTURE OF RIGHT METATARSAL）	2013-10-13 (249)	2013-11-25 (292)	3	No	01	02,03, 06,88	Yes
皮下組織膿瘍 （AXILLARY ABSCESS）	2014-03-10 (455)	2014-03-20 (465)	3	No	01	03,06, 11,13	Yes
唾液腺膿瘍 （RIGHT SUBMANDIBULAR ABSCESS）	2013-04-09 (204)	2013-04-24 (219)	3	No	01	03	Yes
肺炎 （PNEUMONIA）	2013-06-07 (192)	2013-07-03 (218)	3	No	01	02,03	Yes
基底細胞癌 （CARCINOMA BASAL CELL）	2013-06-26 (127)	2013-08-02 (164)	1	Yes	01	06	Yes
足関節部骨折 （RIGHT ANKLE TRIMALLEOLAR FRACTURE）	2013-07-18 (192)	2013-08-27 (232)	2	No	01	02,03, 06	Yes
肋骨骨折 （MULTIPLE FRACTURES OF RIBS）	2013-05-16 (122)	2013-07-15 (182)	3	No	02	02,03	Yes
肩甲骨骨折 （MULTIPLE FRACTURES SCAPULA）	2013-05-16 (122)	2013-09-24 (253)	3	No	02	03	Yes
食道静脈瘤 （OESOPHAGEAL VARICOSE CORDS）	2013-08-13 (188)	2013-10-25 (261)	3	No	01	03	Yes
食道静脈瘤出血 （OESOPHAGEAL VARICOSE BLEEDING）	2013-10-22 (258)	2013-10-25 (261)	5	No	01	02,03	Yes
糖尿病 （HOSPITALISATION FOR DIABETITIS STABILIZATION）	2013-04-17 (66)	2013-04-22 (71)	3	No	01	02,03	Yes
肺塞栓症 （PULMONARY THROMBOEMBOLIC EVENT (LEFT INFERIOR LOBE)）	2013-04-16 (128)	2013-04-17 (129)	3	Yes	03	02,03, 04	Yes

MedDRA version 16.1

a:Severity 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal

b:Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued

c:Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown

表2.7.6.9.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT (Verbatim Term)	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
子宮平滑筋腫 (AGGRAVATION OF UTERINE MYOMA)	2013-06-25 (189)	2013-07-12 (206)	3	Yes	02	03,06	Yes
角膜症 (KERATOPATHY)	2014-02-12 (443)	2014-03-20 (479)	3	No	01	02,03	Yes
胎児死亡 (FETAL DEATH IN UTERO)	2014-01-17 (346)	2014-01-17 (346)	3	Yes	03	04,06	Yes
蜂巣炎 (LEFT LOWER LIMB CELLULITIS)	2012-11-26 (12)	2012-12-10 (26)	3	Yes	02	03	Yes
急性胆嚢炎 (CHOLECYSTITIS ACUTE NOS)	2013-01-23 (36)	2013-01-29 (42)	4	No	01	02,03, 06,12	Yes
コクシジオイデス症 (DISSEMINATED COCCIDIOIDOMYCOSIS)	2013-05-30 (122)	2013-08-20 (204)	2	Yes	02	03	Yes
自然流産 (MISCARRIAGE OF PREGNANCY)	2013-10-17 (409)	2013-10-17 (409)	2	Yes	02	99	Yes
急性心筋梗塞 (NON STEMI)	2013-06-29 (124)	2013-07-02 (127)	4	No	03	02,03, 04,06	Yes
突然死 (SUDDEN DEATH)	2013-04-24 (197)	2013-04-24 (197)	5	No	01	01	Yes
尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	2013-05-20 (181)	2013-06-14 (206)	3	Yes	01	02	Yes
腎感染 (KIDNEY INFECTION)	2013-06-04 (196)	2013-06-14 (206)	3	Yes	02	02,88	Yes
尿道狭窄 (BULBAR URETRAL STENOSIS)	2013-06-03 (92)	2013-06-05 (94)	3	No	02	03,06, 88	Yes
心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION)	2014-01-09 (354)	2014-01-17 (362)	2	No	02	02,03	Yes
椎間板突出 (DISCPROLAPSE)	2013-08-08 (179)	2013-08-09 (180)	3	No	01	03	Yes
くも膜下出血 (SUBARACHNOID HAEMORRHAGE)	2013-10-19 (264)	2013-11-25 (301)	4	No	03	03,04	Yes
背部痛 (ACUTE BACK PAIN (WITHOUT RADIATION))	2013-03-30 (81)	2013-04-21 (103)	3	No	01	02,03	Yes
脳血管発作 (STROKE)	2013-08-19 (267)	2013-08-19 (267)	5	No	01	01	Yes
大腿骨寛骨臼インピンジメント (IMPINGEMENT RIGHT HIP)	2014-01-29 (380)	2014-02-01 (383)	3	No	02	02,03, 06	Yes

MedDRA version 16.1

a:Severity 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal

b:Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued

c:Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown

5）治験薬投与中止に至った有害事象

導入期及び Week 52 までに治験薬投与中止に至った有害事象を PT 別に集計し、表 2.7.6.9.3.3-14及び表 2.7.6.9.3.3-15に、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.9.3.3-16に示した。

導入期に治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群で 6 名（1.4%）、プラセボ群で 3 名（1.4%）に認められた。Week 52 までに治験薬投与中止に至った有害事象は、16 名に認められ、このうち複数認められた有害事象は、「急性心筋梗塞」（2 件）及び「乾癬」（3 件）であった。

表2.7.6.9.3.3-14 治験薬投与中止に至った有害事象（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events leading to withdrawal of investigational product	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
乾癬	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.9.3.3-15 治験薬投与中止に至った有害事象（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

SOC PT	KHK4827 Variable Dose Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	KHK4827 Variable Dose Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	KHK4827 Constant Dose 140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	KHK4827 Constant Dose 210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	KHK4827 All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
All treatment-emergent adverse events leading to the discontinuation of investigational product	1 (1.0)	1 (1.1)	4 (7.8)	10 (3.7)	16 (3.1)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.1)	4 (0.8)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.4)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-15 治験薬投与中止に至った有害事象（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

	KHK4827				
	Variable Dose		Constant Dose		
SOC PT	Mixed Dosing (Subj-yr = 105.2) (N = 143) n (r)	Combination of 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) (N = 99) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) (N = 61) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) (N = 345) n (r)	All (Subj-yr = 517.3) (N = 648) n (r)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外耳蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
企図的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	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 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う小腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
くも膜下出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA version 16.1, Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52,
n = Number of adverse events, r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

表2.7.6.9.3.3-16 治験薬投与中止に至った有害事象一覧

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
企図的過量投与 （DRUG OVERDOSE DELIBERATE SELF-INFLICTED）	2013-03-11 (180)	2013-03-11 (180)	5	No	03	99	Yes
遠隔転移を伴う小腸癌 （DUODENAL CANCER METASTATIC）	2013-08-28 (232)	Ongoing	3	Yes	03	4	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCT）	2013-09-24 (212)	2013-09-27 (215)	4	No	03	02,03, 04,06	Yes
骨髄炎 （OSTEOMYELITIS OF SECOND TOE RIGHT FOOT）	2013-06-13 (142)	2013-07-10 (169)	3	Yes	03	03,04, 12,99	Yes
急性心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION, NON ST ELEVATION）	2013-05-19 (126)	2013-05-20 (127)	3	No	03	02,03, 04	Yes
不整脈 （HEART RHYTHM DISORDED）	2013-01-23 (1)	2013-02-20 (29)	1	Yes	03	04	No
乾癬性関節症 （WORSENING OF PSORIATIC ARTHRITIS）	2013-02-20 (30)	Ongoing	2	Yes	03	02,04	No
急性膵炎 （PANCREATITIS ACUTE）	2012-11-22 (53)	2012-12-06 (67)	4	No	03	03,04	Yes
好酸球数増加 （ELEVATED EOSINOPHIL）	2012-12-14 (16)	2012-12-28 (30)	1	Yes	03	88	No
外耳蜂巣炎 （CELLULITIS, LEFT EAR）	2013-04-01 (174)	Ongoing	2	No	03	04	No
指炎 （DACTYLITIS RIGHT INDEX FINGER）	2012-11-29 (18)	Ongoing	3	Yes	03	04	No
乾癬 （PAIN WITHIN PSORSIATIC PLAQUE ON LEGS）	2012-12-06 (3)	Ongoing	3	Yes	03	02,04	No

MedDRA version 16.1

a:severity 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal

b:Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued

c:Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown

表2.7.6.9.3.3-16 治験薬投与中止に至った有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
乾癬 （SWELLING WITHIN PSORIATIC PLAQUE ON LEGS.）	2012-12-06 (3)	Ongoing	3	Yes	03	04	No
肺塞栓症 （PULMONARY THROMBOEMBOLIC EVENT (LEFT INFERIOR LOBE)）	2013-04-16 (128)	2013-04-17 (129)	3	Yes	03	02,03, 04	Yes
塞栓症 （THROMBOEMBOLIC EVENT LEFT INFERIOR LOBE）	2013-04-18 (130)	Ongoing	2	Yes	03	02	No
胎児死亡 （FETAL DEATH IN UTERO）	2014-01-17 (346)	2014-01-17 (346)	3	Yes	03	04,06	Yes
乾癬 （WORSERING PSORIASIS）	2013-03-07 (113)	Ongoing	3	Yes	03	02,04	No
急性心筋梗塞 （NON STEMI）	2013-06-29 (124)	2013-07-02 (127)	4	No	03	02,03, 04,06	Yes
くも膜下出血 （SUBARACHNOID HAEMORRHAGE）	2013-10-19 (264)	2013-11-25 (301)	4	No	03	03,04	Yes

MedDRA version 16.1

a:severity 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal

b:Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued

c:Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown

6）臨床的に注目すべき有害事象

（1）導入期に発現した注目すべき有害事象

事前に定義した注目すべき有害事象のうち、導入期に発現した事象の一覧を表 2.7.6.9.3.3-17 に示した。

注目すべき有害事象のうち、導入期に最も多く発現した SOC 分類は、感染症および寄生虫症であった。「鼻咽頭炎」及び「上気道感染」は最も多く発現したが、投与群間での発現割合に差は認められなかった。また、重篤と判断された「鼻咽頭炎」及び「上気道炎」は認められなかった。

注目すべき有害事象のうち、過敏症関連の有害事象は 210 mg Q2W 群で 8.1%に認められ、140 mg Q2W 群の 5.9%、プラセボ群 2.7%と比較して高かった。過敏症関連で最も多く発現した有害事象は「そう痒症」であり、いずれの投与群でも 2.3%であった。また、重篤と判断された「そう痒症」は認められなかった。

精神疾患関連の有害事象は 3 名の被験者に認められた。「うつ病」は、各投与群に 1 名認められた。「初期不眠症」は 140 mg Q2W 群で 1 名に認められ、「無感情」はプラセボ群に 1 名に認められた。

「好中球減少症」及び「好中球数減少」は、各投与群にそれぞれ 1 名認めたが、重症度はすべて Grade 2 以下であった。

注射部位反応は、初回の KHK4827 自己投与前後で評価した。初回 KHK4827 自己投与の Week 24 より前に認められた注射部位反応関連の有害事象は、3 名に 5 件認められた（「注射部位出血」、「注射部位反応」、「注射部位浮腫」、「注射部位疼痛」、「穿刺部位反応」）。初回 KHK4827 自己注射の Week 24 より後は、3 名に 3 件認められた（「注射部位出血」、「注射部位反応」、「穿刺部位反応」）。

表2.7.6.9.3.3-17 臨床的に注目すべき有害事象

発現被験者数（発現割合）

Events of Interest Category SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
Crohn's disease adverse event	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症性腸疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Depression and suicide-self-injury adverse event	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
精神障害	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
うつ病	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
無感情	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Fungal infection adverse event	3 (1.4)	3 (1.4)	5 (2.3)	8 (1.8)
感染症および寄生虫症	3 (1.4)	3 (1.4)	5 (2.3)	8 (1.8)
外陰膣真菌感染	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
足部白癬	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
皮膚カンジダ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypersensitivity adverse event	6 (2.7)	13 (5.9)	18 (8.1)	31 (7.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.3)	8 (3.7)	13 (5.9)	21 (4.8)
そう痒症	5 (2.3)	5 (2.3)	5 (2.3)	10 (2.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (0.9)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
痒疹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (2.3)	7 (1.6)
結膜炎	0 (0.0)	2 (0.9)	5 (2.3)	7 (1.6)
臨床検査	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中免疫グロブリン E 増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)

MedDRA version 16.1
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.9.3.3-17 臨床的に注目すべき有害事象（続き）

発現被験者数（発現割合）

Events of Interest Category SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
Infectious episodes adverse event	59 (26.8)	67 (30.6)	70 (31.5)	137 (31.1)
感染症および寄生虫症	59 (26.8)	67 (30.6)	70 (31.5)	137 (31.1)
鼻咽頭炎	22 (10.0)	20 (9.1)	21 (9.5)	41 (9.3)
上気道感染	14 (6.4)	18 (8.2)	18 (8.1)	36 (8.2)
副鼻腔炎	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.4)
気管支炎	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
鼻炎	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.3)	7 (1.6)
歯感染	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)	7 (1.6)
咽頭炎	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
ウイルス性上気道感染	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
胃腸炎	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)
蜂巣炎	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
外陰腟真菌感染	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
毛包炎	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
足部白癬	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
尿路感染	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
単純ヘルペス	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
膀胱炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
せつ	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
膿痂疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
細菌性腟炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 16.1
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.9.3.3-17 臨床的に注目すべき有害事象（続き）

発現被験者数（発現割合）

Events of Interest Category SOC PT	Placebo (N = 220) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 219) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 222) n (%)	KHK4827 All (N = 441) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）				
腹部膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Injection site reaction adverse event	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
注射部位反応	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Ischaemic cerebrovascular adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ischaemic heart disease adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutropenia adverse event	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Oropharyngeal candidiasis adverse event	4 (1.8)	5 (2.3)	3 (1.4)	8 (1.8)
感染症および寄生虫症	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.4)	7 (1.6)
咽頭炎	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
食道カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
アフタ性口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 16.1
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

（2）Week 52 までに発現した注目すべき有害事象

Week 52 までに発現した感染症関連の有害事象の発現率は、115.4/100 人年であり、事象別では「鼻咽頭炎」が 24.7/100 人年、「上気道炎」が 22.0/100 人年であった。また、真菌感染症関連の有害事象の発現率は 5.8/100 人年であり、内訳として「足部白癬」が 9 名、「口腔カンジダ症」が 7 名の被験者に認められた。口腔咽頭カンジダ症関連の有害事象の発現率は、8.3/100 人年であり、そのうち最も多く認められた事象は「咽頭炎」であった。

（3）MACE（Major adverse cardiac events; 主要心血管イベント）

MACE は、Cardiovascular Events Committee により判断された。導入期に MACE 発現は認められず、休薬期にプラセボ又は KHK4827 に再無作為割り付けされた被験者にも MACE 発現は認められなかった。非再無作為割付け被験者のうち 3 名に心筋梗塞が発現した。

- 38 歳の男性被験者（被験者識別コード：10266012007）において、210 mg Q2W 再投与期間中の Day 212 に「心筋梗塞」が発生し、治験薬投与が中止された。当該被験者に「心筋梗塞」、「胸痛」の既往はなかったが、「高脂血症」を合併していた。なお、本被験者の BMI は 31 未満であった。
- 71 歳の男性被験者（被験者識別コード：10266009012）において、210 mg Q2W 再投与期間中に「脳血管発作」が発現し、最終治験薬投与（Day 253）から約 2 週間後に死亡した。当該被験者は、「高血圧」及び「不整脈」の病歴を有していた。
- 48 歳の男性被験者（被験者識別コード：10248019002）において、210 mg Q2W 再投与期間中に、「くも膜下出血」が発現した。初回治験薬投与から約 8 ヵ月後であり、事象発現後は治験薬投与を中止した。治験責任医師は、本被験者が頭蓋内動脈瘤リスクを有していないことを確認していた。

7）臨床検査値及びバイタルサイン

（1）血液学的検査

血液学的検査項目は、CTCAE Grade のベースラインからの変化によって評価した。導入期において、ほとんどの被験者はベースライン時から変化がなく、変化した場合でもほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Week 12 から Week 52 では、再無作為割付け被験者、非再無作為割付け被験者においても同様の結果が認められた。

（2）血液生化学検査

血液生化学検査項目は、CTCAE Grade のベースラインからの変化によって評価した。導入期において、ほとんどの被験者はベースライン時から変化がなく、変化した場合でもほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Week 12 から Week 52 では、再無作為割付け被験者、非再無作為割付け被験者においても同様の結果が認められた。

（3）注目すべき臨床検査項目

CRP

ベースライン時の平均 CRP は、210 mg Q2W 群で 5.64 mg/L、140 mg Q2W 群で 6.88 mg/L、プラセボ群で 5.24 mg/L で、投与群で偏りは認められなかった。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では、Week 12 における変化量の中央値が、それぞれ−0.10 mg/L 及び−0.13 mg/L と CRP の減

少が認められたが、プラセボ群では変化が認められなかった。Week 12 における変化率の中央値は 210 mg Q2W 群で−7.93%、140 mg Q2W で−9.30%、プラセボ群で 0.00%であった。

休薬期では、再無作為割り付けされたすべての投与群のほとんどの測定時点で、変化量（中央値）の減少が認められた。Week 24 における変化量の中央値は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で−0.18 mg/L、210 mg Q2W/プラセボ群で−0.18 mg/L、140 mg Q2W/140 mg Q2W 群で−0.33 mg/L と減少し、140 mg Q2W/プラセボ群では 0.04 mg/L と増加した。また、Week 48 でも同様の結果が認められた。Week 24 における変化率の中央値は 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で−10.34%、210 mg Q2W/プラセボ群で−20.16%、140 mg Q2W/140 mg Q2W 群で−26.90%、140 mg Q2W/プラセボ群で 2.67%であった。また、非再無作為割付け被験者においても同様の結果が認められた。

脂質

空腹時脂質（総コレステロール、高比重リポタンパク、非高比重リポタンパク、低比重リポタンパク、トリグリセリド）は、導入期の各投与群で散発的な変化が認められたが、全体的に安定していた。維持期の再無作為割付け被験者及び非再無作為割付け被験者においても、全体的に安定していた。

肝機能検査

導入期に AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上となった被験者は、KHK4827 群で 440 名中 6 名（1.4%）、プラセボ群で 218 名中 1 名（0.5%）に認められ、KHK4827 群でわずかに多く認められた。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上となった被験者は、KHK4827 群で 440 名中 5 名（1.1%）、プラセボ群で 218 名中 2 名（0.9%）に認められた。なお、用量相関性は認められなかった。

Week 12 から Week 52 に AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上となった被験者は、140 mg Q2W/プラセボ群で 58 名中 2 名（3.4%）、総ビリルビンが 1.5 倍以上となった被験者は 58 名中 3 名（5.2%）に認められた。140 mg Q2W/140 mg Q2W 群では AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上となった被験者は認められず、総ビリルビンが 1.5 倍以上となった被験者は 55 名中 2 名（3.6%）に認められた。その他の肝機能酵素の上昇が認められた被験者割合は、2%以下であった。

Hy's law に該当する肝機能酵素の上昇は認められなかった。

好中球数

ベースライン時の好中球数の平均値は、210 mg Q2W 群で 4.771×10^9/L、140 mg Q2W 群で 4.947×10^9/L、プラセボ群で 4.768×10^9/L であり、投与群間での偏りは認められなかった。導入期では、ほとんどの被験者（各投与群約 90~98%）でベースラインからの減少は認められなかった。CTCAE Grade 2 の好中球数減少は、210 mg Q2W 群の 3 名（1.4%）、140 mg Q2W 群の 3 名（1.4%）、プラセボ群の 1 名（0.5%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の好中球減少は認められなかった。

（4）バイタルサイン、身体検査、その他の観察項目

導入期及び休薬期の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数において、臨床的意義のある変化は認められなかった。

（5）併用薬

導入期の外用コルチコステロイド併用被験者割合は、210 mg Q2W 群で 3.6%、140 mg Q2W 群で 3.7%、プラセボ群で 6.8%であった。

（6）抗体検査

661 名中 657 名の抗 KHK4827 抗体を測定した。KHK4827 が投与された被験者 645 名のうち、4 名（0.6%）の被験者で、KHK4827 初回投与前に抗 KHK4827 結合抗体が認められた。KHK4827 投与後に抗 KHK4827 抗体が陽性になった被験者は、データカットオフ時点で（2014 年 3 月 12 日）14 名（2.2%）であった。一過性に抗 KHK4827 結合抗体が陽性を示し、試験期間の最終時点で陰性になった被験者は 5 名認められた。抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。

2.7.6.9.4 結論

1）有効性

本治験の主要評価項目である Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 について、KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p<0.001）。主な副次評価項目である Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0 及び PSI responder、Week 52 における sPGA 0/1 についても、KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意な改善割合を示した（p<0.001）。また、すべての主要評価項目及び主な副次評価項目について、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群より高い被験者改善割合を示した。Week 12 における PASI 90 反応について、KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p<0.001）。Week 12 における NAPSI スコア（平均値）について、KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意な減少を示した（p<0.001）。Week 12 における PSSI 75/90/100 反応について、KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p<0.001）。PSI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者を PSI responder と定義したとき、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の Week 12 における PSI responder は、プラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

過去の生物学的製剤投与有無別の部分集団解析では、主要評価項目及び副次評価項目について、過去の生物学的製剤投与の有無にかかわらず、投与群ごとで同様の結果が認められた。

主要評価項目、Week 12 における PASI 100 及び Week 52 における sPGA 0/1 の評価について、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群ともに体重が 100 kg 以下の被験者の反応割合は、100 kg 超の被験者と比較し一貫して高値を示した。また、100 kg 超、100 kg 以下の両集団において、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群より高い改善割合を示した。主要評価項目及び主な副次評価項目において、地域ごとで有意差は認められなかった。

Week 12 における HADS の抑うつ及び不安スケールについて、KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p<0.001）。Week 12 において DLQI スコアが 5 点以上改善した被験者の割合について、KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

2）薬物動態

Week 10 投与終了後における KHK4827 140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群の薬物動態パラメータの比較について、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は投与量比以上に増加した。また、210 mg Q2W、140 mg Q2W それぞれの投与量において、平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、Week 16 投与終了後と Week 10 投与終了後で同様の結果を示した。

3）安全性

導入期で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「上気道感染」、「頭痛」であった。また、これらの有害事象は 52 週間を通して高い割合で認められた。なお、用量相関性は 52 週を通して認められなかった。導入期に発現した重篤な有害事象の発現割合は、各投与

群で類似していた。最も多く認められた重篤な有害事象は、KHK4827 群で「蜂巣炎」（0.5%）、プラセボ群で「乾癬」（0.9%）であった。Week 52 までに発現した重篤な有害事象の発現率は、KHK4827 群で 9.5/100 人年であった。Week 52 までに 4 名の被験者が死亡した。4 名の死亡について、各治験責任医師は KHK4827 との因果関連を否定した。一過性に抗 KHK4827 結合抗体が陽性を示し、試験期間の最終時点で陰性になった被験者は 5 名（<1%）認められた。抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。

2.7.6.10 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした無作為化プラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較試験（試験番号：20120103）（5.3.5.1-4）

2.7.6.10.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 の有効性及び安全性をプラセボ及びウステキヌマブと比較する第 III 相臨床試験（AMAGINE-2）
実施国（施設数）	オーストラリア、オーストリア、カナダ、チェコ共和国、フランス、ハンガリー、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スペイン、米国（142）
治験期間	2012 年 8 月 22 日～2014 年 9 月 22 日（データカットオフ）
治験の目的	**主要目的** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 210 又は 140 mg を 2 週に 1 回 SC 投与し、以下の項目について KHK4827 の有効性を検討する。 1） プラセボ群との比較 Week 12 における以下の各項目を 140 mg 群及び 210 mg 群とプラセボ群で比較する。 • PASI 75 反応割合 • sPGA 0/1 の割合 2） ウステキヌマブ群との比較 Week 12 における以下の項目をウステキヌマブ群と比較する。 • 210 mg 群における PASI 100 反応割合 • 140 mg 群で体重 100 kg 以下の被験者及び 210 mg 群で体重 100 kg 超の被験者群（以下、Weight-Based 群）における PASI 100 反応割合 **副次目的** 1） プラセボ群との比較 Week 12 における以下の各項目を 140 mg 群及び 210 mg 群とプラセボ群で比較する。 • PASI 100 反応割合 • sPGA 0 の割合 • PSI responder（すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下と定義、以下同様）の割合 2） ウステキヌマブ群との比較 Week 12 における以下の項目をウステキヌマブ群と比較する。 • 140 mg 群における PASI 100 反応割合 • 210 mg 群における PASI 75 反応割合 • Weight-Based 群における PASI 75 反応割合 **維持期目的** Week 52 の sPGA 0/1 の割合から、維持期における KHK4827 用法用量群間の有効性を比較する。 **安全性目的** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を短期間（12 週間）及び長期間（5 年間）投与したときの安全性を検討する。 異なる場所（Amgen Thousand Oaks（ATO）及び Amgen Rhode Island（ARI））で製造された KHK4827 の安全性を検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、二重盲検で実施する治験薬投与開始から Week 12 までの導入期及び Week 12~52 までの維持期、並びに非盲検で実施する Week 52 から最大 Week 264

項目	内容
	までの長期投与期を設定した。 導入期（Day 1~Week 12）では、文書による同意を取得し、適格性が確認された被験者を無作為にプラセボ群、ウステキヌマブ群（ベースライン時の体重が100 kg 以下の場合 45 mg、100 kg 超の場合 90 mg を投与）、140 mg 群、210 mg 群に 1 : 1 : 2 : 2 で割付けを行った。割付けにおける層別因子は、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用歴（有、無）、地域（米国中西部、米国北東部、米国南部、米国西部、米国以外）とした。割付け後、各被験者にプラセボ又は KHK4827 を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に、ウステキヌマブを Day 1 及び Week 4 にそれぞれ SC 投与した。なお、本治験はダブルダミー法で行ったため、KHK4827 群にはウステキヌマブプラセボ、ウステキヌマブ群には KHK4827 プラセボも投与し、プラセボ群には両プラセボを投与した。 維持期（Week 12~52）では導入期に KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者を、Week 12 において再度無作為に KHK4827 140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群、210 mg Q2W 群に、2 : 2 : 1 : 2 の割合で割り付け、Week 52 まで投与を行った。ウステキヌマブ群に割り付けられた被験者には、Week 16、28、40 にウステキヌマブを SC 投与した。導入期にプラセボ群に割り付けられた被験者には、Week 12 以降は Week 52 まで KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。再割付けの際の層別因子は、Week 12 の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、導入期の投与群（210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群）、sPGA スコア（sPGA 0、sPGA 1 以上）とした。 なお、Week 16 以降に効果が不十分な被験者（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）にレスキュー投与した。Week 16 では、救済条件を満たしたすべての被験者に KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与し、それ以降に救済条件を満たした被験者のうち、KHK4827 群の被験者には KHK4827 210 mg 2 週に 1 回 SC 投与し、ウステキヌマブ群の被験者にはウステキヌマブ SC 投与を継続した。 長期投与期（Week 52～最大 264）では、導入期にウステキヌマブ群に割り付けられた被験者には、Week 52 以降は最大 Week 264 まで KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。他の被験者では、維持期の投与方法により最大 Week 264 まで投与を継続した。Week 52 以降にレスキュー投与期移行条件を満たしたすべての被験者に KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：1800 名 設定根拠 本治験では、主要評価項目及び副次評価項目において、2 つの帰無仮説群（KHK4827 群とプラセボ群の比較、KHK4827 群とウステキヌマブ群の比較）を設定した。主な副次評価項目である、Week 12 における PASI 75 反応割合の KHK4827 群（210 mg Q2W 群、Weight-Based 群）とウステキヌマブ群の比較において、90%以上の検出力を得るために必要な被験者数は 1800 名であった。また、2 つの帰無仮説群に対する多重検定法は、試験あたりの第 1 種の過誤確率を 5%（両側）に制御しており、1800 名の被験者数は、それぞれの帰無仮説及び対立仮説の対においても 90%以上の検出力を確保している。2 つの帰無仮説群に対し、KHK4827 群とプラセボ群の比較は α=0.01（両側）、KHK4827 群とウステキヌマブ群の比較は α=0.04（両側）として並列型の比較を実施した。各帰無仮説群の中では、帰無仮説は事前に定めた順序で逐次検定を実施した。 **解析時** FAS： 1831 名（導入期に無作為割付けされたすべての被験者） **有効性解析対象集団**：

項目	内容
	• 維持期：1760 名 – 維持期（再無作為化被験者）：1174 名（Week 12 に再無作為割付けされた被験者のみからなる集団） – 維持期（再無作為割付け無）：586 名（導入期にプラセボ群又はウステキヌマブ群に割り付けられ、Week 12 に所定の評価を受けた被験者） – レスキュー投与期：833 名（導入期にプラセボに割り付けられた被験者を除き、Week 52 までにレスキュー投与の対象となったすべての被験者） – レスキュー投与期（再無作為化被験者）：700 名（Week 12 で再無作為割付けされた被験者のうち、Week 52 までにレスキュー投与の対象となったすべての被験者） • 長期投与期：1057 名（Week 52 以降に評価対象となった被験者） • レスキュー投与期（Week 52 以降）：40 名（Week 52 以降にレスキュー投与の対象となった被験者） **安全性解析対象集団**： 1828 名（無作為割付けされたすべての被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者） PPS （Week 12）：1527 名 PPS （Week 12 ~Week 52）：1457 名 PPS （Week 52）：1287 名 **薬物動態解析対象集団**：1723 名 **抗体解析対象集団**：1824 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている患者 2） 事前検査時に年齢が 18 歳以上、75 歳以下の患者 3） 6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（治験責任医師等が形態学的な変化又は重大な再燃がないと判断した患者） 4） 治験責任医師等が生物学的製剤の対象であると判断した患者 5） 事前検査時及び治験薬投与開始時に、BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、sPGA スコアが 3 以上の患者 6） 事前検査時の血清妊娠検査が陰性であり、治験薬投与開始時の尿妊娠検査が陰性の女性患者（閉経後 2 年以上経過し、FSH が閉経後の範囲内である女性又は避妊手術を受けた女性は除く） 7） 結核の既往がない患者 8） 事前検査時にツベルクリン反応が陰性（ツベルクリン反応は、接種後 48~72 時間に 5 mm 未満の硬結）又はクォンティフェロン検査が陰性である患者。ただし、ツベルクリン反応陽性患者のうち、BCG 接種歴があり、クォンティフェロン検査が陰性の場合は登録可能とした。また、BCG 接種歴がないツベルクリン反応陽性患者、クォンティフェロン陽性又は不確定の患者のうち、結核ワークシートで症状が認められず、十分な予防法を完了し、直近の予防処置後に結核患者と接触しておらず、治験薬投与前 3 ヵ月以内に実施した胸部レントゲンが陰性の場合は登録可能とした。 **除外基準** 1） 事前検査時に、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬若しくは薬剤性乾癬と診断された患者、又は治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者

項目	内容
	2） 事前検査時から Week 52 までに外科的手術が予定されている患者 3） 活動的な感染症を有する患者又は以下に該当する患者 • 治験薬投与開始前 28 日以内に抗生物質の全身投与が必要な活動性感染症に罹患した患者 • 治験薬投与開始前 8 週間以内に入院又は抗生物質の IV 投与を要する重大な感染症に罹患した患者 • 治験責任医師等が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症に罹患した患者 4） 治験責任医師等が、臨床的に重大であり、コントロールされていないと判断した全身疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）の合併症を有する患者 5） クローン病の既往歴を有する患者 6） B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染症の既往歴又は合併症を有する患者 7） 治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症に罹患した患者 8） 皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌又はメラノーマを含む悪性腫瘍を有する患者 9） 過去 5 年以内に、切除又は外科的に治癒したと考えられる皮膚扁平上皮癌、皮膚基底細胞癌、子宮頸部上皮癌、乳管上皮癌を除く悪性腫瘍に罹患した患者 10） 治験責任医師等が治験に参加することによって悪化するおそれがあると考える疾患を有する患者 11） 事前検査時に以下の臨床検査値異常が認められた患者 • ALT 又は AST：施設基準値上限の 2 倍超 • 血清直接ビリルビン：1.5 mg/dL 以上 • 白血球数：3000/μL 未満 • 好中球数：2000/μL 未満 • 治験責任医師等が治験の実施及び評価に影響を及ぼすと考えた臨床検査値異常 12） 以下の外用剤治療受けた患者 • 治験薬投与開始前 28 日以内に Class III 以上のステロイド剤又はアントラリン／ジトラノール • 治験薬投与開始前 14 日以内に他の外用剤（顔面、腋窩、鼠径部で許可されている Class I のステロイド剤、無刺激性の皮膚軟化剤（α 又は β ヒドロキシ酸を含まないもの）、ステロイドを含まないシャンプーを除く） 13） 治験薬投与開始前 28 日以内に、UVA 光線療法（ソラレンの併用を問わない）、UVB 光線療法、エキシマレーザー、経口レチノイド、MTX、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤の全身投与、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、フマル酸エステル、非経口（経口、筋肉内又は関節内投与を含む）コルチコステロイド（ただし、推奨用量内のコルチコステロイドの耳、鼻、眼内又は吸入投与は許可）、乾癬に対する他の非生物学的製剤の全身療法のいずれかを使用された患者 14） 治験薬投与開始前 28 日以内に、生ワクチンを投与された患者（米国では、1 年以内に BCG を接種した患者） 15） ウステキヌマブ及び／又は抗 IL-17 生物学的製剤の投与経験がある患者、治験薬投与開始前 12 週間以内に他の免疫系に影響を及ぼす治験薬

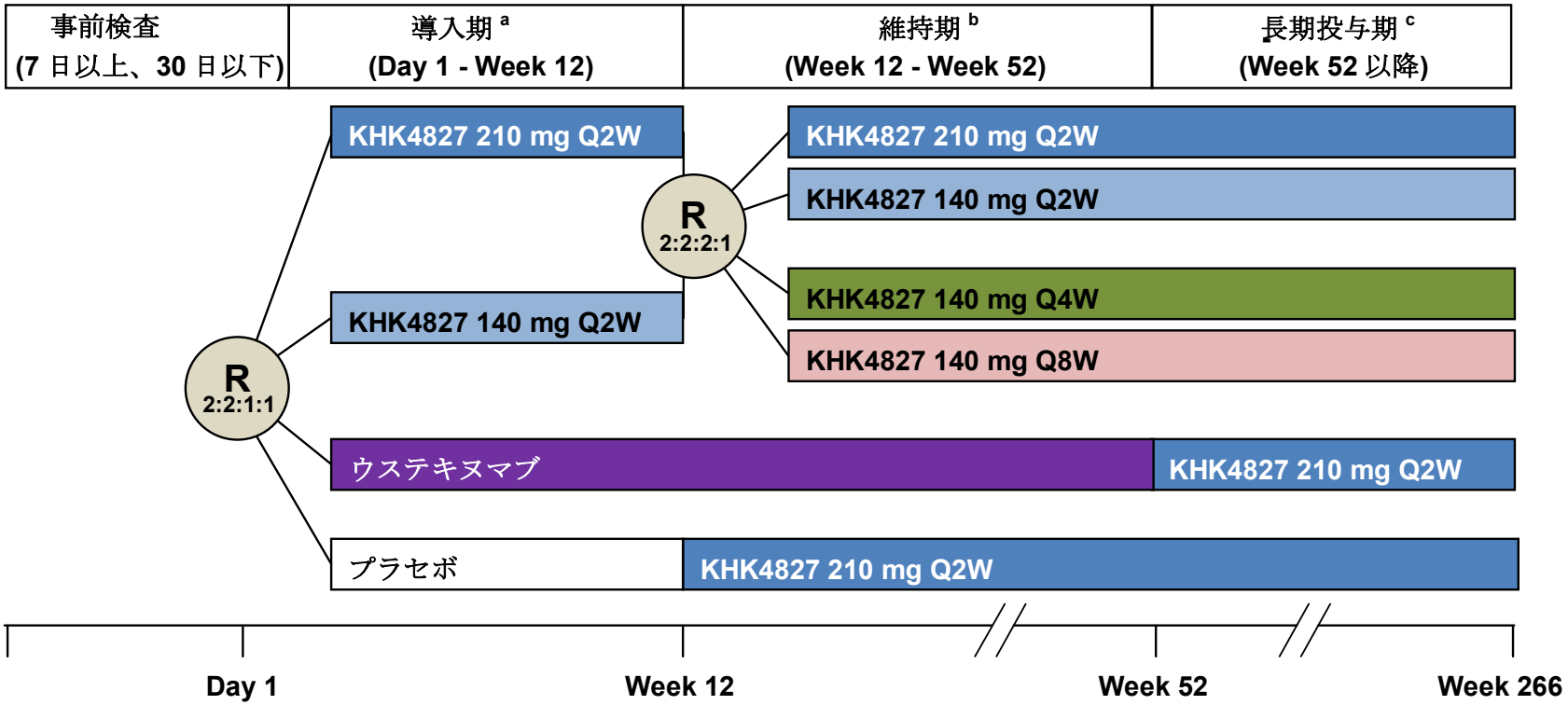
項目	内容
	又は一般用医薬品を投与された患者 16） 他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、又は終了後 30 日を経過していない患者、他の治験薬を投与されている患者 17） その他の治験に参加している患者 18） 薬剤又は治験薬の成分に対する過敏症を有する患者 19） 治験薬投与期間中、Week 52 前に中止した場合は投与終了後 15 週まで、Week 52 以降に中止した場合は投与終了後 8 週まで単独又は組合せで使用したときに有効性の高い方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった女性患者（閉経後 2 年以上経過し、FSH が閉経後の範囲内である女性又は避妊手術を受けた女性は除く） 20） 妊娠又は授乳中の患者、治験薬投与期間中、Week 52 前に中止した場合は投与終了後 15 週まで、Week 52 以降に中止した場合は投与終了後 8 週までに挙児希望の女性患者 21） 治験実施計画書に定められた検査に参加することが不可能であるか、参加する意思のない患者 22） 治験責任医師等が、書面による文書同意取得に支障を来す障害を有すると判断した患者
使用薬剤	KHK4827 プレフィルドシリンジ（1.0 mL）1 本あたり KHK4827 を 140 mg 含有する注射液剤 プレフィルドシリンジ（0.5 mL）1 本あたり KHK4827 を 70 mg 含有する注射液剤 KHK4827 プラセボ プレフィルドシリンジ 1 本あたり KHK4827 プラセボを 1.0 mL 含有する注射液剤 プレフィルドシリンジ 1 本あたり KHK4827 プラセボを 0.5 mL 含有する注射液剤 ウステキヌマブ（商品名：Stelara®） プレフィルドシリンジ（0.5 mL）1 本あたりウステキヌマブを 45 mg 含有する注射液剤 ウステキヌマブプラセボ プレフィルドシリンジ 1 本あたりウステキヌマブプラセボを 0.5 mL 含有する注射液剤 ロット（KHK4827）：[redacted] ロット（プラセボ）：[redacted] ロット（ウステキヌマブ）：1033872、1033873、1034289、1034519、1035575、1035576、1037184、1037867、1038216、1038318、1039290、1039661、1039842、1040021、1041048、1041185、1041896、1043052、1043461、1047241
用法・用量、	導入期

項目	内容
投与期間	プラセボ、KHK4827 140、210 mg 群：Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与 ウステキヌマブ群：Day 1 及び Week 4 に SC 投与 **維持期** KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群：Week 12~52 まで 2 週ごとに SC 投与 KHK4827 140 mg Q4W 群：Week 12~52 まで 4 週ごとに SC 投与 KHK4827 140 mg Q8W 群：Week 12~52 まで 8 週ごとに SC 投与 ウステキヌマブ 群：Week 16、28、40 に SC 投与 **長期投与期** 導入期にウステキヌマブ群に割り付けられた被験者は KHK4827 210 mg を Week 52、53、54 に SC 投与後、最大 Week 264 まで 2 週に 1 回 SC 投与 他の被験者は、維持期の投与を最大 Week 264 まで継続 本試験では、2014 年 9 月 22 日でデータカットオフし、現在長期投与期を継続している。
検査・観察時期	Week 52 まで、及び Week 53 以降の検査・観察項目及びスケジュールをそれぞれ表 2.7.6.10.1-1、表 2.7.6.10.1-2に示す。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** 1) プラセボ群との比較 • Week 12 における PASI 75 反応割合 • Week 12 における sPGA 0/1 2) ウステキヌマブ群との比較 • 210 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合 • Weight-Based 群の Week 12 における PASI 100 反応割合 **主な副次評価項目** 1) プラセボ群との比較 • Week 12 における PASI 100 反応割合 • Week 12 における sPGA 0 • Week 12 における PSI responder の割合 2) ウステキヌマブ群との比較 • 140 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合 • 210 mg 群の Week 12 における PASI 75 反応割合 • Weight-Based 群の Week 12 における PASI 75 反応割合 **維持期評価項目（Week 12~52）** • Week 52 における sPGA 0/1 **その他の副次評価項目** • 導入期における sPGA 0/1 到達時間 • 導入期における PASI 50/75/90/100 反応到達時間 • Week 12 における sPGA 0（ウステキヌマブ群との比較のみ） • Week 12 に sPGA 0/1 であった被験者における Week 52 の sPGA 0/1 • Week 52 における PASI 75/100 反応割合 • 各観察時点における sPGA 0/1 • 各観察時点における sPGA 0 • 各観察時点における PASI 50/75/90/100 反応割合 • 各観察時点における PASI スコア改善率

項目	内容
	• 各観察時点における PASI スコア • 各観察時点における BSA • 各観察時点における NAPSI • 各測定時点における PROs – PSI – DLQI – WLQ • 薬物動態 **安全性** 1） 有害事象 2） 注目すべき有害事象 3） 抗 KHK4827 抗体 4） 心電図
統計手法	治験薬投与開始時の人口統計学的特性及び疾患の特性について、カテゴリカルデータは頻度と割合で要約し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値で要約した。毎日実施する PSI については、週ごとに平均値を算出した。 導入期の評価項目に関して、KHK4827 群とプラセボ群を比較する際の有意水準を両側 1%とし、KHK4827 群とウステキヌマブ群を比較する際の有意水準を両側 4%と設定した。維持期の評価項目に関しては、有意水準を両側 5%と設定した。 Week 52 までの有効性解析は、実際に投与された薬剤にかかわらず、無作為割付けされた投与群に基づいて実施した。 導入期では、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用経験（有、無）、地域（米国中西部、米国北東部、米国南部、米国西部、米国以外）を層別因子とした。維持期では、Week 12 における体重（100 kg 以下、100 kg 超）、sPGA スコア（sPGA 0、sPGA 1 以上）、導入期の投与群（210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群）を層別因子とした。 Week 12 では sPGA 0/1 の割合、PASI 75/100 反応割合、PSI responder の定義に合致した被験者の割合等の二値変数について、関連する層別因子及び投与前値カテゴリーで調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間を比較した。Week 52 では、Week 12 における関連する層別因子及び Week 12 の投与群で調整した CMH 検定を実施した。 PASI スコア改善率等の連続変数は、データの正規性に応じて、関連する投与前値又は Week 12 の値を共変量とした ANCOVA 又は層別 Wilcoxon 順位和検定（van Elteren 検定）を用いて、KHK4827 群とプラセボ群で比較した。 試験あたりの第 1 種の過誤の確率を 5%（両側）に維持するために、Week 12 における主要評価項目及び主な副次評価項目について、プラセボとの比較群は両側 1%、ウステキヌマブとの比較群は両側 4%の有意水準で、並列型及び逐次検定手順を用いて検討した。プラセボ及びウステキヌマブのいずれの群においても、まずは主要評価項目の検定を実施し、主要評価項目のいずれかで帰無仮説が棄却されなかった場合、その群においてはその後の主な副次評価項目に関する検定を実施しないこととした。すべての主要評価項目で帰無仮説が棄却された場合は、プラセボとの比較は両側 1%、ウステキヌマブとの比較は両側 4%の有意水準で、主な副次評価項目の検定を実施した。なお、その他の副次評価項目の解析に関する p 値は、多重性について調節しない名目値とした（nominal p-value）。 維持期の評価項目（Week 52 における sPGA 0/1）については、Week 12 における主要評価項目及び副次評価項目とは独立して、両側 5%の有意水準で、以下の順序に従って逐次検定した。 • 210 mg Q2W vs 140 mg Q8W • 140 mg Q2W vs 140 mg Q8W

項目	内容
	• 210 mg Q2W vs 140 mg Q4W • 140 mg Q2W vs 140 mg Q4W • 210 mg Q2W vs 140 mg Q2W 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象は医師記載名を MedDRA Version 17.1 を用いて読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）又は「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象を「副作用」と定義した。Week 52 までは、すべての有害事象について投与群ごとに曝露期間で調整した発現割合を集計した。Week 52 以降は、投与群ごとの有害事象発現割合を、発現時の KHK4827 の投与量に基づいて集計した。なお、Week 52 以降の統計手法は、Week 52 の主要解析実施前までに解析計画書に規定した。 すべての有害事象、重症度 Grade 2 以上の有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用、治験薬投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、注目すべき有害事象について、投与群別に発現割合を集計した。なお、これらの事象は、発現割合の高い順に PT 別及び SOC 別に表示した。また、注目すべき有害事象の発現割合は、カテゴリー別にも集計した。

図2.7.6.10.3.1-1 試験デザイン



R=無作為化、Q2W=2 週に 1 回投与（初回 KHK4827 投与開始 1 週間後に追加投与）、Q4W=4 週に 1 回投与、Q8W=8 週に 1 回投与
a : 導入期において、被験者は 2:2:1:1 の割合で KHK4827 210 mg 群、KHK4827 140 mg 群、ウステキヌマブ群又はプラセボ群に割り付けられた。
b : 12 週で、KHK4827 に割り付けられていた被験者は 2:2:2:1 の割合で KHK4827 210 mg Q2W 群、 KHK4827 140 mg Q2W 群、KHK4827 140 mg Q4W 群又は KHK4827 140 mg Q8W 群に再割付けされた。ウステキヌマブ群に割り付けられていた被験者は投与を継続し、プラセボ群に割り付けられていた被験者は KHK4827 210 mg Q2W の投与を開始した。12 週に来院しなかった被験者は、その後の治験薬の投与が中止された。
c : 52 週で、ウステキヌマブ群に割り付けられていた被験者は KHK4827 210 mg Q2W の投与を開始した。
レスキュー投与 : 被験者は 16 週で、効果不十分であった場合（sPGA 3 以上が認められた場合又は sPGA 2 以上が少なくとも 4 週間継続した場合と定義）、投与群にかかわらず KHK4827 210 mg Q2W でのレスキュー投与が認められた。16 週以降、52 週までで効果不十分であった場合、各 KHK4827 群では KHK4827 210 mg Q2W のレスキュー投与が認められ、ウステキヌマブ群ではウステキヌマブの投与が継続された。

表2.7.6.10.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（Week 52 まで）

	事前検査	ベースライン	Week																						
			1	2	4	6	8	10	12	13	14	16	17	18	20	22	24	26	28	32	36	40	44	48	52
同意取得	○																								
PSI	毎日																							毎日	
DLQI		○		○	○		○		○			○			○		○		○	○	○	○	○	○	○
WLQ		○							○								○				○				○
既往歴	○																								
身体所見（体重を含む）	○	○							○								○				○			○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象／併用薬	○[a)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
eC-SSRS／PHQ-8[b)]																			○	○	○	○	○	○	○
心電図		○															○							○	
写真撮影[c)]		○			○				○								○								○
PASI/BSA/sPGA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NAPSI		○							○								○				○				○
結核検査	○																								
胸部 X 線検査／TB[d)]	○																								
血清妊娠検査／FSH[e)]	○																								
妊娠尿検査[e)]		○			○		○		○			○			○		○		○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学／尿検査	○	○			○		○		○			○			○		○		○	○	○	○	○	○	○
CRP		○							○								○							○	
抗 KHK4827 抗体		○			○				○								○							○	○
薬物動態		○	○	○	○	○		○	○						○	○	○							○	○
バイオマーカー[c, f)]		○	○						○	○															
皮膚生検（疹部）[c)]		○		○	○				○																○
皮膚生検（非疹部）[c)]		○							○																
治験薬投与[g)]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[h)]						○
ウステキヌマブ投与[g)]		○			○							○							○			○			
治験薬自己注射[g)]																			○[h)]	○	○	○	○	○	

・治験薬：KHK4827 又は KHK4827 プラセボ
・ウステキヌマブ：ウステキヌマブ又はウステキヌマブプラセボ

a) 重篤な有害事象は同意取得以降報告することとした。無作為割付け前に発現した非重篤な有害事象は、既往歴として報告することとした。b) 規制当局との協議後、自殺行動及び自殺念慮を潜在的リスクとしたことに基づき、eC-SSRS 及び PHQ-8 を被験者の安全性確認の為に追加した。c) 同意取得者のみ実施。d) PPD、クオンティフェロン検査陽性の場合のみ。e) 該当する女性被験者のみ実施。f) 薬理遺伝学試験に同意した被験者では、バイオマーカー用血液サンプルから DNA を抽出した。g) 12 週に来院しなかった被験者は、その後の治験薬の投与が中止された。h) 初回自己投与は、院内で投与する。

表2.7.6.10.1-2 検査・観察項目及びスケジュール（Week 53 以降）

	Week																							
	53	54	56	58	60	62	64	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264/中止時	266/追跡調査
PSI																								○[c)]	
DLQI																								○[c)]	
WLQ																								○[c)]	
身体所見（体重を含む）					○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象／併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[d)]
eC-SSRS／PHQ-8[a)]	○	○	○	○	○	○	Every 4 weeks (weeks 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, and 260)																	○	
心電図										○				○				○						○	
PASI/BSA/sPGA		○	○		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
NAPSI								○		○		○		○		○		○		○		○		○	
妊娠尿検査[b)]			○		○		来院ごとに実施																	○	
血液学／生化学／尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
CRP								○		○		○		○		○		○		○		○		○	
抗 KHK4827 抗体						○		○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○	
薬物動態						○		○	○	○	○	○		○				○				○		○	
治験薬投与	○	○	○	○	○	○																			
治験薬自己注射							○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

・治験薬：KHK4827 又は KHK4827 プラセボ

a) 規制当局との協議後、自殺行動及び自殺念慮を潜在的リスクとしたことに基づき、2014 年 3 月 26 日に eC-SSRS 及び PHQ-8 を被験者の安全性確認の為に追加した。b) 該当する女性被験者のみ実施。c) 52 週より前に中止した被験者のみ実施することとした。 d) 電話での確認を可とした。

表2.7.6.10.1-3 薬物動態サブスタディ採血スケジュール

	Week						
	Week 2 +3 days (±1 day)	Week 10 +3 days (±1 day)	Week 10 +7 days (±1 day)	Week 10 +10 days (±1 day)	Week 20 +3 days (±1 day)	Week 20 +7 days (±1 day)	Week 20 +10 days (±1 day)
薬物動態サブスタディ採血	○	○	○	○	○	○	○

2.7.6.10.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の導入期及び Week 52 までの被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.10.2-1及び表 2.7.6.10.2-2 に示した。

本治験では 1831 名がプラセボ群 309 名、ウステキヌマブ群 300 名、KHK4827 群 1222 名（140 mg Q2W 群 610 名、210 mg Q2W 群 612 名）に無作為に割り付けられ、このうちプラセボ群 309 名、ウステキヌマブ群 300 名、KHK4827 群 1219 名（140 mg Q2W 群 607 名、210 mg Q2W 群 612 名）の合計 1828 名に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後、プラセボ群 12 名（3.9%）、ウステキヌマブ群 10 名（3.3%）、KHK4827 群 43 名（3.5%）（140 mg Q2W 群 24 名、210 mg Q2W 群 19 名）の合計 65 名（3.5%）で治験薬投与が中止され、治験薬投与中止被験者を含めてプラセボ群 9 名（2.9%）、ウステキヌマブ群 9 名（3.0%）、KHK4827 群 37 名（3.0%）（140 mg Q2W 群 22 名、210 mg Q2W 群 15 名）の合計 55 名（3.0%）で治験が中止されたため、プラセボ群 300 名、ウステキヌマブ群 291 名、KHK4827 群 1185 名（140 mg Q2W 群 588 名、210 mg Q2W 群 597 名）の合計 1776 名が維持期に移行した。導入期における中止理由で多かったものは、同意撤回が 21 名（1.1%）、有害事象が 9 名（0.5%）であった。

1601 名（87.4%）が Week 52 以降も治験を継続し、治験開始から Week 52 までに 230 名（12.6%）が治験を中止した。Week 52 までの中止理由で多かったものは、同意撤回が 82 名（4.5%）、有害事象が 40 名（2.2%）、代替療法への切替えが 29 名（1.6%）、投薬不履行が 20 名（1.1%）、追跡不可が 19 名（1.0%）であった。

表2.7.6.10.2-1 被験者の内訳（導入期）

	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827			Total (N = 1831) n (%)
			140 mg Q2W (N = 610) n (%)	210 mg Q2W (N = 612) n (%)	All (N = 1222) n (%)	
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.2)
Subjects who received investigational product	309 (100.0)	300 (100.0)	607 (99.5)	612 (100.0)	1219 (99.8)	1828 (99.8)
Subjects who discontinued investigational product	12 (3.9)	10 (3.3)	24 (3.9)	19 (3.1)	43 (3.5)	65 (3.5)
Subjects who completed induction phase	300 (97.1)	291 (97.0)	588 (96.4)	597 (97.5)	1185 (97.0)	1776 (97.0)
Subjects who discontinued during induction phase	9 (2.9)	9 (3.0)	22 (3.6)	15 (2.5)	37 (3.0)	55 (3.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.2)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Noncompliance	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	5 (0.3)
Adverse event	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.5)	7 (0.6)	9 (0.5)
Full consent withdrawn	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.8)	2 (0.3)	13 (1.1)	21 (1.1)
Requirement for alternative therapy	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
Administrative decision	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
Lost to follow-up	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	8 (0.4)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects randomized
Completing the induction phase is defined as having a study assessment on or after study day 78
Discontinuation during current phase is defined as entering the phase and termination from study during that phase
Number of subjects screened: 2329
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表2.7.6.10.2-2 Week 52 までの被験者の内訳

			KHK4827						
			Variable Dose			Constant Dose			
	Placebo (N = 12) n (%)	Usteki numab (N = 245) n (%)	210 mg Q2W After Usteki numab (N = 55) n (%)	Mixed Dosing (N = 503) n (%)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 423) n (%)	140 mg Q2W (N = 107) n (%)	Placebo / 210 mg Q2W (N = 297) n (%)	210 mg Q2W (N = 189) n (%)	Total (N = 1831) n (%)
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
Subjects who received investigational product	12 (100.0)	245 (100.0)	55 (100.0)	503 (100.0)	423 (100.0)	104 (97.2)	297 (100.0)	189 (100.0)	1828 (99.8)
Subjects who discontinued investigational product	12 (100.0)	25 (10.2)	8 (14.5)	53 (10.5)	50 (11.8)	34 (31.8)	26 (8.8)	37 (19.6)	245 (13.4)
Subjects continuing study after week 52	0 (0.0)	223 (91.0)	47 (85.5)	454 (90.3)	378 (89.4)	70 (65.4)	274 (92.3)	155 (82.0)	1601 (87.4)
Subjects who discontinued study	12 (100.0)	22 (9.0)	8 (14.5)	49 (9.7)	45 (10.6)	37 (34.6)	23 (7.7)	34 (18.0)	230 (12.6)
Ineligibility determined	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (2.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.4)
Protocol violation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (0.2)
Noncompliance	2 (16.7)	1 (0.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (0.9)	5 (4.7)	1 (0.3)	6 (3.2)	20 (1.1)
Adverse event	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	11 (2.2)	6 (1.4)	6 (5.6)	4 (1.3)	10 (5.3)	40 (2.2)
Full consent withdrawn	5 (41.7)	6 (2.4)	4 (7.3)	22 (4.4)	20 (4.7)	15 (14.0)	4 (1.3)	6 (3.2)	82 (4.5)
Requirement for alternative therapy	3 (25.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	8 (1.6)	7 (1.7)	2 (1.9)	4 (1.3)	3 (1.6)	29 (1.6)
Administrative decision	1 (8.3)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.1)	11 (0.6)
Lost to follow-up	1 (8.3)	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	5 (4.7)	2 (0.7)	3 (1.6)	19 (1.0)
Death	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.5)	5 (0.3)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (0.6)	4 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	10 (0.5)

N = Number of subjects randomized
Discontinuation is defined as termination from study prior to completing the week 52 sPGA assessment
Number of subjects screened: 2329
Treatment groups are defined as planned treatment through week 52
"Placebo" = randomized to placebo during induction and discontinued prior to week 12
"Placebo / 210 mg Q2W" = randomized to placebo during induction and initiate 210 mg Q2W on or after week 12
"Constant dose" = same dose across all phases beginning with the first dose of KHK4827, including placebo subjects who initiate 210 mg Q2W on or after week 12
"140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W
"Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase
"Ustekinumab" = randomized to ustekinumab during induction and did not rescue to KHK4827 at week 16
"210 mg Q2W After Ustekinumab" = randomized to ustekinumab during induction and did rescue to KHK4827 at week 16

2）人口統計学的特性及び他の基準値

各群に割り付けられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.10.2-3に示した。

KHK4827 群では 1222 名中女性 388 名（31.8%）及び男性 834 名（68.2%）、ウステキヌマブ群では 300 名中女性 95 名（31.7%）及び男性 205 名（68.3%）、プラセボ群では 309 名中女性 90 名（29.1%）及び男性 219 名（70.9%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 1108 名（90.7%）、ウステキヌマブ群で 271 名（90.3%）、プラセボ群で 273 名（88.3%）であった。なお、アジア人が KHK4827 群に 44 名（3.6%）、ウステキヌマブ群に 12 名（4.0%）、プラセボ群に 12 名（3.9%）認められた。各群の年齢（平均値±標準偏差）は、KHK4827 群で 44.6±12.8 歳、ウステキヌマブ群で 45.4±13.0 歳、プラセボ群で 43.7±12.9 歳であり、KHK4827 群の 65 名（5.3%）、ウステキヌマブ群の 21 名（7.0%）、プラセボ群の 20 名（6.5%）が 65 歳以上であった。各群の体重（平均値±標準偏差）にも顕著な差はなく、KHK4827 群で 91.5±22.6 kg、

ウステキヌマブ群で 91.3±23.7 kg、プラセボ群で 91.5±23.4 kg であった。なお、KHK4827 群では 368 名（30.1%）、ウステキヌマブ群では 86 名（28.7%）、プラセボ群では 93 名（30.1%）が 100 kg を超えていた。

関節症性乾癬と診断された被験者は KHK4827 群で 239 名（19.6%）、ウステキヌマブ群で 50 名（16.7%）、プラセボ群で 51 名（16.5%）であった。

KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群の順に乾癬罹患期間はそれぞれ 18.7 年、19.1 年、17.6 年、PASI スコアは 20.38、19.98、20.36、BSA は 26.55%、27.04%、27.88%といずれも平均値に差は認められなかった。KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群における sPGA スコアが「3」の被験者はそれぞれ 674 名（55.2%）、153 名（51.0%）、167 名（54.0%）と大きな差は認められなかった。KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群で乾癬の治療歴を有している被験者はそれぞれ 1157 名（94.7%）、288 名（96.0%）、293 名（94.8%）、全身治療を受けたことがある被験者はそれぞれ 753 名（61.6%）、187 名（62.3%）、182 名（58.9%）、局所治療を受けたことがある被験者はそれぞれ 1011 名（82.7%）、258 名（86.0%）、263 名（85.1%）であった。生物学的製剤の使用歴がある被験者は KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群でそれぞれ 356 名（29.1%）、84 名（28.0%）、90 名（29.1%）であり、エタネルセプトがそれぞれ 20%前後、アダリムマブがそれぞれ 10%前後、インフリキシマブがそれぞれ 3%前後の被験者で治療経験を有していた。

なお、KHK4827 群間でも人口統計学的特性及び他の基準値に差は認められなかった。

表2.7.6.10.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			Total	Weight-Based
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All		
	(N = 309)	(N = 300)	(N = 610)	(N = 612)	(N = 1222)	(N = 1831)	(N = 610)
Sex - n (%)							
Male	219 (70.9)	205 (68.3)	413 (67.7)	421 (68.8)	834 (68.2)	1258 (68.7)	415 (68.0)
Female	90 (29.1)	95 (31.7)	197 (32.3)	191 (31.2)	388 (31.8)	573 (31.3)	195 (32.0)
Race - n (%)							
American Indian or Alaska Native	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	8 (0.4)	2 (0.3)
Asian	12 (3.9)	12 (4.0)	25 (4.1)	19 (3.1)	44 (3.6)	68 (3.7)	24 (3.9)
Black (or African American)	14 (4.5)	7 (2.3)	13 (2.1)	19 (3.1)	32 (2.6)	53 (2.9)	11 (1.8)
Multiple	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.2)	5 (0.8)	6 (0.5)	10 (0.5)	2 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	5 (0.8)	9 (0.7)	9 (0.5)	4 (0.7)
White	273 (88.3)	271 (90.3)	557 (91.3)	551 (90.0)	1108 (90.7)	1652 (90.2)	560 (91.8)
Other	7 (2.3)	6 (2.0)	8 (1.3)	10 (1.6)	18 (1.5)	31 (1.7)	7 (1.1)
Age (years)							
Mean	43.7	45.4	44.8	44.5	44.6	44.6	44.8
SD	12.9	13.0	12.8	12.7	12.8	12.8	12.5
Median	42.0	46.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0
Min, Max	18, 76	18, 75	18, 75	18, 75	18, 75	18, 76	18, 75
Age Group - n (%)							
< 65 years	289 (93.5)	279 (93.0)	572 (93.8)	585 (95.6)	1157 (94.7)	1725 (94.2)	575 (94.3)
≥ 65 years	20 (6.5)	21 (7.0)	38 (6.2)	27 (4.4)	65 (5.3)	106 (5.8)	35 (5.7)
Weight (kg)							
Mean	91.53	91.30	91.89	91.16	91.53	91.49	91.86
SD	23.43	23.72	22.34	22.86	22.59	22.91	22.46
Median	87.60	87.28	89.10	88.67	89.00	88.60	89.10
Min, Max	44.5, 195.5	48.2, 186.5	40.9, 190.9	39.1, 180.1	39.1, 190.9	39.1, 195.5	40.9, 180.1

N: Number of subjects randomized

表2.7.6.10.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			Total	Weight-Based
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All		
	(N = 309)	(N = 300)	(N = 610)	(N = 612)	(N = 1222)	(N = 1831)	(N = 610)
Weight Group - n (%)							
≤ 100 kg	216 (69.9)	214 (71.3)	426 (69.8)	428 (69.9)	854 (69.9)	1284 (70.1)	426 (69.8)
> 100 kg	93 (30.1)	86 (28.7)	184 (30.2)	184 (30.1)	368 (30.1)	547 (29.9)	184 (30.2)
Height (cm)							
Mean	172.97	172.53	172.83	172.72	172.77	172.77	172.83
SD	9.76	9.96	9.94	9.95	9.94	9.91	9.75
Median	174.00	173.50	174.00	173.85	173.99	173.99	173.74
Min, Max	146.0, 194.0	139.7, 198.0	144.0, 208.3	139.7, 205.7	139.7, 208.3	139.7, 208.3	147.3, 205.7
BMI (kg/m^2)							
Mean	30.49	30.61	30.79	30.53	30.66	30.62	30.75
SD	7.02	7.07	7.39	7.23	7.31	7.22	7.19
Median	29.66	29.09	29.70	29.34	29.45	29.43	29.54
Min, Max	17.3, 60.1	19.4, 59.3	15.5, 74.6	16.0, 64.4	15.5, 74.6	15.5, 74.6	15.5, 64.4
BMI group - n (%)							
≤ 35 kg/m^2	245 (79.3)	229 (76.3)	467 (76.6)	474 (77.5)	941 (77.0)	1415 (77.3)	464 (76.1)
> 35 kg/m^2	64 (20.7)	69 (23.0)	143 (23.4)	138 (22.5)	281 (23.0)	414 (22.6)	146 (23.9)
Psoriatic arthritis - n (%)							
No	258 (83.5)	250 (83.3)	485 (79.5)	498 (81.4)	983 (80.4)	1491 (81.4)	484 (79.3)
Yes	51 (16.5)	50 (16.7)	125 (20.5)	114 (18.6)	239 (19.6)	340 (18.6)	126 (20.7)
Disease duration of psoriasis (years)							
Mean	17.6	19.1	18.8	18.7	18.7	18.6	18.7
SD	12.3	12.7	11.9	12.1	12.0	12.2	12.0
Median	15.9	16.0	17.0	17.0	17.0	16.0	16.0
Min, Max	1, 57	1, 56	1, 66	1, 62	1, 66	1, 66	1, 66
PASI Score							
Mean	20.36	19.98	20.46	20.29	20.38	20.31	20.04
SD	8.20	8.35	8.17	8.28	8.22	8.24	7.81
Median	17.90	17.30	18.00	17.40	17.70	17.70	17.40
Min, Max	12.0, 61.2	12.0, 59.4	9.4, 54.0	12.0, 72.0	9.4, 72.0	9.4, 72.0	9.4, 54.0
Psoriasis BSA Involvement (%)							
Mean	27.88	27.04	27.06	26.04	26.55	26.85	26.30
SD	16.95	19.34	17.35	16.26	16.81	17.27	16.68
Median	22.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Min, Max	10.0, 85.0	10.0, 91.0	10.0, 89.5	10.0, 91.0	10.0, 91.0	10.0, 91.0	10.0, 89.5
sPGA - n (%)							
0 (clear),1,2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	167 (54.0)	153 (51.0)	358 (58.7)	316 (51.6)	674 (55.2)	994 (54.3)	346 (56.7)
4	120 (38.8)	132 (44.0)	217 (35.6)	254 (41.5)	471 (38.5)	723 (39.5)	223 (36.6)
5 (very severe)	22 (7.1)	15 (5.0)	35 (5.7)	42 (6.9)	77 (6.3)	114 (6.2)	41 (6.7)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PSI total score weekly average							
Mean	18.6	18.9	18.9	18.6	18.8	18.8	18.6
SD	7.1	7.0	7.0	6.8	6.9	6.9	7.0
Median	18.7	19.0	19.1	18.9	19.0	19.0	18.9
Min, Max	0, 32	3, 32	0, 32	2, 32	0, 32	0, 32	0, 32
Prior psoriasis therapy - n (%)							
No	16 (5.2)	12 (4.0)	31 (5.1)	34 (5.6)	65 (5.3)	93 (5.1)	29 (4.8)
Yes	293 (94.8)	288 (96.0)	579 (94.9)	578 (94.4)	1157 (94.7)	1738 (94.9)	581 (95.2)
Prior systemic therapy or phototherapy - n (%)							
No	79 (25.6)	75 (25.0)	139 (22.8)	143 (23.4)	282 (23.1)	436 (23.8)	138 (22.6)
Yes	230 (74.4)	225 (75.0)	471 (77.2)	469 (76.6)	940 (76.9)	1395 (76.2)	472 (77.4)
Prior systemic therapy - n (%)							
No	127 (41.1)	113 (37.7)	235 (38.5)	234 (38.2)	469 (38.4)	709 (38.7)	225 (36.9)
Yes	182 (58.9)	187 (62.3)	375 (61.5)	378 (61.8)	753 (61.6)	1122 (61.3)	385 (63.1)

N: Number of subjects randomized

BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.6.10.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			Total	Weight-Based
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All		
	(N = 309)	(N = 300)	(N = 610)	(N = 612)	(N = 1222)	(N = 1831)	(N = 610)
Prior biologic therapy - n (%)							
No	219 (70.9)	216 (72.0)	431 (70.7)	435 (71.1)	866 (70.9)	1301 (71.1)	430 (70.5)
Yes	90 (29.1)	84 (28.0)	179 (29.3)	177 (28.9)	356 (29.1)	530 (28.9)	180 (29.5)
Prior failure of biologic for psoriasis - n (%)							
No	269 (87.1)	260 (86.7)	533 (87.4)	527 (86.1)	1060 (86.7)	1589 (86.8)	533 (87.4)
Yes	40 (12.9)	40 (13.3)	77 (12.6)	85 (13.9)	162 (13.3)	242 (13.2)	77 (12.6)
Prior systemic (non biologic) - n (%)							
Azathioprine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ciclosporin	30 (9.7)	28 (9.3)	68 (11.1)	68 (11.1)	136 (11.1)	194 (10.6)	68 (11.1)
Cyclophosphamide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydroxycarbamide	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.2)
Leflunomide	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
Methotrexate	86 (27.8)	98 (32.7)	185 (30.3)	192 (31.4)	377 (30.9)	561 (30.6)	187 (30.7)
Oral retinoids	38 (12.3)	43 (14.3)	99 (16.2)	92 (15.0)	191 (15.6)	272 (14.9)	101 (16.6)
Steroids	11 (3.6)	15 (5.0)	25 (4.1)	32 (5.2)	57 (4.7)	83 (4.5)	28 (4.6)
Sulfasalazine	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	11 (0.6)	2 (0.3)
Tacrolimus	8 (2.6)	12 (4.0)	24 (3.9)	29 (4.7)	53 (4.3)	73 (4.0)	24 (3.9)
Thioguanine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior systemic (biologic) - n (%)							
Anti-TNF biologics	81 (26.2)	81 (27.0)	149 (24.4)	156 (25.5)	305 (25.0)	467 (25.5)	144 (23.6)
Adalimumab	48 (15.5)	28 (9.3)	69 (11.3)	80 (13.1)	149 (12.2)	225 (12.3)	63 (10.3)
Certolizumab pegol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Etanercept	52 (16.8)	69 (23.0)	107 (17.5)	113 (18.5)	220 (18.0)	341 (18.6)	106 (17.4)
Golimumab	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	7 (0.4)	2 (0.3)
Infliximab	10 (3.2)	6 (2.0)	18 (3.0)	20 (3.3)	38 (3.1)	54 (2.9)	9 (1.5)
Onercept	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.3)
Ozoralizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TNF alpha (TNF-α) inhibitors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abatacept	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)
Alefacept	1 (0.3)	2 (0.7)	7 (1.1)	5 (0.8)	12 (1.0)	15 (0.8)	7 (1.1)
Briakinumab	7 (2.3)	5 (1.7)	18 (3.0)	16 (2.6)	34 (2.8)	46 (2.5)	23 (3.8)
Efalizumab	8 (2.6)	3 (1.0)	14 (2.3)	11 (1.8)	25 (2.0)	36 (2.0)	14 (2.3)
Fezakinumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ixekizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Monoclonal antibodies	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Secukinumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Siplizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ustekinumab	1 (0.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (0.3)	9 (0.5)	1 (0.2)
Investigational drug	5 (1.6)	3 (1.0)	18 (3.0)	7 (1.1)	25 (2.0)	33 (1.8)	17 (2.8)
Prior phototherapy use - n (%)							
No	149 (48.2)	149 (49.7)	296 (48.5)	294 (48.0)	590 (48.3)	888 (48.5)	298 (48.9)
Yes	160 (51.8)	151 (50.3)	314 (51.5)	318 (52.0)	632 (51.7)	943 (51.5)	312 (51.1)
PUVA	66 (21.4)	60 (20.0)	130 (21.3)	126 (20.6)	256 (20.9)	382 (20.9)	129 (21.1)
UVA	15 (4.9)	15 (5.0)	35 (5.7)	36 (5.9)	71 (5.8)	101 (5.5)	33 (5.4)
UVB	114 (36.9)	98 (32.7)	214 (35.1)	227 (37.1)	441 (36.1)	653 (35.7)	220 (36.1)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior topical use (any) - n (%)							
No	46 (14.9)	42 (14.0)	95 (15.6)	116 (19.0)	211 (17.3)	299 (16.3)	92 (15.1)
Yes	263 (85.1)	258 (86.0)	515 (84.4)	496 (81.0)	1011 (82.7)	1532 (83.7)	518 (84.9)
Prior topical use (steroids) - n (%)							
No	95 (30.7)	78 (26.0)	156 (25.6)	191 (31.2)	347 (28.4)	520 (28.4)	155 (25.4)
Yes	214 (69.3)	222 (74.0)	454 (74.4)	421 (68.8)	875 (71.6)	1311 (71.6)	455 (74.6)

N: Number of subjects randomized

表2.7.6.10.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			Total	Weight-Based
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All		
	(N = 309)	(N = 300)	(N = 610)	(N = 612)	(N = 1222)	(N = 1831)	(N = 610)
Prior topical use (non-steroids) - n (%)							
Vitamin D analogs	67 (21.7)	70 (23.3)	137 (22.5)	133 (21.7)	270 (22.1)	407 (22.2)	147 (24.1)
Anthralin	42 (13.6)	47 (15.7)	106 (17.4)	108 (17.6)	214 (17.5)	303 (16.5)	107 (17.5)
Tar compounds	33 (10.7)	46 (15.3)	79 (13.0)	69 (11.3)	148 (12.1)	227 (12.4)	81 (13.3)
Calcineurin inhibitors	12 (3.9)	17 (5.7)	28 (4.6)	36 (5.9)	64 (5.2)	93 (5.1)	30 (4.9)
Prior topical use (vitamin D analogs and topical steroids) - n (%)	69 (22.3)	63 (21.0)	144 (23.6)	139 (22.7)	283 (23.2)	415 (22.7)	150 (24.6)

N: Number of subjects randomized

2.7.6.10.3 試験結果

2.7.6.10.3.1 有効性

2.7.6.10.3.1.1 主要評価項目

本治験における有効性の主要評価項目は、「1）140 mg 群及び 210 mg 群の Week 12 における PASI 75 反応割合及び sPGA 0/1 の割合をプラセボ群の同割合と比較」、「2）210 mg 群及び Weight-Based 群の Week 12 における PASI 100 反応割合をウステキヌマブ群の同割合と比較」、とした。

1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の被験者数及び割合を表 2.7.6.10.3.1.1-1に示した。なお、Week 12 が欠測の場合は PASI 75 反応又は sPGA 0/1 を達成しなかった被験者として取り扱った（NRI）。

（1）Week 12 における PASI 75 反応

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 25 名（8.1%）、140 mg 群で 610 名中 406 名（66.6%）、210 mg 群で 612 名中 528 名（86.3%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（2）Week 12 における sPGA 0/1

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 12 名（3.9%）、140 mg 群で 610 名中 354 名（58.0%）、210 mg 群で 612 名中 481 名（78.6%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.6.10.3.1.1-1 Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1（NRI）

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95% CI of %	Placebo n/N (%)	Placebo 95% CI of %	Adjusted p-value
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs placebo	528/612 (86.3)	(83.3~88.9)	25/309 (8.1)	(5.3~11.7)	<.001
140 mg vs placebo	406/610 (66.6)	(62.7~70.3)	25/309 (8.1)	(5.3~11.7)	<.001
sPGA 0/1 at Week 12					
210 mg vs placebo	481/612 (78.6)	(75.1~81.8)	12/309 (3.9)	(2.0~6.7)	<.001
140 mg vs placebo	354/610 (58.0)	(54.0~62.0)	12/309 (3.9)	(2.0~6.7)	<.001

N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; n = Number of responders
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
NRI is used to impute missing data

2）ウステキヌマブ群との比較

（1）Week 12 における PASI 100 反応

ウステキヌマブ群、210 mg 群、Weight-Based 群ごとに、Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合を表 2.7.6.10.3.1.1-2に示した。なお、Week 12 が欠測の場合は PASI 100 を達成しなかった被験者として取り扱った（NRI）。

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 300 名中 65 名（21.7%）、210 mg 群で 612 名中 272 名（44.4%）、Weight-Based 群で 610 名中 205 名（33.6%）であり、各 KHK4827 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.6.10.3.1.1-2 Week 12 における PASI 100 反応（NRI）

	KHK4827		Ustekinumab		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95% CI of %	n/N (%)	95% CI of %	p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	272/612 (44.4)	(40.5~48.5)	65/300 (21.7)	(17.1~26.8)	<.001
Weight-Based vs Ustekinumab	205/610 (33.6)	(29.9~37.5)	65/300 (21.7)	(17.1~26.8)	<.001

N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; n = Number of responders
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
Non-responder imputation (NRI) is used to impute missing data

2.7.6.10.3.1.2 主な副次評価項目

本治験における有効性の副次評価項目は「1）140 mg 群及び 210 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合、sPGA 0 の割合、PSI responder の割合をプラセボ群の同割合と比較」、「2）Week 12 における 140 mg 群の PASI 100 反応割合、210 mg 群の PASI 75 反応割合、Weight-Based 群の PASI 75 反応割合をウステキヌマブ群の同割合と比較」とした。

1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder の被験者数及び割合を表 2.7.6.10.3.1.2-1に示した。なお、Week 12 が欠測の場合は、それぞれ達成しなかった被験者として取り扱った（NRI）。

（1）Week 12 における PASI 100 反応

Week 12 における PASI 100 反応の被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 2 名（0.6%）、140 mg 群で 610 名中 157 名（25.7%）、210 mg 群で 612 名中 272 名（44.4%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（2）Week 12 における sPGA 0

Week 12 における sPGA 0 の被験者数及び割合は、プラセボ群で 309 名中 2 名（0.6%）、140 mg 群で 610 名中 157 名（25.7%）、210 mg 群で 612 名中 274 名（44.8%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（3）Week 12 における PSI responder

Week 12 における PSI responder（すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下と定義）の被験者数及び割合はプラセボ群で 309 名中 21 名（6.8%）、140 mg 群で 610 名中 314 名（51.5%）、210 mg 群で 612 名中 414 名（67.6%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.6.10.3.1.2-1 Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder（NRI）

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95% CI of %	Placebo n/N (%)	Placebo 95% CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs placebo	272/612 (44.4)	(40.5~48.5)	2/309 (0.6)	(0.1~2.3)	<.001
140 mg vs placebo	157/610 (25.7)	(22.3~29.4)	2/309 (0.6)	(0.1~2.3)	<.001
sPGA 0 at Week 12					
210 mg vs placebo	274/612 (44.8)	(40.8~48.8)	2/309 (0.6)	(0.1~2.3)	<.001
140 mg vs placebo	157/610 (25.7)	(22.3~29.4)	2/309 (0.6)	(0.1~2.3)	<.001
PSI responder at Week 12					
210 mg vs placebo	414/612 (67.6)	(63.8~71.3)	21/309 (6.8)	(4.3~10.2)	<.001
140 mg vs placebo	314/610 (51.5)	(47.4~55.5)	21/309 (6.8)	(4.3~10.2)	<.001

N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; n = Number of responders
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
NRI is used to impute missing data

2）ウステキヌマブ群との比較

Week 12 における 140 mg 群の PASI 100 反応、210 mg 群の PASI 75 反応、Weight-Based 群の PASI 75 反応、ウステキヌマブ群の PASI 75 反応及び PASI 100 反応の被験者数及び割合を表2.7.6.10.3.1.2-2に示した。なお、Week 12 が欠測の場合、それぞれ達成しなかった被験者として取り扱った（NRI）。

（1）Week 12 における 140 mg 群の PASI 100 反応

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 300 名中 65 名（21.7%）、140 mg 群で 610 名中 157 名（25.7%）であり、差は認められなかった（p=0.078）。

（2）Week 12 における 210 mg 群及び Weight-Based 群の PASI 75 反応

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 300 名中 210 名（70.0%）、210 mg 群で 612 名中 528 名（86.3%）、Weight-Based 群で 610 名中 470 名（77.0%）であった。これらの比較は、あらかじめ規定されていた検定順序に従うことになるため、Week 12 における PASI 100 反応のウステキヌマブ群と 140 mg 群の比較と同様、差は認められなかった（p=0.078）。なお、nominal p-value は 210 mg 群及び Weight-Based 群でそれぞれ p<0.001 及び p=0.026 であった。

表2.7.6.10.3.1.2-2 Week 12 における PASI 100 反応及び PASI 75 反応（NRI）

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95% CI of %	Ustekinumab n/N (%)	Ustekinumab 95% CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
140 mg vs Ustekinumab	157/610 (25.7)	(22.3~29.4)	65/300 (21.7)	(17.1~26.8)	0.078
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	528/612 (86.3)	(83.3~88.9)	210/300 (70.0)	(64.5~75.1)	0.078
Weight-Based vs Ustekinumab	470/610 (77.0)	(73.5~80.3)	210/300 (70.0)	(64.5~75.1)	0.078

N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; n = Number of responders
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
NRI is used to impute missing data

2.7.6.10.3.1.3 維持期評価項目

維持期の KHK4827 投与群ごとに Week 52 における sPGA 0/1 の割合を比較した（表 2.7.6.10.3.1.3-1）。

1）Week 52 における sPGA 0/1

Week 16 以降に効果が不十分な被験者（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）は、レスキュー投与期へ移行し、Week 52 までの残りの評価では sPGA 0/1 を達成しなかった被験者として補完された（210 mg Q2W 群でレスキュー投与基準に合致した被験者を含む）。

Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は 210 mg Q2W 群で 334 名中 209 名（62.6%）、140 mg Q2W 群で 337 名中 144 名（42.7%）、140 mg Q4W 群で 335 名中 30 名（9.0%）、140 mg Q8W 群で 168 名中 8 名（4.8%）であった。210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれとの比較においても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群との比較において有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表2.7.6.10.3.1.3-1 Week 52 における PGA 0/1（NRI）

Comparison	KHK4827 Group 1 n/N (%)	KHK4827 Group 1 95% CI of %	KHK4827 Group 2 n/N (%)	KHK4827 Group 2 95% CI of %	Adjusted p-value
Group 1 vs Group 2					
210 mg Q2W vs 140 mg Q8W	209/334 (62.6)	(57.1~67.8)	8/168 (4.8)	(2.1~9.2)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q8W	144/337 (42.7)	(37.4~48.2)	8/168 (4.8)	(2.1~9.2)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q4W	209/334 (62.6)	(57.1~67.8)	30/335 (9.0)	(6.1~12.5)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q4W	144/337 (42.7)	(37.4~48.2)	30/335 (9.0)	(6.1~12.5)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q2W	209/334 (62.6)	(57.1~67.8)	144/337 (42.7)	(37.4~48.2)	<.001

N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; n = Number of responders
Adjusted p-value is obtained by applying the sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value at significance level 0.05
NRI is used to impute missing data
Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 are imputed as non-responders at week 52
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase

導入期に 210 mg 群であった被験者の Week 52 での sPGA 0/1 の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群でそれぞれ 64.9%、47.3%、8.9%、1.2%であった。導入期に 140 mg であった被験者の Week 52 で sPGA 0/1 の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 60.2%、38.1%、9.0%、8.4%であった。

効果が不十分であった被験者を Non-Responder として補完した場合の Week 52 における sPGA 0/1 の割合は、導入期及び維持期で 210 mg Q2W 群であった被験者群では 74.4%、導入期で 140 mg Q2W 群、維持期で 210 mg Q2W 群であった被験者群では 74.7%であった。導入期及び維持期でウステキヌマブ群であった被験者群では 50.9%であった。

導入期でプラセボ群、維持期で 210 mg Q2W 群であった被験者のうち、Week 52 で試験を継続している 248 名中 215 名（89.9%）が sPGA 0/1 であった（as observed）。

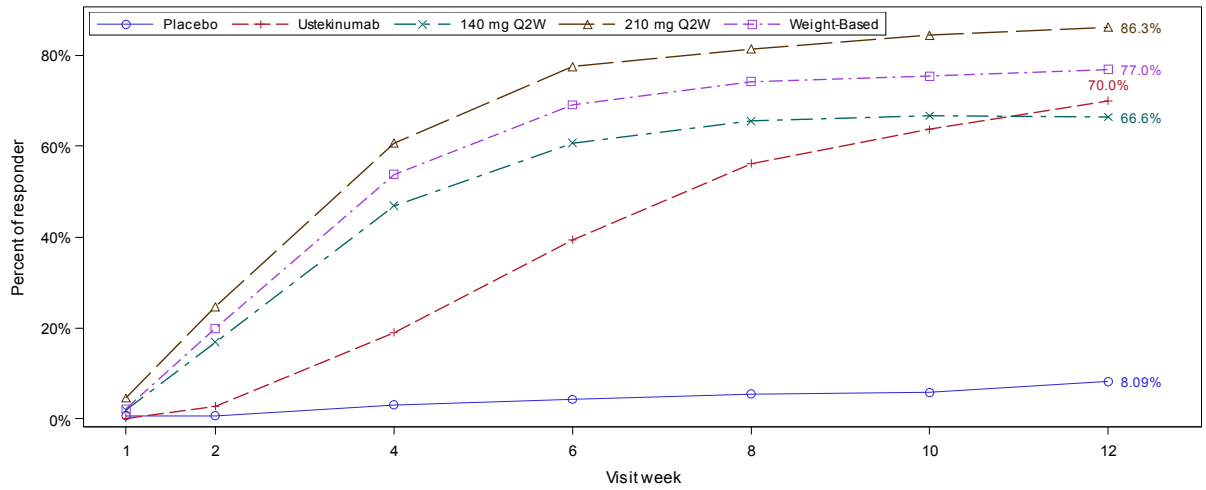
2.7.6.10.3.1.4 その他の副次評価項目

1）導入期における治療効果の発現

導入期における PASI 75/90/100 反応をそれぞれ図 2.7.6.10.3.1.4-1、図 2.7.6.10.3.1.4-2、図 2.7.6.10.3.1.4-3に示した。

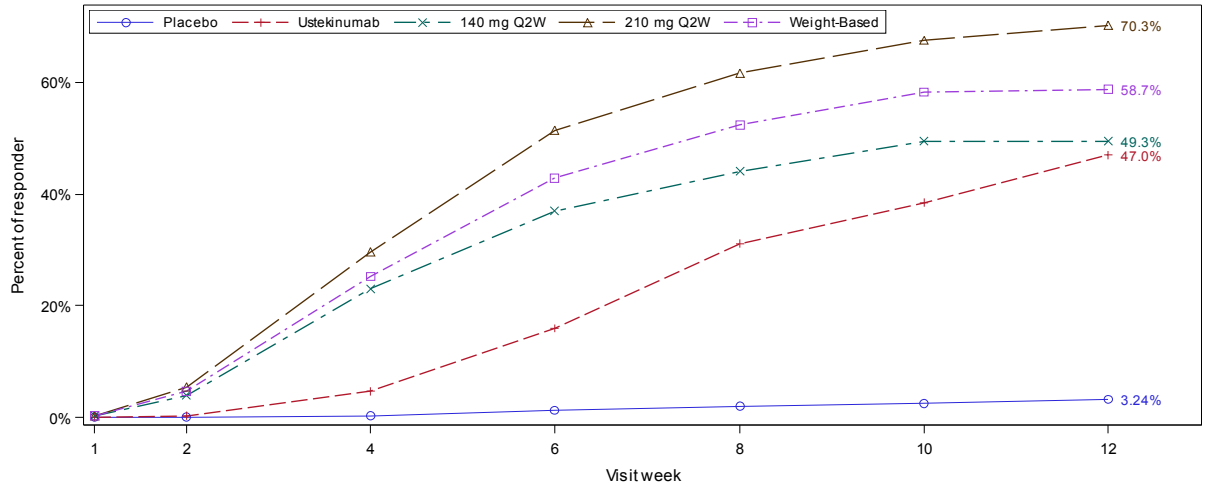
PASI 75/90/100 反応は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群において、Week 2 から観察された。ウステキヌマブ群では、Week 12 まで KHK4827 群と同程度の改善は認められなかった。なお、プラセボ群においてもわずかに改善が認められた。

図2.7.6.10.3.1.4-1 導入期における PASI 75 反応（FAS）



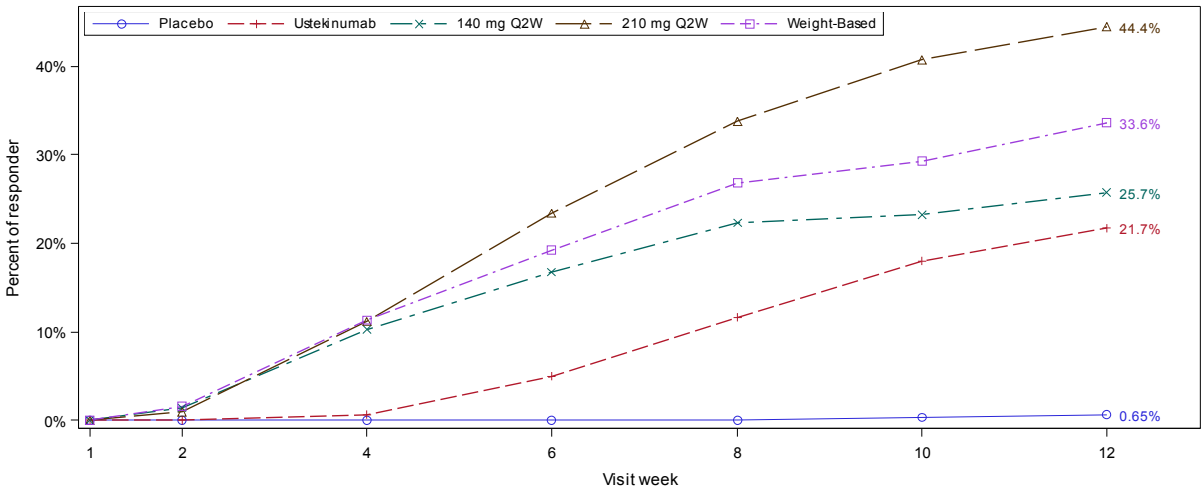
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
NRI is used to impute missing data

図2.7.6.10.3.1.4-2 導入期における PASI 90 反応（FAS）



Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
NRI is used to impute missing data

図2.7.6.10.3.1.4-3 導入期における PASI 100 反応（FAS）



Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
NRI is used to impute missing data

2）導入期における PASI 75/90/100 反応到達時間

PASI 75 反応までの期間の中央値（95% 信頼区間、以下同様）は、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、8.14 週間（8.00~8.29 週間）、6.00 週間（4.43~6.14 週間）、4.14 週間（NE~NE 週間）であった。

PASI 90 反応までの期間の中央値はウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、12.14 週間（12.00~12.43 週間）、9.86 週間（8.14~10.14 週間）、6.29 週間（6.14~7.14 週間）であった。プラセボ群における、PASI 75 反応及び PASI 90 反応までの期間の中央値は評価できなかった。

PASI 100 反応までの期間の中央値は 210 mg Q2W 群のみ評価ができ、12.14 週間（11.86~12.43 週間）であった。

3）その他の評価項目

（1）Week 12 における sPGA 0 のウステキヌマブ群との比較（NRI）

Week 12 における sPGA 0 の被験者の割合は、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 21.7%、25.7%、44.8%であり、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群との間に差は認められなかった（p=0.17）。

（2）Week 12 における sPGA 0/1 のウステキヌマブ群との比較（NRI）

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者の割合は、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高い割合を示したが（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群との間に差は認められなかった（p=0.49）。

（3）導入期における sPGA 0/1 までの期間

sPGA 0/1 までの期間の中央値（95% 信頼区間、以下同様）はウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 10.00 週間（8.29~10.14 週間）、6.14 週間（6.14~6.43 週間）、5.71

週間（4.29~6.14 週間）であった。プラセボ群における、sPGA 0/1 までの期間の中央値は評価できなかった。

（4）210 mg Q2W 群でレスキュー投与開始後 12 週間の sPGA 0/1（as observed）

レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0/1 を達成した被験者の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群から 210 mg Q2W に再割付けされた群でそれぞれ 39.8%、43.2%、70.9%、78.8%であった。

ウステキヌマブ投与後に 210 mg Q2W の投与を受けた群では、レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0/1 を達成した被験者の割合は 59.6%であった。

（5）210 mg Q2W 群でレスキュー投与開始後 12 週間の sPGA 0（as observed）

レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0 を達成した被験者の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群から 210 mg Q2W に再割付けされた群でそれぞれ 9.1%、16.4%、43.8%、45.5%であった。

ウステキヌマブ投与後に 210 mg Q2W の投与を受けた群では、レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0 を達成した被験者の割合は 32.7%であった。

（6）Week 12 で sPGA 0/1 であった被験者の Week 52 における sPGA 0/1

Week 12 で sPGA 0/1 であった被験者の Week 52 における sPGA 0/1 の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 79.0%、57.7%、11.7%、5.7%であった。

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 12 で sPGA 0/1 であった被験者の Week 52 における sPGA 0/1 の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群でそれぞれ 76.1%、55.9%、10.2%、0%であった。

導入期に 140 mg を投与された被験者のうち、Week 12 で sPGA 0/1 であった被験者の Week 52 における sPGA 0/1 の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群でそれぞれ 82.8%、60.2%、13.6%、13.7%であった。

（7）Week 12 における PASI 90（NRI）

Week 12 における PASI 90 反応割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 3.2%、47.0%、49.3%、70.3%であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

ウステキヌマブ群との Week 12 における PASI 90 反応割合の比較において、210 mg Q2W 群では高い割合を示したが（p<0.001）、140 mg Q2W 群では差は認められなかった（p=0.42）。

（8）Week 52 における PASI 90（sPGA 不応の被験者を Non-Responder として補完）

導入期に 210 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 90 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 64.3%、44.4%、5.9%、1.2%であった。

導入期に 140 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 90 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 59.0%、33.9%、8.4%、7.2%であった。

（9）Week 52 における PASI 90（NRI）

導入期及び維持期を通じて 210 mg を投与された被験者の Week 52 における PASI 90 反応割合は 75.0%であった。導入期に 140 mg、維持期に 210 mg を投与された被験者の Week 52 における PASI 90 反応割合は 74.1%であった。導入期及び維持期を通じてウステキヌマブを投与された被験者の Week 52 における PASI 90 反応割合は 48.1%であった。

（10）Week 52 における PASI 75（sPGA 不応の被験者を Non-Responder として補完）

Week 52 での PASI 75 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 64.1%、44.8%、10.4%、6.5%であった。

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 75 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 66.1%、48.5%、9.5%、4.7%であった。

導入期に 140 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 75 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 62.0%、41.1%、11.4%、8.4%であった。

導入期及び維持期を通じてウステキヌマブを投与された被験者における Week 52 での PASI 75 反応割合は 48.4%であった。

（11）Week 52 における PASI 75（NRI）

導入期及び維持期を通じて 210 mg を投与された被験者の Week 52 における PASI 75 反応割合は 80.4%であった。導入期に 140 mg、維持期に 210 mg を投与された被験者の Week 52 における PASI 75 反応割合は 82.5%であった。導入期及び維持期を通じてウステキヌマブを投与された被験者の Week 52 における PASI 75 反応割合は 62.3%であった。

（12）Week 52 における PASI 100（sPGA 不応の被験者を Non-Responder として補完）

Week 52 での PASI 100 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 48.2%、27.9%、3.9%、2.4%であった。

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 100 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 50.6%、29.6%、3.0%、1.2%であった。

導入期に 140 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 100 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 45.8%、26.2%、4.8%、3.6%であった。

導入期及び維持期を通じてウステキヌマブを投与された被験者における Week 52 での PASI 100 反応割合は 29.1%であった。

（13）Week 52 における PASI 100（NRI）

導入期及び維持期を通じて 210 mg を投与された被験者の Week 52 における PASI 100 反応割合は 56.0%であった。導入期に 140 mg、維持期に 210 mg を投与された被験者の Week 52 における PASI 100 反応割合は 54.2%であった。導入期及び維持期を通じてウステキヌマブを投与された被験者の Week 52 における PASI 100 反応割合は 30.1%であった。

（14）Week 12 における NAPSI スコア改善率（multiple imputation）

Week 12 におけるベースラインからの NAPSI スコア改善の平均値は、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 1.3、3.3、4.4 であり、各 KHK4827 群はプラセボ群と比較して高い改善を示した（p<0.001）。

（15）Week 52 における NAPSI スコア改善率（as observed）

Week 52 におけるベースラインからの NAPSI スコア改善の平均値は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 7.8、8.8、6.7、4.7 であった。

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での NAPSI スコアの改善の平均値は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 7.8、9.4、6.7、−2.0 であった（Week 52 の 140 mg Q8W 群において、NAPSI データが使用可能であった被験者は 1 名のみ）。

導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 での NAPSI スコアの改善の平均値は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で、それぞれ 7.8、8.2、6.5、6.0 であった。

導入期及び維持期を通じてウステキヌマブを投与された被験者並びに、導入期にプラセボ、維持期に 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 52 における NAPSI スコアの改善の平均値は、それぞれ 7.8 及び 7.4 であった。

（16）Week 12 における PSI スコア 0（NRI）

Week 12 における、PSI スコア 0 の被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 0.3%、12.7%、16.9%、25.5%であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

（17）Week 12 における DLQI スコア 5 以上の改善

ベースライン時における全被験者の DLQI スコアは 14.7±7.0（平均値±標準偏差）で投与群間においても大きな差は認められなかった。Week 12 において DLQI スコアが 5 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 29.5%、82.8%、77.1%、88.4%であり、Weight-based 群を含む各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

（18）Week 12 における DLQI スコア 0/1

Week 12 において、DLQI スコア 0/1 を達成した被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 4.5%、44.3%、46.6%、60.8%であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

（19）Week 12 における DLQI スコア 0

Week 12 において、DLQI スコア 0 を達成した被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 2.3%、27.0%、30.5%、40.8%であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

（20）WLQ スコア

ベースライン時における全被験者の Productivity loss score の平均値は 7.0±5.49（平均値±標準偏差）で投与群間においても大きな差は認められなかった。

Week 12 において、Productivity loss スコアの平均値は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、Weight-Based 群で、それぞれ 6.98、3.72、3.91、3.10、3.59 であり、Weight-based 群を含む各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い改善を示した（$p<0.001$）。

評価開始前 2 週間における欠勤による WLQ Time Loss モジュールの全被験者における平均値は 16.5±28.49（平均値±標準偏差）で投与群間においても大きな差は認められなかった。

Week 12 における WLQ Time Loss モジュールの平均値は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 16.02、12.32、11.65、10.80 であった。

4）長期投与期における有効性

（1）sPGA 0/1（as observed）

維持期でウステキヌマブの投与を受け、効果不十分の基準に合致せずレスキュー対象とならなかった被験者の Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は 144 名中 129 名（89.6%）であった。また、維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 60 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は 117 名中 114 名（97.4%）であった。なお、これらの結果は Week 60 までレスキュー投与を受けていない被験者のみの評価である。

（2）PASI 75（as observed）

維持期でウステキヌマブの投与を受け、効果不十分の基準に合致せずレスキュー対象とならなかった被験者の Week 52 における PASI 75 反応被験者数及び割合は 144 名中 140 名（97.2%）であった。

また、維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 60 における PASI 75 反応被験者数及び割合は 117 名中 115 名（98.3%）であった。なお、これらの結果は Week 60 までレスキュー投与を受けていない被験者のみの評価である。

（3）PASI 90（as observed）

維持期でウステキヌマブの投与を受け、効果不十分の基準に合致せずレスキュー対象とならなかった被験者の Week 52 における PASI 90 反応被験者数及び割合は 144 名中 124 名（86.1%）であった。

また、維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 60 における PASI 90 反応被験者数及び割合は 117 名中 112 名（95.7%）であった。なお、これらの結果は Week 60 までレスキュー投与を受けていない被験者のみの評価である。

（4）PASI 100（as observed）

維持期でウステキヌマブの投与を受け、効果不十分の基準に合致せずレスキュー対象とならなかった被験者の Week 52 における PASI 100 反応被験者数及び割合は 144 名中 84 名（58.3%）であった。

また、維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 60 における PASI 100 反応被験者数及び割合は 117 名中 93 名（79.5%）であった。なお、これらの結果は Week 60 までレスキュー投与を受けていない被験者のみの評価である。

5）Week 52 又はそれ以降に Amgen Rhode Island（ARI）で製造された治験薬に切り替えた被験者における有効性

Week 52 で KHK4827 の投与を受けていた被験者の一部を ATO で製造された治験薬から ARI で製造された治験薬へと切り替え、有効性について評価を行った。

（1）sPGA 0/1

210 mg Q2W 群で切替えを行った 313 名のうち、ARI 治験薬への切替え 12 週間前、切替え時、切替え 12 週間後における sPGA 0/1 の割合は、それぞれ 81.8%、81.8%、80.5%であり、切替え前後の有効性における差は認められなかった。

140 mg Q2W 群で切替えを行った 38 名のうち、ARI 治験薬への切替え 12 週間前、切替え時、切替え 12 週間後における sPGA 0/1 の割合は、それぞれ 100%、89.5%、84.2%であった。

（2）PASI 75

210 mg Q2W 群で切替えを行った 314 名のうち、ARI 治験薬への切替え 12 週間前、切替え時、切替え 12 週間後における PASI 75 反応割合は、それぞれ 91.7%、92.4%、91.1%であり、切替え前後の有効性における差は認められなかった。

140 mg Q2W 群で切替えを行った 38 名においても同様な結果が認められた。

（3）PASI 90

210 mg Q2W 群で切替えを行った 314 名のうち、ARI 治験薬への切替え 12 週間前、切替え時、切替え 12 週間後における PASI 90 反応割合は、それぞれ 77.1%、79.0%、81.5%であり、切替え前後の有効性における差は認められなかった。

140 mg Q2W 群で切替えを行った 38 名においても同様な結果が認められた。

（4）PASI 100

210 mg Q2W 群で切替えを行った 314 名のうち、ARI 治験薬への切替え 12 週間前、切替え時、切替え 12 週間後における PASI 100 反応割合は、それぞれ 51.3%、55.7%、58.3%であり、切替え前後の有効性における差は認められなかった。

140 mg Q2W 群で切替えを行った 38 名においても同様な結果が認められた。

6）部分集団解析

（1）全身療法で効果不十分又は全身療法禁忌の被験者別

MTX、シクロスポリン、PUVA 療法のうち、少なくとも 1 つの全身療法に対して効果不十分、忍容性不十分又は禁忌の有無別の Week 12 における sPGA 0/1 の割合及び PASI 75/100 の反応割合はいずれのサブグループにおいても同様の割合を示した。

（2）ベースライン時の体重別

Week 12 における sPGA 0/1 の割合及び PASI 75/100 の反応割合はベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者では、100 kg 以下の被験者と比較して低い割合であった。

210 mg 群の Week 12 における sPGA 0/1 の割合は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者及び 100 kg 以下の被験者で、それぞれ 66.8%及び 83.6%であった。140 mg 群の Week 12 における sPGA 0/1 反応割合は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者及び 100 kg 以下の被験者で、それぞれ 31.0%及び 69.7%であった。

210 mg 群の Week 12 における PASI 75 反応割合は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者及び 100 kg 以下の被験者で、それぞれ 76.6%及び 90.4%であった。140 mg 群の Week 12 における PASI 75 反応割合は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者及び 100 kg 以下の被験者で、それぞれ 41.8%及び 77.2%であった。

210 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者及び 100 kg 以下の被験者で、それぞれ 33.7%及び 49.1%であった。140 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者及び 100 kg 以下の被験者で、それぞれ 7.6%及び 33.6%であった。

（3）生物学的製剤使用歴の有無別

生物学的製剤使用歴の有無別の Week 12 における sPGA 0/1 の割合及び PASI 75/100 の反応割合はいずれのサブグループにおいても同様の割合を示した。

（4）全身療法又は光線療法治療歴の有無別

全身療法又は光線療法治療歴の有無別の Week 12 における sPGA 0/1 の割合及び PASI 75/100 の反応割合はいずれのサブグループにおいても同様の割合を示した。

（5）地域別

地域別の Week 12 における sPGA 0/1 の割合及び PASI 75/100 の反応割合は、米国西部ではいずれも低い割合であり、欧州東部ではいずれも高い割合であった。

（6）年齢別

65 歳未満の被験者の Week 12 での PASI 100 反応割合において 210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群ではウステキヌマブ群と比較して高い割合を示した（$p \leq 0.001$）。

65 歳以上の被験者の Week 12 での PASI 100 反応割合において 210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示したが（$p=0.010$）、Weight-Based 群では差が認められなかった（$p=0.088$）。210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群では、65 歳以上の被験者は、それぞれ 27 名及び 35 名であった。

（7）性別

男性被験者の Week 12 での PASI 100 反応割合において、210 mg 群及び Weight-Based 群ではウステキヌマブ群と比較して高い割合を示した（$p<0.001$）。

女性被験者では 210 mg 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示したが（$p=0.008$）、Weight-Based 群では差は認められなかった（$p=0.63$）。

2.7.6.10.3.2 薬物動態

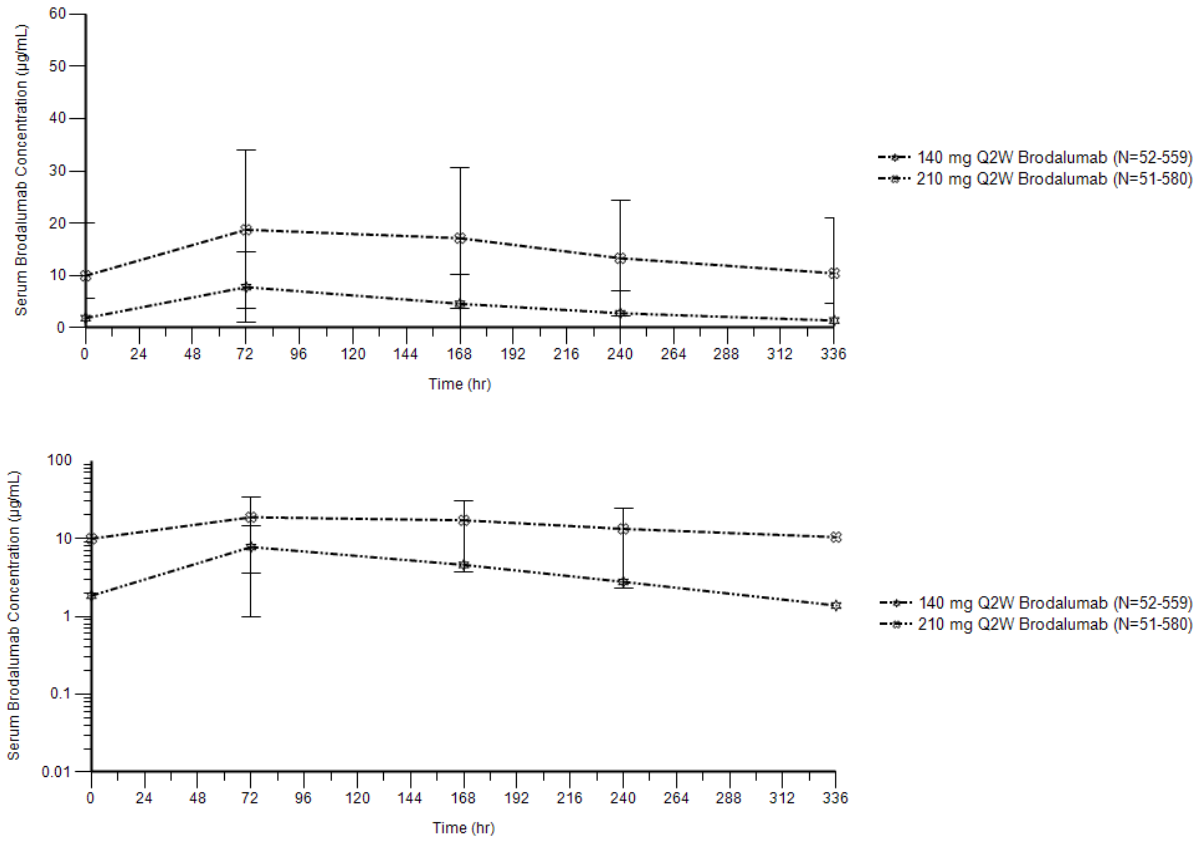
薬物動態の解析には、KHK4827 の投与を受けた 1724 名の計 17177 サンプルを用いた。

KHK4827 を反復投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.10.3.2-1 に、Week 10~Week 12 及び Week 20~Week 22 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.10.3.2-1、表 2.7.6.10.3.2-2に示した。

Week 10~Week 12 における KHK4827 140 mg 群と 210 mg 群の薬物動態パラメータの比較では、210 mg 群において C_{max} の平均値が 2.9 倍、$AUC_{0-\tau}$ の平均値が 2.8 倍となり、用量比の 1.5 倍以上の増加が認められた。Week 20~Week 22 における 140 mg/140 mg 群の C_{max} 及び AUC_{14d} は、Week 10~Week 12 における 140 mg 群と同様であった。また、Week 20~Week 22 における 210 mg/140 mg 群の C_{max} 及び AUC_{14d} は、Week 10~Week 12 における 140 mg 群と比較し 1.7 倍増加していた。

Week 10~Week 12 及び Week 20~Week 22 における t_{max} の中央値は、いずれの群においても約 3 日間であった。

図2.7.6.10.3.2-1 KHK4827 反復 SC 投与時の血清中 KHK4827 濃度推移（Mean±SD）（Week 10~Week 12）



Top panel represents the linear scale; bottom panel represents log-linear scale
Brodalumab = KHK4827

表2.7.6.10.3.2-1 KHK4827 反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ（Week 10~Week 12）

Descriptive Statistics	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (μg•d/mL)
KHK4827 140 mg Q2W			
N	90	87	45
Median	4.76	3.0	55.1
Mean	7.22	NR	81.4
SD[a]	6.54	1.8 - 14	77.4
CV%	90.5	NR	95.1
KHK4827 210 mg Q2W			
N	91	91	63
Median	17.8	3.9	201
Mean	20.6	NR	227
SD[a]	14.6	1.7 - 14	167
CV%	70.8	NR	73.5

$AUC_{0-\tau}$ = area under the serum concentration-time curve during the dosing interval tau, with tau equal to 336 hours;
C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; NR = not reported;
t_{max} = time to reach Cmax; Q2W = every 2 weeks
a: The range is provided for t_{max}.

表2.7.6.10.3.2-2 KHK4827 反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ（Week 20~Week 22）

Descriptive Statistics	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{14d} (μg•d/mL)
KHK4827 140 mg Q2W/140 mg Q2W			
N	9	8	6
Median	8.18	2.9	77.0
Mean	7.97	NR	74.1
SD[a]	5.67	1.9 - 5.9	52.7
CV%	71.2	NR	71.2
KHK4827 140 mg Q2W/140 mg Q4W			
N	7	7	3
Median	7.81	3.0	73.6
Mean	7.50	NR	80.4
SD[a]	5.28	1.9 - 6.9	35.8
CV%	70.3	NR	44.5
KHK4827 140 mg Q2W/140 mg Q8W			
N	7	7	4
Median	6.62	3.0	75.2
Mean	7.98	NR	76.4
SD[a]	3.55	2.0 - 4.2	23.3
CV%	44.5	NR	30.6
KHK4827 140 mg Q2W/210 mg Q2W			
N	23	23	16
Median	16.4	2.9	161
Mean	16.2	NR	153
SD[a]	12.1	1.9 - 9.9	68.4
CV%	74.9	NR	44.8

AUC_{14d} = area under the serum concentration-time curve during the dosing interval tau, with tau equal to 336 hours;
C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; NR = not reported; t_{max} = time to reach C_{max};
Q2W = every 2 weeks
a: The range is provided for t_{max}.
Treatment groups are presented as week 10 to 12/week 22 to 24

表2.7.6.10.3.2-2 KHK4827 反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ（Week 20~Week 22）（続き）

Descriptive Statistics	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{14d} (µg•d/mL)
KHK4827 210 mg Q2W/210 mg Q2W			
N	26	25	21
Median	19.2	3.0	234
Mean	22.6	NR	261
SD[a]	16.8	1.9 - 11	195
CV%	74.4	NR	74.8
KHK4827 210 mg Q2W/140 mg Q2W			
N	17	17	13
Median	7.21	3.0	61.2
Mean	12.1	NR	141
SD[a]	12.0	1.9 - 10	143
CV%	99.1	NR	100.8
KHK4827 210 mg Q2W/140 mg Q4W			
N	15	14	6
Median	6.19	3.0	53.5
Mean	6.33	NR	53.7
SD[a]	5.33	1.9 - 7.2	47.5
CV%	84.2	NR	88.5
KHK4827 210 mg Q2W/140 mg Q8W			
N	8	8	4
Median	8.60	2.9	56.8
Mean	7.91	NR	64.1
SD[a]	4.13	1.9 - 7.0	38.7
CV%	52.2	NR	60.4
Placebo/ KHK4827 210 mg Q2W			
N	42	42	31
Median	16.3	3.0	175
Mean	16.5	NR	177
SD[a]	10.2	0.0 - 7.2	108
CV%	61.6	NR	61.0

AUC_{14d} = area under the serum concentration-time curve during the dosing interval tau, with tau equal to 336 hours;
C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; NR = not reported; t_{max} = time to reach C_{max};
Q2W = every 2 weeks
a: The range is provided for t_{max}.
Treatment groups are presented as week 10 to 12/week 22 to 24

2.7.6.10.3.3 安全性

1）KHK4827 の曝露

Week 52 までの KHK4827 総曝露期間を表 2.7.6.10.3.3-1に示した。

Week 52 までに KHK4827 又はウステキヌマブを少なくとも 1 回投与された被験者は、それぞれ 1567 名、300 名であった。KHK4827 の投与を受けた 1567 名のうち、Week 52 までの KHK4827 総曝露期間（平均値±標準偏差）は 318.6±79.0 日であった。KHK4827 群全体で 67.1%の被験者が 48 週以上にわたって KHK4827 を投与された。

導入期及び維持期で 210 mg Q2W 投与された群（constant 210 mg Q2W 群）の 486 名のうち、KHK4827 投与期間が 36 週以上 42 週未満の被験者は 270 名（55.6%）、48 週以上の被験者は 154 名（31.7%）であった。導入期から 140 mg Q2W を維持した群（constant 140 mg Q2W 群）の 104 名のうち、KHK4827 投与期間が 48 週以上の被験者は 70 名（67.3%）であった。

表2.7.6.10.3.3-1 Week 52 までの KHK4827 総曝露期間

	Variable KHK4827 Dose			Constant KHK4827 Dose[d]		
	210 mg Q2W After Ustekinumab[a] (N = 51)	Mixed Dosing[b] (N = 503)	140 mg Q2W/ 210 mg Q2W[c] (N = 423)	140 mg Q2W (N = 104)	210 mg Q2W (N = 486)	All (N = 1567)
Duration of KHK4827 exposure (days)						
n	51	503	423	104	486	1567
Mean	224.1	347.5	346.0	268.9	285.3	318.6
SD	68.2	52.4	53.4	138.4	78.5	79.0
Duration of KHK4827 exposure (weeks) – n (%)						
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 0 to < 6	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (8.7)	7 (1.4)	18 (1.1)
6 to < 12	4 (7.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	10 (9.6)	14 (2.9)	29 (1.9)
12 to < 18	1 (2.0)	7 (1.4)	5 (1.2)	11 (10.6)	14 (2.9)	38 (2.4)
18 to < 24	0 (0.0)	7 (1.4)	11 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.1)	30 (1.9)
24 to < 30	0 (0.0)	13 (2.6)	8 (1.9)	1 (1.0)	8 (1.6)	30 (1.9)
30 to < 36	16 (31.4)	5 (1.0)	6 (1.4)	1 (1.0)	7 (1.4)	35 (2.2)
36 to < 42	28 (54.9)	10 (2.0)	14 (3.3)	0 (0.0)	270 (55.6)	322 (20.5)
42 to < 48	0 (0.0)	8 (1.6)	4 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.4)	14 (0.9)
≥ 48	0 (0.0)	452 (89.9)	375 (88.7)	70 (67.3)	154 (31.7)	1051 (67.1)

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; % = n/N * 100; SD = standard deviation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks
a: Subjects originally randomized to ustekinumab were summarized in the ustekinumab group until the first dose of rescue KHK4827, after which they were summarized in the "210 mg Q2W after ustekinumab" group.
b: Mixed dosing = subjects randomized to KHK4827 during induction and then rerandomized to either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.
c: "140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = subjects originally randomized to KHK4827 140 mg Q2W who were rerandomized to 210 mg Q2W and vice versa or subjects randomized to 140 mg Q2W who were rerandomized to 140 mg Q2W and then rescued with 210 mg Q2W
d: Constant dose = subjects who continued to receive the same dose as their first dose of KHK4827
Duration of KHK4827 exposure = min(last KHK4827 dose date prior to week 52 + frequency, start of long term extension phase −1, end of study) – first KHK4827 dose date + 1, where frequency = 14 days for Q2W, 28 days for Q4W and 56 days for Q8W
Treatment groups are defined as planned treatment through week 52

2）有害事象及び副作用発現状況の要約

導入期及び Week 52 までに発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.10.3.3-2及び表 2.7.6.10.3.3-3に示した。

導入期では、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg 群、210 mg 群（以下同順）で、それぞれ 309 名中 165 名（53.4%）、300 名中 177 名（59.0%）、607 名中 365 名（60.1%）、612 名中 354 名（57.8%）に有害事象が発現し、それぞれ 41 名（13.3%）、48 名（16.0%）、124 名（20.4%）、142 名（23.2%）が副作用とされた。Week 52 までに有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 409.2/100 人年及び 88.4/100 人年であった。

死亡に至った有害事象は、データカットオフまでに計 7 名に報告された。このうち「稽留流産」は死亡に至った有害事象として報告されているが、被験者のパートナーに発現した事象であり被験者本人は死亡には至らなかった。ウステキヌマブ群で認められた「膵癌」を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、導入期においてプラセボ群で 8 名（2.6%）、ウステキヌマブ群で 4 名（1.3%）、140 mg 群で 13 名（2.1%）、210 mg 群で 6 名（1.0%）に発現し、プラセボ群の 1 名（0.3%）、140 mg 群の 2 名（0.3%）、210 mg 群の 1 名（0.2%）が副作用とされた。また、KHK4827 群で Week 52 までに発現した重篤な有害事象及び副作用の発現率は 8.3/100 人年及び 1.3/100 人年であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、導入期においてプラセボ群で 1 名（0.3%）、ウステキヌマブ群で 4 名（1.3%）、140 mg 群で 7 名（1.2%）、210 mg 群で 6 名（1.0%）に発現し、ウステキヌマブ群の 2 名（0.7%）、140 mg 群の 4 名（0.7%）、210 mg 群の 1 名（0.2%）が副作用とされた。また、KHK4827 群で Week 52 までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は 4.2/100 人年及び 1.8/100 人年であった。

導入期において Grade 3 以上の有害事象がプラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg 群、210 mg 群で、それぞれ 10 名（3.2%）、11 名（3.7%）、29 名（4.8%）、25 名（4.1%）に発現し、プラセボ群及びウステキヌマブ群の各 1 名（0.3%）、140 mg 群の 11 名（1.8%）、210 mg 群の 4 名（0.7%）が副作用とされた。Week 52 までに発現した CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 15.1/100 人年及び 3.0/100 人年であった。

表2.7.6.10.3.3-2 有害事象及び副作用発現状況の要約（導入期）

発現被験者数（発現割合）

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All	Weight-Based
N	309	300	607	612	1219	607
Adverse events	165 (53.4)	177 (59.0)	365 (60.1)	354 (57.8)	719 (59.0)	363 (59.8)
Serious	8 (2.6)	4 (1.3)	13 (2.1)	6 (1.0)	19 (1.6)	7 (1.2)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (1.3)	6 (1.0)	14 (1.1)	7 (1.2)
Leading to investigational product discontinuation	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (1.2)	6 (1.0)	13 (1.1)	7 (1.2)
CTCAE Grade 3≤	10 (3.2)	11 (3.7)	29 (4.8)	25 (4.1)	54 (4.4)	22 (3.6)
Treatment related adverse events	41 (13.3)	48 (16.0)	124 (20.4)	142 (23.2)	266 (21.8)	124 (20.4)
Serious	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.5)	4 (0.7)
Leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.4)	4 (0.7)
CTCAE Grade 3≤	1 (0.3)	1 (0.3)	11 (1.8)	4 (0.7)	15 (1.2)	10 (1.6)

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表2.7.6.10.3.3-3 有害事象及び副作用発現状況の要約（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7)	All (Subj-yr = 1366.8)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9)
N	300	51	503	423	104	486	1567	220
Adverse events	1017 (413.3)	102 (325.9)	2015 (421.1)	1629 (406.5)	316 (412.8)	1531 (403.2)	5593 (409.2)	647 (378.6)
Serious	32 (13.0)	1 (3.2)	36 (7.5)	31 (7.7)	8 (10.4)	38 (10.0)	114 (8.3)	13 (7.6)
Death	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
Leading to study discontinuation	3 (1.2)	0 (0.0)	10 (2.1)	6 (1.5)	5 (6.5)	14 (3.7)	35 (2.6)	7 (4.1)
Leading to investigational product discontinuation	10 (4.1)	7 (22.4)	19 (4.0)	8 (2.0)	5 (6.5)	18 (4.7)	57 (4.2)	8 (4.7)
CTCAE Grade 3≤	61 (24.8)	1 (3.2)	76 (15.9)	61 (15.2)	12 (15.7)	57 (15.0)	207 (15.1)	23 (13.5)
Treatment related adverse events	198 (80.5)	15 (47.9)	431 (90.1)	304 (75.9)	91 (118.9)	367 (96.7)	1208 (88.4)	145 (84.8)
Serious	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.3)	2 (0.5)	1 (1.3)	9 (2.4)	18 (1.3)	0 (0.0)
Death	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	3 (3.9)	8 (2.1)	17 (1.2)	4 (2.3)
Leading to investigational product discontinuation	5 (2.0)	0 (0.0)	9 (1.9)	2 (0.5)	3 (3.9)	11 (2.9)	25 (1.8)	5 (2.9)
CTCAE Grade 3≤	5 (2.0)	0 (0.0)	17 (3.6)	11 (2.7)	3 (3.9)	10 (2.6)	41 (3.0)	2 (1.2)

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product;
Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52;
n = Number of adverse events;
r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)
Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12 Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52 Treatment groups are defined as planned treatment through week 52.
Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827.
"140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W.
"Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

2）有害事象及び副作用の発現状況

導入期に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.10.3.3-4及び表 2.7.6.10.3.3-5に、Week 52 までに発現した有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.10.3.3-6及び表 2.7.6.10.3.3-7に示した。

導入期において、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg 群、210 mg 群で、それぞれ 309 名中 165 名（53.4%）、300 名中 177 名（59.0%）、607 名中 365 名（60.1%）、612 名中 354 名（57.8%）に有害事象が発現した。KHK4827 群全体において、事象別には「鼻咽頭炎」が最も多く 1219 名中 90 名（7.4%）に発現した。KHK4827 群では「頭痛」及び「関節痛」が、それぞれ 66 名（5.1%）及び 61 名（5.1%）の被験者に発現しており、ウステキヌマブ群における 4.0%及び 3.0%、プラセボ群における 2.9%及び 3.9%と比較して KHK4827 群において多く認められた。プラセボ群及びウステキヌマブ群に多く認められた事象として「上気道感染」が、それぞれ 23 名（7.4%）及び 20 名（6.7%）に発現した。

導入期において、プラセボ群で 309 名中 41 名（13.3%）、ウステキヌマブ群で 300 名中 48 名（16.0%）、140 mg 群で 607 名中 124 名（20.4%）、210 mg 群で 612 名中 142 名（23.2%）に副作用が発現した。

Week 52 までの KHK4827 群における有害事象発現率は 409.2/100 人年であった。導入期同様に、事象別では「鼻咽頭炎」が KHK4827 群及びウステキヌマブ群で、それぞれ 25.9/100 人年及び 21.9/100 人年、「上気道感染」が 20.3/100 人年及び 25.2/100 人年、「関節痛」が 13.5/100 人年及び 12.2/100 人年、「頭痛」が 13.2/100 人年及び 11.8/100 人年であった。この他の事象の発現率はすべて 10/100 人年未満であった。

データカットオフまでの KHK4827 群における有害事象発現率は 360.6/100 人年であった。

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

			KHK4827			
SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	140 mg Q2W (N = 607) n (%)	210 mg Q2W (N = 612) n (%)	All (N = 1219) n (%)	Weight-Based (N = 607) n (%)
全体	165 (53.4)	177 (59.0)	365 (60.1)	354 (57.8)	719 (59.0)	363 (59.8)
感染症および寄生虫症	63 (20.4)	76 (25.3)	145 (23.9)	168 (27.5)	313 (25.7)	149 (24.5)
鼻咽頭炎	14 (4.5)	18 (6.0)	45 (7.4)	45 (7.4)	90 (7.4)	45 (7.4)
上気道感染	23 (7.4)	20 (6.7)	30 (4.9)	33 (5.4)	63 (5.2)	23 (3.8)
気管支炎	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (0.5)	12 (2.0)	15 (1.2)	6 (1.0)
副鼻腔炎	3 (1.0)	7 (2.3)	3 (0.5)	7 (1.1)	10 (0.8)	6 (1.0)
尿路感染	4 (1.3)	2 (0.7)	8 (1.3)	3 (0.5)	11 (0.9)	7 (1.2)
インフルエンザ	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.2)	7 (1.1)	14 (1.1)	5 (0.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	3 (1.0)	5 (0.8)	6 (1.0)	11 (0.9)	4 (0.7)
胃腸炎	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.5)
鼻炎	2 (0.6)	4 (1.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	4 (0.7)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	7 (1.1)	10 (0.8)	4 (0.7)
毛包炎	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)	5 (0.8)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.5)
結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.5)	2 (0.3)
喉頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.2)
歯感染	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.7)	5 (0.4)	1 (0.2)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (0.3)	0 (0.0)
せつ	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (0.3)	1 (0.2)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
アデノウイルス性上気道感染	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
カンジダ性間擦疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
性器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
細菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸壁膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癜風	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道および上部消化管感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性腟症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
シラミ寄生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性食道炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ブドウ球菌性膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	28 (9.1)	27 (9.0)	89 (14.7)	79 (12.9)	168 (13.8)	83 (13.7)
関節痛	12 (3.9)	9 (3.0)	33 (5.4)	28 (4.6)	61 (5.0)	27 (4.4)
背部痛	3 (1.0)	4 (1.3)	17 (2.8)	9 (1.5)	26 (2.1)	16 (2.6)
四肢痛	6 (1.9)	2 (0.7)	9 (1.5)	10 (1.6)	19 (1.6)	7 (1.2)
筋肉痛	1 (0.3)	4 (1.3)	9 (1.5)	9 (1.5)	18 (1.5)	8 (1.3)
乾癬性関節症	1 (0.3)	0 (0.0)	11 (1.8)	4 (0.7)	15 (1.2)	8 (1.3)
筋骨格痛	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.2)	5 (0.8)	12 (1.0)	5 (0.8)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.7)	6 (0.5)	3 (0.5)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.5)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.8)	6 (0.5)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
関節腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
鼡径部痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.5)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.3)	3 (0.5)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.5)
滑液包炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
強直性脊椎炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板変性症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
軟骨疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
顎骨嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
関節摩擦音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
筋肉疲労	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
胃腸障害	22 (7.1)	27 (9.0)	73 (12.0)	59 (9.6)	132 (10.8)	71 (11.7)
下痢	4 (1.3)	2 (0.7)	13 (2.1)	12 (2.0)	25 (2.1)	13 (2.1)
悪心	5 (1.6)	5 (1.7)	9 (1.5)	11 (1.8)	20 (1.6)	11 (1.8)
歯痛	4 (1.3)	6 (2.0)	6 (1.0)	7 (1.1)	13 (1.1)	5 (0.8)
腹痛	4 (1.3)	1 (0.3)	8 (1.3)	4 (0.7)	12 (1.0)	7 (1.2)
上腹部痛	1 (0.3)	2 (0.7)	10 (1.6)	2 (0.3)	12 (1.0)	8 (1.3)
消化不良	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (0.8)	4 (0.7)	9 (0.7)	3 (0.5)
嘔吐	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)	4 (0.7)	8 (0.7)	3 (0.5)
口内乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.8)	2 (0.3)	7 (0.6)	4 (0.7)
便秘	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	4 (0.7)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	4 (0.7)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
食中毒	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
急性膵炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
肛門そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸憩室	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸胃逆流	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
胃腸障害（続き）						
歯肉嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉退縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口唇変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レッチング	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	18 (5.8)	27 (9.0)	64 (10.5)	53 (8.7)	117 (9.6)	57 (9.4)
そう痒症	7 (2.3)	6 (2.0)	19 (3.1)	14 (2.3)	33 (2.7)	15 (2.5)
乾癬	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.5)
ざ瘡	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.5)	6 (1.0)	9 (0.7)	3 (0.5)
全身性そう痒症	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	3 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	2 (0.3)	7 (0.6)	3 (0.5)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	4 (0.7)
間擦疹	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.5)	4 (0.7)
接触性皮膚炎	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.7)	5 (0.4)	1 (0.2)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.5)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
寝汗	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪甲離床症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
皮膚変色	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
内方発育毛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪色素沈着	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪乾癬	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光角化症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
臭汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
後天性剥脱性角質剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）						
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
日光黒子	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
コリン性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	24 (7.8)	23 (7.7)	52 (8.6)	52 (8.5)	104 (8.5)	55 (9.1)
頭痛	9 (2.9)	12 (4.0)	35 (5.8)	31 (5.1)	66 (5.4)	37 (6.1)
錯感覚	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.5)	7 (0.6)	5 (0.8)
坐骨神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.7)	3 (0.5)
浮動性めまい	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
味覚異常	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
緊張性頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
灼熱感	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
失神	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
自律神経失調	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経圧迫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビールナッキー徴候	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
遅延睡眠期	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
蟻走感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋緊張亢進	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗅神経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.3)	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	16 (5.2)	30 (10.0)	48 (7.9)	52 (8.5)	100 (8.2)	53 (8.7)
疲労	2 (0.6)	12 (4.0)	11 (1.8)	16 (2.6)	27 (2.2)	9 (1.5)
無力症	1 (0.3)	4 (1.3)	6 (1.0)	5 (0.8)	11 (0.9)	5 (0.8)
発熱	0 (0.0)	2 (0.7)	6 (1.0)	8 (1.3)	14 (1.1)	6 (1.0)
末梢腫脹	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (0.7)	8 (0.7)	3 (0.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (0.7)	8 (1.3)
末梢性浮腫	4 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.7)	5 (0.8)
悪寒	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.3)
注射部位内出血	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	4 (0.7)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)	5 (0.4)	2 (0.3)
非心臓性胸痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
注射部位出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
粘膜乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
異常感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
低体温	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	22 (7.1)	16 (5.3)	36 (5.9)	39 (6.4)	75 (6.2)	30 (4.9)
肉離れ	5 (1.6)	3 (1.0)	9 (1.5)	13 (2.1)	22 (1.8)	6 (1.0)
挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.8)	6 (1.0)	11 (0.9)	7 (1.2)
裂傷	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.4)	4 (0.7)
節足動物咬傷	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
靭帯捻挫	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.4)	4 (0.7)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)
関節損傷	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
歯牙破折	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
骨格損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
筋断裂	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
尾骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯断裂	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節包断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼窩周囲挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
処置による悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
表在性異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
縫合部離開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (4.9)	12 (4.0)	41 (6.8)	29 (4.7)	70 (5.7)	40 (6.6)
口腔咽頭痛	5 (1.6)	1 (0.3)	12 (2.0)	10 (1.6)	22 (1.8)	14 (2.3)
咳嗽	6 (1.9)	1 (0.3)	5 (0.8)	7 (1.1)	12 (1.0)	3 (0.5)
鼻閉	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.8)	2 (0.3)	7 (0.6)	4 (0.7)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.0)	0 (0.0)	6 (0.5)	4 (0.7)
呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.4)	4 (0.7)
咽喉刺激感	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	2 (0.3)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
鼻潰瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	11 (3.6)	7 (2.3)	22 (3.6)	18 (2.9)	40 (3.3)	19 (3.1)
高尿酸血症	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
痛風	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	4 (0.7)
高脂血症	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	2 (0.3)
高血糖	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
脱水	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牛乳不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
血管障害	10 (3.2)	8 (2.7)	18 (3.0)	18 (2.9)	36 (3.0)	21 (3.5)
高血圧	9 (2.9)	7 (2.3)	15 (2.5)	17 (2.8)	32 (2.6)	18 (3.0)
ほてり	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
末梢静脈疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
精神障害	6 (1.9)	9 (3.0)	13 (2.1)	17 (2.8)	30 (2.5)	17 (2.8)
不眠症	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (0.5)	7 (1.1)	10 (0.8)	4 (0.7)
うつ病	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.3)	6 (0.5)	4 (0.7)
不安	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.5)	4 (0.7)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
精神障害（続き）						
抑うつ気分	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	3 (0.5)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
アルコール乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
アルコール症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
快感消失	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
幻嗅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	6 (1.9)	4 (1.3)	20 (3.3)	12 (2.0)	32 (2.6)	17 (2.8)
血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
体重減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心拍数不整	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
好中球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血沈亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼障害	3 (1.0)	4 (1.3)	19 (3.1)	9 (1.5)	28 (2.3)	14 (2.3)
眼乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.4)	3 (0.5)
眼瞼炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
白内障	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
眼充血	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
網膜裂孔	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
眼の異常感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
硝子体剥離	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
免疫系障害	4 (1.3)	4 (1.3)	7 (1.2)	7 (1.1)	14 (1.1)	7 (1.2)
季節性アレルギー	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (0.8)	4 (0.7)	9 (0.7)	6 (1.0)
過敏症	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.2)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.2)	4 (0.7)	11 (0.9)	7 (1.2)
耳痛	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.3)	3 (0.5)
耳垢栓塞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
耳鳴	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴覚障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
耳そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内耳障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
耳の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	3 (1.0)	6 (1.0)	7 (1.1)	13 (1.1)	7 (1.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.5)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
無月経	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
陰嚢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精巣痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
精巣不快感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (0.5)	5 (0.8)	8 (0.7)	6 (1.0)
貧血	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
再生不良性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	8 (1.3)	11 (0.9)	4 (0.7)
血尿	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
急性腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿道出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	3 (1.0)	10 (1.6)	1 (0.2)	11 (0.9)	7 (1.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧性心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表2.7.6.10.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
外科および内科処置	0 (0.0)	3 (1.0)	6 (1.0)	4 (0.7)	10 (0.8)	6 (1.0)
抜歯	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
歯内療法	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
歯科インプラント埋込み	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚線維腫摘出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
薬物の解毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
胃切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
裂孔ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
関節手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	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）	2 (0.6)	1 (0.3)	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (0.7)	4 (0.7)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.5)
皮膚血管腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性神経鞘腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
陰茎扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (0.6)	2 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.2)
脂肪肝	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝不全	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
あざ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
性腺機能低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全自然流産	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表2.7.6.10.3.3-5 副作用発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
全体	41 (13.3)	48 (16.0)	124 (20.4)	142 (23.2)	266 (21.8)	124 (20.4)
感染症および寄生虫症	17 (5.5)	23 (7.7)	38 (6.3)	57 (9.3)	95 (7.8)	43 (7.1)
上気道感染	4 (1.3)	7 (2.3)	10 (1.6)	11 (1.8)	21 (1.7)	7 (1.2)
鼻咽頭炎	3 (1.0)	6 (2.0)	12 (2.0)	10 (1.6)	22 (1.8)	10 (1.6)
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	8 (1.3)	9 (0.7)	4 (0.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
胃腸炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
細菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣上体炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道および上部消化管感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性膣症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
性器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
真菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
外陰膣真菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	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	9 (2.9)	14 (4.7)	25 (4.1)	28 (4.6)	53 (4.3)	26 (4.3)
疲労	0 (0.0)	6 (2.0)	5 (0.8)	13 (2.1)	18 (1.5)	3 (0.5)
無力症	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.5)	7 (0.6)	4 (0.7)
注射部位疼痛	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	3 (0.5)	7 (0.6)	4 (0.7)
注射部位内出血	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.7)
末梢性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
末梢腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表2.7.6.10.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
注射部位出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	7 (2.3)	21 (3.5)	25 (4.1)	46 (3.8)	18 (3.0)
そう痒症	2 (0.6)	3 (1.0)	10 (1.6)	8 (1.3)	18 (1.5)	10 (1.6)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
コリン性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	5 (1.6)	4 (1.3)	20 (3.3)	24 (3.9)	44 (3.6)	20 (3.3)
頭痛	2 (0.6)	3 (1.0)	15 (2.5)	14 (2.3)	29 (2.4)	14 (2.3)
錯感覚	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	4 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
片頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
灼熱感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.3)	5 (1.7)	19 (3.1)	16 (2.6)	35 (2.9)	17 (2.8)
関節痛	3 (1.0)	2 (0.7)	10 (1.6)	9 (1.5)	19 (1.6)	9 (1.5)
四肢痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.3)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
骨痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.0)	6 (2.0)	16 (2.6)	18 (2.9)	34 (2.8)	17 (2.8)
悪心	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.8)	9 (0.7)	5 (0.8)
下痢	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	4 (0.7)
口内乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
肛門そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.3)	2 (0.7)	6 (1.0)	7 (1.1)	13 (1.1)	7 (1.2)
口腔咽頭痛	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
呼吸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
咽頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (0.7)	4 (0.7)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.3)
不眠症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	2 (0.3)	7 (0.6)	5 (0.8)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
眼の異常感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表2.7.6.10.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.5)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
耳および迷路障害	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
耳そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内耳障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
処置による悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
全体	1017 (413.3)	102 (325.9)	2015 (421.1)	1629 (406.5)	316 (412.8)	1531 (403.2)	5593 (409.2)	647 (378.6)
感染症および寄生虫症	302 (122.7)	36 (115.0)	551 (115.1)	491 (122.5)	71 (92.7)	482 (126.9)	1631 (119.3)	187 (109.4)
鼻咽頭炎	54 (21.9)	11 (35.1)	114 (23.8)	123 (30.7)	22 (28.7)	84 (22.1)	354 (25.9)	43 (25.2)
上気道感染	62 (25.2)	7 (22.4)	107 (22.4)	79 (19.7)	6 (7.8)	79 (20.8)	278 (20.3)	30 (17.6)
尿路感染	13 (5.3)	0 (0.0)	24 (5.0)	20 (5.0)	3 (3.9)	15 (4.0)	62 (4.5)	3 (1.8)
副鼻腔炎	14 (5.7)	2 (6.4)	18 (3.8)	21 (5.2)	1 (1.3)	17 (4.5)	59 (4.3)	7 (4.1)
気管支炎	10 (4.1)	1 (3.2)	19 (4.0)	11 (2.7)	3 (3.9)	21 (5.5)	55 (4.0)	10 (5.9)
インフルエンザ	12 (4.9)	0 (0.0)	18 (3.8)	12 (3.0)	2 (2.6)	17 (4.5)	49 (3.6)	5 (2.9)
ウイルス性上気道感染	11 (4.5)	1 (3.2)	11 (2.3)	13 (3.2)	1 (1.3)	18 (4.7)	44 (3.2)	7 (4.1)
咽頭炎	6 (2.4)	0 (0.0)	15 (3.1)	10 (2.5)	2 (2.6)	14 (3.7)	41 (3.0)	4 (2.3)
胃腸炎	5 (2.0)	0 (0.0)	13 (2.7)	10 (2.5)	1 (1.3)	12 (3.2)	36 (2.6)	3 (1.8)
毛包炎	10 (4.1)	0 (0.0)	11 (2.3)	11 (2.7)	1 (1.3)	6 (1.6)	29 (2.1)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	9 (3.7)	1 (3.2)	9 (1.9)	7 (1.7)	1 (1.3)	10 (2.6)	28 (2.0)	2 (1.2)
結膜炎	5 (2.0)	1 (3.2)	6 (1.3)	6 (1.5)	1 (1.3)	11 (2.9)	25 (1.8)	3 (1.8)
ウイルス性胃腸炎	6 (2.4)	1 (3.2)	6 (1.3)	6 (1.5)	3 (3.9)	8 (2.1)	24 (1.8)	3 (1.8)
鼻炎	8 (3.3)	0 (0.0)	6 (1.3)	7 (1.7)	1 (1.3)	8 (2.1)	22 (1.6)	1 (0.6)
口腔カンジダ症	2 (0.8)	1 (3.2)	9 (1.9)	4 (1.0)	2 (2.6)	9 (2.4)	25 (1.8)	2 (1.2)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.5)	7 (1.7)	0 (0.0)	10 (2.6)	24 (1.8)	3 (1.8)
皮膚感染	2 (0.8)	1 (3.2)	7 (1.5)	3 (0.7)	2 (2.6)	10 (2.6)	23 (1.7)	3 (1.8)
中耳炎	2 (0.8)	0 (0.0)	10 (2.1)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	17 (1.2)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.4)	2 (6.4)	4 (0.8)	6 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.3)	17 (1.2)	1 (0.6)
歯感染	2 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	16 (1.2)	2 (1.2)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	7 (1.7)	0 (0.0)	7 (1.8)	16 (1.2)	5 (2.9)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.5)	5 (1.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	16 (1.2)	3 (1.8)
歯膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	7 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	15 (1.1)	1 (0.6)
せつ	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (1.3)	6 (1.6)	13 (1.0)	3 (1.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.8)	13 (1.0)	0 (0.0)
真菌感染	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	9 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.8)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	12 (0.9)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	11 (0.8)	1 (0.6)
膀胱炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (1.0)	1 (1.3)	3 (0.8)	10 (0.7)	1 (0.6)
単純ヘルペス	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	4 (1.1)	7 (0.5)	2 (1.2)
喉頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.7)	0 (0.0)
ウイルス感染	3 (1.2)	1 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	7 (0.5)	1 (0.6)
気道感染	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	1 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (2.6)	2 (0.5)	8 (0.6)	2 (1.2)
膿痂疹	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	1 (0.6)
下気道感染	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	1 (0.6)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (1.3)	3 (0.8)	8 (0.6)	3 (1.8)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	2 (1.2)
扁桃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
細菌性上気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	7 (0.5)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
消化管感染	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (0.6)
歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (2.6)	2 (0.5)	6 (0.4)	3 (1.8)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (2.6)	3 (0.8)	7 (0.5)	2 (1.2)
限局性感染	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.6)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.6)
外陰腟真菌感染	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7)	All (Subj-yr = 1366.8)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9)
SOC	(N = 300)	(N = 51)	(N = 503)	(N = 423)	(N = 104)	(N = 486)	(N = 1567)	(N = 220)
PT	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)
感染症および寄生虫症（続き）								
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
細菌性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (0.4)	1 (0.6)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
アデノウイルス性上気道感染	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性膣症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
体部白癬	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	2 (1.2)
憩室炎	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (1.2)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.6)
股部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	2 (1.2)
癜風	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.4)	1 (3.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
性器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
咬傷感染	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
気管炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
感染性嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
口腔感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
軟骨膜炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌性膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
真菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
頚部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
トコジラミ寄生	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7)	All (Subj-yr = 1366.8)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9)
SOC	(N = 300)	(N = 51)	(N = 503)	(N = 423)	(N = 104)	(N = 486)	(N = 1567)	(N = 220)
PT	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)
感染症および寄生虫症（続き）								
赤痢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬結性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
外耳蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
真菌性爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
細菌性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジアルジア症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼠径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
痔核感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足口病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルペス性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
カンジダ性間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
シラミ寄生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性食道炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クラミジア性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ダニ媒介ウイルス脳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
前庭神経炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部膿瘍	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	92 (37.4)	18 (57.5)	262 (54.8)	182 (45.4)	50 (65.3)	176 (46.4)	688 (50.3)	85 (49.7)
関節痛	30 (12.2)	6 (19.2)	63 (13.2)	60 (15.0)	16 (20.9)	39 (10.3)	184 (13.5)	19 (11.1)
背部痛	13 (5.3)	0 (0.0)	36 (7.5)	16 (4.0)	8 (10.4)	26 (6.8)	86 (6.3)	15 (8.8)
四肢痛	3 (1.2)	5 (16.0)	20 (4.2)	10 (2.5)	7 (9.1)	18 (4.7)	60 (4.4)	8 (4.7)
筋肉痛	7 (2.8)	0 (0.0)	22 (4.6)	9 (2.2)	3 (3.9)	17 (4.5)	51 (3.7)	7 (4.1)
筋骨格痛	4 (1.6)	2 (6.4)	23 (4.8)	11 (2.7)	4 (5.2)	13 (3.4)	53 (3.9)	5 (2.9)
乾癬性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)	25 (5.2)	11 (2.7)	2 (2.6)	9 (2.4)	47 (3.4)	6 (3.5)
関節炎	2 (0.8)	3 (9.6)	7 (1.5)	13 (3.2)	2 (2.6)	8 (2.1)	33 (2.4)	3 (1.8)
変形性関節症	5 (2.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	1 (1.3)	7 (1.8)	19 (1.4)	5 (2.9)
腱炎	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	7 (1.7)	2 (2.6)	4 (1.1)	15 (1.1)	3 (1.8)
脊椎痛	4 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	2 (0.5)	10 (0.7)	1 (0.6)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (3.2)	5 (1.0)	1 (0.2)	2 (2.6)	4 (1.1)	13 (1.0)	5 (2.9)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7)	All (Subj-yr = 1366.8)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9)
SOC PT	(N = 300) n (r)	(N = 51) n (r)	(N = 503) n (r)	(N = 423) n (r)	(N = 104) n (r)	(N = 486) n (r)	(N = 1567) n (r)	(N = 220) n (r)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
筋痙縮	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.7)	1 (0.6)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.5)	2 (0.5)	1 (1.3)	3 (0.8)	13 (1.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (3.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (0.6)
滑液包炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
単径部痛	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
腱鞘炎	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
関節硬直	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
筋拘縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	1 (0.6)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
骨減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
軟骨疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肋軟骨炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
痛風性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
軟骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
イーグル症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顎骨嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
関節摩擦音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
単関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋肉疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ミオパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
横紋筋融解症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
皮膚および皮下組織障害	79 (32.1)	10 (32.0)	182 (38.0)	160 (39.9)	29 (37.9)	121 (31.9)	502 (36.7)	54 (31.6)
そう痒症	14 (5.7)	4 (12.8)	43 (9.0)	29 (7.2)	13 (17.0)	21 (5.5)	110 (8.0)	13 (7.6)
乾癬	2 (0.8)	1 (3.2)	22 (4.6)	8 (2.0)	0 (0.0)	11 (2.9)	42 (3.1)	4 (2.3)
ざ瘡	3 (1.2)	0 (0.0)	16 (3.3)	3 (0.7)	0 (0.0)	8 (2.1)	27 (2.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	8 (3.3)	0 (0.0)	3 (0.6)	7 (1.7)	0 (0.0)	8 (2.1)	18 (1.3)	1 (0.6)
接触性皮膚炎	6 (2.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	9 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	17 (1.2)	1 (0.6)
皮膚乾燥	2 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.7)	3 (0.7)	6 (7.8)	4 (1.1)	21 (1.5)	9 (5.3)
湿疹	3 (1.2)	1 (3.2)	5 (1.0)	3 (0.7)	1 (1.3)	7 (1.8)	17 (1.2)	2 (1.2)
蕁麻疹	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	7 (1.7)	1 (1.3)	6 (1.6)	17 (1.2)	4 (2.3)
発疹	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.3)	5 (1.2)	1 (1.3)	4 (1.1)	16 (1.2)	1 (0.6)
皮膚炎	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.5)	6 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	15 (1.1)	1 (0.6)
間擦疹	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	1 (1.3)	2 (0.5)	11 (0.8)	1 (0.6)
脱毛症	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	2 (0.5)	10 (0.7)	1 (0.6)
日光角化症	7 (2.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	2 (6.4)	5 (1.0)	3 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	11 (0.8)	1 (0.6)
全身性そう痒症	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)
過角化	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (0.4)	1 (3.2)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
神経皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
酒さ	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (0.6)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (0.4)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
水疱	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
びまん性脱毛症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
滴状乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
爪床の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
爪乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
爪甲離床症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
円形脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
臭汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7)	All (Subj-yr = 1366.8)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9)
SOC	(N = 300)	(N = 51)	(N = 503)	(N = 423)	(N = 104)	(N = 486)	(N = 1567)	(N = 220)
PT	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)
皮膚および皮下組織障害（続き）								
皮膚血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
手皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乏汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
内方発育毛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
後天性剥脱性角質剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
黒子	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
硬化性苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
機械性蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪甲脱落症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ばら色粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
多形日光疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前癌性皮膚病変	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
日光黒子	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
コリン性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧迫性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	81 (32.9)	4 (12.8)	170 (35.5)	152 (37.9)	33 (43.1)	128 (33.7)	487 (35.6)	56 (32.8)
下痢	14 (5.7)	1 (3.2)	32 (6.7)	24 (6.0)	4 (5.2)	13 (3.4)	74 (5.4)	11 (6.4)
悪心	12 (4.9)	1 (3.2)	11 (2.3)	15 (3.7)	2 (2.6)	13 (3.4)	42 (3.1)	3 (1.8)
歯痛	12 (4.9)	0 (0.0)	15 (3.1)	15 (3.7)	3 (3.9)	9 (2.4)	42 (3.1)	4 (2.3)
嘔吐	11 (4.5)	0 (0.0)	9 (1.9)	12 (3.0)	2 (2.6)	6 (1.6)	29 (2.1)	2 (1.2)
腹痛	4 (1.6)	0 (0.0)	10 (2.1)	5 (1.2)	3 (3.9)	5 (1.3)	23 (1.7)	2 (1.2)
上腹部痛	3 (1.2)	0 (0.0)	10 (2.1)	8 (2.0)	2 (2.6)	4 (1.1)	24 (1.8)	2 (1.2)
消化不良	4 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	2 (2.6)	8 (2.1)	21 (1.5)	3 (1.8)
胃食道逆流性疾患	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.5)	3 (0.7)	1 (1.3)	9 (2.4)	20 (1.5)	5 (2.9)
便秘	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.3)	7 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	16 (1.2)	2 (1.2)
腹部膨満	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.4)	14 (1.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	7 (1.7)	3 (3.9)	2 (0.5)	16 (1.2)	3 (1.8)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	4 (1.0)	1 (1.3)	4 (1.1)	13 (1.0)	2 (1.2)
痔核	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (1.5)	1 (1.3)	3 (0.8)	11 (0.8)	1 (0.6)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	11 (0.8)	0 (0.0)
放屁	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (0.6)	0 (0.0)
齲歯	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
胃腸障害（続き）								
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	2 (1.2)
胃炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (0.3)	3 (0.2)	2 (1.2)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
腸憩室	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
地図状舌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
腹部ヘルニア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口腔内不快感	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
膵腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛門そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
バレット食道	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
便習慣変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
十二指腸胃逆流	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
便失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉肥厚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉退縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸絞扼	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口唇変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
口腔粘膜萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔粘膜変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
胃腸障害（続き）								
口腔粘膜紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
口の錯感覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
レッチング	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
唾液腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	63 (25.6)	5 (16.0)	136 (28.4)	90 (22.5)	21 (27.4)	88 (23.2)	340 (24.9)	26 (15.2)
頭痛	29 (11.8)	1 (3.2)	77 (16.1)	42 (10.5)	13 (17.0)	47 (12.4)	180 (13.2)	14 (8.2)
浮動性めまい	6 (2.4)	0 (0.0)	12 (2.5)	6 (1.5)	1 (1.3)	3 (0.8)	22 (1.6)	0 (0.0)
片頭痛	8 (3.3)	0 (0.0)	8 (1.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	14 (1.0)	0 (0.0)
錯感覚	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	6 (1.6)	17 (1.2)	2 (1.2)
坐骨神経痛	5 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	5 (1.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	15 (1.1)	2 (1.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	10 (0.7)	1 (0.6)
緊張性頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	9 (0.7)	2 (1.2)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	3 (0.8)	7 (0.5)	1 (0.6)
感覚鈍麻	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	2 (6.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.4)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.2)
記憶障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ビールナッキー徴候	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
複合性局所疼痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肘部管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
遅延睡眠期	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジストニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
蟻走感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋緊張亢進	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
企図振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
脊髄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗅神経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経根痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経根炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
神経系障害（続き）								
神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口蓋垂痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
第 7 脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
視野欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (26.4)	8 (25.6)	118 (24.7)	67 (16.7)	18 (23.5)	99 (26.1)	310 (22.7)	41 (24.0)
疲労	22 (8.9)	2 (6.4)	16 (3.3)	8 (2.0)	2 (2.6)	24 (6.3)	52 (3.8)	4 (2.3)
発熱	6 (2.4)	3 (9.6)	17 (3.6)	9 (2.2)	4 (5.2)	9 (2.4)	42 (3.1)	5 (2.9)
インフルエンザ様疾患	3 (1.2)	0 (0.0)	19 (4.0)	9 (2.2)	3 (3.9)	7 (1.8)	38 (2.8)	7 (4.1)
無力症	6 (2.4)	0 (0.0)	12 (2.5)	5 (1.2)	2 (2.6)	5 (1.3)	24 (1.8)	6 (3.5)
非心臓性胸痛	6 (2.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	11 (0.8)	3 (1.8)
注射部位反応	4 (1.6)	2 (6.4)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.6)	12 (0.9)	4 (2.3)
注射部位疼痛	2 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.7)	1 (0.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	13 (1.0)	1 (0.6)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.5)	1 (0.2)	2 (2.6)	3 (0.8)	13 (1.0)	2 (1.2)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	12 (0.9)	1 (0.6)
末梢腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	4 (1.0)	1 (1.3)	2 (0.5)	12 (0.9)	1 (0.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.6)	10 (0.7)	1 (0.6)
悪寒	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	1 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (0.4)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
注射部位紅斑	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
小結節	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
乾燥症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
穿刺部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嚢胞破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
運動耐性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）								
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位腫瘤	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	64 (26.0)	2 (6.4)	113 (23.6)	90 (22.5)	15 (19.6)	84 (22.1)	304 (22.2)	42 (24.6)
肉離れ	5 (2.0)	0 (0.0)	22 (4.6)	12 (3.0)	1 (1.3)	10 (2.6)	45 (3.3)	4 (2.3)
挫傷	3 (1.2)	0 (0.0)	10 (2.1)	9 (2.2)	2 (2.6)	5 (1.3)	26 (1.9)	4 (2.3)
靭帯捻挫	5 (2.0)	0 (0.0)	7 (1.5)	8 (2.0)	1 (1.3)	7 (1.8)	23 (1.7)	4 (2.3)
裂傷	6 (2.4)	2 (6.4)	4 (0.8)	6 (1.5)	2 (2.6)	3 (0.8)	17 (1.2)	4 (2.3)
節足動物咬傷	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	8 (2.1)	16 (1.2)	1 (0.6)
四肢損傷	4 (1.6)	0 (0.0)	7 (1.5)	3 (0.7)	1 (1.3)	4 (1.1)	15 (1.1)	1 (0.6)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	14 (1.0)	0 (0.0)
転倒	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (2.6)	4 (1.1)	9 (0.7)	5 (2.9)
関節損傷	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (1.3)	9 (0.7)	2 (1.2)
足骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (1.3)	1 (0.3)	8 (0.6)	1 (0.6)
皮膚擦過傷	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	5 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.6)	1 (0.6)
交通事故	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	2 (1.2)
熱傷	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
創傷	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.4)	2 (1.2)
処置による疼痛	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
足関節部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
歯牙破折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	2 (1.2)
手首関節骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
半月板損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
骨格損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
腱断裂	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鎖骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
第 2 度熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳振盪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
眼外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
爪損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
処置による悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
切開部位出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節包断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腰椎骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
過量投与	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
処置後血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性異物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
刺創	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縫合部離開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯の完全脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯牙損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
術後尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (17.9)	3 (9.6)	112 (23.4)	92 (23.0)	16 (20.9)	84 (22.1)	307 (22.5)	41 (24.0)
咳嗽	9 (3.7)	0 (0.0)	24 (5.0)	21 (5.2)	2 (2.6)	28 (7.4)	75 (5.5)	11 (6.4)
口腔咽頭痛	7 (2.8)	1 (3.2)	30 (6.3)	21 (5.2)	5 (6.5)	14 (3.7)	71 (5.2)	11 (6.4)
鼻閉	4 (1.6)	0 (0.0)	7 (1.5)	12 (3.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	24 (1.8)	1 (0.6)
副鼻腔うっ血	2 (0.8)	1 (3.2)	7 (1.5)	7 (1.7)	1 (1.3)	7 (1.8)	23 (1.7)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	8 (2.1)	18 (1.3)	2 (1.2)
呼吸困難	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.3)	3 (0.7)	1 (1.3)	3 (0.8)	13 (1.0)	3 (1.8)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.7)	1 (1.3)	5 (1.3)	13 (1.0)	3 (1.8)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	9 (0.7)	1 (0.6)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
喘息	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
カタル	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	2 (1.2)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.4)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
上気道うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (1.2)
鼻潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
胸水	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胸膜痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気管支反応性亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咳嗽減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）								
気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上気道分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
喉頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
副鼻腔不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気胸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
副鼻腔ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁桃の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	32 (13.0)	4 (12.8)	82 (17.1)	40 (10.0)	12 (15.7)	41 (10.8)	179 (13.1)	20 (11.7)
体重増加	4 (1.6)	0 (0.0)	11 (2.3)	6 (1.5)	2 (2.6)	5 (1.3)	24 (1.8)	3 (1.8)
血圧上昇	6 (2.4)	1 (3.2)	3 (0.6)	5 (1.2)	1 (1.3)	6 (1.6)	16 (1.2)	4 (2.3)
血中尿酸増加	2 (0.8)	0 (0.0)	12 (2.5)	5 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	18 (1.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	0 (0.0)	12 (2.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	16 (1.2)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	10 (0.7)	1 (0.6)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)	9 (0.7)	3 (1.8)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)	1 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
体温上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
臨床検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数不整	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
関節鏡検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺生検	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中卵胞刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
血中ブドウ糖変動	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
臨床検査（続き）								
収縮期血圧異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胸部 X 線異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
結腸内視鏡検査正常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図異常 T 波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
尿中ヘモグロビン陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原異常	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血沈亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
リウマチ因子増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血清フェリチン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
シンプレックスウイルス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ビタミン B12 減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中白血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	30 (12.2)	3 (9.6)	53 (11.1)	45 (11.2)	10 (13.1)	31 (8.2)	142 (10.4)	16 (9.4)
痛風	4 (1.6)	0 (0.0)	6 (1.3)	10 (2.5)	4 (5.2)	9 (2.4)	29 (2.1)	9 (5.3)
糖尿病	6 (2.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.2)	1 (1.3)	1 (0.3)	12 (0.9)	0 (0.0)
高尿酸血症	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	11 (0.8)	1 (0.6)
高血糖	5 (2.0)	1 (3.2)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.5)	1 (0.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	12 (0.9)	1 (0.6)
高脂血症	2 (0.8)	1 (3.2)	2 (0.4)	5 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.7)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	10 (0.7)	2 (1.2)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.7)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (0.6)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	1 (0.6)
空腹時血中ブドウ糖不良	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
高カリウム血症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
鉄欠乏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
炭水化物不耐症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牛乳不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高リン酸塩血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低血糖症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
代謝および栄養障害（続き）								
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ビタミン欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ラクトース不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	33 (13.4)	3 (9.6)	40 (8.4)	30 (7.5)	3 (3.9)	34 (9.0)	110 (8.0)	14 (8.2)
うつ病	8 (3.3)	1 (3.2)	13 (2.7)	6 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	23 (1.7)	2 (1.2)
不眠症	9 (3.7)	2 (6.4)	5 (1.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	9 (2.4)	22 (1.6)	3 (1.8)
不安	5 (2.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	1 (1.3)	6 (1.6)	18 (1.3)	4 (2.3)
抑うつ気分	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
自殺企図	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.2)	0 (0.0)
注意欠陥多動性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アルコール乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アルコール症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
不安障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物乱用	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
適応障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
快感消失	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
双極性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
幻嗅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
触覚性幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
衝動行為	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
故意の自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リビドー消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神状態変化	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
早漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
身体化障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ストレス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	24 (9.8)	0 (0.0)	45 (9.4)	34 (8.5)	8 (10.4)	27 (7.1)	114 (8.3)	16 (9.4)
高血圧	17 (6.9)	0 (0.0)	38 (7.9)	25 (6.2)	6 (7.8)	18 (4.7)	87 (6.4)	12 (7.0)
動脈硬化症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
低血圧	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
拡張期高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
末梢動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
末梢静脈疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
血液溢出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
血管障害（続き）								
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	9 (3.7)	0 (0.0)	21 (4.4)	24 (6.0)	7 (9.1)	19 (5.0)	71 (5.2)	10 (5.9)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	12 (0.9)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.3)	1 (0.3)	7 (0.5)	2 (1.2)
眼刺激	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.4)	1 (0.6)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	2 (1.2)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
眼そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (1.2)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
網膜裂孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼の異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乱視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
結膜刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
角膜刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
上強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
遠視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
瞼板腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
羞明	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
老視	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧性網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
硝子体剥離	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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）	17 (6.9)	1 (3.2)	25 (5.2)	15 (3.7)	2 (2.6)	11 (2.9)	54 (4.0)	5 (2.9)
基底細胞癌	6 (2.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (0.6)
脂肪腫	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	1 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
扁平上皮癌	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
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）（続き）								
線維性組織球腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
前立腺癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房の良性新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆管腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ボーエン病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
線維腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	10 (4.1)	2 (6.4)	15 (3.1)	13 (3.2)	2 (2.6)	22 (5.8)	54 (4.0)	3 (1.8)
血尿	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	1 (3.2)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	9 (0.7)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.6)
蛋白尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.4)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿路結石	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下部尿路症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
ミオグロビン尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿道出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	13 (5.3)	0 (0.0)	15 (3.1)	19 (4.7)	2 (2.6)	10 (2.6)	46 (3.4)	4 (2.3)
狭心症	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
不安定狭心症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	5 (0.4)	2 (1.2)
左脚ブロック	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
動悸	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.6)
第一度房室ブロック	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
心臓障害（続き）								
房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室内伝導障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓弁閉鎖不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧性心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	9 (3.7)	1 (3.2)	15 (3.1)	15 (3.7)	6 (7.8)	12 (3.2)	49 (3.6)	5 (2.9)
勃起不全	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.3)	1 (0.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
腟出血	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
閉経期症状	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
無月経	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房形成異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
乳房壊死	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
射精障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖器の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
乳頭腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
陰部そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精巣痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
精巣不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腟障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腟脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰腟乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
耳および迷路障害	6 (2.4)	1 (3.2)	15 (3.1)	19 (4.7)	5 (6.5)	9 (2.4)	49 (3.6)	7 (4.1)
回転性めまい	2 (0.8)	1 (3.2)	5 (1.0)	5 (1.2)	1 (1.3)	2 (0.5)	14 (1.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	7 (1.7)	1 (1.3)	2 (0.5)	13 (1.0)	2 (1.2)
耳垢栓塞	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
耳の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (1.2)
聴覚障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
内耳障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳道紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
耳漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	12 (4.9)	0 (0.0)	12 (2.5)	11 (2.7)	1 (1.3)	17 (4.5)	41 (3.0)	7 (4.1)
季節性アレルギー	7 (2.8)	0 (0.0)	7 (1.5)	4 (1.0)	1 (1.3)	10 (2.6)	22 (1.6)	4 (2.3)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (1.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	11 (0.8)	2 (1.2)
動物アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
真菌アレルギー	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
家塵アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	8 (3.3)	0 (0.0)	10 (2.1)	17 (4.2)	2 (2.6)	9 (2.4)	38 (2.8)	3 (1.8)
抜歯	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	7 (0.5)	0 (0.0)
歯内療法	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
人工歯冠処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
白内障手術	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚病変切除	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
嚢胞切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
歯科インプラント埋込み	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯科手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚擦傷術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚線維腫摘出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物の解毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
胃切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルニア修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮摘出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
切開排膿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
涙管処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂肪吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
半月板除去	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
中手骨切除	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素性母斑切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
瘢痕切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
減量食	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
血液およびリンパ系障害	12 (4.9)	1 (3.2)	11 (2.3)	11 (2.7)	2 (2.6)	8 (2.1)	33 (2.4)	3 (1.8)
貧血	5 (2.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	10 (0.7)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.3)	3 (0.8)	8 (0.6)	2 (1.2)
好中球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
白血球増加症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	10 (4.1)	0 (0.0)	8 (1.7)	4 (1.0)	1 (1.3)	6 (1.6)	19 (1.4)	1 (0.6)
脂肪肝	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.6)
胆石症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)
胆道仙痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性肝不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
アルコール性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝腎症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	8 (0.6)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.6)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
性腺機能低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	0 (0.0)
皮様嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
包茎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
あざ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジルベール症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
_MISSING SYSTEM ORGAN CLASS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	6 (0.4)	0 (0.0)
Fungal Infection (Both Feet)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
High Patient Health Questionnaire-8 (Phq-8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr - Redness And Slight Swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr Left Arm - Induration And Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr Right Abdomen - Redness And Swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr Right Abdomen - Swelling And Bruising	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
稽留流産	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
完全自然流産	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異所性妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
妊娠嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
閉経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
パートナーの妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W/210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

The grade 5 AE of "Missed Abortion" was reported in subject's partner and did not result in a fatal event in a study participant.

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
全体	198 (80.5)	15 (47.9)	431 (90.1)	304 (75.9)	91 (118.9)	367 (96.7)	1208 (88.4)	145 (84.8)
感染症および寄生虫症	80 (32.5)	8 (25.6)	153 (32.0)	122 (30.4)	19 (24.8)	149 (39.2)	451 (33.0)	49 (28.7)
上気道感染	25 (10.2)	3 (9.6)	41 (8.6)	26 (6.5)	3 (3.9)	31 (8.2)	104 (7.6)	12 (7.0)
鼻咽頭炎	9 (3.7)	0 (0.0)	28 (5.9)	20 (5.0)	7 (9.1)	19 (5.0)	74 (5.4)	12 (7.0)
尿路感染	6 (2.4)	0 (0.0)	7 (1.5)	4 (1.0)	1 (1.3)	8 (2.1)	20 (1.5)	1 (0.6)
気管支炎	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.5)	6 (1.5)	1 (1.3)	7 (1.8)	21 (1.5)	2 (1.2)
副鼻腔炎	3 (1.2)	0 (0.0)	9 (1.9)	9 (2.2)	1 (1.3)	1 (0.3)	20 (1.5)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (0.4)	1 (3.2)	2 (0.4)	4 (1.0)	1 (1.3)	8 (2.1)	16 (1.2)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	6 (2.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	10 (0.7)	1 (0.6)
毛包炎	2 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.7)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	13 (1.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	11 (0.8)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.3)	5 (1.3)	11 (0.8)	2 (1.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	5 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.3)	12 (0.9)	1 (0.6)
咽頭炎	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (2.6)	4 (1.1)	7 (0.5)	3 (1.8)
結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.4)	2 (1.2)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.6)
真菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	2 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
下気道感染	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.2)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.2)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
股部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
細菌性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
真菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
頚部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性腟症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7)	All (Subj-yr = 1366.8)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9)
SOC PT	(N = 300) n (r)	(N = 51) n (r)	(N = 503) n (r)	(N = 423) n (r)	(N = 104) n (r)	(N = 486) n (r)	(N = 1567) n (r)	(N = 220) n (r)
感染症および寄生虫症（続き）								
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性小腸結腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌性膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
足部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部膿瘍	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (6.9)	2 (6.4)	50 (10.4)	48 (12.0)	17 (22.2)	42 (11.1)	159 (11.6)	22 (12.9)
そう痒症	5 (2.0)	2 (6.4)	11 (2.3)	17 (4.2)	10 (13.1)	11 (2.9)	51 (3.7)	9 (5.3)
乾癬	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (1.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.3)	15 (1.1)	2 (1.2)
ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (0.6)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (6.5)	1 (0.3)	8 (0.6)	5 (2.9)
脱毛症	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
湿疹	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
日光角化症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
滴状乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
酒さ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
皮膚および皮下組織障害(続き)								
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乏汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
コリン性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	24 (9.8)	3 (9.6)	52 (10.9)	20 (5.0)	10 (13.1)	49 (12.9)	134 (9.8)	21 (12.3)
疲労	9 (3.7)	0 (0.0)	10 (2.1)	4 (1.0)	1 (1.3)	15 (4.0)	30 (2.2)	1 (0.6)
無力症	4 (1.6)	0 (0.0)	7 (1.5)	2 (0.5)	2 (2.6)	4 (1.1)	15 (1.1)	5 (2.9)
注射部位反応	4 (1.6)	2 (6.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (1.3)	10 (0.7)	3 (1.8)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.3)	2 (0.5)	1 (1.3)	3 (0.8)	12 (0.9)	3 (1.8)
注射部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.8)	12 (0.9)	1 (0.6)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (0.8)	11 (0.8)	2 (1.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (1.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	8 (0.6)	2 (1.2)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
注射部位紅斑	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.2)
穿刺部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾燥症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位腫瘤	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
小結節	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
筋骨格系および結合組織障害	11 (4.5)	0 (0.0)	35 (7.3)	27 (6.7)	9 (11.8)	17 (4.5)	88 (6.4)	9 (5.3)
関節痛	4 (1.6)	0 (0.0)	14 (2.9)	16 (4.0)	5 (6.5)	6 (1.6)	41 (3.0)	4 (2.3)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (1.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.5)	5 (0.4)	3 (1.8)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)
背部痛	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
筋肉痛	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
痛風性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	16 (6.5)	1 (3.2)	35 (7.3)	19 (4.7)	6 (7.8)	21 (5.5)	82 (6.0)	9 (5.3)
悪心	5 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	4 (1.0)	1 (1.3)	4 (1.1)	13 (1.0)	1 (0.6)
下痢	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (2.6)	4 (1.1)	9 (0.7)	4 (2.3)
腹部膨満	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.6)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
地図状舌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛門そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉肥厚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔内不快感	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔粘膜萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
神経系障害	9 (3.7)	0 (0.0)	32 (6.7)	21 (5.2)	9 (11.8)	18 (4.7)	80 (5.9)	10 (5.9)
頭痛	5 (2.0)	0 (0.0)	21 (4.4)	11 (2.7)	7 (9.1)	8 (2.1)	47 (3.4)	6 (3.5)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	2 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
片頭痛	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経根炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
第 7 脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.1)	0 (0.0)	12 (2.5)	12 (3.0)	4 (5.2)	17 (4.5)	45 (3.3)	6 (3.5)
咳嗽	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (1.3)	6 (1.6)	12 (0.9)	3 (1.8)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (2.6)	5 (1.3)	11 (0.8)	3 (1.8)
呼吸困難	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
カタル	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (2.8)	0 (0.0)	20 (4.2)	7 (1.7)	2 (2.6)	11 (2.9)	40 (2.9)	4 (2.3)
体重増加	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	4 (1.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	9 (0.7)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	2 (1.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
体温上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
臨床検査（続き）								
尿中ヘモグロビン陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血清フェリチン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (2.0)	0 (0.0)	10 (2.1)	5 (1.2)	1 (1.3)	4 (1.1)	20 (1.5)	1 (0.6)
食欲減退	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
炭水化物不耐症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	3 (1.2)	0 (0.0)	7 (1.5)	5 (1.2)	1 (1.3)	8 (2.1)	21 (1.5)	3 (1.8)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.6)
抑うつ気分	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
触覚性幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
早漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	4 (1.6)	1 (3.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (2.6)	3 (0.8)	9 (0.7)	1 (0.6)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
好中球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	2 (2.6)	1 (0.3)	9 (0.7)	2 (1.2)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
眼の異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
血管障害	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	9 (0.7)	1 (0.6)
高血圧	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.3)	6 (1.6)	10 (0.7)	1 (0.6)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	4 (1.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
処置による悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	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）	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	7 (0.5)	1 (0.6)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆管腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.3)	5 (1.3)	8 (0.6)	2 (1.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	4 (1.1)	6 (0.4)	2 (1.2)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.3)	3 (0.8)	7 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (5.2)	0 (0.0)	6 (0.4)	3 (1.8)
耳の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (1.2)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
脂肪肝	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	KHK4827 Variable Dose 210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	KHK4827 Variable Dose Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	KHK4827 Variable Dose 140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	KHK4827 Constant Dose 140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	KHK4827 Constant Dose 210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	KHK4827 All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	KHK4827 Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
_MISSING SYSTEM ORGAN CLASS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (0.4)	0 (0.0)
Fungal Infection (Both Feet)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr - Redness And Slight Swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr Left Arm - Induration And Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr Right Abdomen - Redness And Swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
Isr Right Abdomen - Swelling And Bruising	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳頭腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ジルベール症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)
Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12
Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52
Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W/210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.
The grade 5 AE of "Missed Abortion" was reported in subject's partner and did not result in a fatal event in a study participant.

3）死亡に至った有害事象

導入期及び維持期に発現した死亡に至った有害事象を SOC 別及び PT 別に集計しそれぞれ表 2.7.6.10.3.3-8及び表 2.7.6.10.3.3-9に示した。

表2.7.6.10.3.3-8 死亡に至った有害事象の発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表2.7.6.10.3.3-9 死亡に至った有害事象の発現状況（維持期）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W/210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
全体	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
稽留流産	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects randomized and received ≥ 1 dose of KHK4827;
Subj-yr = Total subject years of KHK4827 exposure through data cutoff;
n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)
Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized after their first dose of 210 mg Q2W at or after week 12
Adverse events and exposure in subjects randomized to ustekinumab are summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab" after first dose of KHK4827
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline receiving overall 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline receiving overall 210 mg Q2W through data cutoff
Treatment groups are as treated after first dose of active KHK4827.
"Overall 140 mg Q2W" = at least 75% of the doses were 140 mg and none were 210 mg.
"Overall 210 mg Q2W" = at least 75% of the doses were 210 mg and none were 140 mg.
"Overall Variable Dosing" = all other KHK4827 treated subjects without ustekinumab exposure.
"210 mg Q2W After Ustekinumab" = subjects treated with KHK4827 after previous ustekinumab exposure
The grade 5 AE of "Missed Abortion" was reported in subject's partner and did not result in a fatal event in a study participant.

導入期に死亡に至った有害事象として 210 mg Q2W 群の 1 名に「脳梗塞」が発現した。

維持期に死亡に至った有害事象として 210 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群で「死亡」が各 1 名に、ウステキヌマブ群で「膵癌」が 1 名に、140 mg Q2W/210 mg Q2W 群に「稽留流産」が 1 名の計 4 名に発現した。「稽留流産」は死亡に至った有害事象として報告されているが、被験者のパートナーに発現した事象であり被験者本人は死亡には至らなかった。

データカットオフまでに計 7 名で死亡に至った有害事象が報告された。ウステキヌマブ群で発現した「膵癌」を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。各事象の詳細情報を以下に示した。

- 39 歳男性（被験者識別番号：10311001011）治験薬最終投与（210 mg Q2W）の 14 日以上後の 2013 年 6 月 3 日（Day 88）に死亡した。当該事象は治験責任医師により「脳梗塞」として報告され、治験薬との因果関係は否定された。その他、付随する有害事象として上部消化管出血、病歴としてアルコール依存症が報告された。
- 24 歳女性（被験者識別番号：10366084031）維持期で 210 mg Q2W の投与中の 2014 年 2 月 18 日（Day 211）に死亡した。当該事象は「死亡」として報告され、CEC（Cardiovascular Events Committee）により突然死と判定された。被験者は QT 間隔を延長させる併用薬を複数回にわたり投与されていた。治験薬との因果関係は否定された。

- 19 歳男性（被験者識別番号：10348002056）維持期で 210 mg Q2W 投与中の 2014 年 2 月 21 日（Day 256）に「稽留流産」が被験者のパートナーに関する情報として報告されたが、被験者本人が死亡した事象ではない。
- 59 歳男性（被験者識別番号：10366053011）維持期でウステキヌマブ投与中の 2013 年 5 月 29 日（Day 140）に死亡した。当該事象は「死亡」として報告され、CEC により突然死と判定された。病歴としてうっ血性心不全、心筋梗塞、高コレステロール血症を有しており、治験薬との因果関係は否定された。
- 60 歳男性（被験者識別番号：10366058003）維持期でウステキヌマブ投与中の 2013 年 6 月 25 日（Day 223）に死亡した。当該事象は「膵癌」として報告され、治験薬との因果関係はありと判断された。
- 39 歳男性（被験者識別番号：10366026017）治験薬最終投与（210 mg Q2W）の 14 日以上後の 2013 年 5 月 28 日（Day 224）に死亡した。当該事象は「自殺既遂」として報告された。病歴としてうつ病は有しておらず、自殺方法についても不明であった。治験薬との因果関係は否定された。
- 59 歳男性（被験者識別番号：10366053013）Week 52 以降で、治験薬最終投与（210 mg Q2W）の 14 日以上後の 2014 年 9 月 19 日（Day 591）に死亡した。当該事象は「外傷性肺損傷」として報告され、治験薬との因果関係は否定された。

各事象の詳細情報を以下に示した。なお「併用薬／併用療法」欄には有害事象発現時に投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記した。

（1）被験者番号：10311001011

死亡に至った有害事象	：	脳梗塞
投与群	：	210 mg Q2W 群（導入期）
性別	：	男性
年齢	：	39 歳
人種	：	白人
病歴	：	喘息、扁桃摘出、口腔ヘルペス、不安
併用薬／併用療法	：	CODRAL FORTE
経過	：	2013/03/08（Day 1）導入期 KHK4827 210 mg Q2W 投与開始 2013/05/14（Day 68）導入期 KHK4827 210 mg Q2W 最終投与 2013/06/03（Day 88）「脳梗塞」発現 2013/06/03（Day 88）転帰確認（死亡）
重症度	：	Fatal
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	入院又は入院期間の延長
因果関係	：	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（PT）	発現日		転帰日	重症度[a]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
	Study Day							
上部消化管出血	88	2013/06/03	2013/06/03	4	関連なし	中止	入院又は入院期間の延長／試験中止	重篤

MedDRA version 17.0
a: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

（2）被験者番号：10366084031

死亡に至った有害事象	：	死亡
投与群	：	プラセボ群/210 mg Q2W 群（導入期／維持期）
性別	：	女性
年齢	：	24 歳
人種	：	白人
病歴	：	ADHD、薬物過敏症、季節性アレルギー、滑液嚢腫、不安、うつ病、不眠症
併用薬／併用療法	：	SEROQUEL、ZYRTEC、NORCO 7.5/325、WALGREENS COLD & FLU RELIEF 、 METRONIDAZOLE 、 LOMOTIL 、 ZOFRAN 、 CEFTIN 、 ALBUTEROL、BACTRIM DS、TRAMEDOL、XOPONEX
経過	：	2013/07/23（Day 1）導入期プラセボ投与開始 2014/02/04（Day 197）維持期 KHK4827 210 mg Q2W 最終投与 2014/02/18（Day 211）「死亡」発現 2014/02/18（Day 211）転帰確認（死亡）
重症度	：	Fatal
治験薬の処置	：	変更なし
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（3）被験者番号：10348002056

死亡に至った有害事象	：	稽留流産
投与群	：	140 mg Q2W 群/210 mg Q2W 群/210 mg Q2W 群（導入期／維持期／長期投与期）
性別	：	男性
年齢	：	19 歳
人種	：	白人
病歴	：	なし
併用薬／併用療法	：	なし
経過	：	2013/06/11（Day 1）導入期 140 mg Q2W 投与開始 2014/02/21（Day 256）「稽留流産」発現 2014/02/23（Day 258）転帰確認 2014/09/02（Day 449）維持期 KHK4827 210 mg Q2W 最終投与
重症度	：	Fatal
治験薬の処置	：	変更なし
対策としてとられた処置	：	その他
因果関係	：	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（4）被験者番号：10366053011

死亡に至った有害事象	：	死亡
投与群	：	ウステキヌマブ群/ウステキヌマブ群（導入期／維持期）
性別	：	男性
年齢	：	59 歳
人種	：	白人
病歴	：	関節硬直、うっ血性心不全、心筋梗塞、高コレステロール血症
併用薬／併用療法	：	COUMADIN

経過 : 2013/01/10（Day 1）導入期ウステキヌマブ投与開始
2013/05/16（Day 127）維持期 ウステキヌマブ最終投与
2013/05/29（Day 140）「死亡」発現
2013/05/29（Day 140）転帰確認（死亡）
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（PT）	発現日		転帰日	重症度[a]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
	Study Day							
冠動脈血栓症	114	2013/05/03	2013/05/16	3	関連なし	変更なし	医薬品投与	非重篤

MedDRA version 17.0
a: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

（5）被験者番号：10366058003

死亡に至った有害事象 : 膵癌
投与群 : ウステキヌマブ群/ウステキヌマブ群（導入期／維持期）
性別 : 男性
年齢 : 60 歳
人種 : 白人
病歴 : 下肢骨折、セリアック病、結膜充血、歯状態不良、外骨腫、足変形、手変形、反射減弱、視力補正用レンズ使用者
併用薬／併用療法 : 膵癌発現までの併用薬
IBUPROFEN、PRILOSEC、PREDNISONE
経過 : 2012/11/15（Day 1）導入期ウステキヌマブ投与開始
2013/03/21（Day 127）維持期ウステキヌマブ最終投与
2013/05/19（Day 186）「膵癌」発現
2013/06/25（Day 223）転帰確認（死亡）
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : 入院又は入院期間の延長／その他
因果関係 : 関連あり

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（6）被験者番号：10366026017

死亡に至った有害事象 : 自殺既遂
投与群 : プラセボ群/210 mg Q2W 群（導入期／維持期）
性別 : 男性
年齢 : 39 歳
人種 : 白人
病歴 : なし
併用薬／併用療法 : なし
経過 : 2012/10/17（Day 1）導入期プラセボ投与開始
2013/05/01（Day 197）維持期 210 mg Q2W 最終投与
2013/05/28（Day 224）「自殺既遂」発現
2013/05/28（Day 224）転帰確認（死亡）
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : なし

因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（7）被験者番号：10366053013

死亡に至った有害事象 : 外傷性肺損傷
投与群 : 210 mg Q2W 群/140 mg Q4W 群/210 mg Q2W 群/210 mg Q2W 群（導入期／維持期／レスキュー投与期／長期投与期）
性別 : 男性
年齢 : 59 歳
人種 : 白人
病歴 : 変形性関節症、高血圧、胆嚢切除
併用薬／併用療法 : なし
経過 : 2013/02/06（Day 1）導入期 210 mg Q2W 投与開始
2014/06/24（Day 504）長期投与期 210 mg Q2W 最終投与
2014/09/19（Day 591）「外傷性肺損傷」発現
2014/09/19（Day 591）転帰確認（死亡）
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

4）重篤な有害事象

（1）導入期に発現した重篤な有害事象

導入期に発現した重篤な有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.10.3.3-10及び表 2.7.6.10.3.3-11に示した。

重篤な有害事象は、導入期においてプラセボ群で 8 名（2.6%）、ウステキヌマブ群で 4 名（1.3%）、140 mg 群で 13 名（2.1%）、210 mg 群で 6 名（1.0%）に発現した。事象別で 2 名以上に発現した重篤な有害事象として「虫垂炎」及び「蜂巣炎」が 140 mg 群及び 210 mg 群で各 1 名の計 2 名に、「急性膵炎」がプラセボ群及び 140 mg 群で各 1 名の計 2 名に認められた。

表2.7.6.10.3.3-10 重篤な有害事象の発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
全体	8 (2.6)	4 (1.3)	13 (2.1)	6 (1.0)	19 (1.6)	7 (1.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.2)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
股関節部骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯断裂	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節包断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-10 重篤な有害事象の発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	 All (N = 1219) n (%)	 Weight-Based (N = 607) n (%)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
急性膵炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膵腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
失神	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.2)
軟骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
軟骨疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	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）	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
アルコール乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
薬物の解毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表2.7.6.10.3.3-11 重篤な副作用の発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	210 mg Q2W (N = 612) n (%)	All (N = 1219) n (%)	Weight-Based (N = 607) n (%)
全体	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
大腸菌性尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

（2）Week 52 までに発現した重篤な有害事象

Week 52 までに発現した重篤な有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.10.3.3-12、表 2.7.6.10.3.3-13に示した。Week 52 までに発現した重篤な有害事象の発現率は KHK4827 群及びウステキヌマブ群で 8.3/100 人年及び 13.0/100 人年であった。

投与群別では constant 140 mg Q2W 群、constant 210 mg Q2W 群、Mixed Dosing 群、140 mg/210 mg 群で発現した重篤な有害事象の発現率は、7.5/100 人年から 10.4/100 人年の範囲内であった。

表2.7.6.10.3.3-12 重篤な有害事象の発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	KHK4827 Variable Dose 210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	Constant Dose 140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
全体	32 (13.0)	1 (3.2)	36 (7.5)	31 (7.7)	8 (10.4)	38 (10.0)	114 (8.3)	13 (7.6)
心臓障害	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	1 (1.3)	5 (1.3)	17 (1.2)	2 (1.2)
不安定狭心症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	3 (0.8)	5 (0.4)	2 (1.2)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.1)	14 (1.0)	0 (0.0)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
一酸化炭素中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳振盪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節包断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-12 重篤な有害事象の発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
関節損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腰椎骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過量投与	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
刺創	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	1 (1.3)	4 (1.1)	13 (1.0)	1 (0.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
軟骨膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ダニ媒介ウイルス脳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (2.6)	4 (1.1)	10 (0.7)	2 (1.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸絞扼	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.3)	6 (1.6)	11 (0.8)	1 (0.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.3)	2 (0.5)	8 (0.6)	2 (1.2)
軟骨疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
軟骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
横紋筋融解症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-12 重篤な有害事象の発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
血管障害	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
動脈硬化症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.2)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
アルコール乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
胸水	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気胸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般･全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
急性肝不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝腎症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	1 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
日光角化症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
良性､悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆管腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高リン酸塩血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
子宮内膜増殖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腟脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-12 重篤な有害事象の発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
稽留流産	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
薬物の解毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)

MedDRA version 17.1

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

表2.7.6.10.3.3-13 重篤な副作用の発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
全体	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.3)	2 (0.5)	1 (1.3)	9 (2.4)	18 (1.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.8)	4 (0.3)	0 (0.0)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	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）	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆管腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光角化症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W/210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.10.3.3-14に示した。

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧

PT（医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
意識消失（LOSS OF CONSCIOUSNESS）	2013-10-18 (212)	2014-01-21 (307)	3	No	02	03,88	Yes
胆石症（CHOLELITHIASIS）	2013-02-16 (151)	2013-02-23 (158)	3	No	01	02,03,06	Yes
末梢動脈狭窄（FEMOROPOPLITEAL STENOSIS）	2014-01-02 (115)	2014-03-10 (182)	2	No	02	03,06	Yes
腸炎（ENTEROCOLITIS）	2014-03-08 (205)	2014-03-15 (212)	3	No	02	03	Yes
てんかん（EPILEPSY）	2014-03-23 (265)	2014-03-26 (268)	3	No	01	03	Yes
憩室炎（DIVERTICULITIS）	2014-09-15 (398)	2014-09-18 (401)	3	Yes	01	02,03	Yes
頭部損傷（HEAD INJURY）	2013-07-11 (106)	2013-10-10 (197)	3	No	01	02,03,88	Yes
大腸菌性尿路感染（URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY E.COLI）	2013-01-29 (9)	2013-02-10 (21)	3	Yes	02	02,03,88	Yes
尿路感染（URINARY TRACT INFECTION）	2013-11-19 (303)	2014-01-17 (362)	3	Yes	02	03	Yes
唾液腺腫（PAROTID ADENOMA PLEOMORPHICUM）	2013-12-04 (317)	2014-04-15 (449)	1	Yes	02	03,88	Yes
肺炎（PNEUMONIA (RIGHT SIDE)）	2013-07-15 (229)	2013-08-02 (247)	3	Yes	02	02,03,11, 12	Yes
血尿（HEMATURIA MICROSCOPIC）	2013-12-19 (337)		2	No	02	03,88	Yes
中毒性ネフロパシー（TOXIC KIDNEY DAMAGE）	2014-06-24 (524)		2	Yes	02	03,88	Yes
下肢骨折（MULTIPLE FRACTURES OF LEFT LOWER LEG）	2014-08-03 (642)	2014-10-01 (701)	3	No	01	02,03,06, 88	Yes
胆石症（CHOLELITHIASIS）	2014-05-30 (285)	2014-06-10 (296)	3	No	01	02,03,06	Yes
うっ血性心不全（CONGESTIVE HEART FAILURE）	2014-04-14 (447)		4	No	03	02,03	Yes
高血圧（HYPERTENSION EXACERBATED）	2014-07-06 (389)	2014-07-10 (393)	2	No	01	02,03	Yes
股関節部骨折（LEFT HIP FRACTURE）	2013-06-14 (78)		3	No	01	02,03,06	Yes
上腕骨骨折（FRACTURED HUMERUS）	2014-03-03 (340)	2014-03-08 (345)	3	No	01	02,03,06	Yes
脛骨骨折（LEFT TIBIAL PLATEAU FRACTURE）	2014-03-03 (340)	2014-06 (-)	2	No	01	03	Yes
食道炎（ESOPHAGITIS）	2014-07-21 (480)	2014-07-25 (484)	3	Yes	01	03	Yes
徐脈（SYMPTOMATIC BRADYCARDIA）	2014-05-11 (363)	2014-05-12 (364)	3	Yes	02	02,03	Yes
洞不全症候群（SICK SINUS SYNDROME）	2014-05-11 (363)	2014-05-12 (364)	3	Yes	01	02,03	Yes
非心臓性胸痛（NON-CARDIAC CHEST PAIN）	2013-08-01 (2)	2013-09-03 (35)	3	No	01	03,88	Yes
関節炎（SEVERE JOINT INFLAMMATION）	2014-07-11 (306)	2014-07-15 (310)	3	No	02	03	Yes
月経過多（MENORRHAGIA）	2013-11-21 (434)	2013-11-22 (435)	2	No	02	03	Yes
結腸癌（COLON CANCER）	2014-04-30 (457)	2014-05-12 (469)	3	No	03	03,04,06	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
呼吸困難 （SHORTNESS OF BREATH）	2013-04-18 (65)	2013-04-22 (69)	2	No	01	03	Yes
呼吸困難 （SHORTNESS OF BREATH）	2013-05-27 (104)	2013-06-10 (118)	2	No	01	03	Yes
呼吸困難 （SHORTNESS OF BREATH）	2014-03-13 (394)	2014-03-14 (395)	2	No	01	02,03	Yes
心不全 （CHF DECOMPENSATION）	2014-09-21 (586)	2014-10-10 (605)	4	No	01	02,03	Yes
脳梗塞 （CEREBRAL INFARCTION）	2014-06-24 (302)	2014-06-29 (307)	3	No	01	02,03	Yes
血中ブドウ糖増加 （SIGNIFICANTLY ELEVATED SERUM GLUCOSE LEVEL）	2013-11-04 (57)	Ongoing	2	No	01	03	Yes
コントロール不良の糖尿病 （TYPE II DIABETES MELLITUS INADEQUATE CONTROL）	2013-11-04 (57)	Ongoing	2	No	01	03	Yes
胆管腺癌 （MAGLIANT CANCER OF EXTRAHEPATIC BILIARY - ADENOCARCINOMA G2 DUCTALE）	2014-03-28 (253)	Ongoing	4	Yes	03	03,04,06, 88	Yes
失神 （SYNCOPE HYPOTENSIVE）	2013-05-14 (68)	2013-05-16 (70)	4	No	01	02,03	Yes
自殺既遂 （SUICIDE (ACCOMPLISHED)）	2013-05-28 (224)	2013-05-28 (224)	5	No	03	01	Yes
一次性進行型多発性硬化症 （PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS）	2014-06-30 (306)	Ongoing	2	No	03	04	Yes
ヘモグロビン減少 （LOW HEMOGLOBIN）	2013-05-14 (152)	2013-05-17 (155)	3	No	01	03,05	Yes
死亡 （DEATH, CAUSE UNKNOWN (NFI)）	2014-02-18 (211)	2014-02-18 (211)	5	No	01	01	Yes
靭帯断裂 （TORN ANTERIOR TALOFIBULAR LIGAMENT）	2013-01-26 (38)	Ongoing	3	No	01	03,06	Yes
急性膵炎 （PANCREATITIS ACUTE）	2012-12-05 (9)	2012-12-11 (15)	3	No	01	02,03,11, 12	Yes
急性膵炎 （PANCREATITIS ACUTE）	2012-12-14 (18)	2012-12-19 (23)	3	No	02	02,03,88	Yes
坐骨神経痛 （ISCHIALGIA）	2013-03-20 (37)	2013-04-10 (58)	3	No	01	03	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS OF ARM）	2013-06-11 (26)	2013-07-23 (68)	3	Yes	02	02,03	Yes
胸水 （PLEURAL EFFUSION）	2013-11-18 (287)	2014-01-01 (331)	2	No	01	02,03	Yes
徐脈 （SYMPTOMATIC BRADYCARDIA）	2013-11-22 (127)	2013-11-25 (130)	3	No	02	03,88	Yes
胃腸炎 （GASTROENTERITIS）	2013-05-04 (206)	2013-05-08 (210)	2	No	01	03	Yes
自殺念慮 （SUICIDAL IDEATION）	2014-08-15 (645)	2014-08-21 (651)	4	Yes	03	02,03	Yes
自殺企図 （SUICIDE ATTEMPT (LACERATION)）	2014-08-16 (646)	2014-08-21 (651)	4	Yes	03	02,03,06	Yes
筋骨格痛 （AGGRAVATION (R) SHOULDER PAIN）	2013-10-01 (112)	2014-03-21 (283)	2	No	01	02,03,06	Yes
帯状疱疹 （HERPES ZOSTER）	2014-04-25 (241)	2014-05-02 (248)	3	No	01	02,03	Yes
手根管症候群 （CARPAL TUNNEL SYNDROME）	2014-06-20 (324)	2014-07-24 (358)	2	No	01	03,06	Yes
労働災害 （ACCIDENT AT WORK）	2014-03-06 (396)	2014-06-20 (502)	3	No	02	02,03,06	Yes
骨盤骨折 （PELVIS FRACTURE）	2014-03-06 (396)	2014-06-20 (502)	3	No	01	02,03	Yes
橈骨骨折 （RADIUS FRACTURE）	2014-03-06 (396)	2014-06-20 (502)	2	No	01	02,03	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
薬物の解毒 （DRUG DETOXIFICATION）	2013-07-14 (66)	2013-07-28 (80)	1	No	01	03	Yes
網膜剥離 （DETACHED RETNA）	2014-08-23 (524)		3	No	01	03	Yes
脛骨骨折 （FRACTURED RIGHT TIBIA）	2013-06-30 (231)	2013-07-02 (233)	2	No	01	03	Yes
腸絞扼 （SMALL INTESTINE STRANGULATION）	2013-06-20 (207)	2013-06-27 (214)	4	No	02	03,06	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-03-20 (413)	2014-03-24 (417)	4	No	03	03,04,88	Yes
変形性関節症 （RIGHT-SIDED COXARTHROSIS）	2013-09-18 (29)	2014-04-30 (253)	3	No	01	03,06	Yes
丹毒 （ERYSIPELAS）	2013-12-03 (390)	2013-12-17 (404)	3	Yes	02	03	Yes
皮膚炎 （INFLAMMATION OF SKIN AND SUBCUTANEUS TISSUE）	2013-12-03 (390)	2013-12-17 (404)	3	Yes	02	03	Yes
靭帯断裂 （ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RUPTURE OF THE KNEE JOINT SUBLUXATION）	2013-04-19 (129)	2013-04-24 (134)	3	No	01	03	Yes
胆石症 （WORSENING CHOLELITHIASIS）	2014-01-03 (431)	2014-01-10 (438)	3	No	01	03,06	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS）	2014-05-11 (417)	2014-06-10 (447)	3	Yes	01	03,12	Yes
血管浮腫 （ANGIONEUROTIC EDEMA SECONDARY TO LISINOPRIL）	2013-11-01 (275)	2013-11-25 (299)	3	No	01	02,03	Yes
虚血性脳卒中 （ISCHEMIC STROKE）	2014-03-01 (368)	2014-04-01 (399)	2	No	01	02	Yes
失神 （SYNCOPE）	2013-08-11 (119)	2013-08-11 (119)	3	No	01	03	Yes
うつ病 （DEPRESSION）	2014-03-03 (323)	2014-03-10 (330)	2	No	02	03	Yes
自殺念慮 （ACTIVE SUICIDAL IDEATION）	2014-03-03 (323)	2014-03-20 (340)	2	Yes	03	02,03,04	Yes
認知障害 （IMPAIRED COGNITION）	2014-04-15 (366)	2014-05-01 (382)	2	No	01	01	Yes
認知障害 （WORSENING OF IMPAIRED COGNITION）	2014-05-02 (383)	2014-05-11 (392)	3	No	01	02,03	Yes
小細胞肺癌 （SMALL CELL LUNG CANCER STAGE UNSPECIFIED）	2014-05-11 (392)	Ongoing	3	No	01	03	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-04-07 (159)	2013-04-12 (164)	3	No	03	02,03,06	Yes
冠動脈硬化症 （ARTERIOSCLEROSIS OF PROXIMAL RIGHT CORONARY ARTERY）	2013-04-09 (161)	2013-06-05 (218)	3	No	01	03	Yes
アルコール症 （ALCOHOLISM）	2014-04-22 (475)	Ongoing	4	No	03	02,03	Yes
うつ病 （DEPRESSION）	2014-04-22 (475)	Ongoing	4	Yes	03	02,03,04	Yes
自殺念慮 （SUICIDE PLAN）	2014-04-22 (475)	2014-04-29 (482)	4	Yes	03	02,03,04, 88	Yes
胃食道逆流性疾患 （REFLUX OESOPHAGITIS-MECHANICAL）	2013-04-06 (110)	2014-01-19 (398)	2	No	01	02,03,06, 88	Yes
肥満 （EXACERBATION OF OBESITY）	2014-07-16 (576)	2014-09-20 (642)	3	No	02	03,06	Yes
虚血性脳卒中 （ISCHEMIC STROKE）	2014-03-12 (457)	2014-03-16 (461)	3	No	03	02,03	Yes
虫垂炎 （PURULENT APPENDICITIS）	2013-12-08 (327)	2013-12-10 (329)	3	No	01	02,03	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
関節包断裂 （RAPTURE OF MEDIAL RETINACULUM OF RIGHT TIGHT KNEECAP）	2013-09-09 (39)	2013-09-10 (40)	3	No	01	02,03,06	Yes
靭帯損傷 （PARTIAL INJURY OF ANTERIOR CROSS LIGAMENT OF RIGHT KNEE）	2013-09-09 (39)	2013-09-10 (40)	3	No	01	02,03,06	Yes
半月板損傷 （INJURY OF ANTERIOR HORN OF THE KATERAL MENISCUS）	2013-09-09 (39)	2013-09-10 (40)	3	No	01	02,03,06	Yes
軟骨軟化症 （1ST GRADE CHONDROMALACIA OF LATERAL KNUCKLE OF RIGHT TIBIA）	2013-09-09 (39)	2013-09-10 (40)	3	No	01	02,03,06	Yes
軟骨疾患 （LOSS OF CARTLIAGE OF LATERAL KNUCKLE OF RIGHT THIGH）	2013-09-09 (39)	2013-09-10 (40)	3	No	01	02,03,06	Yes
リバウンド乾癬 （PSORIASIS REBOUND）	2013-12-11 (297)	2014-01-27 (344)	4	No	01	02,03	Yes
リバウンド乾癬 （PSORIASIS REBOUND）	2014-01-10 (327)	2014-01-27 (344)	4	No	01	03	Yes
乾癬 （PSORIASIS EXACERBATION）	2014-02-20 (368)	2014-03-10 (386)	3	No	01	02,03	Yes
鼻茸 （NASAL POLYP）	2013-08-22 (192)	2013-11-15 (277)	2	No	01	02,03,88	Yes
睡眠時無呼吸症候群 （SLEEP APNOEA SYNDROME）	2014-03-28 (291)	2014-03-29 (292)	2	No	01	03,88	Yes
子宮内膜増殖症 （COMPLEX ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITH FOCAL CYTOLOGIC ATYPIA）	2013-11-04 (280)	2013-12-04 (310)	3	No	02	02,03,06	Yes
狭心症 （ANGINA OF EFFORT）	2013-10-14 (32)	Ongoing	2	No	03	03,04,88	Yes
動脈硬化症 （ATHEROSCLEROSIS）	2013-11-07 (56)	2013-11-28 (77)	4	No	01	03	Yes
冠動脈疾患 （CORONARY ARTERY DISEASE）	2013-10-25 (239)	2013-11-04 (249)	3	No	03	02,03,88	Yes
発熱 （FEVER）	2013-07-31 (202)	2013-08-17 (219)	2	Yes	03	02,03	Yes
クローン病 （REGIONAL ENTERITIS）	2013-08-07 (209)	Ongoing	3	Yes	03	02,03	Yes
肝炎 （CYTOLYTIC HEPATITIS）	2013-08-07 (209)	2013-08-24 (226)	2	Yes	03	03,04	Yes
損傷 （MOTOR BIKE ACCIDENT (MULTIPLE TRAUMA)）	2014-05-22 (471)	2014-07-22 (532)	4	No	02	02,03	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS）	2013-08-21 (216)	2013-10-04 (260)	3	No	02	03,12,88	Yes
膣脱 （DESCENDING OF THE ANTERIOR VAGINAL WALL）	2013-10-09 (98)	2013-10-16 (105)	2	No	01	03	Yes
線維筋痛 （FIBROMYALGIA）	2013-03-22 (51)	2013-04-09 (69)	3	No	02	02,03,88	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-09-12 (408)	2014-09-12 (408)	3	No	01	02,03,06	Yes
高血圧 （HYPERTENSION）	2013-09-02 (20)	2013-10-23 (71)	2	No	01	02,03	Yes
虫垂炎 （APPENDICITIS）	2013-09-28 (37)	2013-09-29 (38)	3	No	01	03,06	Yes
胆石症 （CHOLELITHIASIS）	2013-09-29 (38)	2013-09-29 (38)	3	No	01	03,06	Yes
脳振盪 （CONCUSSION WITH NO LOSS OF CONSCIOUSNESS）	2014-06-19 (276)	2014-06-20 (277)	2	No	01	03	Yes
交通事故 （CAR ACCIDENT）	2014-06-19 (276)	2014-06-20 (277)	2	No	01	03	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
変形性関節症 （WORSENING OF OSTEOARTHRITIS LEFT HIP）	2013-07-10 (281)	2013-09-05 (338)	3	No	02	02,03,06	Yes
心停止 （CARDIAC ARREST）	2014-04-20 (279)	2014-05-04 (293)	4	No	02	03	Yes
急性心筋梗塞 （ACUTE ANTERIOR ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-01-01 (336)	2014-01-03 (338)	4	No	01	03,06	Yes
アナフィラキシー反応 （ACUTE ANAPHYLAXIS）	2013-10-27 (223)	2013-10-27 (223)	3	No	01	02,88	Yes
乾癬 （WORSENING OF PSORIASIS）	2014-06-25 (533)	2014-07-03 (541)	3	Yes	01	02,03	Yes
慢性閉塞性肺疾患 （ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE）	2014-04-06 (483)	2014-04-15 (492)	3	No	01	03,12	Yes
足骨折 （METATARSE BROKEN）	2013-12-15 (187)	2014-01-20 (223)	3	No	01	02,88	Yes
稽留流産 （PATIENT'S PARTNER MISSED ABORTION）	2014-02-21 (256)	2014-02-23 (258)	5	No	01	88	Yes
末梢動脈血栓症 （THROMBOSIS OF LEFT FEMORAL ARTERY）	2014-04-25 (256)	2014-05-05 (266)	3	No	01	02,03	Yes
末梢動脈血栓症 （THROMBOSIS OF LEFT POPLITEAL ARTERY）	2014-04-25 (256)	2014-05-05 (266)	3	No	01	02,03	Yes
心房細動 （ATRIAL FIBRILLATION）	2013-04-10 (168)	2013-06-04 (223)	2	No	02	03	Yes
小腸閉塞 （SMALL BOWEL OBSTRUCTION）	2012-11-06 (6)	2012-11-10 (10)	2	No	01	03	Yes
急性膵炎 （ACUTE PANCREATITIS）	2013-04-20 (2)	2013-04-26 (8)	3	No	01	02,03	Yes
膵腫瘤 （PANCREATIC MASS (QUERY CARCINOMA)）	2013-04-21 (3)	Ongoing	3	No	02	03	Yes
膵癌 （PANCREATIC CARCINOMA）	2013-05-27 (39)	Ongoing	4	No	03	04,88	Yes
蕁麻疹 （GENERALIZED URTICARIA）	2013-10-23 (80)	2013-10-25 (82)	3	No	03	02,03,04	Yes
不安定狭心症 （UNSTABLE ANGINA）	2013-01-24 (77)	2013-02-08 (92)	2	Yes	01	03,04	Yes
呼吸困難 （SHORTNESS OF BREATHE）	2013-10-10 (148)	2013-10-23 (161)	3	No	01	03	Yes
血管浮腫 （ANGIOEDEMA RELATED TO ACE INHIBITOR）	2014-04-05 (325)	2014-04-09 (329)	3	No	01	02,03,12, 13	Yes
心房粗動 （ATRIAL FLUTTER）	2014-07-07 (306)	2014-07-08 (307)	3	No	01	02,03	Yes
腹痛 （ABDOMINAL PAIN）	2014-07-12 (626)	2014-07-14 (628)	3	No	01	03	Yes
術後イレウス （POST OPERATIVE ILEUS）	2014-09-08 (480)	2014-09-12 (484)	3	No	01	02,03	Yes
処置後肺塞栓症 （POST PROCEDURAL PULMONARY EMBOLISM）	2014-09-12 (484)	2014-09-15 (487)	3	No	01	02,03	Yes
腹腔内出血 （INTRA-ABDOMINAL HAEMORRHAGE）	2014-09-19 (491)	2014-09-25 (497)	2	No	01	02,03,06	Yes
術後イレウス （POST OEPERATIVE PARALYTIC ILEUS）	2014-09-19 (491)	2014-09-25 (497)	3	No	01	02,03,06	Yes
急性腎不全 （ACUTE KIDNEY FAILURE）	2014-03-17 (302)	2014-03-23 (308)	2	No	01	02,03,11, 12	Yes
十二指腸潰瘍 （ACUTE DUODENAL ULCER）	2014-01-11 (444)	2014-01-13 (446)	3	No	03	02,03,88	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
蜂巣炎 （CELLULITIS LEFT LOWER LEG）	2013-06-01 (54)	2013-06-04 (57)	3	Yes	01	03,12	Yes
顔面骨骨折 （NOSE FRACTURE）	2013-03-19 (147)	2013-04-08 (167)	1	No	01	03,88	Yes
不安定狭心症 （INSTABILE ANGINA）	2014-02-11 (335)	2014-02-18 (342)	1	No	01	02	Yes
自殺企図 （SUICIDE ATTEMPT）	2014-04-17 (541)	2014-04-24 (548)	3	No	03	02,03,04	Yes
股関節部骨折 （RIGHT HIP FRACTURE）	2013-11-01 (193)	2014-07-16 (450)	3	No	02	03,06	Yes
腎結石症 （AGGRAVATION OF NEPHROLITHIASIS）	2013-09-16 (279)	2013-09-24 (287)	2	No	01	02,03,06	Yes
虫垂膿瘍 （APPENDICULAR PLASTRON:ABSCESS）	2014-08-28 (660)	2014-09-05 (668)	3	Yes	01	02,03	Yes
アルコール乱用 （ALCOHOL ABUSE）	2013-10-04 (23)	2013-10-08 (27)	3	No	02	03	Yes
外傷性肺損傷 （PUNCTURED LUNG）	2014-09-19 (591)	2014-09-19 (591)	5	No	01	01	Yes
子宮内膜癌 （ENDOMETRIAL CANCER）	2014-08-11 (665)		3	No	03	06	Yes
非心臓性胸痛 （NONCARDIAC CHEST PAIN）	2013-03-27 (84)	2013-03-28 (85)	2	No	01	03	Yes
失神 （SYNCOPE）	2013-05-13 (131)	2013-05-15 (133)	3	Yes	01	03	Yes
尿路感染 （URINARY TRACT INFECTION）	2013-10-30 (87)	2013-11-02 (90)	3	No	02	02,03	Yes
蜂巣炎 （BILATERAL CELLULITIS OF LEG）	2013-09-18 (332)	2013-09-23 (337)	3	Yes	01	03	Yes
房室ブロック （HEART BLOCK）	2014-03-10 (174)	2014-03-14 (178)	3	No	01	03	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS - TRUNK (LOW MID ABDOMEN)）	2013-08-28 (135)	2013-09-03 (141)	3	No	01	02,03,11	Yes
静脈炎 （PHLEBITIS）	2013-08-07 (210)	2013-08-14 (217)	4	No	02	03	Yes
頻脈 （TACHYCARDIA）	2013-04-01 (141)	2013-04-02 (142)	2	No	01	03	Yes
心筋梗塞 （ACUTE INFERIOR WALL MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-01-05 (367)	2014-01-07 (369)	3	No	03	03,06	Yes
膵腺癌 （UNRESECTABLE PANCREATIC ADENOCARCINOMA）	2013-02-12 (154)	Ongoing	3	No	03	02,03,04, 06	Yes
片頭痛 （MIGRAINE HEADACHE）	2013-12-02 (113)	2013-12-04 (115)	3	No	01	03,88	Yes
不安定狭心症 （UNSTABLE ANGINA）	2013-07-03 (101)	2013-07-06 (104)	3	No	02	03	Yes
不安定狭心症 （UNSTABLE ANGINA）	2013-09-09 (169)	2013-09-10 (170)	3	No	02	03	Yes
坐骨神経痛 （SCIATICA）	2014-04-26 (398)	2014-06-07 (440)	2	No	01	02,03	Yes
非心臓性胸痛 （CHEST PAIN (NON-CARDIAC)）	2014-04-27 (399)	2014-04-27 (399)	2	No	01	02,03,88	Yes
嵌頓ヘルニア （INCARCERATED INCISIONAL HERNIA）	2014-06-07 (440)	2014-06-18 (451)	4	No	01	03	Yes
乾癬性関節症 （PSORIATIC ARTHRITIS FLARE）	2013-11-20 (94)	2014-03-25 (219)	2	No	01	03	Yes
肛門膿瘍 （PERIANAL ABSCESS）	2014-01-22 (190)	2014-01-27 (195)	3	Yes	01	02,03,06	Yes
敗血症 （SEPSIS）	2014-05-08 (287)	2014-05-23 (302)	3	No	02	03	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
不安定狭心症 （UNSTABLE ANGINA）	2013-04-08 (92)	2013-04-12 (96)	3	Yes	03	03	Yes
前立腺癌 （PROSTATE ADENOCARCINOMA）	2013-12-23 (201)	Ongoing	3	No	03	04	Yes
創傷感染 （WOUND INFECTION）	2014-07-25 (410)	2014-08-15 (431)	3	Yes	02	02,03,12, 13	Yes
大腿骨骨折 （LEFT FEMUR FRACTURE）	2014-07-26 (376)	2014-07-27 (377)	3	No	02	03	Yes
腹痛 （ABDOMINAL PAIN）	2013-11-30 (160)	2013-12-04 (164)	2	No	01	02,03	Yes
痔核 （VARICES HEMORRHOIDALES）	2013-11-30 (160)	2013-12-04 (164)	1	No	01	03	Yes
嘔吐 （VOMITING）	2013-11-30 (160)	2013-12-04 (164)	2	No	01	02,03	Yes
脳血管発作 （LEFT PARIETAL LOBE STROKE）	2013-12-02 (243)	2013-12-02 (243)	3	No	03	02,03,04, 06	Yes
頚動脈狭窄 （LEFT CAROTID STENOSIS）	2013-12-04 (245)	2013-12-06 (247)	3	No	03	02,03,06	Yes
血小板減少症 （THROMBOCYTOPENIA）	2014-07-22 (336)	2014-07-24 (338)	2	Yes	03	02,03	Yes
深部静脈血栓症 （DEEP VEIN THROMBOSIS LEG）	2014-07-22 (336)	2014-07-24 (338)	2	Yes	03	02,03,04	Yes
うつ病 （DEPRESSION WITH INVOLUNTARY PSYCHIATRIC HOLD）	2013-05-22 (198)	2013-05-25 (201)	4	No	01	03	Yes
アルコール性肝炎 （ACCUTE ALCOHOLIC HEPATITIS）	2013-07-16 (253)	2013-07-18 (255)	3	No	03	02,03,88	Yes
自殺企図 （SUICIDE ATTEMPT）	2013-08-25 (27)	2013-08-25 (27)	4	No	01	01	Yes
一酸化炭素中毒 （CARBON MONIXIDE POISONING）	2013-09-08 (41)	2013-09-11 (44)	4	No	01	03,88	Yes
自殺企図 （SUICIDE ATTEMPT (VIA CARBON MINOXIDE POISONING)）	2013-09-08 (41)	2013-09-10 (43)	4	No	01	03	Yes
自殺企図 （SUICIDE ATTEMPT）	2013-11-22 (116)	2013-11-27 (121)	4	No	01	03	Yes
上部消化管出血 （UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE）	2013-06-03 (88)	2013-06-03 (88)	4	No	03	03,04	Yes
脳梗塞 （CEREBRAL INFARCT）	2013-06-03 (88)	2013-06-03 (88)	5	No	03	03	Yes
虫垂炎 （APPENDICITIS）	2013-03-13 (65)	2013-03-18 (70)	3	No	03	02,03,04, 06	Yes
くも膜下出血 （TRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE）	2013-03-21 (74)	Ongoing	4	No	03	02,03,04, 06	Yes
前立腺癌 （PROSTATE ADENOCARCINOMA）	2013-01-05 (10)	Ongoing	3	No	03	02,03,04, 88	Yes
腰椎骨折 （LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE）	2014-08-13 (343)	2014-08-18 (348)	3	No	01	03,06	Yes
肺障害 （PNEUMOPATHY）	2013-03-14 (123)	2013-04-02 (142)	3	Yes	02	02,03,12	Yes
乾癬性紅皮症 （ERYTHRODERMIC PSORIASIS）	2013-05-13 (183)	Ongoing	3	No	03	02,03	Yes
非心臓性胸痛 （NON-CARDIAC CHEST PAIN）	2014-05-13 (442)	2014-05-23 (452)	3	No	02	03	Yes
軟骨疾患 （CHONDROPHATY GENUS L. DX）.	2014-01-12 (201)	2014-01-15 (204)	3	No	01	02,03,06	Yes
軟骨膜炎 （PERICHONDRITIS AURICULAE L.. DX）	2013-12-21 (195)	2014-01-01 (206)	3	No	01	03	Yes
軟骨膜炎 （PERICHONDRITIS AURICULAE L. DX. ACUTA）	2014-08-31 (448)	2014-09-08 (456)	3	No	02	02,03,12	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
膀胱移行上皮癌 （UROTHELIAL CARCINOMA BLADDER STAGE I）	2014-04-25 (386)	Ongoing	3	No	03	04,06,88	Yes
関節損傷 （LEFT SHOULDER TRAUMA）	2013-04-11 (95)	2014-01-06 (365)	2	No	01	02	Yes
日光角化症 （ACTINIC KERATOSIS）	2013-12-09 (337)	2014-02-04 (394)	1	Yes	02	88	Yes
ダニ媒介ウイルス脳炎 （TICK BORN ENCEPHALITIS）	2013-06-17 (140)	2013-07-17 (170)	3	No	02	02,03	Yes
背部痛 （HOSPITALIZATION DUE TO LUMBAR BACK PAIN）	2014-07-02 (378)	2014-07-08 (384)	2	No	01	03	Yes
回転性めまい （VERTIGO）	2013-06-07 (2)	2013-08-01 (57)	3	No	02	02,03	Yes
ヘルニア （RIGHT-SIDED RECURRENT HERNIA）	2014-01-23 (232)	2014-01-27 (236)	3	No	01	02,03,06	Yes
気胸 （COLLAPSED LUNG）	2013-08-19 (41)	2013-08-21 (43)	3	No	02	03	Yes
十二指腸潰瘍 （DUODENAL ULCER）	2014-07-22 (393)	2014-07-25 (396)	3	No	02	03,99	Yes
動脈硬化症 （ARTERIOSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE）	2014-02-07 (184)		4	No	02	03,06	Yes
冠動脈疾患 （CORONARY ARTERY DISEASE）	2014-07-10 (337)		4	No	02	03	Yes
肉離れ （STRAINED CHEST MUSCLE）	2014-01-03 (152)	2014-01-06 (155)	2	No	01	03	Yes
急性冠動脈症候群 （ACUTE CORONARY SYNDROME）	2013-07-01 (49)	2013-08-06 (85)	2	No	03	02,03,06	Yes
心筋梗塞 （HEART ATTACK）	2013-09-04 (183)	2013-09-09 (188)	3	No	02	03	Yes
非心臓性胸痛 （CHEST PAIN (NON-CARDIAC)）	2013-09-11 (190)	2013-09-18 (197)	3	No	03	03	Yes
死亡 （DEATH (NFI)）	2013-05-29 (140)	2013-05-29 (140)	5	No	03	01	Yes
膵癌 （END STAGE IV PANCREATIC CANCER）	2013-05-19 (186)	2013-06-25 (223)	5	Yes	03	03,88	Yes
刺創 （LEFT SIDED ABDOMEN STAB WOUND）	2013-10-01 (148)	2013-10-02 (149)	3	No	01	02,03,06	Yes
うつ病 （WORSENING OF DEPRESSIO）	2013-11-07 (254)	2013-12-05 (282)	4	No	01	02,03	Yes
上部消化管出血 （UPPER GI BLEED）	2014-01-25 (261)	2014-02-07 (274)	2	No	02	02,03,05, 06	Yes
肺塞栓症 （BILATERAL PULMONARY EMBOLISM）	2014-02-10 (277)		3	No	02	02,03,88	Yes
不安定狭心症 （UNSTABLE ANGINA）	2013-10-25 (337)	2013-11-25 (368)	3	No	02	03,06	Yes
心房細動 （PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION, NEW EPISODE）	2014-07-08 (582)	2014-07-10 (584)	2	No	01	03,88	Yes
糖尿病 （EXACERBATION OF DIABETES）	2014-01-20 (363)	2014-01-20 (363)	4	No	01	02	Yes
裂傷 （SCLERAL LACERATION LEFT EYE）	2014-07-31 (338)	2014-08-01 (339)	3	No	02	02,06	Yes
急性肝不全 （ACUTE LIVER FAILURE）	2013-08-06 (110)	2013-08-27 (131)	4	No	01	03	Yes
肝腎症候群 （HEPATORENAL SYNDROME）	2013-08-06 (110)	2013-08-27 (131)	4	No	01	03	Yes
過量投与 （OPIATE OVERDOSE）	2013-08-06 (110)	2013-08-27 (131)	4	No	01	02,03	Yes

表2.7.6.10.3.3-14 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
高リン酸塩血症 （HYPERPHOSPHATEMIA）	2013-08-06 (110)		4	No	01	02,03	Yes
横紋筋融解症 （RHABDOMYOLYSIS）	2013-08-06 (110)	2013-08-27 (131)	4	No	01	02,03	Yes
急性腎不全 （ACUTE RENAL FAILURE WITH LESION OF TUBULAR NECROSIS）	2013-08-06 (110)	2013-08-27 (131)	4	No	01	02,03,88	Yes
胸水 （PLEURAL EFFUSION）	2013-08-06 (110)		4	No	01	03	Yes
低血圧 （HYPOTENSION）	2013-08-06 (110)	2013-08-07 (111)	3	No	01	02,03	Yes
自殺企図 （ATTEMPTED SUICIDE）	2013-10-27 (157)	2013-10-27 (157)	4	No	01	02,03	Yes

MedDRA version 17.1
a: 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal
b: Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued
c: Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown
Treatment group is defined as planned treatment in the induction / maintenance / rescue / long-term extension / long-term extension rescue phases, as applicable
The grade 5 AE of "Missed Abortion" was reported in subject's partner and did not result in a fatal event in a study participant.

5）治験薬投与中止に至った有害事象

導入期及び Week 52 までに治験薬投与中止に至った有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.10.3.3-15及び表 2.7.6.10.3.3-16に示した。また、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.10.3.3-17に示した。本治験では、治験薬投与中止に至った有害事象が、導入期においてプラセボ群で 309 名中 1 名（0.3%）、ウステキヌマブ群で 300 名中 4 名（1.3%）、140 mg 群で 607 名中 7 名（1.2%）、210 mg 群で 612 名中 6 名（1.0%）に発現した。導入期において複数名に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Week 52 までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は KHK4827 群で 4.2/100 人年、ウステキヌマブ群で 4.1/100 人年であった。SOC 別で最も発現率の高かった事象は SOC の「皮膚および皮下組織障害」に属する有害事象であり、KHK4827 群で 0.7/100 人年であった。

Week 52 までに 2 名以上の被験者に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群で「湿疹」2 名及び「乾癬」3 名であった。また、投与群別では constant 140 mg Q2W 群、constant 210 mg Q2W 群、Mixed Dosing 群、140 mg Q2W/210 mg Q2W 群で発現した治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 2.0/100 人年から 6.5/100 人年の範囲内であった。

データカットオフまでの KHK4827 群における治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 3.6/100 人年であった。

表2.7.6.10.3.3-15 治験薬投与中止に至った有害事象（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 309) n (%)	Ustekinumab (N = 300) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 607) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 612) n (%)	KHK4827 All (N = 1219) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 607) n (%)
全体	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (1.2)	6 (1.0)	13 (1.1)	7 (1.2)
臨床検査	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	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）	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表2.7.6.10.3.3-16 治験薬投与中止に至った有害事象（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
全体	10 (4.1)	7 (22.4)	19 (4.0)	8 (2.0)	5 (6.5)	18 (4.7)	57 (4.2)	8 (4.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	2 (6.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (1.1)	10 (0.7)	3 (1.8)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.3)	2 (0.5)	6 (0.4)	2 (1.2)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆管腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (6.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原異常	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表2.7.6.10.3.3-16 治験薬投与中止に至った有害事象（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 246.1) (N = 300) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 31.3) (N = 51) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 478.5) (N = 503) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 400.7) (N = 423) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 76.6) (N = 104) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 379.7) (N = 486) n (r)	All (Subj-yr = 1366.8) (N = 1567) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 170.9) (N = 220) n (r)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	1 (0.6)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.2)	0 (0.0)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障手術	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
_MISSING SYSTEM ORGAN CLASS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
High Patient Health Questionnaire-8 (Phq-8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.1

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

表2.7.6.10.3.3-17 治験薬投与中止に至った有害事象一覧

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
乾癬 （PSORIASIS AGGRAVATED）	2014-04-10 (365)	Ongoing	3	No	03	02,04	No
うっ血性心不全 （CONGESTIVE HEART FAILURE）	2014-04-14 (447)		4	No	03	02,03	Yes
結腸癌 （COLON CANCER）	2014-04-30 (457)	2014-05-12 (469)	3	No	03	03,04,06	Yes
うつ病 （DEPRESSION WORSENED）	2014-03 (-)	Ongoing	1	Yes	03	02,04	No
湿疹 （ECZEMA AGGRAVATED）	2014-02-18 (337)	Ongoing	3	Yes	03	02,04	No
胆管腺癌 （MAGLIANT CANCER OF EXTRAHEPATIC BILIARY - ADENOCARCINOMA G2 DUCTALE）	2014-03-28 (253)	Ongoing	4	Yes	03	03,04,06, 88	Yes
血管浮腫 （ANGIOEDEMA, POSSIBLY SECONDARY TO INVESTIGATIONAL PRODUCT）	2013-07-21 (131)	Ongoing	2	Yes	03	04	No
自殺既遂 （SUICIDE (ACCOMPLISHED)）	2013-05-28 (224)	2013-05-28 (224)	5	No	03	01	Yes
一次性進行型多発性硬化症 （PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS）	2014-06-30 (306)	Ongoing	2	No	03	04	Yes
肝機能検査異常 （ELEVATED LFT）	2013-02-21 (29)	Ongoing	3	No	03	88	No
鼻炎 （RHINITIS (INFECTIVE)）	2013-10-29 (177)	2013-11-15 (194)	2	No	03	02	No
咳嗽 （COUGH NONPRODUCTIVE）	2013-10-29 (177)	2013-11-20 (199)	1	No	03	02	No
うつ病 （WORSENED DEPRESSION）	2014-06-16 (505)	Ongoing	3	No	03	04	No
肝機能検査異常 （ABNORMAL LIVER FUNCTION TESTS）	2014-03-06 (231)	Ongoing	3	Yes	03	04,88	No
肝腫大 （LIVER ENLARGEMENT）	2014-04-09 (265)	Ongoing	2	Yes	03	04,88	No
前立腺癌 （PROSTATE CANCER）	2013-09-23 (126)	Ongoing	2	No	03	04,88	No
食道炎 （ESOPHAGITIS）	2013-12-01 (108)	2014-07-28 (347)	2	No	03	02,04,88	No
うつ病 （DEPRESSION）	2014-02-01 (450)	Ongoing	3	Yes	03	02	No
自殺念慮 （SUICIDAL IDEATION）	2014-08-15 (645)	2014-08-21 (651)	4	Yes	03	02,03	Yes
自殺企図 （SUICIDE ATTEMPT (LACERATION)）	2014-08-16 (646)	2014-08-21 (651)	4	Yes	03	02,03,06	Yes
上気道感染 （UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION）	2013-11-04 (203)	2013-11-13 (212)	2	Yes	03	02	No
鼻部不快感 （INTRA NASAL IRRITATION）	2014-01-04 (181)	Ongoing	1	No	03	04	No
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-03-20 (413)	2014-03-24 (417)	4	No	03	03,04,88	Yes
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 （ELEVATED ALT）	2014-03-14 (492)	2014-03-20 (498)	1	Yes	03	88	No
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 （ELEVATED AST）	2014-03-14 (492)	2014-03-20 (498)	1	Yes	03	88	No
自殺念慮 （ACTIVE SUICIDAL IDEATION）	2014-03-03 (323)	2014-03-20 (340)	2	Yes	03	02,03,04	Yes
ジストニア （DYSTONIA）	2014-05-09 (390)	Ongoing	3	No	03	02	No
カタトニー （CATATONIA）	2014-05-09 (390)	Ongoing	3	No	03	02	No
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-04-07 (159)	2013-04-12 (164)	3	No	03	02,03,06	Yes

表2.7.6.10.3.3-17 治験薬投与中止に至った有害事象一覧（続き）

PT（医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
乾癬性関節症（PSORIATIC ARTHRITIS EXACERBATION）	2013-09-01 (235)	Ongoing	2	No	03	04	No
アルコール症（ALCOHOLISM）	2014-04-22 (475)	Ongoing	4	No	03	02,03	Yes
うつ病（DEPRESSION）	2014-04-22 (475)	Ongoing	4	Yes	03	02,03,04	Yes
自殺念慮（SUICIDE PLAN）	2014-04-22 (475)	2014-04-29 (482)	4	Yes	03	02,03,04, 88	Yes
肺炎（PNEUMONIA）	2013-07-31 (104)	2013-08-12 (116)	2	Yes	03	02	No
虚血性脳卒中（ISCHEMIC STROKE）	2014-03-12 (457)	2014-03-16 (461)	3	No	03	02,03	Yes
肝毒性（TOXIC LIVER DAMAGE）	2013-09-30 (225)	2013-11-25 (281)	1	No	03	02	No
狭心症（ANGINA OF EFFORT）	2013-10-14 (32)	Ongoing	2	No	03	03,04,88	Yes
皮膚病変（SKIN LESIONS IN HEAD (SURFACE >50%)）	2013-11-20 (182)	Ongoing	2	No	03	88	No
冠動脈疾患（CORONARY ARTERY DISEASE）	2013-10-25 (239)	2013-11-04 (249)	3	No	03	02,03,88	Yes
慢性閉塞性肺疾患（COPD EXACERBATION）	2013-08-08 (169)	Ongoing	3	No	03	04	No
湿疹（ECZEMA LESIONS ON FOOT AND HANDS）	2013-01-02 (30)	Ongoing	3	Yes	03	02,04	No
発熱（FEVER）	2013-07-31 (202)	2013-08-17 (219)	2	Yes	03	02,03	Yes
クローン病（REGIONAL ENTERITIS）	2013-08-07 (209)	Ongoing	3	Yes	03	02,03	Yes
肝炎（CYTOLYTIC HEPATITIS）	2013-08-07 (209)	2013-08-24 (226)	2	Yes	03	03,04	Yes
Uncoded（HIGH PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-8 (PHQ-8)）	2014-05-29 (337)	Ongoing	3	No	03	04,88	No
うつ病（DEPRESSION (WORSENING)）	2014-06 (-)	Ongoing	1	No	03	04	No
好中球数減少（NEUTROPHIL COUNT DECREASED）	2013-02-27 (8)	Ongoing	3	Yes	03	04	No
鼡径ヘルニア（FISTULA AT THE INGUINAL HERNIA SITE）.	2013-08-16 (108)	Ongoing	2	No	03	04	No
膵癌（PANCREATIC CARCINOMA）	2013-05-27 (39)	Ongoing	4	No	03	04,88	Yes
蕁麻疹（GENERALIZED URTICARIA）	2013-10-23 (80)	2013-10-25 (82)	3	No	03	02,03,04	Yes
好中球減少症（NEUTROPENIA）	2012-11-19 (15)	2012-11-23 (19)	3	Yes	03	04,88	No
好酸球性胃腸炎（WORSENING OF EOSINOPHILIC GASTROENTERITIS）	2013-05-21 (15)	Ongoing	3	Yes	03	02,04	No
十二指腸潰瘍（ACUTE DUODENAL ULCER）	2014-01-11 (444)	2014-01-13 (446)	3	No	03	02,03,88	Yes
乾癬性関節症（EXACERBATION OF PSORIATIC ARTHRITIS）	2014-07-19 (544)		2	No	03	02	No
自殺企図（SUICIDE ATTEMPT）	2014-04-17 (541)	2014-04-24 (548)	3	No	03	02,03,04	Yes
子宮内膜癌（ENDOMETRIAL CANCER）	2014-08-11 (665)		3	No	03	06	Yes
乾癬性関節症（WORSENING OF PSORIATIC ARTHRITIS）	2013-11-10 (285)	Ongoing	3	No	03	04	No
徐脈（BRADYCARDIA）	2014-03-07 (171)	Ongoing	1	No	03	04	No
うつ病（DEPRESSION PHQ-8 SCORE 23）	2014-07-23 (365)	2014-08-01 (374)	2	No	03	04,88	No

表2.7.6.10.3.3-17 治験薬投与中止に至った有害事象一覧（続き）

PT（医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
爪乾癬（NAIL PSORIASIS）	2013-10-02 (143)	Ongoing	2	Yes	03	01	No
関節痛（OSTEOARTICULAR PAIN）	2013-10-14 (155)	Ongoing	2	Yes	03	04	No
アレルギー性皮膚炎（ALLERGIC DERMATITIS）	2013-08-15 (122)	2013-08-23 (130)	2	Yes	03	02,04	No
心筋梗塞（ACUTE INFERIOR WALL MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-01-05 (367)	2014-01-07 (369)	3	No	03	03,06	Yes
膵腺癌（UNRESECTABLE PANCREATIC ADENOCARCINOMA）	2013-02-12 (154)	Ongoing	3	No	03	02,03,04,06	Yes
乾癬性関節症（PSORIATIC ARTHRITIS）	2013-12-30 (141)	Ongoing	3	Yes	03	01	No
副鼻腔炎（SINUS INFECTION）	2014-02-11 (184)	2014-02-18 (191)	2	No	03	02	No
乾癬（PSORIASIS FLARE-UP）	2013-11-20 (241)	2013-11-25 (246)	2	Yes	03	02	No
不安定狭心症（UNSTABLE ANGINA）	2013-04-08 (92)	2013-04-12 (96)	3	Yes	03	03	Yes
乳癌（RIGHT BREAST CANCER）	2013-10-11 (298)	Ongoing	3	No	03	04,88	No
前立腺癌（PROSTATE ADENOCARCINOMA）	2013-12-23 (201)	Ongoing	3	No	03	04	Yes
脳血管発作（LEFT PARIETAL LOBE STROKE）	2013-12-02 (243)	2013-12-02 (243)	3	No	03	02,03,04,06	Yes
頚動脈狭窄（LEFT CAROTID STENOSIS）	2013-12-04 (245)	2013-12-06 (247)	3	No	03	02,03,06	Yes
不眠症（INSOMNIA）	2013-05-07 (83)	Ongoing	1	Yes	03	02,04	No
易刺激性（IRRITABILITY）	2013-05-07 (83)	Ongoing	1	Yes	03	02,04	No
肝酵素上昇（HIGH LIVER ENZYM）	2013-02-15 (5)	Ongoing	2	No	03	04	No
血小板減少症（THROMBOCYTOPENIA）	2014-07-22 (336)	2014-07-24 (338)	2	Yes	03	02,03	Yes
深部静脈血栓症（DEEP VEIN THROMBOSIS LEG）	2014-07-22 (336)	2014-07-24 (338)	2	Yes	03	02,03,04	Yes
アルコール性肝炎（ACCUTE ALCOHOLIC HEPATITIS）	2013-07-16 (253)	2013-07-18 (255)	3	No	03	02,03,88	Yes
上部消化管出血（UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE）	2013-06-03 (88)	2013-06-03 (88)	4	No	03	03,04	Yes
脳梗塞（CEREBRAL INFARCT）	2013-06-03 (88)	2013-06-03 (88)	5	No	03	03	Yes
虫垂炎（APPENDICITIS）	2013-03-13 (65)	2013-03-18 (70)	3	No	03	02,03,04,06	Yes
くも膜下出血（TRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE）	2013-03-21 (74)	Ongoing	4	No	03	02,03,04,06	Yes
ブドウ球菌皮膚感染（MRSA INFECTION SCALP）	2013-04-12 (38)	2013-06-20 (107)	2	Yes	03	02,04,11,13	No
食道カンジダ症（CANDIDA ESOPHOGITIS）	2013-09-30 (14)	Ongoing	2	No	03	02,04	No
前立腺癌（PROSTATE ADENOCARCINOMA）	2013-01-05 (10)	Ongoing	3	No	03	02,03,04,88	Yes
無力症（ASTHENIA）	2013-05-12 (39)	Ongoing	3	Yes	03	04,88	No
疲労（FATIGUE）	2013-03 (-)		2	Yes	03	01	No
乾癬性紅皮症（ERYTHRODERMIC PSORIASIS）	2013-05-13 (183)	Ongoing	3	No	03	02,03	Yes
前立腺特異性抗原異常（WORSENING PSA）	2014-02-28 (185)	Ongoing	1	No	03	02	No

表2.7.6.10.3.3-17 治験薬投与中止に至った有害事象一覧（続き）

PT（医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
乾癬（PSORIASIS FLARE-UP）	2013-10-06 (355)	Ongoing	2	No	03	02	No
C−反応性蛋白増加（ELEVATED CRP/INFLAMMATION）	2013-10-10 (359)	Ongoing	1	No	03	01	No
高血糖（HYPERGLYCEMIA）	2013-10-10 (359)	Ongoing	2	No	03	99	No
低アルブミン血症（HYPOALBUMINEMIA）	2013-10-10 (359)	Ongoing	1	No	03	99	No
急性腎不全（ACUTE KIDNEY INJURY）	2013-10-10 (359)	2013-10-16 (365)	1	No	03	01	No
うつ病（ABNORMAL DEPRESSION SCORE ON PHQ-8）	2014-07-10 (521)	Ongoing	2	No	03	88	No
白内障手術（CATARACT SURGERY）	2013-11-08 (207)	2013-11-08 (207)	2	No	03	02	No
膀胱移行上皮癌（UROTHELIAL CARCINOMA BLADDER STAGE I）	2014-04-25 (386)	Ongoing	3	No	03	04,06,88	Yes
抑うつ症状（DEPRESSIVE SYMPTOMS）	2014-09-08 (547)	Ongoing	2	No	03	01	No
湿疹（DISSEMINATED ECZEMA）	2014-02-27 (338)	2014-03-06 (345)	3	Yes	03	02,04	No
急性冠動脈症候群（ACUTE CORONARY SYNDROME）	2013-07-01 (49)	2013-08-06 (85)	2	No	03	02,03,06	Yes
非心臓性胸痛（CHEST PAIN (NON-CARDIAC)）	2013-09-11 (190)	2013-09-18 (197)	3	No	03	03	Yes
死亡（DEATH (NFI)）	2013-05-29 (140)	2013-05-29 (140)	5	No	03	01	Yes
膵癌（END STAGE IV PANCREATIC CANCER）	2013-05-19 (186)	2013-06-25 (223)	5	Yes	03	03,88	Yes
過敏症（HYPERSENSITIVITY）	2013-10-07 (168)		2	Yes	03	02	No

MedDRA version 17.1

a: 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal

b: Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued

c: Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown

Treatment group is defined as planned treatment in the induction / maintenance / rescue / long-term extension / long-term extension rescue phases, as applicable

6）注目すべき有害事象

（1）導入期に発現した注目すべき有害事象

導入期において、注目すべき有害事象のうち、SOC 別で最も多くの被験者に認められた事象は SOC の「神経系疾患」に属する有害事象であった。事象別では「頭痛」がプラセボ群、ウステキヌマブ群、KHK4827 群でそれぞれ 2.9%、4.0%、5.4%と KHK4827 群で多く認められた。

（2）Week 52 までに発現した注目すべき有害事象

<u>自殺行動及び自殺念慮</u>

自殺関連の事象は Week 52 までに、KHK4827 群で 6 名（0.4/100 人年）に認められた。ウステキヌマブ群で「自殺企図」が 1 名に認められた。

データカットオフまでに KHK4827 群で 9 名（0.6/100 人年）に 13 件の自殺関連事象が発現した。また、プラセボ/210 mg Q2W 群の 1 名で治験薬最終投与から 14 日以上後に「自殺既遂」が発現した。自殺と自殺念慮に関するデータは治験実施計画書の改訂後（2014 年 3 月 26 日改訂）、

eC-SSRS を用いて収集された。自殺行動歴のない被験者において、Week 52 までに constant 210 mg Q2W 群で 40 名中 3 名、constant 140 mg Q2W 群で 19 名中 1 名に「自殺念慮」が発現した。なお、ウステキヌマブ群では発現しなかった（47 名中 0 名）。

精神障害

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までの SOC の「精神障害」に属する有害事象発現率はそれぞれ 8.0/100 人年及び 13.4/100 人年であった。事象別では KHK4827 群で「うつ病」が最も多く、1.7/100 人年であった。ウステキヌマブ群では「不眠症」が最も多く、3.7/100 人年であった。

うつ病

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までのうつ病関連の有害事象の発現率はそれぞれ 2.7/100 人年及び 6.5/100 人年であった。事象別では「うつ病」の KHK4827 群及びウステキヌマブ群の発現率は 1.7/100 人年及び 3.3/100 人年であった。

神経系障害

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までの SOC の「神経系障害」に属する有害事象発現率はそれぞれ 24.9/100 人年及び 25.6/100 人年であった。事象別では「頭痛」が最も発現率が高く、KHK4827 群及びウステキヌマブ群における発現率は、それぞれ 13.2/100 人年及び 11.8/100 人年であった。

口腔カンジダ症

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までの口腔カンジダ関連の有害事象の発現率はそれぞれ 9.7/100 人年及び 4.1/100 人年であった。事象別では「咽頭炎」が最も発現率が高く、KHK4827 群及びウステキヌマブ群でそれぞれ 3.0/100 人年及び 2.4/100 人年であった。

重篤な感染症

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までの SOC の「感染症および寄生虫症」に属する有害事象発現率はそれぞれ 1.0/100 人年及び 0.8/100 人年であった。事象別では「蜂巣炎」が最も発現率が高く、KHK4827 群で 0.3/100 人年であったが、ウステキヌマブ群では認められなかった。

好中球減少症

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までの好中球減少症関連の有害事象の発現率はそれぞれ 0.4/100 人年及び 2.4/100 人年であった。Grade 4 以上の重篤な有害事象は認められなかった。140 mg Q2W/210 mg Q2W 群の 1 名で治験薬投与中止に至った事象として Grade 3 の「好中球数減少」が認められた。

注射部位反応

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までの注射部位反応関連の有害事象の発現率はそれぞれ 4.5/100 人年及び 3.7/100 人年であった。事象別では「注射部位疼痛」が最も発現率が高かった。注射部位反応関連の重篤な有害事象は認められなかった。

過敏症

KHK4827 群及びウステキヌマブ群における Week 52 までの過敏症関連の有害事象の発現率は 6.9/100 人年及び 3.3/100 人年であった。事象別では「そう痒症」が最も発現率が高かった。治験薬投与後 1 日以内に発現した、過敏症関連の重篤な有害事象は認められなかった。

虚血性心疾患及び脳血管障害

脳血管障害関連の有害事象の発現率は KHK4827 群及びウステキヌマブ群でいずれも 0.4/100 人年であった。虚血性心疾患関連の有害事象の発現率は KHK4827 群及びウステキヌマブ群で、それぞれ 1.1/100 人年及び 2.0/100 人年であった。

クローン病

KHK4827 群におけるクローン病関連の事象の発現率は 0.2/100 人年であった。ウステキヌマブ群では認められなかった。

（3）MACE（Major Adverse Cardiac Events; 主要心血管イベント）

MACE は独立 CEC により判定された。導入期において、140 mg 群で 2 型心筋梗塞が 1 名に認められた。

Week 52 までに、導入期の心筋梗塞（1 名）を含めて 8 名に MACE が認められた。事象別では KHK4827 群で 1 型心筋梗塞が 3 名（0.2/100 人年）、突然死が 1 名（0.1/100 人年）、虚血性脳卒中が 1 名（0.1/100 人年）の計 5 名、ウステキヌマブ群で突然死が 1 名（0.4/100 人年）、1 型心筋梗塞が 1 名（0.4/100 人年）の計 2 名に MACE が認められた。

7）臨床検査値及びバイタルサイン

（1）血液学的検査

血液学的検査は CTCAE Grade により、ベースラインからの推移を評価した。導入期において大部分の被験者はベースラインで Grade 0 であり、12 週をとおしてベースラインの値を維持した。ベースラインからの変化が観察された被験者の多くは Grade 1 又は 2 であった。Week 52 までにおいても同様の結果が認められた。

（2）血液生化学検査

血液生化学検査は CTCAE Grade により、ベースラインからの推移を評価した。導入期において大部分の被験者はベースラインで Grade 0 であり、12 週をとおしてベースラインの値を維持した。ベースラインからの変化が観察された被験者の多くは Grade 1 又は 2 であった。Week 52 までにおいても同様の結果が認められた。

（3）注目すべき臨床検査項目

CRP

ベースライン時の CRP の平均値は KHK4827 群では 2.69~3.02 mg/L の範囲内で偏りは認められなかった。

constant 140 mg Q2W 群及び constant 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者の CRP 変化量の中央値は、試験開始後全般的に減少が認められ、Week 48 における CRP 変化率の中央値は、−26.17%から−18.68%の範囲内であった。

Week 52 までに 140 mg Q2W/210 mg Q2W 群の 1 名で非重篤の Grade 3 の「CRP 増加」が認められた。

肝機能検査

導入期のベースラインにおいて ALT/AST が基準値上限の 3 倍を超えていた被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 0.6%、0.3%、0.8%、0.6%であり、ウステキヌマブ群以外の投与群でわずかに高い傾向が認められた。

Week 12 から Week 52 において、ALT/AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、プラセボ/210 mg Q2W 群で 4.5%と、KHK4827 群及びウステキヌマブ群の 2.8%及び 2.5%と比較してわずかに高い傾向が認められた。総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超えた被験者の割合は KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ/210 mg 群で、それぞれ 2.2%、2.1%、2.8%と同様であった。

プラセボ群の 1 名（導入期）、140 mg Q2W/140 mg Q4W/210 mg Q2W 群（長期投与期）の 1 名で Hy's law（ALT/AST が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超かつ ALP が基準値上限の 2 倍以下）に該当する肝機能酵素の上昇が認められた。どちらの被験者も他のリスクファクターを持っていたため、Hy's law の基準に該当しないと判断された。当該被験者の他に Hy's law の基準に該当する肝機能酵素の上昇は認められなかった。

好中球数

ベースライン時の好中球数の平均値は、プラセボ群で 4.879×10^9/L、ウステキヌマブ群で 4.780×10^9/L、140 mg Q2W 群で 4.937×10^9/L、210 mg Q2W 群で 4.769×10^9/L であり、投与群間での偏りは認められなかった。

導入期では、すべての投与群でベースラインに近い値で好中球数の平均値を維持した。導入期において、140 mg Q2W 群の 2 名に Grade 4 の「好中球数減少」が、140 mg Q2W 群の 1 名及び 210 mg Q2W 群の 2 名の計 3 名に Grade 3 の「好中球数減少」が認められた。

Week 12 から Week 52 までに KHK4827 群で 4 名、ウステキヌマブ群で 1 名の計 5 名の被験者において、Grade 3 の好中球数減少が認められた。

（4）バイタルサイン、身体所見、その他の安全性評価項目

導入期及び維持期の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数において、臨床的意義のある変化は認められなかった。

（5）併用薬

導入期における局所コルチコステロイドの併用被験者の割合は、プラセボ群で 4.9%、ウステキヌマブ群で 6.3%、140 mg 群で 6.6%、210 mg Q2W 群で 4.9%であった。

（6）抗体検査

KHK4827 の投与後、データカットオフまでに 1787 名中 34 名（2.0%）の被験者で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。試験中に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、試験期間中の最終評価時点では陰性となった被験者が 18 名（1.0%）に認められた。なお、抗 KHK4827 中和抗体は検出されなかった。

（7）データカットオフまでの安全性評価

データカットオフ（2014 年 9 月 22 日）までに 1789 名の被験者が 1 回以上 KHK4827 の投与を受けた。このうち 1533 名（85.7%）の被験者がデータカットオフまで試験を継続した。

KHK4827 の曝露期間の平均値は KHK4827 群全体で 428.6 日であった。KHK4827 群全体における初回 KHK4827 投与からデータカットオフまでの有害事象発現率は 360.6/100 人年であった。

（8）ARI 製造治験薬への切替え有無による安全性の評価

Week 52 以降、米国及びカナダの施設で組み入れられた被験者は、ATO で製造された治験薬から ARI で製造された治験薬へと切り替えられた。

ARI 治験薬投与による安全性解析のため、Week 52 でウステキヌマブから 210 mg Q2W 群に切り替えられた被験者は解析から除外した。ATO 治験薬を継続した被験者及び ARI 治験薬へと切り替えられた被験者は、それぞれ 675 名及び 677 名であった。

データカットオフまでの有害事象発現率は、ATO 治験薬群、ARI 治験薬群（初回 ARI 投与前）、ARI 治験薬群で、それぞれ 369.3/100 人年、349.3/100 人年、325.9/100 人年であり、同様の結果であった。

ARI 治験薬に切り替えた被験者の重篤な有害事象の発現率は、初回 ARI 投与前及びデータカットオフまでで、それぞれ 4.4/100 人年及び 4.5/100 人年であり、同様の結果であった。治験薬切替えの有無に関わらず「鼻咽頭炎」、「上気道感染」、「関節痛」は多くの被験者に認められた。「頭痛」の発現率は ATO 治験薬群、ARI 治験薬群（初回 ARI 投与前）、ARI 治験薬群で、それぞれ 15.5/100 人年、6.9/100 人年、6.4/100 人年であり、切替えなしの群で多い傾向が認められた。

2.7.6.10.4 結論

1）有効性

本治験の Week 12 までにおいて、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較してすべての主要評価項目、副次評価項目、維持期評価項目で改善を示した。

主要評価項目（Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1）及び副次評価項目（Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0 及び PSI responder）において、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群はプラセボ群と比較して有意に高い反応割合を示した（p<0.001）。更に 210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高い反応割合を示した。210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群は、主要評価項目であるウステキヌマブ群との Week 12 における PASI 100 反応の比較において有意に高い割合を示した（p<0.001）。しかし、140 mg Q2W 群では、副次評価項目であるウステキヌマブ群との Week 12 における PASI 100 反応の比較において差は認められなかった（p=0.078）。Week 12 における 210 mg 群及び Weight-Based 群の、ウステキヌマブ群との PASI 75 反応の比較は、あらかじめ規定されていた検定順序に従うことになるため、Week 12 における PASI 100 反応のウステキヌマブ群と 140 mg 群の比較と同様、差は認められなかった（p=0.078）。なお、210 mg 群及び Weight-Based 群のウステキヌマブ群と比較した際の nominal p-value は、それぞれ p<0.001 及び p=0.026 であった。Week 12 における PSI responder について、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した。

維持期評価項目である Week 52 の sPGA 0/1 は、210 mg Q2W 群で他の投与群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。Week 12 における PASI 90 反応は各 KHK4827 群でプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群はウステキヌマブ群の比較においても有意に高い割合を示したが（p<0.001）、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の比較では差は認められなかった（p=0.42）。Week 12 における NAPSI スコアは各 KHK4827 群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p<0.001）。Week 12 において DLQI スコアが 5 以上改善した被験者の割合、DLQI スコア 0/1 の被験者の割合及び DLQI スコア 0 の被験者の割合は、各 KHK4827 群でプラセボ群と比較して有意に高い割合であった（p<0.001）。140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群を投与したとき、ベースライン時の体重が 100 kg 以下の被験者の Week 12 における主要評価項目は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者

と比較して高い反応を示した。いずれの体重カテゴリーにおいても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高い割合を示した。

2）安全性

導入期において、いずれの群でも 5%以上の被験者に発現した有害事象は「鼻咽頭炎」、「上気道感染」、「頭痛」、「関節痛」であった。KHK4827 群において最も多く認められた事象は「鼻咽頭炎」（7.4%）であった。「頭痛」及び「関節痛」の KHK4827 群における発現割合は 4.6%から 5.8%の範囲内であり、ウステキヌマブ群及びプラセボ群の 2.9%から 4.0%と比較して高かった。

Week 52 までの有害事象の発現率は KHK4827 群及びウステキヌマブ群で、それぞれ 409.2/100 人年及び 413.3/100 人年であった。導入期に認められた事象が Week 52 までにおいて同様に認められた。

導入期に発現した重篤な有害事象の多くは事象別では 2 名以上の発現はなかった。事象別で 2 名以上に発現した重篤な有害事象として「虫垂炎」及び「蜂巣炎」が 140 mg 群及び 210 mg 群で、それぞれ各 1 名の計 4 名に、「急性膵炎」がプラセボ群及び 140 mg 群で各 1 名の計 2 名に認められた。Week 52 までの重篤な有害事象の発現率は KHK4827 群及びウステキヌマブ群で、それぞれ 8.3/100 人年及び 13.0/100 人年であった。

データカットオフまでに 7 名の被験者において死亡に至った有害事象が報告されたが、このうち 1 名は被験者本人の死亡ではなく、被験者のパートナーにおける Grade 5 の「稽留流産」であった。治験薬投与中に発現した死亡に至った有害事象として、プラセボ/210 mg 群で「死亡」（CEC により突然死と判定）が 1 名、ウステキヌマブ群で「膵癌」及び「死亡」（CEC により突然死と判定）が各 1 名に認められた。治験薬の最終投与から 14 日以上後に発現した死亡に至った有害事象として「脳梗塞」、「自殺既遂」、「外傷性肺損傷」が各 1 名に認められた。

KHK4827 群において 1/100 人年超の被験者に認められた注目すべき有害事象は、神経系障害、過敏症、口腔カンジダ、うつ病、精神障害関連の事象であった。

Week 52 において、口腔咽頭カンジダ関連の有害事象の発現率は KHK4827 群及びウステキヌマブ群で、それぞれ 9.7/100 人年及び 4.1/100 人年であった。口腔咽頭カンジダ関連の重篤な有害事象は認められなかった。

データカットオフまでに 13 名において自殺関連の有害事象が認められ、KHK4827 群では 9 名、0.6/100 人年に認められた。治験薬の最終投与（プラセボ/210 mg 群）から 14 日以上後に「自殺既遂」が 1 名に認められた。また、ウステキヌマブ群で 1 名に「自殺企図」が認められた。

導入期から Week 52 までのバイタルサインにおいて、ベースラインからの臨床的意義のある変化は認められなかった。

Week 52 までに Grade 3 又は 4 の「好中球数減少」が KHK4827 群で 9 名、ウステキヌマブ群で 1 名に認められたが、多くは一過性の事象であり、重篤な感染症の発現も認められなった。

プラセボ群の 1 名（導入期）、140 mg Q2W/140 mg Q4W/210 mg Q2W 群（長期投与期）の 1 名で Hy's law（ALT/AST が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超かつ ALP が基準値上限の 2 倍以下）に該当する肝機能酵素の上昇が認められた。どちらの被験者も他のリスクファクターを持っていたため、Hy's law の基準に該当するとは判断されなかった。

Week 52 で ARI において製造された治験薬に切替えた被験者及び ATO において製造された治験薬を継続した被験者の有害事象の発現率は同様の結果であった。

3）薬物動態

Week 10 から Week 12 における 140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群の薬物動態パラメータの比較について、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比以上に増加した。

また、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群それぞれの投与量において、Week 20 から Week 22 と Week 10 から Week 12 を比較した際の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は同様の値であった。

4）抗 KHK4827 抗体

KHK4827 の曝露があった被験者において、データカットオフまでに 34 名（2.0%）の被験者で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。いずれの被験者においても抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。また、これらの被験者では抗 KHK4827 抗体によるものと考えられる有害事象は認められなかった。

2.7.6.11 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした無作為化プラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較試験（試験番号：20120104）（5.3.5.1-5）

2.7.6.11.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 の有効性及び安全性をプラセボ及びウステキヌマブと比較する第 III 相臨床試験（AMAGINE-3）
実施国（施設数）	オーストラリア、カナダ、ベルギー、フランス、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ラトビア、ポーランド、ロシア、米国（142）
治験期間	2012 年 9 月 11 日～2014 年 8 月 30 日（データカットオフ）
治験の目的	**主要目的** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 210 又は 140 mg を 2 週に 1 回 SC 投与し、以下の項目について KHK4827 の有効性を検討する。 1） プラセボ群との比較 Week 12 における以下の各項目を 140 mg 群及び 210 mg 群とプラセボ群で比較する。 • PASI 75 反応割合 • sPGA 0/1 の割合 2） ウステキヌマブ群との比較 Week 12 における以下の項目をウステキヌマブ群と比較する。 • 210 mg 群における PASI 100 反応割合 • 140 mg 群で体重 100 kg 以下の被験者及び 210 mg 群で体重 100 kg 超の被験者群（以下、Weight-Based 群）における PASI 100 反応割合 **副次目的** 1） プラセボ群との比較 Week 12 における以下の各項目を 140 mg 群及び 210 mg 群とプラセボ群で比較する。 • PASI 100 反応割合 • sPGA 0 の割合 • PSI responder（すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下と定義、以下同様）の割合 2） ウステキヌマブ群との比較 Week 12 における以下の項目をウステキヌマブ群と比較する。 • 140 mg 群における PASI 100 反応割合 • 210 mg 群における PASI 75 反応割合 • Weight-Based 群における PASI 75 反応割合 **維持期目的** Week 52 の sPGA 0/1 の割合から、維持期における KHK4827 用法用量群間の有効性を比較する。 **安全性目的** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を短期間（12 週間）及び長期間（5 年間）投与したときの安全性（抗 KHK4827 抗体評価を含む）を検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験では、二重盲検で実施する治験薬投与開始から Week 12 までの導入期及び Week 12~52 までの維持期、並びに非盲検で実施する Week 52 から最大 Week 264 までの長期投与期を設定した。

項目	内容
	導入期（Day 1~Week 12）では、文書による同意を取得し、適格性が確認された被験者を無作為にプラセボ群、ウステキヌマブ群（ベースライン時の体重が100 kg 以下の場合 45 mg、100 kg 超の場合 90 mg を投与）、140 mg 群、210 mg 群に 1：1：2：2 で割付けた。割付けにおける層別因子は、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用歴（有、無）、地域（米国中西部、米国北東部、米国南部、米国西部、米国以外）とした。割付け後、各被験者にプラセボ又は KHK4827 を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に、ウステキヌマブを Day 1 及び Week 4 にそれぞれ SC 投与した。なお、本治験はダブルダミー法で行ったため、KHK4827 群にはウステキヌマブプラセボ、ウステキヌマブ群には KHK4827 プラセボも投与し、プラセボ群には両プラセボを投与した。 維持期（Week 12~52）では導入期に KHK4827 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者を、Week 12 において再度無作為に KHK4827 140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群、210 mg Q2W 群に、2：2：1：2 の割合で割り付け、Week 52 まで投与を行った。ウステキヌマブ群に割り付けられた被験者には、Week 16、28、40 にウステキヌマブを SC 投与した。導入期にプラセボ群に割り付けられた被験者には、Week 12 以降は Week 52 まで KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。再割付けの際の層別因子は、Week 12 の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、導入期の投与群、sPGA スコア（sPGA 0、sPGA 1 以上）とした。 なお、Week 16 以降に効果が不十分な被験者（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）にレスキュー投与した。Week 16 では、救済条件を満たしたすべての被験者に KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与し、それ以降に救済条件を満たした被験者のうち、KHK4827 群の被験者には KHK4827 210 mg 2 週に 1 回 SC 投与し、ウステキヌマブ群の被験者にはウステキヌマブ SC 投与を継続した。 長期投与期（Week 52～最大 264）では、導入期にウステキヌマブ群に割り付けられた被験者には、Week 52 以降は最大 Week 264 まで KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。他の被験者では、維持期の投与方法により最大 Week 264 まで投与を継続した。Week 52 以降にレスキュー投与期移行条件を満たしたすべての被験者に KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：1800 名 **設定根拠** 本治験では、主要評価項目及び副次評価項目において、2 つの帰無仮説群（KHK4827 群とプラセボ群の比較、KHK4827 群とウステキヌマブ群の比較）を設定した。主な副次評価項目である、Week 12 における PASI 75 反応割合の KHK4827 群（210 mg Q2W 群、Weight-Based 群）とウステキヌマブ群の比較において、90%以上の検出力を得るために必要な被験者数は 1800 名であった。また、2 つの帰無仮説群に対する多重検定法は、試験あたりの第 1 種の過誤確率を 5%（両側）に制御しており、1800 名の被験者数は、それぞれの帰無仮説及び対立仮説の対においても 90%以上の検出力を確保している。2 つの帰無仮説群に対し、KHK4827 群とプラセボ群の比較は α=0.01（両側）、KHK4827 群とウステキヌマブ群の比較は α=0.04（両側）として並列型の比較を実施した。各帰無仮説群の中では、帰無仮説は事前に定めた順序で逐次検定を実施した。 **解析時** FAS： 1881 名（導入期に無作為割付けされたすべての被験者） • プラセボ群 315 名 • ウステキヌマブ群 313 名

項目	内容
	• KHK4827 群 1253 名（140 mg 629 名、210 mg 624 名） 有効性解析対象集団 • 維持期：1799 名 – 維持期（再無作為化被験者）：1200 名（Week 12 に再無作為割付けされた被験者のみからなる集団） – 維持期（再無作為割付け無）：599 名（導入期にプラセボ群又はウステキヌマブ群に割り付けられ、Week 12 に所定の評価を受けた被験者） – レスキュー投与期：827 名（導入期にプラセボに割り付けられた被験者を除き、Week 52 までにレスキュー投与の対象となったすべての被験者） – レスキュー投与期（再無作為化被験者）：687 名（Week 12 で再無作為割付けされた被験者のうち、Week 52 までにレスキュー投与の対象となったすべての被験者） • 長期投与期：1095 名（Week 52 以降に評価対象となった被験者） • レスキュー投与期（Week 52 以降）：29 名（Week 52 以降にレスキュー投与の対象となった被験者） 安全性解析対象集団： 1874 名（無作為割付けされたすべての被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者） • プラセボ群 313 名 • ウステキヌマブ群 313 名 • KHK4827 群 1248 名（140 mg 626 名、210 mg 622 名） 薬物動態解析対象集団：1706 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人から文書同意が得られている患者 2） 事前検査時に年齢が 18 歳以上、75 歳以下の患者 3） 6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（治験責任医師等が形態学的な変化又は重大な再燃がないと判断した患者） 4） 治験責任医師等が生物学的製剤の対象であると判断した患者 5） 事前検査時に及び治験薬投与開始時に、BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、sPGA スコアが 3 以上の患者 6） 事前検査時の血清妊娠検査が陰性であり、治験薬投与開始時の尿妊娠検査が陰性の女性患者（閉経後 2 年以上経過し、FSH が閉経後の範囲内である女性又は避妊手術を受けた女性は除く） 7） 結核の既往がない患者 8） 事前検査時にツベルクリン反応が陰性（ツベルクリン反応は、検査後 48~72 時間に 5 mm 未満の硬結）又はクォンティフェロン検査が陰性である患者。ただし、ツベルクリン反応陽性患者のうち、BCG 接種歴があり、クォンティフェロン検査が陰性の場合は登録可能とした。また、BCG 接種歴がないツベルクリン反応陽性患者、クォンティフェロン陽性又は不確定の患者のうち、結核ワークシートで症状が認められず、十分な予防法を完了し、直近の予防処置後に結核患者と接触しておらず、治験薬投与前 3 ヵ月以内に実施した胸部レントゲンが陰性の場合は登録可能とした。 **除外基準** 1） 事前検査時に、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬若しくは薬剤性乾

項目	内容
	癬と診断された患者、又は治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者 2） 事前検査時から Week 52 までに外科的手術が予定されている患者 3） 活動的な感染症を有する患者又は以下に該当する患者 • 治験薬投与開始前 28 日以内に抗生物質の全身投与が必要な活動性感染症に罹患した患者 • 治験薬投与開始前 8 週間以内に入院又は抗生物質の IV 投与を要する重大な感染症に罹患した患者 • 治験責任医師等が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症に罹患した患者 4） 治験責任医師等が、臨床的に重大であり、コントロールされていないと判断した全身疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）の合併症を有する患者 5） クローン病の既往歴を有する患者 6） B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染症の既往歴又は合併症を有する患者 7） 治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症に罹患した患者 8） 皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌又はメラノーマを含む悪性腫瘍を有する患者 9） 過去 5 年以内に、切除又は外科的に治癒したと考えられる皮膚扁平上皮癌、皮膚基底細胞癌、子宮頸部上皮癌、乳管上皮癌を除く悪性腫瘍に罹患した患者 10） 治験責任医師等が治験に参加することによって悪化するおそれがあると考える疾患を有する患者 11） 事前検査時に以下の臨床検査値異常が認められた患者 • ALT 又は AST：施設基準値上限の 2 倍超 • 血清直接ビリルビン：1.5 mg/dL 以上 • 白血球数：3000/μL 未満 • 好中球数：2000/μL 未満 • 治験責任医師等が治験の実施及び評価に影響を及ぼすと考えた臨床検査値異常 12） 以下の外用剤治療を受けた患者 • 治験薬投与開始前 28 日以内に Class III 以上のステロイド剤又はアントラリン／ジトラノール • 治験薬投与開始前 14 日以内に他の外用剤（顔面、腋窩、鼠径部で許可されている Class I のステロイド剤、無刺激性の皮膚軟化剤（α 又は β ヒドロキシ酸を含まないもの）、ステロイドを含まないシャンプーを除く） 13） 治験薬投与開始前 28 日以内に、UVA 光線療法（ソラレンの併用を問わない）、UVB 光線療法、エキシマレーザー、経口レチノイド、MTX、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤の全身投与、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、フマル酸エステル、非経口（経口、筋肉内又は関節内投与を含む）コルチコステロイド（ただし、推奨用量内のコルチコステロイドの耳、鼻、眼内又は吸入投与は許可）、乾癬に対する他の非生物学的製剤の全身療法のいずれかを使用された患者 14） 治験薬投与開始前 28 日以内に、生ワクチンを投与された患者（米国では、1 年以内に BCG を接種した患者） 15） ウステキヌマブ及び／又は抗 IL-17 生物学的製剤の投与経験がある患者、治験薬投与開始前 12 週間以内に他の免疫系に影響を及ぼす治験薬又は一

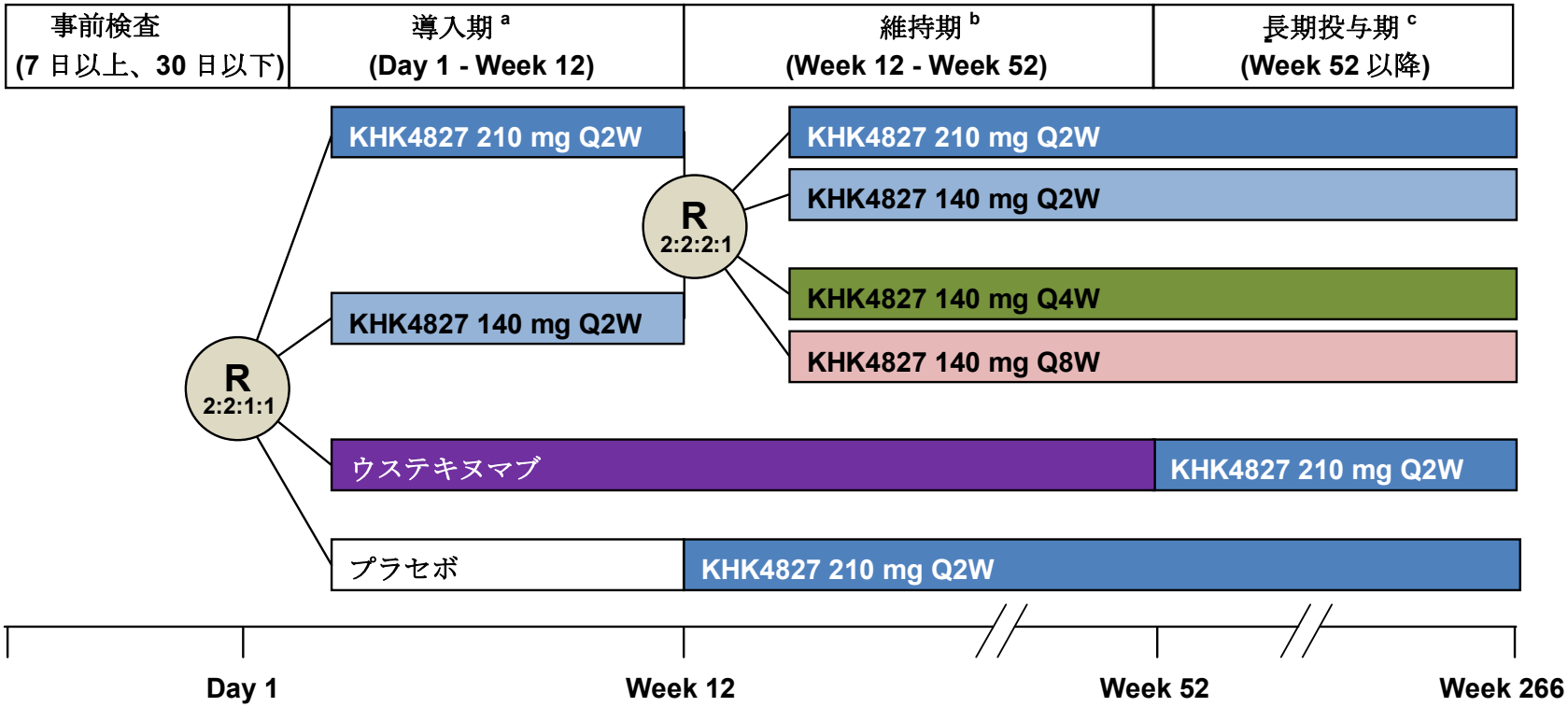
項目	内容
	般用医薬品を投与された患者 16） 他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、又は終了後 30 日を経過していない患者、他の治験薬を投与されている患者 17） その他の治験に参加している患者 18） 薬剤又は治験薬の成分に対する過敏症を有する患者 19） 治験薬投与期間中、Week 52 前に中止した場合は投与終了後 15 週まで、Week 52 以降に中止した場合は投与終了後 8 週まで単独又は組合せで使用したときに有効性の高い方法（コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった女性患者（閉経後 2 年以上経過し、FSH が閉経後の範囲内である女性又は避妊手術を受けた女性は除く） 20） 妊娠又は授乳中の患者、治験薬投与期間中、Week 52 前に中止した場合は投与終了後 15 週まで、Week 52 以降に中止した場合は投与終了後 8 週までに挙児希望の女性患者 21） 治験実施計画書に定められた検査に参加することが不可能であるか、参加する意思のない患者 22） 治験責任医師等が、書面による文書同意取得に支障をきたす障害を有すると判断した患者
使用薬剤	KHK4827 プレフィルドシリンジ（1.0 mL）1 本あたり KHK4827 を 140 mg 含有する注射液剤 プレフィルドシリンジ（0.5 mL）1 本あたり KHK4827 を 70 mg 含有する注射液剤 KHK4827 プラセボ プレフィルドシリンジ 1 本あたり KHK4827 プラセボを 1.0 mL 含有する注射液剤 プレフィルドシリンジ 1 本あたり KHK4827 プラセボを 0.5 mL 含有する注射液剤 ウステキヌマブ（商品名：Stelara®） プレフィルドシリンジ（0.5 mL）1 本あたりウステキヌマブを 45 mg 含有する注射液剤 ウステキヌマブプラセボ プレフィルドシリンジ 1 本あたりウステキヌマブプラセボを 0.5 mL 含有する注射液剤 ロット（KHK4827）：[redacted] ロット（プラセボ）：[redacted] ロット（ウステキヌマブ）：1033872、1033873、1034289、1034519、1035575、

項目	内容
	1035576、1037184、1037867、1038216、1038318、1038620、1038870、1039661、1039842、1040021、1041048、1041185、1041896、1043052、1043461
用法・用量、投与期間	**導入期** プラセボ群、KHK4827 140 mg 群、210 mg 群：Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与 ウステキヌマブ群：Day 1 及び Week 4 に SC 投与 **維持期** KHK4827 140 Q2W 群、210 mg Q2W 群：Week 12~52 まで 2 週ごとに SC 投与 KHK4827 140 mg Q4W 群：Week 12～52 まで 4 週ごとに SC 投与 KHK4827 140 mg Q8W 群：Week 12～52 まで 8 週ごとに SC 投与 ウステキヌマブ 群：Week 16、28、40 に SC 投与 **長期投与期** 導入期にウステキヌマブ群に割り付けられた被験者は KHK4827 210 mg を Week 52、53、54 に SC 投与後、最大 Week 264 まで 2 週に 1 回 SC 投与 他の被験者は、維持期の投与を最大 Week 264 まで継続 本試験では、2014 年 8 月 30 日でデータカットオフし、現在長期投与期を継続している。
検査・観察時期	Week 52 まで、及び Week 53 以降の検査・観察項目及びスケジュールをそれぞれ表 2.7.6.11.1-1、表 2.7.6.11.1-2 に示す。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** 1） プラセボ群との比較 • Week 12 における PASI 75 反応割合 • Week 12 における sPGA 0/1 2） ウステキヌマブ群との比較 • 210 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合 • Weight-Based 群の Week 12 における PASI 100 反応割合 **主な副次評価項目** 1） プラセボ群との比較 • Week 12 における PASI 100 反応割合 • Week 12 における sPGA 0 • Week 12 における PSI responder 2） ウステキヌマブ群との比較 • 140 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合 • 210 mg 群の Week 12 における PASI 75 反応割合 • Weight-Based 群の Week 12 における PASI 75 反応割合 **維持期評価項目（Week 12~52）** • Week 52 における sPGA 0/1 **その他の副次評価項目** • 導入期における sPGA 0/1 到達時間 • 導入期における PASI 75/90/100 反応到達時間 • Week 12 における DLQI • Week 12 に sPGA 0/1 であった被験者における Week 52 の sPGA 0/1 • Week 52 における PASI 75/100 反応割合

項目	内容
	• 各観察時点における sPGA 0/1 • 各観察時点における sPGA 0 • 各観察時点における PASI 50/75/90/100 反応割合 • 各観察時点における PASI スコア改善率 • 各観察時点における PASI スコア • 各観察時点における BSA • 各観察時点における NAPSI • 各測定時点における PROs – PSI – DLQI – WLQ • 薬物動態 **安全性** 1） 有害事象 2） 注目すべき有害事象 3） 抗 KHK4827 抗体 4） 心電図
統計手法	治験薬投与開始時の人口統計学的特性及び疾患の特性について、カテゴリカルデータは頻度と割合で要約し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値で要約した。毎日実施する PSI については、週ごとに平均値を算出した。 導入期の評価項目に関して、KHK4827 群とプラセボ群を比較する際の有意水準を両側 1%とし、KHK4827 群とウステキヌマブ群を比較する際の有意水準を両側 4%と設定した。維持期の評価項目に関しては、有意水準を両側 5%と設定した。 Week 52 までの有効性解析は、実際に投与された薬剤にかかわらず、無作為割付けされた投与群に基づいて実施した。 導入期では、ベースライン時の体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用歴（有、無）、地域（米国中西部、米国北東部、米国南部、米国西部、米国以外）を層別因子とした。維持期では、Week 12 における体重（100 kg 以下、100 kg 超）、sPGA スコア（0、1 以上）、導入期の投与群を層別因子とした。 Week 12 では sPGA 0/1 の割合、PASI 75/100 反応割合、PSI responder の定義に合致した被験者の割合等の二値変数について、関連する層別因子及び投与前値カテゴリーで調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間を比較した。Week 52 では、Week 12 における関連する層別因子及び Week 12 の投与群で調整した CMH 検定を実施した。 PASI スコア改善率等の連続変数は、データの正規性に応じて、関連する投与前値又は Week 12 の値を共変量とした ANCOVA 又は層別 Wilcoxon 順位和検定（van Elteren 検定）を用いて、KHK4827 群とプラセボ群で比較した。 試験あたりの第 1 種の過誤の確率を 5%（両側）に維持するために、Week 12 における主要評価項目及び主な副次評価項目について、プラセボとの比較時は両側 1%、ウステキヌマブとの比較時は両側 4%の有意水準で、並列型及び逐次検定手順を用いて検討した。プラセボ及びウステキヌマブのいずれの群においても、まずは主要評価項目の検定を実施し、主要評価項目のいずれかで帰無仮説が棄却されなかった場合、その群においてはその後の主な副次評価項目に関する検定を実施しないこととした。すべての主要評価項目で帰無仮説が棄却された場合は、プラセボとの比較は両側 1%、ウステキヌマブとの比較は両側 4%の有意水準で、主な副次評価項目の検定を実施した。なお、その他の副次評価項目の解析に関する p 値は、多重性について調節しない名目値とした（nominal p-value）。

項目	内容
	維持期の評価項目（Week 52 における sPGA 0/1）については、Week 12 における主要評価項目及び副次評価項目とは独立して、両側 5%の有意水準で、以下の順序に従って逐次検定した。 • 210 mg Q2W vs 140 mg Q8W • 140 mg Q2W vs 140 mg Q8W • 210 mg Q2W vs 140 mg Q4W • 140 mg Q2W vs 140 mg Q4W • 210 mg Q2W vs 140 mg Q2W 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 17.0 を用いて読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」（No）又は「関連あり」（Yes）の 2 段階で判定した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象を「副作用」と定義した。Week 52 までは、すべての有害事象について投与群ごとに曝露期間で調整した発現割合を集計した。Week 52 以降は、投与群ごとの有害事象発現割合を、発現時の KHK4827 の投与量に基づいて集計した。なお、Week 52 以降の統計手法は、Week 52 の主要解析実施前までに解析計画書に規定した。 すべての有害事象、重症度 Grade 2 以上の有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用、治験薬投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象及び注目すべき有害事象について、投与群別に発現割合を集計した。なお、これらの事象は、発現割合の高い順に PT 別及び SOC 別に表示した。また、注目すべき有害事象の発現割合は、カテゴリー別にも集計した。

図 2.7.6.11.3.1-1 試験デザイン



R=無作為化、Q2W=2 週に 1 回投与（KHK4827 投与開始 1 週間後に追加投与）、Q4W=4 週に 1 回投与、Q8W=8 週に 1 回投与
a : 導入期において、被験者は 2:2:1:1 の割合で KHK4827 210 mg 群、KHK4827 140 mg 群、ウステキヌマブ群又はプラセボ群に割り付けられた。
b : 12 週で、KHK4827 に割り付けられていた被験者は 2:2:2:1 の割合で KHK4827 210 mg Q2W、 KHK4827 140 mg Q2W、KHK4827 140 mg Q4W 又は KHK4827 140 mg Q8W に再割付けされた。ウステキヌマブ群に割り付けられていた被験者は投与を継続し、プラセボ群に割り付けられていた被験者は KHK4827 210 mg Q2W の投与を開始した。12 週に来院しなかった被験者は、その後の治験薬の投与が中止された。
c : 52 週で、ウステキヌマブ群に割り付けられていた被験者は KHK4827 210 mg Q2W の投与を開始した。
レスキュー投与 : 被験者は 16 週で、効果不十分であった場合（sPGA 3 以上が認められた場合又は sPGA 2 以上が少なくとも 4 週間継続した場合と定義）、投与群にかかわらず KHK4827 210 mg Q2W でのレスキュー投与が認められた。16 週以降、52 週までで効果不十分であった場合、KHK4827 投与群では KHK4827 210 mg Q2W のレスキュー投与が認められ、ウステキヌマブ群ではウステキヌマブの投与が継続された。

表 2.7.6.11.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（Week 52 まで）

	事前検査	ベースライン	Week																						
			1	2	4	6	8	10	12	13	14	16	17	18	20	22	24	26	28	32	36	40	44	48	52
同意取得	○																								
PSI	毎日																							毎日	
DLQI		○		○	○		○		○			○			○		○		○	○	○	○	○	○	○
WLQ		○							○								○				○				○
既往歴	○																								
身体所見（体重を含む）	○	○							○								○				○			○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象／併用薬	○ [a)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
eC-SSRS／PHQ-8 [b)]																			○	○	○	○	○	○	○
心電図		○															○							○	
写真撮影 [c)]		○			○				○								○								○
PASI/BSA/sPGA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NAPSI		○							○								○				○				○
結核検査	○																								
胸部 X 線検査／TB [d)]	○																								
血清妊娠検査／FSH [e)]	○																								
妊娠尿検査 [e)]		○			○		○		○			○			○		○		○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学／尿検査	○	○			○		○		○			○			○		○		○	○	○	○	○	○	○
CRP		○							○								○							○	
抗 KHK4827 抗体		○			○				○								○							○	
薬物動態		○	○	○	○	○		○	○						○	○	○							○	
バイオマーカー [c, f)]		○	○						○	○															
皮膚生検（疹部） [c)]		○		○	○				○																○
皮膚生検（非疹部） [c)]		○							○																
治験薬投与 [g)]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ [h)]						
ウステキヌマブ投与 [g)]		○			○							○							○			○			
治験薬自己注射 [g)]																			○ [h)]	○	○	○	○	○	

・治験薬：KHK4827 又は KHK4827 プラセボ
・ウステキヌマブ：ウステキヌマブ又はウステキヌマブプラセボ

a) 重篤な有害事象は同意取得以降報告することとした。無作為割付け前に発現した非重篤な有害事象は、既往歴として報告することとした。b) 規制当局との協議後、自殺行動及び自殺念慮を潜在的リスクとしたことに基づき、eC-SSRS 及び PHQ-8 を被験者の安全性確認の為に追加した。c) 同意取得者のみ実施。d) PPD、クオンティフェロン検査陽性の場合のみ。e) 該当する女性被験者のみ実施。f) 薬理遺伝学試験に同意した被験者では、バイオマーカー用血液サンプルから DNA を抽出した。g) 12 週に来院しなかった被験者は、その後の治験薬の投与が中止された。h) 初回自己投与は、院内で投与する。

表 2.7.6.11.1-2 検査・観察項目及びスケジュール（Week 53 以降）

	Week																							
	53	54	56	58	60	62	64	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264/中止時	266/追跡調査
PSI																								○[c]	
DLQI																								○[c]	
WLQ																								○[c]	
身体所見（体重を含む）					○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象／併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[d]
eC-SSRS／PHQ-8[a]	○	○	○	○	○	○	Every 4 weeks (weeks 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, and 260)																	○	
心電図										○				○				○						○	
PASI/BSA/sPGA		○	○		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
NAPSI								○		○		○		○		○		○		○		○		○	
妊娠尿検査[b]			○		○		来院ごとに実施																	○	
血液学／生化学／尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
CRP								○		○		○		○		○		○		○		○		○	
抗 KHK4827 抗体								○		○		○		○		○		○		○		○		○	
薬物動態										○				○				○				○		○	
治験薬投与	○	○	○	○	○	○																			
治験薬自己注射							○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

・治験薬：KHK4827 又は KHK4827 プラセボ

a) 規制当局との協議後、自殺行動及び自殺念慮を潜在的リスクとしたことに基づき、2014 年 3 月 26 日に eC-SSRS 及び PHQ-8 を被験者の安全性確認の為に追加した。b) 該当する女性被験者のみ実施。c) 52 週より前に中止した被験者のみ実施することとした。 d) 電話での確認を可とした。

表 2.7.6.11.1-3 薬物動態サブスタディ採血スケジュール

	Week						
	Week 2 +3 days (±1 day)	Week 10 +3 days (±1 day)	Week 10 +7 days (±1 day)	Week 10 +10 days (±1 day)	Week 20 +3 days (±1 day)	Week 20 +7 days (±1 day)	Week 20 +10 days (±1 day)
薬物動態サブスタディ採血	○	○	○	○	○	○	○

2.7.6.11.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の導入期及びWeek 52までの被験者の内訳をそれぞれ表2.7.6.11.2-1及び表2.7.6.11.2-2に示した。

本治験では1881名がプラセボ群315名、ウステキヌマブ群313名、KHK4827群1253名（140 mg Q2W群629名、210 mg Q2W群624名）に無作為に割り付けられ、このうちプラセボ群313名、ウステキヌマブ群313名、KHK4827群1248名（140 mg Q2W群626名、210 mg Q2W群622名）の合計1874名に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後、導入期ではプラセボ群13名（4.1%）、ウステキヌマブ群12名（3.8%）、KHK4827群43名（3.4%）（140 mg Q2W群23名、210 mg Q2W群20名）の合計68名（3.6%）で治験薬投与が中止され、治験薬投与中止被験者を含めてプラセボ群14名（4.4%）、ウステキヌマブ群10名（3.2%）、KHK4827群41名（4.0%）（140 mg Q2W群25名、210 mg Q2W群16名）の合計65名（3.5%）で治験が中止された。導入期を完了したのはプラセボ群301名、ウステキヌマブ群303名、KHK4827群1212名（140 mg Q2W群604名、210 mg Q2W群608名）の合計1816名であった。導入期における中止理由で多かったものは、同意撤回が22名（1.2%）、追跡不可が14名（0.7%）、有害事象が9名（0.5%）であった。

1656名（88.0%）がWeek 52以降も治験を継続し、試験開始からWeek 52までに225名（12.0%）が治験を中止した。Week 52までの中止理由で多かったものは、同意撤回が86名（4.6%）、有害事象が31名（1.6%）、追跡不可、その他が各28名（1.5%）であった。

Week 52以降、1656名（88.0%）の被験者が治験を継続した。

表 2.7.6.11.2-1 被験者の内訳（導入期）

	Placebo (N = 315) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827			Total (N = 1881) n (%)
			140 mg Q2W (N = 629) n (%)	210 mg Q2W (N = 624) n (%)	All (N = 1253) n (%)	
Subjects who never received investigational product	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	7 (0.4)
Subjects who received investigational product	313 (99.4)	313 (100.0)	626 (99.5)	622 (99.7)	1248 (99.6)	1874 (99.6)
Subjects who discontinued investigational product	13 (4.1)	12 (3.8)	23 (3.7)	20 (3.2)	43 (3.4)	68 (3.6)
Subjects who completed induction phase	301 (95.6)	303 (96.8)	604 (96.0)	608 (97.4)	1212 (96.7)	1816 (96.5)
Subjects who discontinued during induction phase	14 (4.4)	10 (3.2)	25 (4.0)	16 (2.6)	41 (3.3)	65 (3.5)
Ineligibility determined	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	6 (0.3)
Protocol violation	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.3)	4 (0.2)
Adverse event	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.6)	4 (0.6)	8 (0.6)	9 (0.5)
Full consent withdrawn	7 (2.2)	3 (1.0)	7 (1.1)	5 (0.8)	12 (1.0)	22 (1.2)
Requirement for alternative therapy	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Administrative decision	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
Lost to follow-up	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (0.8)	5 (0.8)	10 (0.8)	14 (0.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)

N = Number of subjects randomized
Completing the induction phase is defined as having a study assessment on or after study day 78
Discontinuation during current phase is defined as entering the phase and termination from study during that phase
Number of subjects screened: 2446
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase

表 2.7.6.11.2-2 Week 52 までの被験者の内訳

			KHK4827						
			Variable Dose			Constant Dose			
	Placebo (N = 17) n (%)	Ustekinumab (N = 244) n (%)	210 mg Q2W After Ustekinumab (N = 69) n (%)	Mixed Dosing (N = 515) n (%)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 428) n (%)	140 mg Q2W (N = 116) n (%)	Placebo / 210 mg Q2W (N = 298) n (%)	210 mg Q2W (N = 194) n (%)	Total (N = 1881) n (%)
Subjects who never received investigational product	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.0)	7 (0.4)
Subjects who received investigational product	15 (88.2)	244 (100.0)	69 (100.0)	515 (100.0)	428 (100.0)	113 (97.4)	298 (100.0)	192 (99.0)	1874 (99.6)
Subjects who discontinued investigational product	15 (88.2)	22 (9.0)	5 (7.2)	50 (9.7)	47 (11.0)	30 (25.9)	24 (8.1)	37 (19.1)	230 (12.2)
Subjects continuing study after week 52	0 (0.0)	222 (91.0)	64 (92.8)	470 (91.3)	384 (89.7)	83 (71.6)	275 (92.3)	158 (81.4)	1656 (88.0)
Subjects who discontinued study	17 (100.0)	22 (9.0)	5 (7.2)	45 (8.7)	44 (10.3)	33 (28.4)	23 (7.7)	36 (18.6)	225 (12.0)
Ineligibility determined	2 (11.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.4)
Protocol violation	1 (5.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.1)	9 (0.5)
Noncompliance	1 (5.9)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)
Adverse event	1 (5.9)	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	5 (1.2)	5 (4.3)	5 (1.7)	8 (4.1)	31 (1.6)
Full consent withdrawn	8 (47.1)	7 (2.9)	2 (2.9)	23 (4.5)	21 (4.9)	8 (6.9)	7 (2.3)	10 (5.2)	86 (4.6)
Requirement for alternative therapy	1 (5.9)	1 (0.4)	1 (1.4)	4 (0.8)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.7)
Administrative decision	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	8 (0.4)
Lost to follow-up	1 (5.9)	5 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	6 (1.4)	5 (4.3)	2 (0.7)	6 (3.1)	28 (1.5)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.2)
Other	1 (5.9)	2 (0.8)	2 (2.9)	8 (1.6)	3 (0.7)	2 (1.7)	5 (1.7)	5 (2.6)	28 (1.5)

N = Number of subjects randomized. Number of subjects screened: 2446
Discontinuation is defined as termination from study prior to completing the week 52 sPGA assessment. Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. "Placebo" = randomized to placebo during induction and discontinued prior to week 12.
"Placebo / 210 mg Q2W" = randomized to placebo during induction and initiate 210 mg Q2W on or after week 12.
"Constant dose" = same dose across all phases beginning with the first dose of KHK4827, including placebo subjects who initiate 210 mg Q2W on or after week 12.
"140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W.
"Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.
"Ustekinumab" = randomized to ustekinumab during induction and did not rescue to KHK4827 at week 16.
"210 mg Q2W After Ustekinumab" = randomized to ustekinumab during induction and did rescue to KHK4827 at week 16.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

各群に割り付けられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.11.2-3 に示した。

性別は KHK4827 群では 1253 名中女性 385 名（30.7%）及び男性 868 名（69.3%）、ウステキヌマブ群では 313 名中女性 101 名（32.3%）及び男性 212 名（67.7%）、プラセボ群では 315 名中女性 107 名（34.0%）及び男性 208 名（66.0%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 1134 名（90.5%）、ウステキヌマブ群で 280 名（89.5%）、プラセボ群で 294 名（93.3%）であった。なお、アジア人が KHK4827 群に 47 名（3.8%）、ウステキヌマブ群に 12 名（3.8%）、プラセボ群に 9 名（2.9%）認められた。各群の年齢（平均値±標準偏差）は、

KHK4827 群で 44.9±13.2 歳、ウステキヌマブ群で 44.8±13.1 歳、プラセボ群で 44.2±12.5 歳であり、KHK4827 群の 86 名（6.9%）、ウステキヌマブ群の 21 名（6.7%）、プラセボ群の 15 名（4.8%）が 65 歳以上であった。各群の体重（平均値±標準偏差）にも顕著な差はなく、KHK4827 群で 89.5±22.0 kg、ウステキヌマブ群で 90.2±22.0 kg、プラセボ群で 88.7±21.9 kg であった。なお、KHK4827 群では 333 名（26.6%）、ウステキヌマブ群では 86 名（27.5%）、プラセボ群では 82 名（26.0%）が体重 100 kg を超えていた。

関節症性乾癬と診断された被験者は KHK4827 群で 261 名（20.8%）、ウステキヌマブ群で 64 名（20.4%）、プラセボ群で 59 名（18.7%）であった。KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群の順に乾癬罹患期間はそれぞれ 17.5 年、18.0 年、17.9 年、PASI スコアは 20.25、20.11、20.11、BSA は 28.44%、28.11%、27.67%といずれも平均値に差は認められなかった。KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群における sPGA スコアが「3」の被験者は、それぞれ 785 名（62.6%）、192 名（61.3%）、192 名（61.0%）と差は認められなかった。KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群で乾癬の治療歴を有している被験者は、それぞれ 1117 名（89.1%）、281 名（89.8%）、281 名（89.2%）、全身治療を受けたことがある被験者は、それぞれ 666 名（53.2%）、168 名（53.7%）、162 名（51.4%）、局所治療を受けたことがある被験者は、それぞれ 969 名（77.3%）、239 名（76.4%）、236 名（74.9%）であった。生物学的製剤で治療されたことがある被験者は KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群で、それぞれ 317 名（25.3%）、75 名（24.0%）、76 名（24.1%）であり、エタネルセプトがそれぞれ 15%程度、アダリムマブがそれぞれ 10%弱の被験者で治療経験を有していた。

なお、KHK4827 群間でも人口統計学的特性及び他の基準値に差は認められなかった。

表 2.7.6.11.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			Total	Weight-Based
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All		
	(N = 315)	(N = 313)	(N = 629)	(N = 624)	(N = 1253)	(N = 1881)	(N = 628)
Sex - n (%)							
Male	208 (66.0)	212 (67.7)	437 (69.5)	431 (69.1)	868 (69.3)	1288 (68.5)	436 (69.4)
Female	107 (34.0)	101 (32.3)	192 (30.5)	193 (30.9)	385 (30.7)	593 (31.5)	192 (30.6)
Race - n (%)							
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	7 (0.4)	2 (0.3)
Asian	9 (2.9)	12 (3.8)	27 (4.3)	20 (3.2)	47 (3.8)	68 (3.6)	26 (4.1)
Black (or African American)	6 (1.9)	13 (4.2)	22 (3.5)	17 (2.7)	39 (3.1)	58 (3.1)	22 (3.5)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	8 (0.4)	5 (0.8)
White	294 (93.3)	280 (89.5)	569 (90.5)	565 (90.5)	1134 (90.5)	1708 (90.8)	568 (90.4)
Other	5 (1.6)	6 (1.9)	4 (0.6)	14 (2.2)	18 (1.4)	29 (1.5)	4 (0.6)
Age (years)							
Mean	44.2	44.8	44.6	45.2	44.9	44.8	44.4
SD	12.5	13.1	13.0	13.3	13.2	13.0	13.3
Median	44.0	44.0	44.0	46.0	45.0	45.0	44.0
Min, Max	18, 75	18, 74	18, 75	18, 75	18, 75	18, 75	18, 74
Age Group - n (%)							
< 65 years	300 (95.2)	292 (93.3)	589 (93.6)	578 (92.6)	1167 (93.1)	1759 (93.5)	585 (93.2)
≥ 65 years	15 (4.8)	21 (6.7)	40 (6.4)	46 (7.4)	86 (6.9)	122 (6.5)	43 (6.8)
Weight (kg)							
Mean	88.74	90.16	88.87	90.06	89.46	89.46	89.79
SD	21.93	21.98	20.81	23.18	22.02	21.99	23.15
Median	85.10	86.82	86.00	87.00	86.50	86.30	86.00
Min, Max	46.0, 190.9	50.9, 161.8	43.2, 170.9	44.5, 233.6	43.2, 233.6	43.2, 233.6	43.2, 233.6

N: Number of subjects who were randomized

表 2.7.6.11.2-4 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			Total	Weight-Based
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All		
	(N = 315)	(N = 313)	(N = 629)	(N = 624)	(N = 1253)	(N = 1881)	(N = 628)
Weight Group - n (%)							
≤ 100 kg	233 (74.0)	227 (72.5)	462 (73.4)	458 (73.4)	920 (73.4)	1380 (73.4)	462 (73.6)
> 100 kg	82 (26.0)	86 (27.5)	167 (26.6)	166 (26.6)	333 (26.6)	501 (26.6)	166 (26.4)
Height (cm)							
n	314	312	628	624	1252	1878	627
Mean	172.15	172.09	172.42	172.32	172.37	172.29	172.82
SD	10.05	10.08	9.90	9.52	9.70	9.82	10.02
Median	172.72	172.72	172.72	172.90	172.72	172.72	173.00
Min, Max	147.3, 205.7	145.5, 198.0	142.2, 205.7	142.0, 203.0	142.0, 205.7	142.0, 205.7	142.2, 203.0
BMI (kg/m^2)							
n	314	312	628	624	1252	1878	627
Mean	29.88	30.43	29.92	30.29	30.10	30.12	30.06
SD	6.71	6.82	6.66	7.33	7.00	6.92	7.33
Median	29.01	28.95	28.76	29.32	29.05	29.04	28.78
Min, Max	17.6, 62.3	18.5, 59.0	15.5, 54.1	17.1, 79.5	15.5, 79.5	15.5, 79.5	15.5, 79.5
BMI group - n (%)							
≤ 35 kg/m^2	253 (80.3)	246 (78.6)	498 (79.2)	490 (78.5)	988 (78.9)	1487 (79.1)	500 (79.6)
> 35 kg/m^2	61 (19.4)	66 (21.1)	130 (20.7)	134 (21.5)	264 (21.1)	391 (20.8)	127 (20.2)
Psoriatic arthritis - n (%)							
No	256 (81.3)	249 (79.6)	495 (78.7)	497 (79.6)	992 (79.2)	1497 (79.6)	488 (77.7)
Yes	59 (18.7)	64 (20.4)	134 (21.3)	127 (20.4)	261 (20.8)	384 (20.4)	140 (22.3)
Disease duration of psoriasis (years)							
n	315	313	629	623	1252	1880	628
Mean	17.9	18.0	17.0	18.1	17.5	17.7	16.8
SD	11.7	11.7	11.6	12.4	12.0	11.9	11.9
Median	16.0	15.2	14.6	15.8	15.0	15.0	14.6
Min, Max	1, 58	1, 57	1, 61	1, 65	1, 65	1, 65	1, 65
PASI Score							
Mean	20.11	20.11	20.10	20.39	20.25	20.20	20.48
SD	8.68	8.37	8.53	8.25	8.39	8.43	8.48
Median	17.00	17.80	17.30	17.10	17.20	17.20	17.60
Min, Max	12.0, 65.8	12.0, 60.4	12.0, 64.2	12.0, 61.2	12.0, 64.2	12.0, 65.8	12.0, 60.0
Psoriasis BSA Involvement (%)							
Mean	27.67	28.11	28.62	28.27	28.44	28.26	29.49
SD	17.40	17.62	18.37	17.66	18.02	17.84	18.56
Median	21.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	24.00
Min, Max	10.0, 93.5	10.0, 84.6	10.0, 97.0	10.0, 92.0	10.0, 97.0	10.0, 97.0	10.0, 95.0
sPGA - n (%)							
0 (clear), 1, 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	192 (61.0)	192 (61.3)	412 (65.5)	373 (59.8)	785 (62.6)	1169 (62.1)	388 (61.8)
4	113 (35.9)	103 (32.9)	192 (30.5)	226 (36.2)	418 (33.4)	634 (33.7)	216 (34.4)
5 (very severe)	10 (3.2)	18 (5.8)	25 (4.0)	25 (4.0)	50 (4.0)	78 (4.1)	24 (3.8)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PSI total score weekly average							
n	290	295	575	582	1157	1742	537
Mean	19.0	18.7	18.1	18.7	18.4	18.5	18.0
SD	6.7	6.8	7.1	7.2	7.2	7.0	7.2
Median	19.2	18.9	18.0	18.9	18.4	18.6	17.6
Min, Max	1, 32	3, 32	2, 32	0, 32	0, 32	0, 32	2, 32
Prior psoriasis therapy - n (%)							
No	34 (10.8)	32 (10.2)	62 (9.9)	74 (11.9)	136 (10.9)	202 (10.7)	67 (10.7)
Yes	281 (89.2)	281 (89.8)	567 (90.1)	550 (88.1)	1117 (89.1)	1679 (89.3)	561 (89.3)
Prior systemic therapy or phototherapy - n (%)							
No	109 (34.6)	93 (29.7)	190 (30.2)	202 (32.4)	392 (31.3)	594 (31.6)	186 (29.6)
Yes	206 (65.4)	220 (70.3)	439 (69.8)	422 (67.6)	861 (68.7)	1287 (68.4)	442 (70.4)
Prior systemic therapy - n (%)							
No	153 (48.6)	145 (46.3)	295 (46.9)	292 (46.8)	587 (46.8)	885 (47.0)	283 (45.1)
Yes	162 (51.4)	168 (53.7)	334 (53.1)	332 (53.2)	666 (53.2)	996 (53.0)	345 (54.9)
Prior biologic therapy - n (%)							
No	239 (75.9)	238 (76.0)	469 (74.6)	467 (74.8)	936 (74.7)	1413 (75.1)	464 (73.9)
Yes	76 (24.1)	75 (24.0)	160 (25.4)	157 (25.2)	317 (25.3)	468 (24.9)	164 (26.1)

N: Number of subjects who were randomized

BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表 2.7.6.11.2-5 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			Total	Weight-Based
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All		
	(N = 315)	(N = 313)	(N = 629)	(N = 624)	(N = 1253)	(N = 1881)	(N = 628)
Prior failure of biologic for psoriasis - n (%)							
No	291 (92.4)	291 (93.0)	562 (89.3)	559 (89.6)	1121 (89.5)	1703 (90.5)	554 (88.2)
Yes	24 (7.6)	22 (7.0)	67 (10.7)	65 (10.4)	132 (10.5)	178 (9.5)	74 (11.8)
Prior systemic (non biologic) - n (%)							
Azathioprine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ciclosporin	34 (10.8)	34 (10.9)	66 (10.5)	63 (10.1)	129 (10.3)	197 (10.5)	68 (10.8)
Cyclophosphamide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydroxycarbamide	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.2)
Leflunomide	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Methotrexate	72 (22.9)	70 (22.4)	146 (23.2)	143 (22.9)	289 (23.1)	431 (22.9)	157 (25.0)
Oral retinoids	34 (10.8)	40 (12.8)	62 (9.9)	75 (12.0)	137 (10.9)	211 (11.2)	66 (10.5)
Steroids	9 (2.9)	13 (4.2)	25 (4.0)	33 (5.3)	58 (4.6)	80 (4.3)	24 (3.8)
Sulfasalazine	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.5)	4 (0.6)	7 (0.6)	10 (0.5)	2 (0.3)
Tacrolimus	11 (3.5)	12 (3.8)	19 (3.0)	30 (4.8)	49 (3.9)	72 (3.8)	26 (4.1)
Thioguanine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior systemic (biologic) - n (%)							
Anti-TNF biologics	69 (21.9)	59 (18.8)	136 (21.6)	140 (22.4)	276 (22.0)	404 (21.5)	143 (22.8)
Adalimumab	26 (8.3)	23 (7.3)	65 (10.3)	55 (8.8)	120 (9.6)	169 (9.0)	63 (10.0)
Certolizumab pegol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Etanercept	46 (14.6)	46 (14.7)	89 (14.1)	101 (16.2)	190 (15.2)	282 (15.0)	96 (15.3)
Golimumab	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	6 (0.5)	8 (0.4)	4 (0.6)
Infliximab	11 (3.5)	8 (2.6)	19 (3.0)	21 (3.4)	40 (3.2)	59 (3.1)	23 (3.7)
Onercept	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.2)
Ozoralizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TNF alpha (TNF-α) inhibitors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abatacept	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
Alefacept	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	6 (1.0)	9 (0.7)	9 (0.5)	2 (0.3)
Briakinumab	5 (1.6)	5 (1.6)	12 (1.9)	7 (1.1)	19 (1.5)	29 (1.5)	11 (1.8)
Efalizumab	4 (1.3)	3 (1.0)	9 (1.4)	12 (1.9)	21 (1.7)	28 (1.5)	9 (1.4)
Fezakinumab	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)
Ixekizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Monoclonal antibodies	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Secukinumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Siplizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ustekinumab	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	6 (0.3)	2 (0.3)
Investigational drug	5 (1.6)	12 (3.8)	17 (2.7)	15 (2.4)	32 (2.6)	49 (2.6)	20 (3.2)
Prior phototherapy use - n (%)							
No	197 (62.5)	176 (56.2)	365 (58.0)	372 (59.6)	737 (58.8)	1110 (59.0)	377 (60.0)
Yes	118 (37.5)	137 (43.8)	264 (42.0)	252 (40.4)	516 (41.2)	771 (41.0)	251 (40.0)
PUVA	53 (16.8)	51 (16.3)	101 (16.1)	107 (17.1)	208 (16.6)	312 (16.6)	99 (15.8)
UVA	12 (3.8)	11 (3.5)	24 (3.8)	25 (4.0)	49 (3.9)	72 (3.8)	18 (2.9)
UVB	75 (23.8)	95 (30.4)	172 (27.3)	165 (26.4)	337 (26.9)	507 (27.0)	168 (26.8)
Unknown	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)	0 (0.0)
Prior topical use (any) - n (%)							
No	79 (25.1)	74 (23.6)	137 (21.8)	147 (23.6)	284 (22.7)	437 (23.2)	140 (22.3)
Yes	236 (74.9)	239 (76.4)	492 (78.2)	477 (76.4)	969 (77.3)	1444 (76.8)	488 (77.7)
Prior topical use (steroids) - n (%)							
No	116 (36.8)	113 (36.1)	222 (35.3)	209 (33.5)	431 (34.4)	660 (35.1)	216 (34.4)
Yes	199 (63.2)	200 (63.9)	407 (64.7)	415 (66.5)	822 (65.6)	1221 (64.9)	412 (65.6)
Prior topical use (non-steroids) - n (%)							
Vitamin D analogs	51 (16.2)	70 (22.4)	111 (17.6)	126 (20.2)	237 (18.9)	358 (19.0)	123 (19.6)
Anthralin	37 (11.7)	39 (12.5)	81 (12.9)	79 (12.7)	160 (12.8)	236 (12.5)	81 (12.9)
Tar compounds	31 (9.8)	36 (11.5)	73 (11.6)	73 (11.7)	146 (11.7)	212 (11.3)	73 (11.6)
Calcineurin inhibitors	12 (3.8)	13 (4.2)	23 (3.7)	35 (5.6)	58 (4.6)	83 (4.4)	31 (4.9)
Prior topical use (vitamin D analogs and topical steroids) - n (%)	65 (20.6)	65 (20.8)	141 (22.4)	136 (21.8)	277 (22.1)	407 (21.6)	138 (22.0)

N: Number of subjects who were randomized

2.7.6.11.3 試験結果

2.7.6.11.3.1 有効性

2.7.6.11.3.1.1 主要評価項目

本治験における有効性の主要評価項目は、「1）140 mg 群及び 210 mg 群の Week 12 における PASI 75 反応割合及び sPGA 0/1 の割合をプラセボ群の同割合と比較」、「2）210 mg 群及び Weight-Based 群の Week 12 における PASI 100 反応割合をウステキヌマブ群の同割合と比較」、とした。

1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の被験者数及び割合を表 2.7.6.11.3.1.1-1 に示した。

（1）Week 12 における PASI 75 反応

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合はプラセボ群で 315 名中 19 名（6.0%）、140 mg 群で 629 名中 435 名（69.2%）、210 mg 群で 624 名中 531 名（85.1%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（2）Week 12 における sPGA 0/1

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合はプラセボ群で 315 名中 13 名（4.1%）、140 mg 群で 629 名中 377 名（59.9%）、210 mg 群で 624 名中 497 名（79.6%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表 2.7.6.11.3.1.1-1 Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1（NRI）

	KHK4827		Placebo		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95% CI of %	n/N (%)	95% CI of %	p-value
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs placebo	531/624 (85.1)	(82.1~87.8)	19/315 (6.0)	(3.7~9.3)	<.001
140 mg vs placebo	435/629 (69.2)	(65.4~72.7)	19/315 (6.0)	(3.7~9.3)	<.001
sPGA 0/1 at Week 12					
210 mg vs placebo	497/624 (79.6)	(76.3~82.7)	13/315 (4.1)	(2.2~7.0)	<.001
140 mg vs placebo	377/629 (59.9)	(56.0~63.8)	13/315 (4.1)	(2.2~7.0)	<.001

CI = confidence interval; N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week,after imputation;
n = Number of responders; % = n/N * 100
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
NRI is used to impute missing data

2）ウステキヌマブ群との比較

（1）Week 12 における PASI 100 反応

ウステキヌマブ群、210 mg 群、Weight-Based 群ごとに、Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合を表 2.7.6.11.3.1.1-2 に示した。

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 313 名中 58 名（18.5%）、210 mg 群で 624 名中 229 名（36.7%）、Weight-Based 群で 628 名中 191 名（30.4%）であり、各 KHK4827 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に（p<0.001）高い割合を示した。

表 2.7.6.11.3.1.1-2 Week 12 における PASI 100 反応（NRI）

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95% CI of %	Ustekinumab n/N (%)	Ustekinumab 95% CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	229/624 (36.7)	(32.9~40.6)	58/313 (18.5)	(14.4~23.3)	<.001
Weight-Based vs Ustekinumab	191/628 (30.4)	(26.8~34.2)	58/313 (18.5)	(14.4~23.3)	<.001

CI = confidence interval; N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week,after imputation;
n = Number of responders; % = n/N * 100
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
NRI is used to impute missing data
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W

2.7.6.11.3.1.2 主な副次評価項目

本治験における有効性の副次評価項目は「1）140 mg 群及び 210 mg 群の Week 12 における PASI 100 反応割合、sPGA 0 の割合、PSI responder の割合をプラセボ群の同割合と比較」、「2）Week 12 における 140 mg 群の PASI 100 反応割合、210 mg 群の PASI 75 反応割合、Weight-Based 群の PASI 75 反応割合をウステキヌマブ群の同割合と比較」とした。

1）プラセボ群との比較

投与群ごとの Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder の被験者数及び割合を表 2.7.6.11.3.1.2-1 に示した。

（1）Week 12 における PASI 100 反応及び sPGA 0

Week 12 における PASI 100 反応及び sPGA 0 の被験者数及び割合はいずれもプラセボ群で 315 名中 1 名（0.3%）、140 mg 群で 629 名中 170 名（27.0%）、210 mg 群で 624 名中 229 名（36.7%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（2）Week 12 における PSI responder

Week 12 における PSI responder（すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下と定義）の被験者数及び割合はプラセボ群で 315 名中 20 名（6.3%）、140 mg 群で 629 名中 336 名（53.4%）、210 mg 群で 624 名中 382 名（61.2%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表 2.7.6.11.3.1.2-1 Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0、PSI responder（NRI）

Comparison	KHK4827 n/N (%)	KHK4827 95% CI of %	Placebo n/N (%)	Placebo 95% CI of %	Adjusted p-value
PASI 100 at Week 12					
210 mg vs placebo	229/624 (36.7)	(32.9~40.6)	1/315 (0.3)	(0.0~1.8)	<.001
140 mg vs placebo	170/629 (27.0)	(23.6~30.7)	1/315 (0.3)	(0.0~1.8)	<.001
sPGA 0 at Week 12					
210 mg vs placebo	229/624 (36.7)	(32.9~40.6)	1/315 (0.3)	(0.0~1.8)	<.001
140 mg vs placebo	170/629 (27.0)	(23.6~30.7)	1/315 (0.3)	(0.0~1.8)	<.001
PSI responder at Week 12					
210 mg vs placebo	382/624 (61.2)	(57.3~65.1)	20/315 (6.3)	(3.9~9.6)	<.001
140 mg vs placebo	336/629 (53.4)	(49.4~57.4)	20/315 (6.3)	(3.9~9.6)	<.001

N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; n = Number of responders
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
NRI is used to impute missing data

2）ウステキヌマブ群との比較

Week 12 における 140 mg 群、ウステキヌマブ群の PASI 100 反応、210 mg 群の PASI 75 反応、Weight-Based 群の PASI 75 反応、ウステキヌマブ群の PASI 100 反応、PASI 75 反応の被験者数及び割合を表 2.7.6.11.3.1.2-2 に示した。

（1）Week 12 における 140 mg 群の PASI 100 反応

Week 12 における PASI 100 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 313 名中 58 名（18.5%）、140 mg 群で 629 名中 170 名（27.0%）であり、140 mg 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p=0.007）。

（2）Week 12 における 210 mg 群及び Weight-Based 群の PASI 75 反応

Week 12 における PASI 75 反応被験者数及び割合は、ウステキヌマブ群で 313 名中 217 名（69.3%）、210 mg 群で 624 名中 531 名（85.1%）、Weight-Based 群で 628 名中 484 名（77.1%）であり、各 KHK4827 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p=0.007）。

表 2.7.6.11.3.1.2-2 Week 12 における PASI 100 反応及び PASI 75 反応（NRI）

	KHK4827		Ustekinumab		Adjusted
Comparison	n/N (%)	95% CI of %	n/N (%)	95% CI of %	p-value
PASI 100 at Week 12					
140 mg vs Ustekinumab	170/629 (27.0)	(23.6~30.7)	58/313 (18.5)	(14.4~23.3)	0.007
PASI 75 at Week 12					
210 mg vs Ustekinumab	531/624 (85.1)	(82.1~87.8)	217/313 (69.3)	(63.9~74.4)	0.007
Weight-Based vs Ustekinumab	484/628 (77.1)	(73.6~80.3)	217/313 (69.3)	(63.9~74.4)	0.007

CI = confidence interval; N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week,after imputation;
n = Number of responders; % = n/N * 100
Adjusted p-values are based on a testing procedure consisting of a combination of parallel, sequential, and weighted Bonferonni-based recycling testing, which includes all primary and key secondary endpoint comparisons against placebo and ustekinumab, and are to be compared to a significance level of 0.05
NRI is used to impute missing data
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W

2.7.6.11.3.1.3 維持期評価項目

維持期の KHK4827 投与群ごとに Week 52 における sPGA 0/1 の割合を比較し、表 2.7.6.11.3.1.3-1 に示した。

1）Week 52 における sPGA 0/1

Week 16 以降に効果が不十分な被験者（sPGA ≥ 3 を 1 回確認又は sPGA ≥ 2 が 4 週間以上継続）は、レスキュー投与期へ移行し、Week 52 までの残りの評価では Non-responder として補完された（210 mg Q2W 群でレスキュー投与基準に合致した被験者を含む）。

Week 52 における sPGA 0/1 の被験者数及び割合は 210 mg Q2W 群で 342 名中 208 名（60.8%）、140 mg Q2W 群で 343 名中 154 名（44.9%）、140 mg Q4W 群で 341 名中 53 名（15.5%）、140 mg Q8W 群で 174 名中 10 名（5.7%）であった。210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれとの比較においても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群との比較において有意に高い割合を示した（p<0.001）。

表 2.7.6.11.3.1.3-1 Week 52 における PGA 0/1（NRI）

Comparison	KHK4827 Group 1 n/N (%)	KHK4827 Group 1 95% CI of %	KHK4827 Group 2 n/N (%)	KHK4827 Group 2 95% CI of %	Adjusted p-value
Group 1 vs Group 2					
210 mg Q2W vs 140 mg Q8W	208/342 (60.8)	(55.4~66.0)	10/174 (5.7)	(2.8~10.3)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q8W	154/343 (44.9)	(39.6~50.3)	10/174 (5.7)	(2.8~10.3)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q4W	208/342 (60.8)	(55.4~66.0)	53/341 (15.5)	(11.9~19.8)	<.001
140 mg Q2W vs 140 mg Q4W	154/343 (44.9)	(39.6~50.3)	53/341 (15.5)	(11.9~19.8)	<.001
210 mg Q2W vs 140 mg Q2W	208/342 (60.8)	(55.4~66.0)	154/343 (44.9)	(39.6~50.3)	<.001

N = Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week, after imputation; n = Number of responders
Adjusted p-value is obtained by applying the sequential testing procedure for multiplicity adjustment, so that the statistical significance of a test can be obtained by comparing the adjusted p-value at significance level 0.05
% = n/N * 100; CI = confidence interval
NRI is used to impute missing data
Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 are imputed as non-responders at week 52
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase

導入期に 210 mg 群であった被験者の Week 52 での sPGA 0/1 の被験者割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群でそれぞれ、64.9%、49.4%、11.8%、4.5%であった。導入期に 140 mg であった被験者の Week 52 で sPGA 0/1 の被験者割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ、56.7%、40.4%、19.3%、7.0%であった。

効果が不十分であった被験者を Non-Responder として補完した場合の Week 52 における sPGA 0/1 の割合は、導入期及び維持期で 210 mg Q2W 群であった被験者群では 76.0%、導入期で 140 mg Q2W 群、維持期で 210 mg Q2W 群であった被験者群では 69.6%であった。導入期及び維持期でウステキヌマブ群であった被験者群では 54.5%であった。

導入期でプラセボ群、維持期で 210 mg Q2W 群の投与であった被験者のうち、Week 52 で試験を継続している 257 名中 231 名（89.9%）が sPGA 0/1 であった（as observed）。

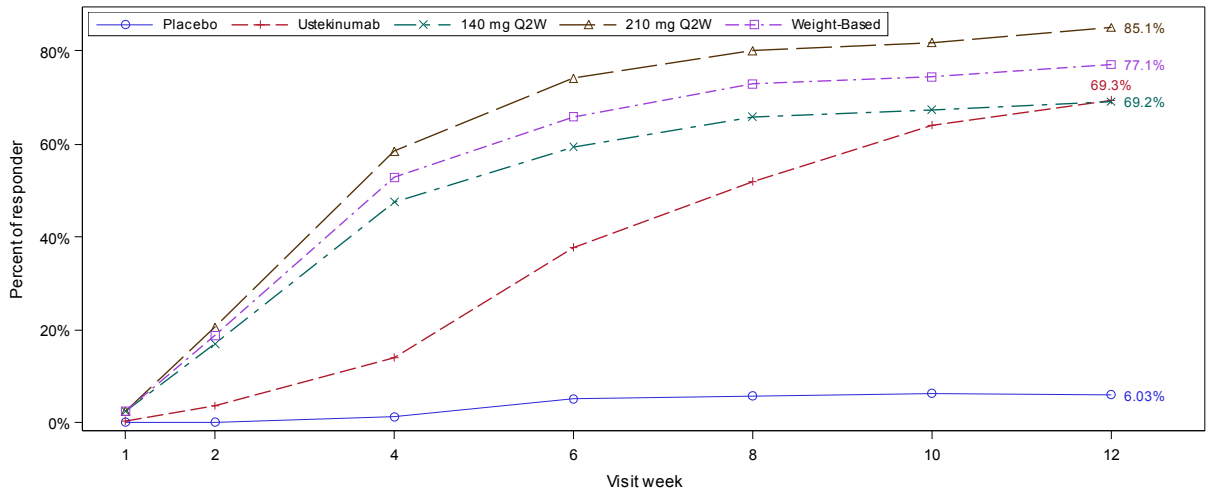
2.7.6.11.3.1.4 その他の副次評価項目

1）導入期における治療効果の発現

導入期における PASI 75/90/100 反応をそれぞれ図 2.7.6.11.3.1.4-1、図 2.7.6.11.3.1.4-2、図 2.7.6.11.3.1.4-3 に示した。

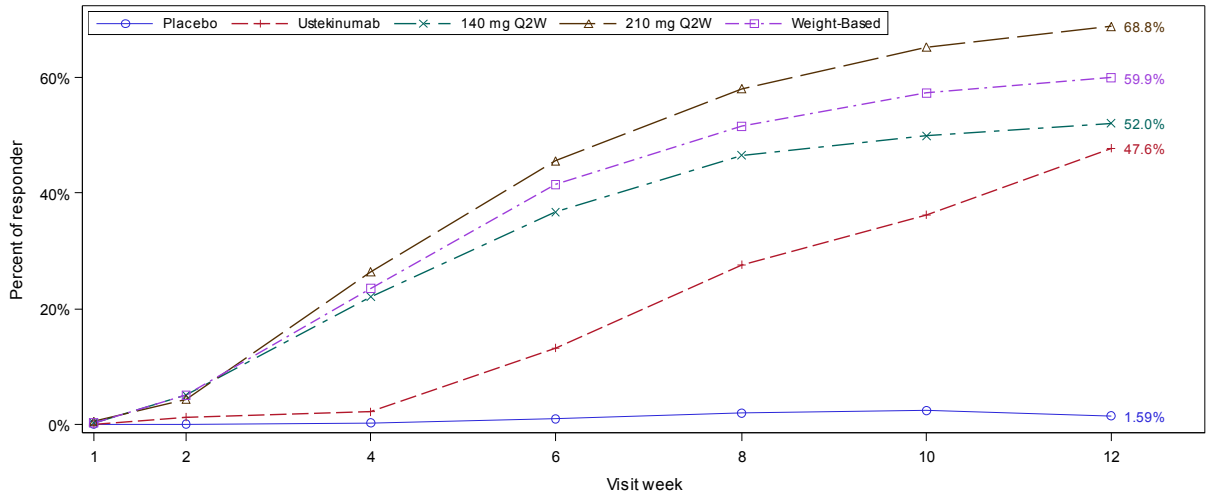
PASI 75/90/100 反応は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群において、Week 2 から観察された。ウステキヌマブ群では、Week 12 まで KHK4827 群の改善率にほぼ達しなかった。なお、プラセボ群においてもわずかに改善が認められた。

図 2.7.6.11.3.1.4-1 導入期における PASI 75 反応（FAS）



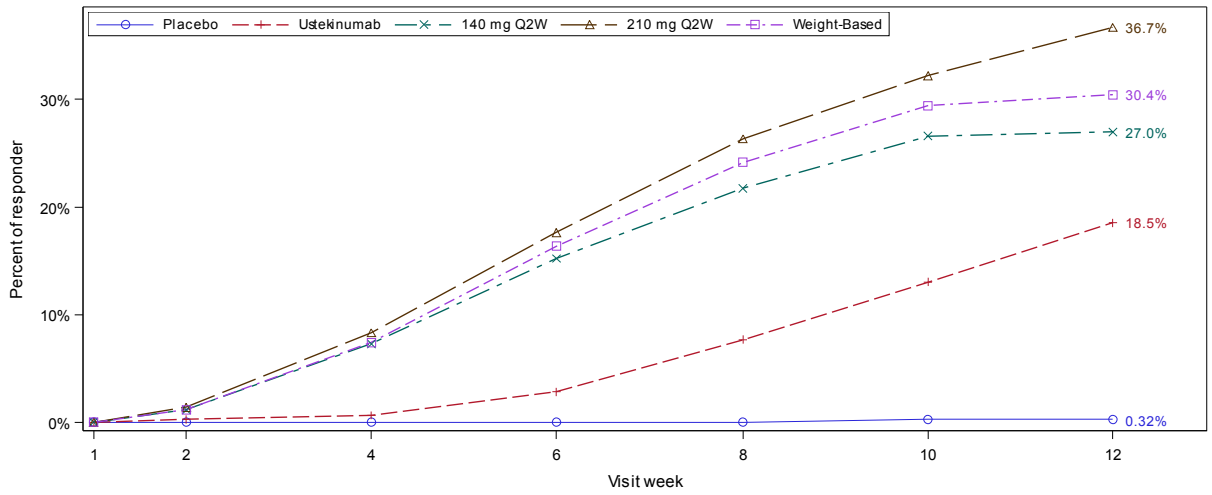
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W.
NRI is used to impute missing data

図 2.7.6.11.3.1.4-2 導入期における PASI 90 反応（FAS）



Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W.
NRI is used to impute missing data

図 2.7.6.11.3.1.4-3 導入期における PASI 100 反応（FAS）



Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W.
NRI is used to impute missing data

2）導入期における PASI 75/90/100 反応到達時間

PASI 75 反応までの期間の中央値（95% 信頼区間、以下同様）は、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、8.14 週間（8.14~9.86 週間）、5.86 週間（4.43~6.14 週間）、4.14 週間（4.14~4.29 週間）であった。

PASI 90 反応までの期間の中央値はウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、12.14 週間（12.14~12.29）、8.29 週間（8.14~10.14 週間）、7.86 週間（6.29~8.14 週間）であった。プラセボ群における、PASI 75 反応及び PASI 90 反応までの期間の中央値は評価できなかった。

PASI 100 反応までの期間の中央値はいずれの投与群においても評価ができなかったが、95% 信頼区間の下限は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ 12.57 週間及び 12.43 週間であった。

3）その他の評価項目

（1）Week 12 における sPGA 0 のウステキヌマブ群との比較（NRI）

Week 12 における sPGA 0 の被験者の割合は、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 18.5%、27.0%、36.7%であり、210 mg 群ではウステキヌマブ群との比較において有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（2）Week 12 における sPGA 0/1（NRI）

Week 12 における sPGA 0/1 の被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 4.1%、57.2%、59.9%、79.6%であり、各 KHK4827 群ではウステキヌマブ群との比較において高い割合を示した（p<0.001）。

（3）Week 52 における sPGA 0/1（投与群変更後の NRI を含む）

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 で sPGA 0/1 の被験者の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群で

それぞれ 76.0%、49.4%、11.8%、4.5%であった。導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 で sPGA 0/1 の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ、69.6%、40.4%、19.3%、7.0%であった。

（4）Week 12 で sPGA 0/1 であった被験者の Week 52 における sPGA 0/1

Week 12 で sPGA 0/1 であった被験者の Week 52 における sPGA 0/1 の被験者の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ、81.8%、56.3%、19.7%、6.8%であった。

効果が不十分な被験者を Non-Responder として補完した場合の Week 52 における sPGA 0/1 の被験者の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 78.5%、56.3%、19.7%、6.8%であった。

210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群は、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群との比較において有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（5）導入期における sPGA 0/1 までの期間

sPGA 0/1 までの期間の中央値はウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 10.14 週間（9.71~10.43 週間）、6.14 週間（6.00~6.14 週間）、5.14 週間（4.29~6.14 週間）であった。プラセボ群における、sPGA 0/1 までの期間の中央値は評価できなかった。

（6）Week 12 における PASI 90

Week 12 における PASI 90 反応割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 1.6%、47.6%、52.0%、68.8%であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群との比較において高い割合を示した（p<0.001）。

（7）Week 52 における PASI 90（効果が不十分な被験者を Non-Responder として補完）

導入期に 210 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 90 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 62.0%、47.1%、11.2%、4.5%であった。Week 24 及び 36 での反応割合は、導入期及び維持期で 210 mg Q2W 投与された群（constant 210 mg Q2W 群）は他のすべての投与群と比較して高かった。

導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 90 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 56.1%、39.8%、15.8%、3.5%であった。

210 mg Q2W 群は、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群との比較において、高い反応割合を示した（p<0.001）。

導入期及び維持期でウステキヌマブを投与された群における Week 52 での PASI 90 反応割合は、42.5%であった。

（8）Week 52 における PASI 90（投与群変更後の NRI を含む）

導入期に 210 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 90 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 72.5%、47.1%、11.2%、4.5%であった。導入期に 140 mg を投与された被験者では、

Week 52 での PASI 90 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 67.3%、39.8%、15.8%、3.5%であった。

導入期及び維持期でウステキヌマブを投与された群における Week 52 での PASI 90 反応割合は 49.5%であった。

（9）Week 12 から Week 52 における PASI 75（投与群変更後の NRI を含む）

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 75 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 80.1%、51.7%、15.9%、8.0%であった。

Week 24 及び 36 での反応割合は、constant 210 mg Q2W 群は他のすべての投与群と比較して高かった。

導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 75 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 73.1%、42.7%、21.1%、8.1%であった。

ウステキヌマブ群における Week 52 での PASI 75 反応割合は、63.1%であった。

（10）Week 12 から Week 52 における PASI 75（効果が不十分な被験者を Non-Responder として補完）

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 75 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 64.9%、51.7%、15.9%、8.0%であった。

Week 24 及び 36 での反応割合は、constant 210 mg Q2W 群は他のすべての投与群と比較して高かった。

導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 75 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 56.7%、42.7%、21.1%、8.1%であった。

ウステキヌマブ群における Week 52 での PASI 75 反応割合は 47.8%であった。

（11）Week 12 から Week 52 における PASI 100（投与群変更後の NRI を含む）

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 100 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 52.6%、35.5%、4.7%、1.1%であった。

Week 24 及び 36 での反応割合は、constant 210 mg Q2W 群は他のすべての投与群と比較して高かった。

導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 100 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 51.5%、31.0%、10.5%、2.3%であった。

ウステキヌマブ群における Week 52 での PASI 100 反応割合は、28.9%であった。

（12）Week 12 から Week 52 における PASI 100（効果が不十分な被験者を Non-Responder として補完）

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での PASI 100 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 51.5%、35.5%、4.7%、1.1%であった。

導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 での PASI 100 反応割合は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 45.6%、31.0%、10.5%、2.3%であった。

ウステキヌマブ群における Week 52 での PASI 100 反応割合は、27.2%であった。

（13）Week 12 における PSI スコア 0 の割合（NRI）

Week 12 において、PSI スコア 0 の被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 0.3%、14.1%、15.7%、19.9%であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

（14）Week 12 における NAPSI スコア改善

ベースライン時における NAPSI スコアの平均値には投与群間で大きな差は認められず、いずれの群もプラセボ群の 9.5 及び 140 mg Q2W 群の 9.9 の範囲内であった。Week 12 におけるベースラインからの NAPSI スコア改善の平均値は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 1.2（0.6~1.7）、3.2（2.5~3.9）、3.9（3.3~4.5）、4.3（3.8~4.9）であり、各 KHK4827 群はプラセボ群と比較して有意に高い改善を示した（p<0.001）。

（15）Week 52 における NAPSI スコア改善率

導入期に 210 mg を投与された被験者のうち、Week 52 での NAPSI スコアの改善の平均値は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 7.8（6.4~9.1）、8.3（6.9~9.7）、7.3（5.2~9.4）、7.0（−5.7~19.7）であった。

導入期に 140 mg を投与された被験者では、Week 52 での NAPSI スコアの改善の平均値は、維持期で 210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群に再割付けされた投与群でそれぞれ 9.1（7.6~10.6）、8.4（6.0~10.8）、6.0（4.9~7.1）、2.0（−23.4~27.4）であった。

（16）Week 12 における DLQI スコア

ベースライン時における全被験者の DLQI スコアは 14.5±7.2（平均値±標準偏差）で投与群間において大きな差は認められなかった。Week 12 において DLQI スコアが 5 以上改善した被験者の割合（95%信頼区間、以下同様）は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 31.2%（25.7%~37.0%）、84.6%（79.9%~88.7%）、75.8%（72.0%~79.3%）、86.7%（83.6%~89.4%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

（17）DLQI スコア 0/1

Week 12 において、DLQI スコア 0/1 を達成した被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 7.0%（4.4%~10.4%）、43.8%（38.2%~49.5%）、

43.4%（39.5%~47.4%）、59.0%（55.0%~62.9%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

（18）DLQI スコア 0

Week 12 において、DLQI スコア 0 を達成した被験者の割合は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ 3.2%（1.5%~5.8%）、27.2%（22.3%~32.4%）、25.3%（21.9%~28.9%）、36.1%（32.3%~40.0%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（p<0.001）。

（19）WLQ スコア

ベースライン時における Productivity loss score の平均値には投与群間で大きな差は認められず、いずれの群もプラセボ群の 6.95 及び 140 mg Q2W 群の 7.71 の範囲内であった。Week 12 において、Productivity loss スコアの平均値は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、Weight-Based 群でそれぞれ 6.69（5.92~7.47）、4.12（3.52~4.71）、4.28（3.84~4.72）、3.53（3.20~3.87）、3.83（3.45~4.22）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い改善を示した（p<0.001）。

評価開始前 2 週間における欠勤による WLQ Time Loss モジュールの平均値はプラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 14.60%、17.40%、14.50%、16.41%であった。Week 12 における WLQ Time Loss モジュールの平均値は、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 17.97%（14.39%~21.55%）、12.04%（9.25%~14.83%）、11.55%（9.44%~13.66%）、12.88%（10.58%~15.18%）であり、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高い改善を示した（140 mg Q2W 群で p<0.001、210 mg Q2W 群で p=0.003）。

4）部分集団解析

（1）全身療法で効果不十分又は全身療法禁忌の被験者別

MTX、シクロスポリン、PUVA 療法のうち、少なくとも 1 つの全身療法に対して効果不十分、忍容性不十分又は禁忌の被験者の Week 12 における sPGA 0/1 の割合は 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、Weight-Based 群ではプラセボ群と比較して、有意に高い割合を示した。Week 12 における PASI 75 についても同様の結果が認められた（p<0.001）。

（2）ベースライン時の体重別

ベースライン時の体重が 100 kg 以下の被験者の Week 12 における PASI 75 反応割合は、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 6.0%、77.3%、88.2%であった。

ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者の Week 12 における PASI 75 反応割合は、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群で、それぞれ 6.1%、46.7%、76.5%であった。

いずれのカテゴリーにおいても、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した。Week 12 における他の評価項目においても、各 KHK4827 群及びプラセボ群の間には同様の結果が認められた（p<0.001）。

（3）生物学的製剤使用歴の有無別

Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 について、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群による投与後の反応割合は生物学的製剤使用歴の有無にかかわらず、同様の割合を示した。いずれのカテゴリーにおいても、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（$p<0.001$）。

（4）全身療法又は光線療法治療歴の有無別

Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の割合について、140 mg Q2W 群による治療後の反応割合は、全身療法又は光線療法治療歴の有無に関わらず同様の割合を示した。

210 mg Q2W 群では全身療法又は光線療法治療歴の有無に関わらず PASI 75 反応でほぼ同様の割合を示した。210 mg Q2W 群においてこれらの治療歴がある被験者の sPGA 0/1 は 81.0%であり、治療歴がない被験者の 76.7%と比較し高い割合を示した。

Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 の割合はいずれのカテゴリーにおいても、KHK4827 治療群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した（$p<0.001$）。

（5）地域別

Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 について、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群による投与後の反応割合は、被験者数の少ない地域を含む各地域カテゴリーにかかわらず同様の割合を示した。Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 はいずれの地域においても KHK4827 投与群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（$p<0.001$）。

（6）年齢別（65 歳以上、65 歳未満）

Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 について、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群による投与後の反応割合は年齢によるカテゴリーに関わらず同様の割合を示した。Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 はいずれの年齢群でも KHK4827 投与群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した。

（7）性別

Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 について、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群による投与後の反応割合は性別に関わらずほぼ同様の割合を示した。Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1 はいずれの性別においても KHK4827 投与群ではプラセボ群と比較して高い割合を示した。

5）長期投与期における有効性

（1）sPGA 0/1（as observed）

データカットオフまでに長期投与期に移行した被験者の Week 60 における sPGA 0/1 は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で、それぞれ 134 名中 127 名（94.8%）及び 166 名中 163 名（98.2%）であった。

維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者のうち、維持期に一度も効果不十分に該当しなかった被験者の Week 60 における sPGA 0/1 は 105 名中 105 名（100%）であった。

導入期にプラセボの投与を受け、Week 12 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 60 における sPGA 0/1 は 185 名中 167 名（90.3%）であった。

（2）PASI 75（as observed）

データカットオフまでに長期投与期に移行した被験者の Week 60 における PASI 75 反応割合は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で、それぞれ 134 名中 133 名（99.3%）及び 166 名中 165 名（99.4%）であった。

維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 60 における PASI 75 反応割合は 105 名中 105 名（100%）であった。

導入期にプラセボの投与を受け、Week 12 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 60 における PASI 75 反応割合は 185 名中 178 名（96.2%）であった。

（3）PASI 90（as observed）

データカットオフまでに長期投与期に移行した被験者の Week 54 における PASI 90 反応割合は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で、それぞれ 159 名中 149 名（93.7%）及び 199 名中 193 名（97.0%）であった。

維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 54 における PASI 90 反応割合は 130 名中 124 名（95.4%）であった。

導入期にプラセボの投与を受け、Week 12 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 54 における PASI 90 反応割合は 242 名中 210 名（86.8%）であった。

維持期を通じてウステキヌマブの投与を受けた被験者の Week 52 における PASI 90 反応割合は 150 名中 128 名（85.3%）であった。Week 52 で長期投与期に移行し、210 mg Q2W の投与を受けた 150 名の被験者の Week 54 における PASI 90 反応割合は 95.4%であった。

（4）PASI 100（as observed）

データカットオフまでに長期投与期に移行した被験者の Week 54 における PASI 100 反応割合は 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で、それぞれ 159 名中 118 名（74.2%）及び 199 名中 168 名（84.4%）であった。

維持期でウステキヌマブの投与を受け、Week 52 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 54 における PASI 100 反応割合は 130 名中 87 名（66.9%）であった。

導入期にプラセボの投与を受け、Week 12 以降 210 mg Q2W の投与を受けた被験者の Week 54 における PASI 100 反応割合は 242 名中 170 名（70.2%）であった。

維持期を通じてウステキヌマブの投与を受けた被験者の Week 52 における PASI 100 反応割合は 54.7%であった。ウステキヌマブ投与後に 210 mg Q2W の投与を受けた群の Week 54 における PASI 100 反応割合は 66.9%であった。

6）レスキュー投与期

（1）210 mg Q2W 群でレスキュー開始後 12 週間の sPGA 0/1（as observed）

レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0/1 を達成した被験者の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群から 210 mg Q2W に再割付けされた群で、それぞれ 31.5%、61.2%、69.9%、79.3%であった。

ウステキヌマブ投与後に 210 mg Q2W の投与を受けた群において、レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0/1 を達成した被験者の割合は 70.6%であった。

（2）210 mg Q2W 群でレスキュー開始後 12 週間の sPGA 0（as observed）

レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0 を達成した被験者の割合は、210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群から 210 mg Q2W に再割付けされた群で、それぞれ 6.7%、20.9%、38.5%、44.3%であった。

ウステキヌマブ投与後に 210 mg Q2W の投与を受けた群において、レスキュー投与後 12 週間で sPGA 0 を達成した被験者の割合は 39.7%であった。

2.7.6.11.3.2 薬物動態

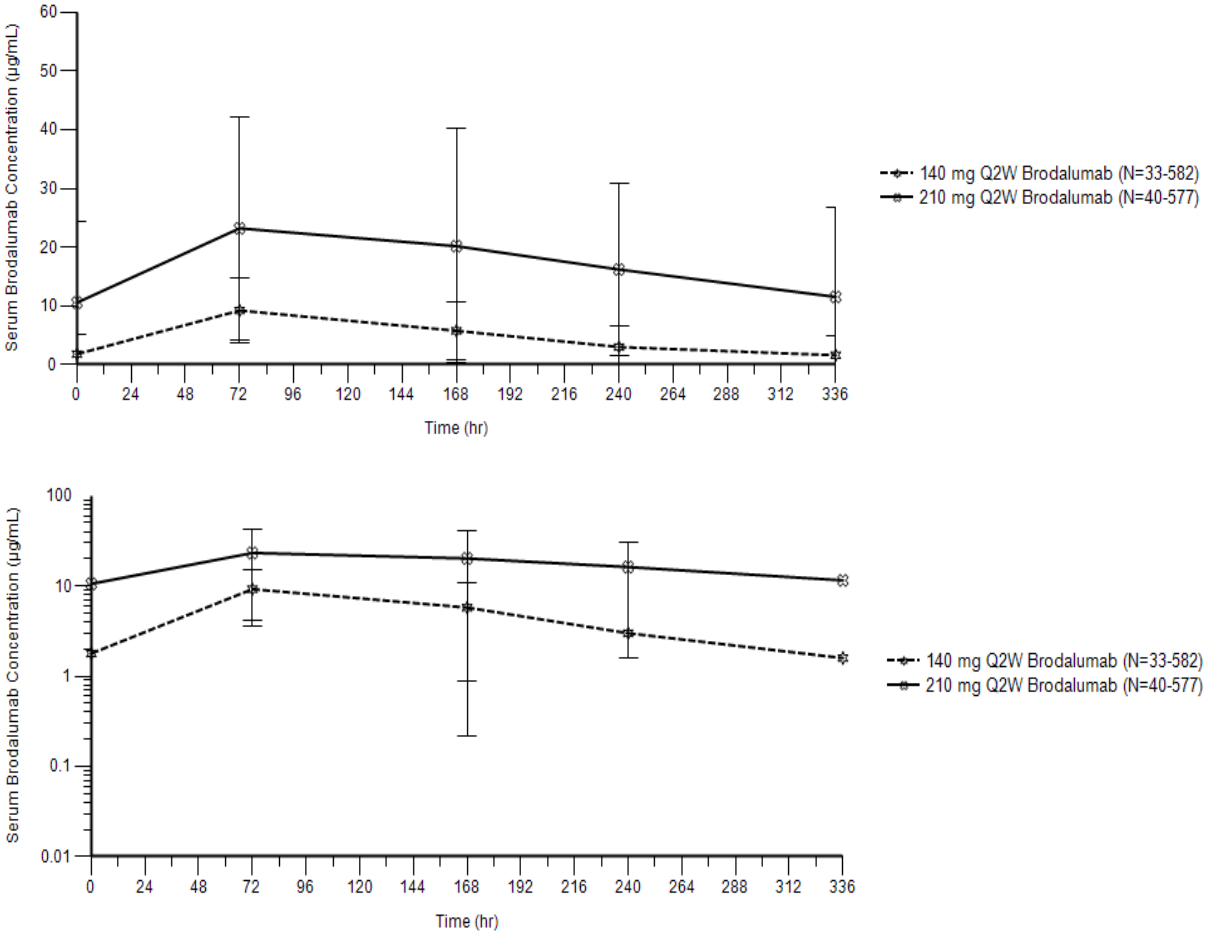
薬物動態の解析には、KHK4827 の投与を受けた 1710 名の計 15331 サンプルを用いた。

KHK4827 を反復投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.11.3.2-1 に、Week 10~Week 12 及び Week 20~Week 22 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.11.3.2-1 及び表 2.7.6.11.3.2-2 に示した。

Week 10~Week 12 における KHK4827 140 mg 群と 210 mg 群の薬物動態パラメータの比較では、210 mg 群において C_{max} の平均値が 2.8 倍、$AUC_{0-\tau}$ の平均値が 2.6 倍となり、用量比の 1.5 倍以上の増加が認められた。Week 20~Week 22 における 140 mg/210 mg 群、210 mg/210 mg 群、プラセボ/210 mg 群の C_{max}、AUC_{14d} は、Week 10~Week 12 における 210 mg 群と同様であった。

Week 10~Week 12 及び Week 20~Week 22 における t_{max} の中央値は、いずれの群においても約 3 日間であった。

図 2.7.6.11.3.2-1 KHK4827 反復 SC 投与時の血清中 KHK4827 濃度推移（Mean±SD）（Week 10~Week 12）



Top panel represents the linear scale; bottom panel represents log-linear scale
Brodalumab = KHK4827

表 2.7.6.11.3.2-1 KHK4827 反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ（Week 10~Week 12）

Descriptive Statistics	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (µg•d/mL)
KHK4827 140 mg Q2W			
N	72	70	40
Median	6.42	3.0	75.3
Mean	8.03	NR	86.4
SD[a]	5.55	0.0-8.9	69.0
CV%	69.1	NR	79.8
KHK4827 210 mg Q2W			
N	71	71	51
Median	15.8	3.9	152
Mean	22.1	NR	221
SD[a]	19.1	1.7-14	204
CV%	86.7	NR	92.2

$AUC_{0-\tau}$ = Area under the serum concentration-time curve during the dosing interval tau, with tau equal to 336 hours;
C_{max} = Maximum observed drug concentration; CV = coefficient variation; NR = Not reported; Q2W = every 2 weeks;
SD = standard deviation; t_{max} = Time to reach C_{max}
a: The range is provided for t_{max}.

表 2.7.6.11.3.2-2 KHK4827 反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ（Week 20~Week 22）

Descriptive Statistics	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{14d} (µg•d/mL)
KHK4827 140 mg Q2W- KHK4827 140 mg Q2W			
N	11	11	8
Median	8.01	2.9	125
Mean	11.8	NR	138
SD[a]	9.32	1.9-8.9	97.8
CV%	79.1	NR	71.0
KHK4827 140 mg Q2W- KHK4827 140 mg Q4W			
N	9	8	2
Median	5.71	3.5	70.0
Mean	6.17	NR	70.0
SD[a]	3.72	1.9-5.8	16.1
CV%	60.4	NR	22.9
KHK4827 140 mg Q2W- KHK4827 140 mg Q8W			
N	4	4	1
Median	4.85	2.9	77.3
Mean	5.57	NR	77.3
SD[a]	3.14	2.0-6.0	NR
CV%	56.4	NR	NR
KHK4827 140 mg Q2W- KHK4827 210 mg Q2W			
N	25	25	13
Median	13.9	4.0	132
Mean	15.8	NR	139
SD[a]	9.28	1.8-7.9	67.0
CV%	58.9	NR	48.1
KHK4827 210 mg Q2W- KHK4827 210 mg Q2W			
N	20	20	11
Median	16.5	4.0	77.1
Mean	22.8	NR	239
SD[a]	20.3	1.7-12	304
CV%	89.4	NR	126.7
KHK4827 210 mg Q2W- KHK4827 140 mg Q2W			
N	17	17	10
Median	5.13	3.1	52.3
Mean	10.1	NR	127
SD[a]	12.4	0.90-7.1	195
CV%	122.1	NR	153.7
KHK4827 210 mg Q2W- KHK4827 140 mg Q4W			
N	17	17	5
Median	6.08	2.9	75.3
Mean	7.55	NR	80.8
SD[a]	4.46	1.9-4.1	29.2
CV%	59.1	NR	36.2
KHK4827 210 mg Q2W- KHK4827 140 mg Q8W			
N	4	3	2
Median	3.97	3.0	24.2
Mean	3.86	NR	24.2
SD[a]	3.22	2.8-4.3	13.9
CV%	83.4	NR	57.4
Placebo- KHK4827 210 mg Q2W			
N	26	25	17
Median	14.9	3.9	148
Mean	19.8	NR	232
SD[a]	18.3	1.9-9.9	214
CV%	92.4	NR	92.2

AUC_{14d} = Area under the serum concentration-time curve from time zero to 336 hours (14 days) postdose;
C_{max} = Maximum observed drug concentration; CV = coefficient variation; NR = Not reported; Q2W = every 2 weeks;
SD = standard deviation; t_{max} = Time to reach C_{max}
a: The range is provided for t_{max}.

2.7.6.11.3.3 安全性

1）KHK4827 の曝露

Week 52 までの KHK4827 総曝露期間を表 2.7.6.11.3.3-1 に示した。

Week 52 までに KHK4827 又はウステキヌマブを少なくとも 1 回投与された被験者はそれぞれ 1613 名、313 名であった。KHK4827 の投与を受けた 1613 名のうち、Week 52 までの KHK4827 総曝露期間（平均値±標準偏差）は 319.5±77.2 日であった。

Constant 210 mg Q2W 群の 489 名のうち、KHK4827 投与期間が 36 週以上 42 週未満の被験者は 276 名（56.4%）、48 週以上の被験者は 154 名（31.5%）であった。Constant 140 mg Q2W 群の 113 名のうち、KHK4827 投与期間が 48 週以上の被験者は 82 名（72.6%）であった。

表 2.7.6.11.3.3-1 Week 52 までの KHK4827 総曝露期間

		KHK4827				
		Variable Dose		Constant Dose		
	210 mg Q2W After Ustekinumab (N = 68)	Mixed Dosing (N = 515)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (N = 428)	140 mg Q2W (N = 113)	210 mg Q2W (N = 489)	All (N = 1613)
Duration of KHK4827 exposure (days)						
n	68	515	428	113	489	1613
Mean	237.5	347.6	346.4	281.5	286.5	319.5
SD	42.5	51.3	54.8	136.3	77.2	77.2
Duration of KHK4827 exposure (weeks) – n (%)						
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>0 to < 6	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (8.0)	11 (2.2)	21 (1.3)
6 to < 12	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	12 (10.6)	10 (2.0)	24 (1.5)
12 to < 18	3 (4.4)	2 (0.4)	7 (1.6)	8 (7.1)	15 (3.1)	35 (2.2)
18 to < 24	1 (1.5)	12 (2.3)	7 (1.6)	0 (0.0)	7 (1.4)	27 (1.7)
24 to < 30	2 (2.9)	11 (2.1)	7 (1.6)	1 (0.9)	2 (0.4)	23 (1.4)
30 to < 36	20 (29.4)	10 (1.9)	8 (1.9)	1 (0.9)	11 (2.2)	50 (3.1)
36 to < 42	41 (60.3)	6 (1.2)	9 (2.1)	0 (0.0)	276 (56.4)	332 (20.6)
42 to < 48	0 (0.0)	10 (1.9)	5 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	18 (1.1)
≥ 48	0 (0.0)	463 (89.9)	384 (89.7)	82 (72.6)	154 (31.5)	1083 (67.1)

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product
% = n/N * 100; SD = standard deviation
Duration of KHK4827 exposure = min(last KHK4827 dose date prior to week 52 + frequency, start of long term extension phase - 1, end of study) – first KHK4827 dose date + 1, where frequency = 14 days for Q2W, 28 days for Q4W and 56 days for Q8W
Exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 is summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827, then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"
Treatment groups are defined as planned treatment through week 52.
"Constant dose" = same assigned dose following the first dose of KHK4827.
"140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

2）有害事象及び副作用発現状況の要約

導入期及び Week 52 までに発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.11.3.3-2 及び表 2.7.6.11.3.3-3 に示した。

導入期では、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg、210 mg 群（以下同順）でそれぞれ 313 名中 152 名（48.6%）、313 名中 168 名（53.7%）、626 名中 329 名（52.6%）、622 名中 353 名（56.8%）に有害事象が発現し、それぞれ 39 名（12.5%）、48 名（15.3%）、97 名（15.5%）及び 124 名（19.9%）が副作用とされた。Week 52 までに発現した有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 388.0/100 人年及び 87.3/100 人年であった。

導入期で死亡に至った有害事象は発現しなかったものの、Week 52 までに死亡に至った有害事象として「心停止」（導入期 140 mg Q2W、維持期 210 mg Q2W）及び「偶発的死亡」（導入

期 210 mg Q2W、維持期 140 mg Q2W）が各 1 件の計 2 名に発現した。また、データカットオフまでに、「貪食細胞性組織球症」（導入期及び維持期 140 mg Q2W、210 mg Q2W レスキュー投与）、「心筋症」（導入期 210 mg Q2W、維持期 140 mg Q2W、210 mg レスキュー投与）、「心肺不全」（導入期 210 mg Q2W、維持期 140 mg Q8W、210 mg レスキュー投与、長期投与期 210 mg Q2W）が各 1 件の計 3 名に発現した。このうち、「貪食細胞性組織球症」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、導入期においてプラセボ群で 3 名（1.0%）、ウステキヌマブ群で 2 名（0.6%）、140 mg 群で 10 名（1.6%）、210 mg 群で 9 名（1.4%）に発現し、140 mg 群の 2 名（0.3%）、210 mg 群の 1 名（0.2%）が副作用とされた。また、KHK4827 群で Week 52 までに発現した重篤な有害事象及び副作用の発現率は 7.9/100 人年及び 1.6/100 人年であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、導入期においてプラセボ群で 3 名（1.0%）、ウステキヌマブ群で 2 名（0.6%）、140 mg 群で 5 名（0.8%）、210 mg 群で 7 名（1.1%）に発現し、プラセボ群の 1 名（0.3%）、140 mg 群の 3 名（0.5%）、210 mg 群の 2 名（0.3%）が副作用とされた。また、KHK4827 群で Week 52 までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は 3.2/100 人年及び 1.2/100 人年であった。

導入期において CTCAE Grade 3 以上の有害事象がプラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg 群、210 mg 群で、それぞれ 8 名（2.6%）、8 名（2.6%）、25 名（4.0%）、23 名（3.7%）に発現し、プラセボ群及びウステキヌマブ群の各 3 名（1.0%）、140 mg 群の 11 名（1.8%）、210 mg 群の 7 名（1.1%）が副作用とされた。Week 52 までに発現した CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率は、KHK4827 群で 15.0/100 人年及び 3.8/100 人年であった。

表 2.7.6.11.3.3-2 有害事象及び副作用発現状況の要約（導入期）

発現被験者数（発現割合）

	Placebo	Ustekinumab	KHK4827			
			140 mg Q2W	210 mg Q2W	All	Weight-Based
N	313	313	626	622	1248	625
Adverse events	152 (48.6)	168 (53.7)	329 (52.6)	353 (56.8)	682 (54.6)	343 (54.9)
Serious	3 (1.0)	2 (0.6)	10 (1.6)	9 (1.4)	19 (1.5)	11 (1.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)	8 (0.6)	3 (0.5)
Leading to investigational product discontinuation	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.8)	7 (1.1)	12 (1.0)	5 (0.8)
CTCAE ≥Grade 3	8 (2.6)	8 (2.6)	25 (4.0)	23 (3.7)	48 (3.8)	26 (4.2)
Treatment related adverse events	39 (12.5)	48 (15.3)	97 (15.5)	124 (19.9)	221 (17.7)	101 (16.2)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
Leading to investigational product discontinuation	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
CTCAE ≥Grade 3	3 (1.0)	3 (1.0)	11 (1.8)	7 (1.1)	18 (1.4)	8 (1.3)

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表 2.7.6.11.3.3-3 有害事象及び副作用発現状況の要約（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5)	All (Subj-yr = 1410.8)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3)
N	313	68	515	428	113	489	1613	221
Adverse events	935 (376.1)	153 (346.1)	1900 (387.7)	1547 (381.2)	352 (404.2)	1522 (396.8)	5474 (388.0)	693 (404.4)
Serious	10 (4.0)	3 (6.8)	39 (8.0)	30 (7.4)	8 (9.2)	31 (8.1)	111 (7.9)	15 (8.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	4 (4.6)	12 (3.1)	23 (1.6)	6 (3.5)
Leading to investigational product discontinuation	7 (2.8)	0 (0.0)	9 (1.8)	16 (3.9)	5 (5.7)	15 (3.9)	45 (3.2)	6 (3.5)
CTCAE ≥Grade 3	29 (11.7)	5 (11.3)	57 (11.6)	78 (19.2)	12 (13.8)	59 (15.4)	211 (15.0)	27 (15.8)
Treatment related adverse events	171 (68.8)	45 (101.8)	456 (93.0)	342 (84.3)	56 (64.3)	333 (86.8)	1232 (87.3)	97 (56.6)
Serious	1 (0.4)	2 (4.5)	11 (2.2)	3 (0.7)	1 (1.1)	6 (1.6)	23 (1.6)	3 (1.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to study discontinuation	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	0 (0.0)
Leading to investigational product discontinuation	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.0)	7 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
CTCAE ≥Grade 3	6 (2.4)	4 (9.0)	16 (3.3)	15 (3.7)	5 (5.7)	14 (3.7)	54 (3.8)	6 (3.5)

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product;
Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52;
n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)
Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12 Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827, then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment through week 52.
Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827.
"140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W.
"Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

3）有害事象及び副作用の発現状況

導入期に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.11.3.3-4 及び表 2.7.6.11.3.3-5 に、Week 52 までに発現した有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.11.3.3-6 及び表 2.7.6.11.3.3-7 に示した。

導入期において、プラセボ群、ウステキヌマブ群、140 mg 群、210 mg 群で、それぞれ 313 名中 152 名（48.6%）、313 名中 168 名（53.7%）、626 名中 329 名（52.6%）、622 名中 353 名（56.8%）に有害事象が発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く、それぞれの群で 5.0%以上の被験者に認められた。また、「上気道感染」がプラセボ群、ウステキヌマブ群及び 210 mg 群でそれぞれ約 5%の被験者に認められた。「頭痛」は 140 mg 群で 5.1%に認められ、他の投与群と比較して 140 mg 群で高かった。これらの有害事象の多くは Grade 1 と判断された。

導入期において、プラセボ群で 313 名中 39 名（12.5%）、ウステキヌマブ群で 313 名中 48 名（15.3%）、140 mg 群で 626 名中 97 名（15.5%）、210 mg 群で 622 名中 124 名（19.9%）に副作用が発現した。

Week 52 までの KHK4827 投与群での有害事象発現率は 388.0/100 人年であった。KHK4827 群で事象別では「鼻咽頭炎」が 19.6/100 人年、「上気道感染」が 16.0/100 人年、「関節痛」が 15.0/100 人年、「頭痛」が 11.3/100 人年に認められた。この他の事象の発現率はすべて 10/100 人年未満であった。

Week 52 までの KHK4827 投与群での副作用発現率は KHK4827 群で 87.3/100 人年であり、事象別の発現率は「上気道感染」が 5.7/100 人年、「疲労」が 3.7/100 人年、「関節痛」が 3.2/100 人年、「鼻咽頭炎」が 3.0/100 人年、「そう痒症」が 2.8/100 人年、「頭痛」が 2.3/100 人年であった。

データカットオフまでの有害事象発現率は 354.8/100 人年であった。

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

			KHK4827			
SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	140 mg Q2W (N = 626) n (%)	210 mg Q2W (N = 622) n (%)	All (N = 1248) n (%)	Weight-Based (N = 625) n (%)
全体	152 (48.6)	168 (53.7)	329 (52.6)	353 (56.8)	682 (54.6)	343 (54.9)
感染症および寄生虫症	72 (23.0)	80 (25.6)	114 (18.2)	159 (25.6)	273 (21.9)	133 (21.3)
鼻咽頭炎	22 (7.0)	16 (5.1)	36 (5.8)	31 (5.0)	67 (5.4)	37 (5.9)
上気道感染	17 (5.4)	16 (5.1)	19 (3.0)	33 (5.3)	52 (4.2)	26 (4.2)
尿路感染	3 (1.0)	8 (2.6)	5 (0.8)	11 (1.8)	16 (1.3)	6 (1.0)
咽頭炎	6 (1.9)	4 (1.3)	5 (0.8)	9 (1.4)	14 (1.1)	7 (1.1)
インフルエンザ	2 (0.6)	6 (1.9)	5 (0.8)	8 (1.3)	13 (1.0)	7 (1.1)
気管支炎	5 (1.6)	3 (1.0)	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.6)	4 (0.6)
副鼻腔炎	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)	5 (0.8)	9 (0.7)	3 (0.5)
鼻炎	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.2)	7 (1.1)	8 (0.6)	2 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.1)	4 (0.6)	11 (0.9)	8 (1.3)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (0.7)	7 (1.1)
耳感染	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
蜂巣炎	4 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
限局性感染	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.5)
ウイルス性上気道感染	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.5)	4 (0.6)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	4 (0.6)
足部白癬	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)	1 (0.2)
癜風	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
細菌性尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
せつ	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
細菌性膣症	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
外陰膣真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
無症候性細菌尿	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潜伏結核	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライム病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
癰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
感染性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
真菌性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
カンジダ性間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口唇感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
細菌性中耳炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
トキソプラズマ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ウイルス性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	30 (9.6)	30 (9.6)	89 (14.2)	82 (13.2)	171 (13.7)	94 (15.0)
関節痛	10 (3.2)	6 (1.9)	25 (4.0)	36 (5.8)	61 (4.9)	35 (5.6)
四肢痛	3 (1.0)	6 (1.9)	11 (1.8)	10 (1.6)	21 (1.7)	13 (2.1)
背部痛	5 (1.6)	5 (1.6)	11 (1.8)	8 (1.3)	19 (1.5)	14 (2.2)
筋肉痛	2 (0.6)	0 (0.0)	9 (1.4)	12 (1.9)	21 (1.7)	8 (1.3)
乾癬性関節症	1 (0.3)	2 (0.6)	7 (1.1)	7 (1.1)	14 (1.1)	5 (0.8)
筋痙縮	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (0.8)	2 (0.3)	7 (0.6)	3 (0.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.5)	6 (1.0)	9 (0.7)	6 (1.0)
関節腫脹	1 (0.3)	2 (0.6)	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.5)	4 (0.6)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
関節炎	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
腱炎	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.4)	3 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
筋緊張	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
肢径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
関節硬直	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
椎間板突出	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨嚢腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
単関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
仙腸骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	32 (10.2)	18 (5.8)	64 (10.2)	50 (8.0)	114 (9.1)	62 (9.9)
そう痒症	15 (4.8)	6 (1.9)	17 (2.7)	9 (1.4)	26 (2.1)	18 (2.9)
乾癬	9 (2.9)	1 (0.3)	9 (1.4)	6 (1.0)	15 (1.2)	5 (0.8)
接触性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.0)	4 (0.6)	10 (0.8)	6 (1.0)
全身性そう痒症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)	3 (0.5)
皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (0.6)	7 (0.6)	4 (0.6)
皮膚乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.5)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.3)
紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.4)	4 (0.6)
斑状出血	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
間擦疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)
皮膚灼熱感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
湿疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
過角化	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
寝汗	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
神経皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
皮膚刺激	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口周囲浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
集簇性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
光線性弾性線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
円形脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）	32 (10.2)	18 (5.8)	64 (10.2)	50 (8.0)	114 (9.1)	62 (9.9)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
汗腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
乏汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
青藍色状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
コリン性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (5.8)	21 (6.7)	59 (9.4)	56 (9.0)	115 (9.2)	54 (8.6)
疲労	6 (1.9)	4 (1.3)	20 (3.2)	20 (3.2)	40 (3.2)	16 (2.6)
インフルエンザ様疾患	3 (1.0)	1 (0.3)	7 (1.1)	6 (1.0)	13 (1.0)	8 (1.3)
発熱	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (0.6)	6 (1.0)	10 (0.8)	2 (0.3)
注射部位疼痛	2 (0.6)	4 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)	1 (0.2)
注射部位紅斑	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	4 (0.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)	4 (0.6)	9 (0.7)	5 (0.8)
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.4)	4 (0.6)
倦怠感	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.3)
疼痛	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
注射部位内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	2 (0.3)
胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
注射部位出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
乾燥症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
顔面痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位小水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
閉塞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
神経系障害	24 (7.7)	21 (6.7)	48 (7.7)	49 (7.9)	97 (7.8)	49 (7.8)
頭痛	14 (4.5)	11 (3.5)	32 (5.1)	21 (3.4)	53 (4.2)	33 (5.3)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	7 (1.1)	10 (0.8)	3 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.5)	4 (0.6)	7 (0.6)	4 (0.6)
片頭痛	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.5)
灼熱感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
肋間神経痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則睡眠期	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
健忘	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
味覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (3.8)	17 (5.4)	47 (7.5)	53 (8.5)	100 (8.0)	53 (8.5)
下痢	4 (1.3)	3 (1.0)	6 (1.0)	14 (2.3)	20 (1.6)	10 (1.6)
悪心	2 (0.6)	1 (0.3)	11 (1.8)	11 (1.8)	22 (1.8)	9 (1.4)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	7 (1.1)	11 (0.9)	7 (1.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	7 (1.1)	8 (0.6)	4 (0.6)
腹痛	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
便秘	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.6)	3 (0.5)
消化不良	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	3 (0.5)
嘔吐	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.5)
上腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
臍ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
食中毒	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
放屁	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
直腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
裂肛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
根尖肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
胃腸障害（続き）						
アルコール性胃炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
口腔粘膜びらん	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌苔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
歯の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (5.1)	19 (6.1)	39 (6.2)	47 (7.6)	86 (6.9)	40 (6.4)
口腔咽頭痛	3 (1.0)	7 (2.2)	14 (2.2)	18 (2.9)	32 (2.6)	16 (2.6)
咳嗽	7 (2.2)	7 (2.2)	11 (1.8)	14 (2.3)	25 (2.0)	12 (1.9)
鼻閉	1 (0.3)	3 (1.0)	6 (1.0)	4 (0.6)	10 (0.8)	6 (1.0)
鼻漏	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.6)	8 (0.6)	3 (0.5)
湿性咳嗽	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.4)	3 (0.5)
鼻出血	0 (0.0)	3 (1.0)	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.3)	2 (0.3)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	2 (0.3)
喘息	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
副鼻腔嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	14 (4.5)	19 (6.1)	38 (6.1)	41 (6.6)	79 (6.3)	38 (6.1)
肉離れ	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	6 (1.0)	11 (0.9)	7 (1.1)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	6 (1.0)	9 (0.7)	4 (0.6)
サンバーン	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.2)
四肢損傷	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	4 (0.6)
節足動物咬傷	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
創傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)	2 (0.3)
擦過傷	2 (0.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
転倒	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	4 (0.6)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.5)
関節損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
足骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
足関節部骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
家庭内事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上顎炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染病曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
頚部損傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
処置後炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
脊椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
尺骨神経損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
創合併症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	5 (1.6)	15 (4.8)	19 (3.0)	31 (5.0)	50 (4.0)	25 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.5)	2 (0.3)
好中球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.8)	6 (0.5)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	3 (0.5)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	2 (0.3)
白血球数異常	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
好中球数異常	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
国際標準比減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
リンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
代謝および栄養障害	4 (1.3)	11 (3.5)	14 (2.2)	21 (3.4)	35 (2.8)	13 (2.1)
痛風	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.6)	4 (0.6)	8 (0.6)	1 (0.2)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (0.6)	2 (0.3)	6 (0.5)	5 (0.8)
2 型糖尿病	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.2)
糖尿病	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
ビタミン D 欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
高蛋白血症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
代謝症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (1.3)	9 (2.9)	8 (1.3)	17 (2.7)	25 (2.0)	9 (1.4)
高血圧	3 (1.0)	6 (1.9)	8 (1.3)	13 (2.1)	21 (1.7)	9 (1.4)
血腫	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
高血圧前症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
拡張期高血圧	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	4 (1.3)	6 (1.9)	12 (1.9)	9 (1.4)	21 (1.7)	10 (1.6)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	7 (1.1)	12 (1.0)	5 (0.8)
白血球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.5)
貧血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
好酸球増加症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
単球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ストレス赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	4 (1.3)	3 (1.0)	11 (1.8)	12 (1.9)	23 (1.8)	11 (1.8)
うつ病	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	6 (0.5)	3 (0.5)
不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.5)
不安	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	6 (0.5)	2 (0.3)
ストレス	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
閉所恐怖症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
情動障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
腎および尿路障害	3 (1.0)	4 (1.3)	6 (1.0)	10 (1.6)	16 (1.3)	9 (1.4)
腎結石症	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)
血尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
糖尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
白血球尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.6)	4 (1.3)	7 (1.1)	10 (1.6)	17 (1.4)	9 (1.4)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)	2 (0.3)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼のアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
角膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	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）	2 (0.6)	1 (0.3)	9 (1.4)	6 (1.0)	15 (1.2)	8 (1.3)
脂漏性角化症	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
良性腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
線維性組織球腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸管腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
直腸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	6 (1.9)	6 (1.0)	2 (0.3)	8 (0.6)	5 (0.8)
月経過多	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
外陰膣そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
亀頭包皮炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖器嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
性器出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経遅延	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表 2.7.6.11.3.3-4 有害事象発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
生殖系および乳房障害（続き）						
陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
膣出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	3 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (0.7)	7 (1.1)
動悸	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
外科および内科処置	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.6)	4 (0.6)	8 (0.6)	3 (0.5)
歯内療法	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
抜歯	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
脂肪腫切除	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
大腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
四肢手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚新生物切除	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	8 (1.3)	10 (0.8)	5 (0.8)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)	5 (0.4)	2 (0.3)
耳痛	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.5)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	3 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.2)
季節性アレルギー	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
肝炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
甲状舌管嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
5 型高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)

Coded using MedDRA version 17.0
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表 2.7.6.11.3.3-5 副作用発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
全体	39 (12.5)	48 (15.3)	97 (15.5)	124 (19.9)	221 (17.7)	101 (16.2)
感染症および寄生虫症	12 (3.8)	16 (5.1)	20 (3.2)	36 (5.8)	56 (4.5)	23 (3.7)
上気道感染	2 (0.6)	5 (1.6)	4 (0.6)	14 (2.3)	18 (1.4)	6 (1.0)
鼻咽頭炎	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.8)	7 (1.1)	12 (1.0)	6 (1.0)
鼻炎	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.2)
気管支炎	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
真菌性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1.9)	11 (3.5)	30 (4.8)	27 (4.3)	57 (4.6)	28 (4.5)
疲労	0 (0.0)	2 (0.6)	11 (1.8)	9 (1.4)	20 (1.6)	8 (1.3)
注射部位紅斑	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	4 (0.6)
注射部位疼痛	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	2 (0.3)
注射部位内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
注射部位出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (0.5)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
投与部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表 2.7.6.11.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位小水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
閉塞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (2.6)	5 (1.6)	25 (4.0)	19 (3.1)	44 (3.5)	25 (4.0)
そう痒症	6 (1.9)	3 (1.0)	9 (1.4)	6 (1.0)	15 (1.2)	11 (1.8)
乾癬	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
皮膚乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
口周囲浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
乏汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
青藍色状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
皮膚刺激	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.2)	2 (0.6)	21 (3.4)	25 (4.0)	46 (3.7)	21 (3.4)
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.1)	12 (1.9)	19 (1.5)	9 (1.4)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)	8 (0.6)	5 (0.8)
筋肉痛	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.2)
乾癬性関節症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.3)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
関節炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
仙腸骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
神経系障害	9 (2.9)	6 (1.9)	9 (1.4)	21 (3.4)	30 (2.4)	11 (1.8)
頭痛	4 (1.3)	2 (0.6)	8 (1.3)	9 (1.4)	17 (1.4)	9 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)	0 (0.0)
片頭痛	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)	14 (2.3)	20 (1.6)	7 (1.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.8)	7 (0.6)	1 (0.2)
下痢	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)	2 (0.3)
便秘	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
消化不良	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
口腔粘膜びらん	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.3)	8 (2.6)	8 (1.3)	7 (1.1)	15 (1.2)	8 (1.3)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
好中球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
好中球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.3)	5 (1.6)	2 (0.3)	10 (1.6)	12 (1.0)	5 (0.8)
咳嗽	2 (0.6)	3 (1.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	2 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)	2 (0.3)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-5 副作用発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.8)	7 (1.1)	12 (1.0)	5 (0.8)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.8)	6 (1.0)	11 (0.9)	5 (0.8)
白血球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.5)
貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)	3 (0.5)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.8)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
角膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
うつ病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
高血圧	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
白血球尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経遅延	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Coded using MedDRA version 17.0
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
全体	935 (376.1)	153 (346.1)	1900 (387.7)	1547 (381.2)	352 (404.2)	1522 (396.8)	5474 (388.0)	693 (404.4)
感染症および寄生虫症	283 (113.8)	44 (99.5)	491 (100.2)	415 (102.3)	68 (78.1)	432 (112.6)	1450 (102.8)	136 (79.4)
鼻咽頭炎	63 (25.3)	7 (15.8)	79 (16.1)	97 (23.9)	17 (19.5)	76 (19.8)	276 (19.6)	29 (16.9)
上気道感染	63 (25.3)	7 (15.8)	88 (18.0)	60 (14.8)	7 (8.0)	64 (16.7)	226 (16.0)	20 (11.7)
尿路感染	20 (8.0)	2 (4.5)	14 (2.9)	18 (4.4)	4 (4.6)	27 (7.0)	65 (4.6)	6 (3.5)
気管支炎	14 (5.6)	1 (2.3)	17 (3.5)	13 (3.2)	7 (8.0)	11 (2.9)	49 (3.5)	6 (3.5)
インフルエンザ	13 (5.2)	4 (9.0)	12 (2.4)	17 (4.2)	2 (2.3)	15 (3.9)	50 (3.5)	5 (2.9)
咽頭炎	7 (2.8)	0 (0.0)	18 (3.7)	8 (2.0)	3 (3.4)	26 (6.8)	55 (3.9)	7 (4.1)
副鼻腔炎	6 (2.4)	4 (9.0)	27 (5.5)	15 (3.7)	1 (1.1)	9 (2.3)	56 (4.0)	5 (2.9)
口腔ヘルペス	6 (2.4)	0 (0.0)	7 (1.4)	18 (4.4)	3 (3.4)	15 (3.9)	43 (3.0)	4 (2.3)
胃腸炎	7 (2.8)	1 (2.3)	20 (4.1)	7 (1.7)	1 (1.1)	7 (1.8)	36 (2.6)	3 (1.8)
鼻炎	6 (2.4)	2 (4.5)	9 (1.8)	3 (0.7)	2 (2.3)	12 (3.1)	28 (2.0)	2 (1.2)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)	13 (3.2)	1 (1.1)	12 (3.1)	32 (2.3)	1 (0.6)
結膜炎	4 (1.6)	1 (2.3)	9 (1.8)	8 (2.0)	2 (2.3)	6 (1.6)	26 (1.8)	4 (2.3)
気道感染	4 (1.6)	0 (0.0)	10 (2.0)	7 (1.7)	0 (0.0)	7 (1.8)	24 (1.7)	2 (1.2)
ウイルス性胃腸炎	7 (2.8)	0 (0.0)	9 (1.8)	3 (0.7)	1 (1.1)	4 (1.0)	17 (1.2)	2 (1.2)
耳感染	4 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.0)	8 (2.0)	2 (2.3)	2 (0.5)	17 (1.2)	2 (1.2)
ウイルス性気道感染	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	9 (2.3)	19 (1.3)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (0.4)	1 (2.3)	4 (0.8)	10 (2.5)	0 (0.0)	5 (1.3)	20 (1.4)	0 (0.0)
毛包炎	2 (0.8)	1 (2.3)	10 (2.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.0)	18 (1.3)	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	3 (1.2)	2 (4.5)	7 (1.4)	5 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	17 (1.2)	1 (0.6)
扁桃炎	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (1.0)	3 (3.4)	5 (1.3)	14 (1.0)	2 (1.2)
ウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.6)	16 (1.1)	1 (0.6)
蜂巣炎	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.5)	1 (1.1)	6 (1.6)	14 (1.0)	1 (0.6)
せつ	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.1)	5 (1.3)	10 (0.7)	1 (0.6)
限局性感染	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	1 (1.1)	1 (0.3)	10 (0.7)	2 (1.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.6)	12 (0.9)	1 (0.6)
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	11 (0.8)	1 (0.6)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.7)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.7)	0 (0.0)
歯髄炎	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	2 (1.2)
足部白癬	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	3 (0.8)	7 (0.5)	1 (0.6)
歯感染	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	9 (0.6)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	9 (0.6)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.6)	1 (0.6)
皮膚感染	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	8 (0.6)	1 (0.6)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (0.6)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	1 (0.6)
歯膿瘍	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	3 (1.8)
癜風	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.6)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	0 (0.0)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.2)	2 (1.2)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.6)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
感染症および寄生虫症（続き）								
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	2 (1.2)
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	2 (1.2)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
細菌性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
ヘルペス性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
カンジダ性間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
四肢膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性腟症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
乳房膿瘍	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
真菌性食道炎	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性中耳炎	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
口腔膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
無症候性細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
細菌性食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
熱傷部感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
癰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
性器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
感染症および寄生虫症（続き）								
陰部単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性性器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
女性性器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
真菌性性器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
痔核感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ライム病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性爪床感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
陰茎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
直腸周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
処置後感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
陰嚢膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
トキソプラズマ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
卵管卵巣膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	102 (41.0)	24 (54.3)	219 (44.7)	207 (51.0)	56 (64.3)	171 (44.6)	677 (48.0)	103 (60.1)
関節痛	27 (10.9)	6 (13.6)	58 (11.8)	67 (16.5)	18 (20.7)	62 (16.2)	211 (15.0)	35 (20.4)
背部痛	19 (7.6)	1 (2.3)	13 (2.7)	22 (5.4)	9 (10.3)	25 (6.5)	70 (5.0)	16 (9.3)
四肢痛	8 (3.2)	3 (6.8)	22 (4.5)	15 (3.7)	5 (5.7)	12 (3.1)	57 (4.0)	11 (6.4)
乾癬性関節症	6 (2.4)	1 (2.3)	16 (3.3)	20 (4.9)	1 (1.1)	7 (1.8)	45 (3.2)	2 (1.2)
筋肉痛	6 (2.4)	2 (4.5)	12 (2.4)	13 (3.2)	6 (6.9)	9 (2.3)	42 (3.0)	4 (2.3)
筋骨格痛	2 (0.8)	3 (6.8)	7 (1.4)	12 (3.0)	2 (2.3)	11 (2.9)	35 (2.5)	7 (4.1)
筋痙縮	7 (2.8)	1 (2.3)	9 (1.8)	5 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	19 (1.3)	2 (1.2)
関節炎	4 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.0)	8 (2.0)	1 (1.1)	7 (1.8)	21 (1.5)	3 (1.8)
関節腫脹	4 (1.6)	1 (2.3)	8 (1.6)	3 (0.7)	2 (2.3)	5 (1.3)	19 (1.3)	4 (2.3)
腱炎	4 (1.6)	1 (2.3)	7 (1.4)	5 (1.2)	3 (3.4)	1 (0.3)	17 (1.2)	3 (1.8)
変形性関節症	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.2)	3 (0.7)	1 (1.1)	5 (1.3)	15 (1.1)	3 (1.8)
脊椎痛	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.2)	2 (2.3)	1 (0.3)	13 (0.9)	0 (0.0)
頚部痛	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	11 (0.8)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
筋力低下	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (2.3)	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	9 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	7 (0.5)	2 (1.2)
滑液嚢腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	6 (0.4)	2 (1.2)
側腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	2 (1.2)
鼠径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.2)
顎痛	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
足底筋膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
椎間板変性症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
骨嚢腫	1 (0.4)	1 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	2 (1.2)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
椎間板圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
単関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
仙腸骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
重感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
関節石灰化	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節硬直	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ループス様症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脊椎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脊椎分離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
斜頚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	65 (26.1)	10 (22.6)	198 (40.4)	116 (28.6)	45 (51.7)	109 (28.4)	478 (33.9)	78 (45.5)
そう痒症	13 (5.2)	2 (4.5)	35 (7.1)	31 (7.6)	5 (5.7)	13 (3.4)	86 (6.1)	10 (5.8)
乾癬	2 (0.8)	0 (0.0)	38 (7.8)	11 (2.7)	5 (5.7)	6 (1.6)	60 (4.3)	8 (4.7)
接触性皮膚炎	2 (0.8)	2 (4.5)	12 (2.4)	8 (2.0)	2 (2.3)	11 (2.9)	35 (2.5)	2 (1.2)
発疹	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	8 (2.0)	1 (1.1)	6 (1.6)	18 (1.3)	2 (1.2)
脱毛症	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (1.5)	4 (4.6)	3 (0.8)	17 (1.2)	4 (2.3)
蕁麻疹	2 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.3)	6 (1.6)	16 (1.1)	5 (2.9)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)	2 (0.5)	2 (2.3)	6 (1.6)	17 (1.2)	2 (1.2)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)	6 (1.5)	1 (1.1)	4 (1.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.4)	1 (2.3)	5 (1.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	14 (1.0)	3 (1.8)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.2)	1 (0.2)	2 (2.3)	3 (0.8)	12 (0.9)	4 (2.3)
湿疹	2 (0.8)	2 (4.5)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.1)	3 (0.8)	11 (0.8)	2 (1.2)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	5 (5.7)	2 (0.5)	12 (0.9)	3 (1.8)
日光性角化症	4 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (0.6)
全身性そう痒症	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (0.6)	0 (0.0)
皮膚病変	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	1 (0.6)
汗疹	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	3 (1.8)
ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	2 (0.5)	6 (0.4)	2 (1.2)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5)	All (Subj-yr = 1410.8)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3)
SOC PT	(N = 313) n (r)	(N = 68) n (r)	(N = 515) n (r)	(N = 428) n (r)	(N = 113) n (r)	(N = 489) n (r)	(N = 1613) n (r)	(N = 221) n (r)
皮膚および皮下組織障害（続き）								
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
間擦疹	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	1 (0.6)
水疱	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	2 (1.2)
滴状乾癬	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
斑状出血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
皮膚刺激	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
過角化	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.2)	2 (1.2)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
湿潤性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
嵌入爪	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
青藍色状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
神経皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
酒さ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
脂漏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.2)	3 (1.8)
薬疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
汗腺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
内方発育毛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.2)
集簇性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
光線性弾性線維症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
円形脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
血性水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
乾癬様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
びまん性脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
硬化性苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
機械性蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪甲点状凹窩	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
寝汗	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
皮膚および皮下組織障害（続き）								
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪甲離床症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リバウンド乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コリン性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
圧迫性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尋常性白斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
胃腸障害	59 (23.7)	11 (24.9)	161 (32.8)	116 (28.6)	30 (34.5)	107 (27.9)	425 (30.1)	49 (28.6)
下痢	7 (2.8)	2 (4.5)	27 (5.5)	15 (3.7)	5 (5.7)	18 (4.7)	67 (4.7)	8 (4.7)
悪心	6 (2.4)	1 (2.3)	17 (3.5)	16 (3.9)	7 (8.0)	13 (3.4)	54 (3.8)	9 (5.3)
歯痛	2 (0.8)	0 (0.0)	14 (2.9)	5 (1.2)	2 (2.3)	11 (2.9)	32 (2.3)	5 (2.9)
嘔吐	6 (2.4)	1 (2.3)	9 (1.8)	6 (1.5)	3 (3.4)	4 (1.0)	23 (1.6)	3 (1.8)
胃食道逆流性疾患	3 (1.2)	0 (0.0)	12 (2.4)	5 (1.2)	2 (2.3)	6 (1.6)	25 (1.8)	2 (1.2)
腹痛	3 (1.2)	0 (0.0)	7 (1.4)	5 (1.2)	3 (3.4)	5 (1.3)	20 (1.4)	4 (2.3)
上腹部痛	1 (0.4)	2 (4.5)	6 (1.2)	5 (1.2)	1 (1.1)	6 (1.6)	20 (1.4)	3 (1.8)
便秘	2 (0.8)	0 (0.0)	10 (2.0)	2 (0.5)	1 (1.1)	3 (0.8)	16 (1.1)	3 (1.8)
消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	15 (1.1)	0 (0.0)
食中毒	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (1.1)	3 (0.8)	8 (0.6)	2 (1.2)
腹部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	9 (0.6)	1 (0.6)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.7)	1 (0.6)
胃炎	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (1.1)	2 (0.5)	9 (0.6)	1 (0.6)
口内炎	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (0.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
痔核	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.6)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	6 (0.4)	1 (0.6)
アフタ性口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
臍ヘルニア	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
根尖肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
食道炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
放屁	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5)	All (Subj-yr = 1410.8)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3)
SOC PT	(N = 313) n (r)	(N = 68) n (r)	(N = 515) n (r)	(N = 428) n (r)	(N = 113) n (r)	(N = 489) n (r)	(N = 1613) n (r)	(N = 221) n (r)
胃腸障害（続き）	59 (23.7)	11 (24.9)	161 (32.8)	116 (28.6)	30 (34.5)	107 (27.9)	425 (30.1)	49 (28.6)
口腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
舌苔	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
舌潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
埋伏歯	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
裂肛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯組織の壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
アルコール性胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
結腸メラノーシス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大網梗塞	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔粘膜びらん	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
地図状舌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (20.9)	7 (15.8)	129 (26.3)	123 (30.3)	26 (29.9)	92 (24.0)	377 (26.7)	49 (28.6)
疲労	9 (3.6)	1 (2.3)	46 (9.4)	25 (6.2)	7 (8.0)	30 (7.8)	109 (7.7)	18 (10.5)
インフルエンザ様疾患	2 (0.8)	0 (0.0)	19 (3.9)	12 (3.0)	2 (2.3)	3 (0.8)	36 (2.6)	3 (1.8)
発熱	3 (1.2)	0 (0.0)	9 (1.8)	9 (2.2)	2 (2.3)	8 (2.1)	28 (2.0)	3 (1.8)
末梢性浮腫	2 (0.8)	1 (2.3)	8 (1.6)	7 (1.7)	4 (4.6)	5 (1.3)	25 (1.8)	3 (1.8)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.8)	6 (1.5)	1 (1.1)	8 (2.1)	24 (1.7)	9 (5.3)
注射部位疼痛	5 (2.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	7 (1.7)	1 (1.1)	5 (1.3)	18 (1.3)	0 (0.0)
注射部位紅斑	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	7 (1.7)	0 (0.0)	8 (2.1)	16 (1.1)	0 (0.0)
胸痛	5 (2.0)	2 (4.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.8)	9 (0.6)	2 (1.2)
無力症	2 (0.8)	1 (2.3)	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (1.1)	3 (0.8)	10 (0.7)	1 (0.6)
注射部位内出血	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	6 (0.4)	1 (0.6)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.1)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
注射部位小水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
注射部位出血	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
乾燥症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）								
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.6)
注射部位そう痒感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	2 (1.2)
宿酔	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
嚢胞破裂	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
活動性低下	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
血管穿刺部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
偶発的死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
投与部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
運動耐性低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ポリープ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異物感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	56 (22.5)	5 (11.3)	110 (22.4)	79 (19.5)	19 (21.8)	100 (26.1)	313 (22.2)	34 (19.8)
頭痛	25 (10.1)	5 (11.3)	58 (11.8)	37 (9.1)	12 (13.8)	47 (12.3)	159 (11.3)	18 (10.5)
片頭痛	7 (2.8)	0 (0.0)	8 (1.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.6)	16 (1.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	5 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	6 (1.5)	2 (2.3)	6 (1.6)	16 (1.1)	4 (2.3)
浮動性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (1.5)	0 (0.0)	8 (2.1)	18 (1.3)	3 (1.8)
錯感覚	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.2)	2 (0.5)	2 (2.3)	4 (1.0)	14 (1.0)	3 (1.8)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (0.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
失神	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
群発頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
神経系障害（続き）								
嗜眠	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
健忘	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
味覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
運動低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前兆を伴う片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
橈骨神経麻痺	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三叉神経不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
第 7 脳神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
声帯麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	56 (22.5)	2 (4.5)	120 (24.5)	92 (22.7)	22 (25.3)	74 (19.3)	310 (22.0)	40 (23.3)
口腔咽頭痛	15 (6.0)	0 (0.0)	30 (6.1)	24 (5.9)	10 (11.5)	21 (5.5)	85 (6.0)	13 (7.6)
咳嗽	17 (6.8)	0 (0.0)	34 (6.9)	25 (6.2)	3 (3.4)	17 (4.4)	79 (5.6)	5 (2.9)
鼻閉	5 (2.0)	0 (0.0)	8 (1.6)	11 (2.7)	2 (2.3)	7 (1.8)	28 (2.0)	3 (1.8)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	2 (2.3)	3 (0.8)	16 (1.1)	3 (1.8)
副鼻腔うっ血	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	6 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	12 (0.9)	3 (1.8)
喘息	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (1.1)	2 (0.5)	9 (0.6)	0 (0.0)
鼻出血	4 (1.6)	1 (2.3)	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (0.6)	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.0)	11 (0.8)	1 (0.6)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	2 (1.2)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
咽頭の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性呼吸器症状	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁桃肥大	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）								
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気管支反応性亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔咽頭プラーク	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
副鼻腔嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
胸膜痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺動脈拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	50 (20.1)	12 (27.1)	115 (23.5)	91 (22.4)	18 (20.7)	73 (19.0)	309 (21.9)	31 (18.1)
肉離れ	4 (1.6)	0 (0.0)	17 (3.5)	10 (2.5)	1 (1.1)	7 (1.8)	35 (2.5)	4 (2.3)
挫傷	4 (1.6)	2 (4.5)	8 (1.6)	6 (1.5)	1 (1.1)	7 (1.8)	24 (1.7)	3 (1.8)
節足動物咬傷	4 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	5 (5.7)	6 (1.6)	19 (1.3)	4 (2.3)
裂傷	3 (1.2)	0 (0.0)	8 (1.6)	7 (1.7)	3 (3.4)	2 (0.5)	20 (1.4)	3 (1.8)
靭帯捻挫	4 (1.6)	1 (2.3)	5 (1.0)	6 (1.5)	3 (3.4)	3 (0.8)	18 (1.3)	4 (2.3)
四肢損傷	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	11 (0.8)	2 (1.2)
創傷	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.1)	7 (1.8)	13 (0.9)	2 (1.2)
サンバーン	2 (0.8)	1 (2.3)	6 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	12 (0.9)	0 (0.0)
転倒	1 (0.4)	1 (2.3)	3 (0.6)	7 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	12 (0.9)	0 (0.0)
関節損傷	2 (0.8)	1 (2.3)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.6)	1 (0.6)
処置による疼痛	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
擦過傷	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	2 (1.2)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
交通事故	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.4)	2 (4.5)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
脳振盪	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
筋断裂	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
伝染病曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
眼外傷	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
腓骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
化学的損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
処置後炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
縫合部離開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
家庭内事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚化学熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
角膜擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
熱疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頚部損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼窩周囲挫傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
術後創合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
坐骨神経損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脊椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
尺骨神経損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
創合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	59 (23.7)	15 (33.9)	85 (17.3)	62 (15.3)	16 (18.4)	105 (27.4)	283 (20.1)	40 (23.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.4)	2 (4.5)	7 (1.4)	5 (1.2)	2 (2.3)	13 (3.4)	29 (2.1)	2 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.6)	0 (0.0)	8 (1.6)	7 (1.7)	1 (1.1)	6 (1.6)	22 (1.6)	2 (1.2)
体重増加	5 (2.0)	3 (6.8)	4 (0.8)	6 (1.5)	2 (2.3)	7 (1.8)	22 (1.6)	3 (1.8)
好中球数増加	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.8)	16 (1.1)	2 (1.2)
血中ブドウ糖増加	3 (1.2)	1 (2.3)	2 (0.4)	4 (1.0)	0 (0.0)	8 (2.1)	15 (1.1)	2 (1.2)
肝酵素上昇	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.7)	2 (2.3)	7 (1.8)	15 (1.1)	6 (3.5)
好中球数減少	1 (0.4)	2 (4.5)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.9)	17 (1.2)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.8)	14 (1.0)	0 (0.0)
体重減少	5 (2.0)	1 (2.3)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	10 (0.7)	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.8)	2 (4.5)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.0)	11 (0.8)	1 (0.6)
白血球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.0)	11 (0.8)	1 (0.6)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
臨床検査（続き）								
血中尿酸増加	1 (0.4)	1 (2.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.3)	4 (1.0)	10 (0.7)	5 (2.9)
白血球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (1.1)	4 (1.0)	9 (0.6)	4 (2.3)
好中球数異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (2.3)	3 (0.8)	7 (0.5)	4 (2.3)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.1)	3 (0.8)	8 (0.6)	2 (1.2)
血中ビリルビン増加	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
血中ブドウ糖異常	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
血中クレアチニン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
上皮成長因子受容体減少	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
単球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
大動脈雑音	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
好塩基球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中尿酸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
体温上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨密度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心雑音	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QRS 群延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図変化	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心拍数不整	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
C 型肝炎ウイルス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
国際標準比減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板数異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中赤血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
臨床検査（続き）								
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
尿中白血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	33 (13.3)	4 (9.0)	48 (9.8)	35 (8.6)	6 (6.9)	50 (13.0)	143 (10.1)	23 (13.4)
痛風	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.2)	9 (2.2)	0 (0.0)	9 (2.3)	24 (1.7)	3 (1.8)
高尿酸血症	4 (1.6)	1 (2.3)	8 (1.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	8 (2.1)	22 (1.6)	4 (2.3)
糖尿病	3 (1.2)	0 (0.0)	8 (1.6)	3 (0.7)	1 (1.1)	4 (1.0)	16 (1.1)	2 (1.2)
高血糖	3 (1.2)	0 (0.0)	8 (1.6)	4 (1.0)	1 (1.1)	2 (0.5)	15 (1.1)	1 (0.6)
2 型糖尿病	2 (0.8)	1 (2.3)	5 (1.0)	2 (0.5)	1 (1.1)	5 (1.3)	14 (1.0)	3 (1.8)
高コレステロール血症	2 (0.8)	1 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	4 (1.0)	9 (0.6)	3 (1.8)
食欲減退	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	1 (0.6)
高脂血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	6 (0.4)	1 (0.6)
ビタミン D 欠乏	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
耐糖能障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
脂質異常症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
高クレアチニン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液量減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
インスリン抵抗性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
インスリン必要 2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂質代謝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥満	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
テタニー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	27 (10.9)	3 (6.8)	31 (6.3)	35 (8.6)	7 (8.0)	34 (8.9)	110 (7.8)	19 (11.1)
高血圧	17 (6.8)	3 (6.8)	24 (4.9)	28 (6.9)	3 (3.4)	23 (6.0)	81 (5.7)	13 (7.6)
血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
潮紅	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
高血圧前症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
動脈硬化症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
リンパ浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
静脈瘤	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
大動脈瘤	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
拡張期高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安定高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
血管障害（続き）								
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
静脈障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
静脈不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	11 (4.4)	3 (6.8)	31 (6.3)	32 (7.9)	5 (5.7)	30 (7.8)	101 (7.2)	19 (11.1)
うつ病	2 (0.8)	2 (4.5)	8 (1.6)	7 (1.7)	4 (4.6)	4 (1.0)	25 (1.8)	7 (4.1)
不安	2 (0.8)	0 (0.0)	11 (2.2)	8 (2.0)	1 (1.1)	4 (1.0)	24 (1.7)	4 (2.3)
不眠症	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	10 (2.6)	19 (1.3)	2 (1.2)
抑うつ気分	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
アルコール乱用	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
境界性パーソナリティ障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気分変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
オルガズム異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心的外傷後ストレス障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
統合失調症、解体型	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	18 (7.2)	3 (6.8)	26 (5.3)	23 (5.7)	5 (5.7)	31 (8.1)	88 (6.2)	13 (7.6)
蛋白尿	6 (2.4)	1 (2.3)	5 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.8)	15 (1.1)	0 (0.0)
血尿	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	4 (1.0)	1 (1.1)	3 (0.8)	12 (0.9)	2 (1.2)
腎結石症	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	5 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.0)	14 (1.0)	2 (1.2)
糖尿	3 (1.2)	1 (2.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (1.3)	10 (0.7)	3 (1.8)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
白血球尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	1 (0.6)
膿尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
腎仙痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
腎臓痛	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ケトン尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
尿路の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
膀胱痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
急性腎不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
血液およびリンパ系障害	10 (4.0)	1 (2.3)	27 (5.5)	21 (5.2)	6 (6.9)	20 (5.2)	75 (5.3)	14 (8.2)
好中球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	8 (1.6)	9 (2.2)	3 (3.4)	1 (0.3)	21 (1.5)	3 (1.8)
リンパ節症	1 (0.4)	1 (2.3)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	8 (0.6)	1 (0.6)
貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	7 (0.5)	2 (1.2)
白血球増加症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (1.1)	2 (0.5)	7 (0.5)	2 (1.2)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (0.6)
好中球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	2 (1.2)
血小板減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.2)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
内出血発生の増加傾向	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
単球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ストレス赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	15 (6.0)	1 (2.3)	19 (3.9)	13 (3.2)	4 (4.6)	19 (5.0)	56 (4.0)	10 (5.8)
眼瞼炎	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	7 (0.5)	1 (0.6)
白内障	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
眼瞼浮腫	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼のアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.2)
流涙増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
網脈絡膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
複視	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
角膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
前房狭隅角	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
老視	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ膜炎	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
霧視	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
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 (2.4)	2 (4.5)	23 (4.7)	16 (3.9)	3 (3.4)	18 (4.7)	62 (4.4)	6 (3.5)
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	1 (2.3)	2 (0.4)	6 (1.5)	2 (2.3)	1 (0.3)	12 (0.9)	2 (1.2)
基底細胞癌	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.3)	9 (0.6)	1 (0.6)
メラノサイト性母斑	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
線維性組織球腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
血管脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
良性腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸管腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘の巨細胞腫瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
良性毛包腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経線維腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
良性副甲状腺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺腺腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
黄色肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	5 (2.0)	1 (2.3)	16 (3.3)	16 (3.9)	3 (3.4)	15 (3.9)	51 (3.6)	5 (2.9)
動悸	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	10 (0.7)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (1.1)	1 (0.3)	6 (0.4)	1 (0.6)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
第一度房室ブロック	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.2)	2 (1.2)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大動脈弁石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
耳および迷路障害	3 (1.2)	2 (4.5)	8 (1.6)	14 (3.4)	3 (3.4)	8 (2.1)	35 (2.5)	6 (3.5)
回転性めまい	2 (0.8)	2 (4.5)	1 (0.2)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.7)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (3.4)	3 (0.8)	9 (0.6)	4 (2.3)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
耳漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
耳介腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
外耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
聴覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
中耳滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乗物酔い	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	6 (2.4)	0 (0.0)	13 (2.7)	8 (2.0)	1 (1.1)	10 (2.6)	32 (2.3)	3 (1.8)
季節性アレルギー	4 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	11 (0.8)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.5)	1 (1.1)	3 (0.8)	10 (0.7)	2 (1.2)
動物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
化学物質アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
アトピー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
複合アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
サルコイドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
外科および内科処置	7 (2.8)	1 (2.3)	6 (1.2)	10 (2.5)	2 (2.3)	11 (2.9)	30 (2.1)	7 (4.1)
抜歯	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
智歯抜歯	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (0.3)	2 (1.2)
白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
歯内療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
腹壁手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
抗生物質療法	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
角膜移植	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デンタルケア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
四肢手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂肪吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻中隔手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
骨切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
卵巣嚢腫摘出術	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜復位	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚新生物切除	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱切離	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足指手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
子宮ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
手首手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
生殖系および乳房障害	8 (3.2)	2 (4.5)	7 (1.4)	11 (2.7)	3 (3.4)	3 (0.8)	26 (1.8)	2 (1.2)
月経困難症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
月経前症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
外陰腟そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮頚管ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖器嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
性器出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経遅延	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳頭腫脹	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
陰部そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮頚部びらん	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	11 (2.2)	6 (1.5)	2 (2.3)	6 (1.6)	25 (1.8)	3 (1.8)
胆石症	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.8)	6 (0.4)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
中毒性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.7)	2 (1.2)
ジルベール症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
魚鱗癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
白子症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
汗孔角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状舌管嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
5 型高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
内分泌障害	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-6 有害事象発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
歯科補てつ物使用者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
身体的暴行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
パートナーの妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

Coded using MedDRA version 17.0

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
全体	171 (68.8)	45 (101.8)	456 (93.0)	342 (84.3)	56 (64.3)	333 (86.8)	1232 (87.3)	97 (56.6)
感染症および寄生虫症	52 (20.9)	20 (45.2)	135 (27.5)	84 (20.7)	15 (17.2)	112 (29.2)	366 (25.9)	20 (11.7)
上気道感染	20 (8.0)	4 (9.0)	34 (6.9)	21 (5.2)	2 (2.3)	20 (5.2)	81 (5.7)	1 (0.6)
鼻咽頭炎	4 (1.6)	3 (6.8)	14 (2.9)	12 (3.0)	1 (1.1)	12 (3.1)	42 (3.0)	2 (1.2)
口腔ヘルペス	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	5 (1.2)	1 (1.1)	11 (2.9)	21 (1.5)	1 (0.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	6 (1.5)	1 (1.1)	9 (2.3)	21 (1.5)	1 (0.6)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	1 (1.1)	7 (1.8)	15 (1.1)	1 (0.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.3)	9 (1.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	14 (1.0)	1 (0.6)
鼻炎	3 (1.2)	1 (2.3)	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.3)	3 (0.8)	10 (0.7)	2 (1.2)
尿路感染	1 (0.4)	1 (2.3)	2 (0.4)	4 (1.0)	1 (1.1)	4 (1.0)	12 (0.9)	0 (0.0)
気管支炎	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.7)	1 (1.1)	2 (0.5)	9 (0.6)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (0.8)	2 (4.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	9 (0.6)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.4)	1 (2.3)	5 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (0.3)	9 (0.6)	2 (1.2)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
扁桃炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.2)	2 (1.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
細菌性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	2 (1.2)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
真菌性食道炎	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房膿瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼠径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5)	All (Subj-yr = 1410.8)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3)
SOC PT	(N = 313) n (r)	(N = 68) n (r)	(N = 515) n (r)	(N = 428) n (r)	(N = 113) n (r)	(N = 489) n (r)	(N = 1613) n (r)	(N = 221) n (r)
感染症および寄生虫症（続き）								
ヘルペス性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性爪床感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性中耳炎	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
処置後感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
癜風	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (8.4)	3 (6.8)	51 (10.4)	63 (15.5)	4 (4.6)	46 (12.0)	167 (11.8)	10 (5.8)
疲労	3 (1.2)	1 (2.3)	18 (3.7)	17 (4.2)	1 (1.1)	15 (3.9)	52 (3.7)	6 (3.5)
注射部位疼痛	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (1.5)	1 (1.1)	5 (1.3)	16 (1.1)	0 (0.0)
注射部位紅斑	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	7 (1.7)	0 (0.0)	8 (2.1)	16 (1.1)	0 (0.0)
注射部位内出血	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
注射部位小水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (0.4)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	1 (0.6)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
注射部位出血	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
投与部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
適用部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
活動性低下	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
投与部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
治癒不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）								
注射部位不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (3.2)	6 (13.6)	38 (7.8)	46 (11.3)	10 (11.5)	29 (7.6)	129 (9.1)	14 (8.2)
関節痛	5 (2.0)	3 (6.8)	12 (2.4)	14 (3.4)	3 (3.4)	13 (3.4)	45 (3.2)	5 (2.9)
四肢痛	1 (0.4)	2 (4.5)	5 (1.0)	5 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.5)	15 (1.1)	2 (1.2)
筋肉痛	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (2.3)	4 (1.0)	10 (0.7)	1 (0.6)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.6)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (2.3)	1 (0.3)	7 (0.5)	2 (1.2)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ループス様症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
仙腸骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (4.0)	5 (11.3)	56 (11.4)	33 (8.1)	9 (10.3)	23 (6.0)	126 (8.9)	13 (7.6)
そう痒症	5 (2.0)	2 (4.5)	14 (2.9)	16 (3.9)	1 (1.1)	6 (1.6)	39 (2.8)	1 (0.6)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	3 (3.4)	0 (0.0)	8 (0.6)	3 (1.8)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (2.3)	1 (0.3)	8 (0.6)	2 (1.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (1.2)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
青藍色状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
斑状出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
皮膚および皮下組織障害（続き）								
滴状乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リバウンド乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	24 (9.7)	7 (15.8)	31 (6.3)	20 (4.9)	6 (6.9)	29 (7.6)	93 (6.6)	12 (7.0)
好中球数減少	1 (0.4)	2 (4.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.9)	15 (1.1)	0 (0.0)
体重増加	3 (1.2)	2 (4.5)	1 (0.2)	5 (1.2)	2 (2.3)	3 (0.8)	13 (0.9)	2 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
白血球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.2)	2 (1.2)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
上皮成長因子受容体減少	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (1.2)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心拍数不整	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
単球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
神経系障害	17 (6.8)	0 (0.0)	36 (7.3)	18 (4.4)	2 (2.3)	31 (8.1)	87 (6.2)	3 (1.8)
頭痛	5 (2.0)	0 (0.0)	15 (3.1)	8 (2.0)	1 (1.1)	8 (2.1)	32 (2.3)	1 (0.6)
片頭痛	5 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	8 (0.6)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
坐骨神経痛	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	9 (3.6)	2 (4.5)	30 (6.1)	22 (5.4)	0 (0.0)	20 (5.2)	74 (5.2)	4 (2.3)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.0)	13 (0.9)	1 (0.6)
悪心	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	7 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	12 (0.9)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
口内炎	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔粘膜びらん	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌苔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
胃腸障害（続き）								
舌そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
舌潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.0)	0 (0.0)	19 (3.9)	12 (3.0)	0 (0.0)	9 (2.3)	40 (2.8)	4 (2.3)
口腔咽頭痛	4 (1.6)	0 (0.0)	10 (2.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	18 (1.3)	1 (0.6)
咳嗽	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	10 (0.7)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アレルギー性呼吸器症状	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔咽頭プラーク	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	4 (1.6)	0 (0.0)	15 (3.1)	12 (3.0)	4 (4.6)	2 (0.5)	33 (2.3)	4 (2.3)
好中球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.4)	7 (1.7)	3 (3.4)	1 (0.3)	18 (1.3)	3 (1.8)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.4)	1 (0.6)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.2)	5 (1.2)	1 (1.1)	5 (1.3)	17 (1.2)	1 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	0 (0.0)
痛風	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	1 (0.6)
食欲減退	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
耐糖能障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	9 (2.2)	0 (0.0)	6 (1.6)	19 (1.3)	2 (1.2)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.6)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.6)	16 (1.1)	2 (1.2)
高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.6)	13 (0.9)	2 (1.2)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	4 (1.6)	0 (0.0)	6 (1.2)	2 (0.5)	1 (1.1)	3 (0.8)	12 (0.9)	3 (1.8)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
眼の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網脈絡膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
眼障害（続き）								
角膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前房狭隅角	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
光視症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	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）	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	10 (0.7)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード1、2、3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘の巨細胞腫瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
良性毛包腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経線維腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.1)	2 (0.5)	8 (0.6)	1 (0.6)
蛋白尿	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
白血球尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
腎臓痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.3)	8 (0.6)	2 (1.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.6)
サルコイドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
耳介腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.8)	6 (0.4)	1 (0.6)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.6)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
月経困難症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
月経障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経遅延	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-7 副作用発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
白子症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
汗孔角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

Coded using MedDRA version 17.0
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)
Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12
Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827 , then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52
Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

4）死亡に至った有害事象

Week 52 までに発現した死亡に至った有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.11.3.3-8 に示した。

表 2.7.6.11.3.3-8 死亡に至った有害事象（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
偶発的死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

Coded using MedDRA version 17.0
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product;
Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n =Number of adverse events;
r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)
Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12
Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827, then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab".
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events.
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment through week 52.
Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827.
"140 mg Q2W / 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W.
"Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

導入期では死亡に至った有害事象は発現しなかったが、その後、以下に示す 5 名が死亡した。その内訳は、Week 52 までに「心停止」及び「偶発的死亡」が各 1 件に発現した。また、データカットオフまでに、「貪食細胞性組織球症」、「心停止」、「心肺不全」が各 1 名の計 3 名に発現した。これらの事象のうち、「貪食細胞性組織球症」は副作用と判定されたが、その他の事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

- 65 歳男性（被験者識別番号：10466046008）は 210 mg Q2W 群で治験薬投与中の 2013 月 11 月 8 日（Day 275）に死亡した。当該被験者は 2013 年 2 月 7 日に 140 mg Q2W で初回治験薬投与を開始した。治験責任医師により「心停止」として報告され、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者はリスク因子として 2 型糖尿病、高血圧、喫煙歴を有していた。
- 50 歳男性（被験者識別番号：10466071010）は 140 mg Q2W 群で治験薬投与中の 2013 月 6 月 29 日（Day 123）に死亡した。当該被験者は 2013 年 2 月 27 日に 210 mg Q2W で初回治験薬投与を開始した。治験責任医師により「偶発的死亡」（交通事故）として報告され、治験薬との因果関係は否定された。
- 40 歳男性（被験者識別番号：10448006005）は導入期及び維持期 140 mg Q2W、長期投与期 210 mg Q2W の被験者が治験薬最終投与（210 mg Q2W）の 55 日後の 2013 月 8 月 2 日に死亡した。当該被験者は治験責任医師により「貪食細胞性組織球症」として報告され、治験薬との因果関係はおそらくありと判断された。
- 37 歳男性（被験者識別番号：10466068006）は導入期 210 mg Q2W、維持期 140 mg Q2W、レスキュー投与期 210 mg Q2W の被験者が治験薬最終投与（210 mg Q2W）の 87 日後の 2014 月 2 月 7 日に死亡した。当該被験者は治験責任医師により「心停止」として報告され、治験

薬との因果関係は否定された。当該被験者はリスク因子として心筋症、糖尿病、心房細動及び高脂血症を有していた。

- 52 歳男性（被験者識別番号：10448006003）は導入期 210 mg Q2W、維持期 140 mg Q8W、レスキュー投与期及び長期投与期 210 mg Q2W の被験者が治験薬最終投与（210 mg Q2W）の 39 日後の 2014 月 3 月 1 日に死亡した。当該被験者は治験責任医師により「心肺不全」として報告され、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者はリスク因子として高コレステロール血症を有していた。

各事象の詳細情報を以下に示した。なお「併用薬／併用療法」欄には有害事象発現時に投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記した。

（1）被験者番号：10466046008

死亡に至った有害事象	：	心停止
投与群	：	140 mg Q2W 群 / 210 mg Q2W 群（導入期／維持期）
性別	：	男性
年齢	：	65 歳
人種	：	白人
病歴	：	高血圧、2 型糖尿病、腎結石症
併用薬	：	なし
経過	：	2013/02/07（Day 1）導入期 KHK4827 140 mg Q2W 投与開始 2013/11/01（Day 268）維持期 KHK4827 210 mg Q2W 最終投与 2013/11/08（Day 275）「心停止」発現 2013/11/08（Day 275）転帰確認（死亡）
重症度	：	Fatal
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（2）被験者番号：10466071010

死亡に至った有害事象	：	偶発的死亡
投与群	：	210 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群（導入期／維持期）
性別	：	男性
年齢	：	50 歳
人種	：	白人
病歴	：	アレルギー性鼻炎、不眠症
併用薬／併用療法	：	MUCINEX SEVERE CONGESTION、NYQUIL、TYLENOL SINUS CONGESTION、DOXYCYCLINE HYCLATE、TUSSIONEX PENNKINETIC ER、DULOXETINE、LISINOPRIL、FLUTICASONE PROPIONATE、AUGMENTIN、AUGMENTIN、FEXOFENADINE、RANITIDINE
経過	：	2013/02/27（Day 1）導入期 KHK4827 210 mg Q2W 投与開始 2013/06/26（Day 120）維持期 KHK4827 140 mg Q2W 最終投与 2013/06/29（Day 123）「偶発的死亡」発現 2013/06/29（Day 123）転帰確認（死亡）
重症度	：	Fatal
治験薬の処置	：	変更なし

対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（3）被験者番号：10448006005

死亡に至った有害事象 : 貪食細胞性組織球症
投与群 : 140 mg Q2W 群/140 mg Q4W 群/210 mg Q2W 群（導入期／維持期／レスキュー投与期）
性別 : 男性
年齢 : 40 歳
人種 : 白人
病歴 : なし
併用薬／併用療法 : DICOFLOR (LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG) 、 DUOMOX (AMOXICILLINUM) 、 CYCLONAMINE (ETAMSYLATUM) 、 PYRALGINUM-METAMIZOLUM NATRICUM 、 KALIPOZ 、 MEROPENEM、MUCOLINE (CARBOCISTEINE)、PRACETAMOL、THIOCODIN (CODEINI PHOSPHAS, SULFOGAIACOLUM) 、 GLUCOSE、CIPROFLOXACINE、ACIDUM FOLICUM、GLUCOSUM、PERFALGAN (PARACETAMOL) 、 ENCORTON 、 DEXAVEN (DEXAMETHASONI NATRII PHOSPHAS)、VITAMINUM K1
経過 : 2012/11/13（Day 1）導入期 KHK4827 140 mg Q2W 投与開始
2013/06/08（Day 208）レスキュー投与期 KHK4827 210 mg Q2W 最終投与
2013/07/19（Day 249）「貪食細胞性組織球症」発現
2013/08/02（Day 263）転帰確認（死亡）
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : 医薬品投与／入院又は入院期間の延長
因果関係 : おそらくあり

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（PT）	発現日 Study Day		転帰日	重症度[a]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
肺炎	226	2013/6/26	2013/07/08	3	関連あり	中止	医薬品投与／入院又は入院期間の延長	重篤
巨赤芽球性貧血	233	2013/07/03	2013/08/02	3	関連あり	変更なし	入院又は入院期間の延長	重篤
白血球減少症	233	2013/07/03	2013/08/02	2	関連あり	変更なし	入院又は入院期間の延長	重篤
発熱	239	2013/07/09	2013/08/02	2	関連あり	変更なし	医薬品投与	非重篤

MedDRA version 17.0
a: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

（4）被験者番号：10466068006

死亡に至った有害事象 : 心筋症
投与群 : 210 mg Q2W 群/140 mg Q4W 群/210 mg Q2W 群（導入期／維持期／レスキュー投与期）
性別 : 男性
年齢 : 37 歳

人種 : 白人
病歴 : 片側失明、喘息、頭痛、片頭痛、歯状態不良、歯痛、薬物過敏症、関節損傷、椎間板突出、肩関節手術、肥満、高脂血症、2 型糖尿病、消化不良
併用薬／併用療法 : LOPERAMIDE、KANK-A MOUTH PAIN LIQUID、LIDODERM PATCH、GLIMEPRIDE 、 BISMUTH SUBSALCYLATE (GENERIC PEPTOBISMOL) 、 MUCINEX 、 EQUATE BRAND MAXIMUM STRENGTH MUCOUS RELIEF 、 CIPRO 、 ERYTHROMYCIN 、 NAPROXEN SODIUM、CARDIZEM IV DRIP (IVPB IN 0.9NACL)、DIGOXIN 、 FLUVIRIN INFLUENZA VIRUS VACCINE 、 LISPRO INSULIN、METOPROLOL、OXYGEN、PNEUMOCOCCAL 23 VALENT VACCINE 、 SODIUM CHLORIDE 0.9% SYRING 10ML 、 UNFRACTIONATED HEPARIN、ASPIRIN
経過 : 2013/04/16（Day 1）導入期 KHK4827 210 mg Q2W 投与開始
2013/11/12（Day 211）レスキュー投与期 KHK4827 210 mg Q2W 最終投与
2014/02/07（Day 298）「心筋症」発現
2014/02/07（Day 298）転帰確認（死亡）
重症度 : Fatal
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

有害事象名（PT）	発現日		転帰日	重症度 [a]	因果関係	治験薬の処置	処置	重篤性
	Study Day							
下腹部痛	243	2013/12/14	2014/02/07	1	関連なし	変更なし	その他	非重篤
便秘	243	2013/12/14	2014/02/07	1	関連なし	変更なし	その他	非重篤

MedDRA version 17.0
a: 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5=fatal

（5）被験者番号：10448006003

死亡に至った有害事象 : 心肺不全
投与群 : 210 mg Q2W 群/140 mg Q8W 群/210 mg Q2W 群/210 mg Q2W 群（導入期／維持期／レスキュー投与期／長期投与期）
性別 : 男性
年齢 : 52 歳
人種 : 白人
病歴 : 高コレステロール血症、裂孔ヘルニア、高血圧
併用薬／併用療法 : APAP (PARACETAMOLUM)、DUOMOX (AMOXICILLINUM)、ACC - ACETYLCYSTEINUM、COLDREX MAXGRIP C (PARACETAMOLUM, COFFEINUM, PHENYLEPHRINI HYDROCHLORIDUM, ACIDUM ASCORBICUM) 、 AUGMENTIN (AMOXICILLINUM, ACIDUM CLAVULANICUM)、OROFAR MAX (CETYLPYRIDINII CHLORIDUM, LIDOCAINI HYDROCHLORIDUM) 、 RUTINOSCORBIN (ACIDUM ASCORBICUM, RUTOSIDUM)
経過 : 2012/11/13（Day 1）導入期 KHK4827 210 mg Q2W 投与開始
2014/01/21（Day 435）長期投与期 KHK4827 210 mg Q2W 最終投与
2014/03/01（Day 474）「心肺不全」発現
2014/03/01（Day 474）転帰確認（死亡）
重症度 : Fatal

治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : 不明
因果関係 : 関連なし

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

5）重篤な有害事象

（1）導入期に発現した重篤な有害事象

導入期に発現した重篤な有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.11.3.3-9 及び表 2.7.6.11.3.3-10 に示した。

重篤な有害事象は、導入期においてプラセボ群で 3 名（1.0%）、ウステキヌマブ群で 2 名（0.6%）、140 mg 群で 10 名（1.6%）、210 mg 群で 9 名（1.4%）に発現した。事象別で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は「胃腸炎」のみであり、140 mg 群及び 210 mg 群でそれぞれ 1 名ずつに認められた。抗 KHK4827 結合抗体が検出された被験者において、重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.11.3.3-9 重篤な有害事象の発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

			KHK4827			
SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	140 mg Q2W (N = 626) n (%)	210 mg Q2W (N = 622) n (%)	All (N = 1248) n (%)	Weight-Based (N = 625) n (%)
全体	3 (1.0)	2 (0.6)	10 (1.6)	9 (1.4)	19 (1.5)	11 (1.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.5)	4 (0.6)	7 (0.6)	3 (0.5)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
限局性感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
乾癬	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.3)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

表 2.7.6.11.3.3-9 重篤な有害事象の発現状況（導入期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
ストレス赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	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 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

Coded using MedDRA version 17.0
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表 2.7.6.11.3.3-10 重篤な副作用の発現状況（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	KHK4827 All (N = 1248) n (%)	KHK4827 Weight-Based (N = 625) n (%)
全体	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

MedDRA version 17.0
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

（2）Week 52 までに発現した重篤な有害事象

Week 52 までに発現した重篤な有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.11.3.3-11 及び表 2.7.6.11.3.3-12 に示した。

KHK4827 群で Week 52 までに発現した重篤な有害事象は 7.9/100 人年であった。投与群別では Constant 140 mg Q2W 群、Constant 210 mg Q2W 群、140 mg / 210 mg 群、Mixed Dosing 群、ウステキヌマブ / 210 mg 群、ウステキヌマブ群で発現した重篤な有害事象はそれぞれ 9.2/100 人年、8.1/100 人年、7.4/100 人年、8.0/100 人年、6.8/100 人年、4.0/100 人年であった。

また、データカットオフまでの KHK4827 群の重篤な有害事象発現率は 7.6/100 人年であった。

表 2.7.6.11.3.3-11 重篤な有害事象の発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
全体	10 (4.0)	3 (6.8)	39 (8.0)	30 (7.4)	8 (9.2)	31 (8.1)	111 (7.9)	15 (8.8)
感染症および寄生虫症	3 (1.2)	1 (2.3)	7 (1.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.8)	18 (1.3)	2 (1.2)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房膿瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
卵管卵巣膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.2)	8 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (1.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.8)	12 (0.9)	1 (0.6)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (1.1)	1 (0.3)	6 (0.4)	1 (0.6)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	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）	2 (0.8)	1 (2.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
基底細胞癌	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード1、2、3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘の巨細胞腫瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
良性副甲状腺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-11 重篤な有害事象の発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.1)	3 (0.8)	8 (0.6)	1 (0.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
大網梗塞	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.6)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.6)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (1.1)	2 (0.5)	6 (0.4)	1 (0.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	3 (1.8)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (1.2)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
統合失調症、解体型	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.6)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ループス様症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ストレス赤血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.2)	1 (0.6)
偶発的死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	2 (1.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)

表 2.7.6.11.3.3-11 重篤な有害事象の発現状況（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.6)
腹壁手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
足指手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
サルコイドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
インスリン必要 2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.0

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827, then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W/ 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

表 2.7.6.11.3.3-12 重篤な副作用の発現状況（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	KHK4827 Variable Dose 210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	Constant Dose 140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
全体	1 (0.4)	2 (4.5)	11 (2.2)	3 (0.7)	1 (1.1)	6 (1.6)	23 (1.6)	3 (1.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	7 (0.5)	1 (0.6)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房膿瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	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）	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腱鞘の巨細胞腫瘍	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ループス様症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
サルコイドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827, then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W/ 210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.11.3.3-13 に示した。

表 2.7.6.11.3.3-13 重篤な有害事象一覧

PT（医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
蜂巣炎（FACIAL CELLULITIS）	2014-08-26 (454)	2014-09-16 (475)	3	Yes	02	03,12,13	Yes
肺門リンパ節腫脹（ENLARGED HILAR NODES）	2014-06-16 (559)		1	No	02	88	Yes
肺腫瘤（RIGHT LUNG MASS）	2014-06-16 (559)		2	No	02	03,06,88	Yes
大動脈弁石灰化（AORTIC STENOSIS (VALVE CALCIFICATION)）	2014-02-21 (473)	2014-05-28 (569)	3	No	02	02,03	Yes
大動脈弁石灰化（AORTIC STENOSIS (VALVE CALCIFICATION)）	2014-02-21 (473)	2014-05-28 (569)	3	No	02	03	Yes
鰓性嚢胞（BRANCHIAL CYST）	2013-12-16 (343)	2013-12-20 (347)	4	No	01	03,06	Yes
リンパ節炎（LYMPHADENITIS ACUTE OF FACE, HEAD AND NECK）	2013-06-02 (199)	2013-06-09 (206)	3	No	02	03	Yes
蜂巣炎（NECK PHLEGMON）	2013-06-02 (199)	2013-06-09 (206)	3	No	02	02,03,06	Yes
気管支炎（BRONCHITIS）	2014-05-26 (438)	2014-05-30 (442)	3	Yes	02	02,03	Yes
ネフローゼ症候群（NEPHROTIC SYNDROME WORSENED）	2014-05-26 (438)	2014-05-30 (442)	3	No	02	02,03	Yes
脱髄（DEMIELINATING PROCESS）	2014-05-17 (475)	2014-05-24 (482)	3	Yes	03	02,03,04	Yes
瞳孔不同（ANISOCORIA WITH RIGHT PUPIL DILATION）	2014-06-13 (541)	2014-06-16 (544)	3	No	01	02,03	Yes
浸潤性乳管癌（INFILTRATING DUCTAL CARCINOMA LEFT BREAST UPPER INNER QUADRANT）	2014-08-08 (620)	2014-08-26 (638)	4	No	03	04,06	Yes
自殺念慮（SUICIDAL IDEATION WHILE ASLEEP）	2014-07-11 (386)	2014-07-13 (388)	2	No	02	88	Yes
回転性めまい（VERTIGO）	2014-05-20 (491)	2014-05-21 (492)	2	No	01	02,03,88	Yes
サルコイドーシス（SARCOIDOSIS）	2014-06-13 (318)	2014-09-05 (402)	3	Yes	02	03,06,11, 12	Yes
裂孔ヘルニア（HIATAL HERNIA）	2014-07-07 (544)	2014-07-10 (547)	3	No	01	03,06	Yes
顔面骨骨折（MULTIPLE FRACTURES OF FACE）	2014-08-07 (406)		3	No	02	03,06	Yes
交通事故（MOTOR VEHICLE ACCIDENT）	2014-08-07 (406)	2014-08-07 (406)	3	No	01	03	Yes
鼠径部膿瘍（ABSCESS (R) GROIN）	2013-12-30 (133)	2014-01-08 (142)	3	Yes	02	03,06,12	Yes
自殺念慮（SUICIDAL IDEATION）	2014-02-17 (197)	2014-02-28 (208)	1	No	02	02,88	Yes
非心臓性胸痛（CHEST PAIN, NON-CARDIAC）	2014-03-22 (230)	2014-03-26 (234)	3	No	01	03,99	Yes
下痢（WORSENING OF DIARRHEA）	2013-03-13 (100)	2013-04-05 (123)	3	Yes	01	03	Yes
食道癌（ESOPHAGEAL CANCER）	2013-10-31 (150)	Ongoing	3	No	03	04	Yes
心電図 T 波逆転（ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION）	2013-08-13 (167)	2013-11-29 (275)	1	No	02	03	Yes
心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCT）	2014-01-29 (228)	2014-02-06 (236)	3	No	01	03	Yes
肺水腫（PULMONARY EDEMA）	2014-01-29 (228)	2014-02-06 (236)	3	No	01	03	Yes
乾癬（FISSURAL SEVERE PSORIASIS (LEGS, HANDS AND ELBOWS)）	2013-07-23 (14)	2013-08-26 (48)	3	No	02	02,03	Yes

表 2.7.6.11.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
腎不全 （RENAL FAILURE (RESOLVING)）	2012-11-26 (26)	2012-11-29 (29)	1	No	03	03	Yes
限局性感染 （STAPH AND STREP INFECTION OF THE RIGHT FOOT）	2012-12-12 (23)	2013-01-23 (65)	3	No	03	02,03,04, 06	Yes
胃腸炎 （GASTEROENTERITIS）	2013-10-05 (37)	2013-10-07 (39)	2	No	01	03,06	Yes
虫垂炎 （ACUTE APPENDICITIS）	2013-05-22 (79)	2013-05-24 (81)	3	Yes	01	03,06	Yes
びらん性胃炎 （POSSIBLY CHRONIC GASTRITIS WITH EROSIONS）	2013-12-09 (251)	2013-12-13 (255)	2	No	01	02,03	Yes
転倒 （FALL）	2013-08-15 (85)	2013-08-26 (96)	3	No	01	02,03	Yes
頭蓋内出血 （INTRACRANIAL HEMORRHAGE）	2014-04-19 (403)		4	No	03	02,03	Yes
腎結石症 （LEFT RENAL CALCULUS）	2013-08-03 (114)	2013-08-14 (125)	3	No	02	03	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-08-02 (242)	2013-08-02 (242)	3	No	03	02,03,04	Yes
腎結石症 （RENAL CALCULI）	2014-08-21 (486)	2014-08-22 (487)	3	No	01	02,03,88	Yes
臍ヘルニア （HERNIA UMBILICALIS）	2013-09-08 (48)	2014-02-18 (211)	1	No	01	03,06,88	Yes
うつ病 （DEPRESSION AGGRAVATED）	2013-10-07 (77)	2013-10-16 (86)	3	No	01	03	Yes
腹壁手術 （RECONSTRUCTION OF ABDOMINAL WALL）	2014-02-18 (211)	2014-02-18 (211)	2	No	02	03	Yes
うつ病 （DEPRESSION AGGRAVATED）	2014-03-24 (245)	2014-03-31 (252)	3	No	01	03	Yes
接触性皮膚炎 （ALLERGIC CONTACT DERMATITIS）	2013-01-26 (81)	2013-02-12 (98)	2	No	01	02,03	Yes
ループス様症候群 （LUPUS TUMIDUS DRUG INDUCED FACE）	2013-06-09 (188)	2013-06-14 (193)	3	Yes	02	02,03,11, 12	Yes
潰瘍性大腸炎 （ULCERATIVE COLITIS）	2014-04-11 (488)	Ongoing	3	No	02	03	Yes
急性腎盂腎炎 （ACUTE PYELONEPHRITIS）	2014-03-24 (235)	2014-03-27 (238)	3	No	01	03,12	Yes
腎結石症 （NEPHROLITHIASIS）	2014-05-03 (275)	2014-05-04 (276)	3	No	01	03,12	Yes
靭帯損傷 （THE LEFT KNEE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT DAMAGE）	2013-12-01 (165)	2014-09-22 (460)	3	No	01	03,06,12	Yes
良性副甲状腺腫瘍 （ADENOMA GLANDULAE PARATHYREOIDEAE）	2014-02-10 (202)	2014-03-31 (251)	2	No	02	03,06	Yes
関節痛 （ARTHRALGIA）	2014-01-10 (340)	2014-03-03 (392)	3	Yes	02	02	Yes
リンパ節症 （LEFT INGUINAL ADENOPATHY）	2014-01-27 (357)	2014-03-03 (392)	3	No	02	88	Yes
リンパ節症 （RIGHT AXILLARY ADENOPATHY）	2014-01-27 (357)	2014-03-03 (392)	3	No	02	88	Yes
胆嚢炎 （CHOLECYSTITIS）	2013-07-27 (143)	2013-07-29 (145)	2	No	01	02,03	Yes
胆石症 （CHOLELITHIASIS）	2013-02-07 (88)	2013-02-10 (91)	3	No	02	02,03,06	Yes
急性心筋梗塞 （NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-10-15 (99)	2013-10-19 (103)	2	No	03	03	Yes
ウイルス性扁桃炎 （ACUTE VIRAL TONSILLITIS）	2014-05-22 (277)	2014-05-28 (283)	3	Yes	02	02,03	Yes
脳血管発作 （STROKE）	2013-09-04 (154)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes

表 2.7.6.11.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
胆石症 （GALL STONES）	2013-08-06 (118)	2013-08-07 (119)	3	No	01	03,88	Yes
薬物性肝障害 （DRUG-INDUCED LIVER INJURY）	2013-06-18 (218)	2013-08-02 (263)	2	Yes	03	02,03	Yes
血小板減少症 （SECONDARY THROMBOCYTOPENIA）	2013-06-20 (220)	2013-08-02 (263)	2	Yes	03	03	Yes
肺炎 （PLEUROPNEUMONIA）	2013-06-26 (226)	2013-07-08 (238)	3	Yes	03	02,03	Yes
巨赤芽球性貧血 （ANEMIA MEGALOBLASTIC）	2013-07-03 (233)	2013-08-02 (263)	3	Yes	01	03	Yes
白血球減少症 （LEUCOCYTOPENIA）	2013-07-03 (233)	2013-08-02 (263)	2	Yes	01	03	Yes
貪食細胞性組織球症 （HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME）	2013-07-19 (249)	2013-08-02 (263)	5	Yes	01	02,03	Yes
急性胆嚢炎 （CHOLECYSTITIS ACUTE）	2013-08-23 (208)	2013-08-25 (210)	3	No	01	03	Yes
半月板損傷 （MENISCUS INJURY）	2013-10-17 (317)	2013-10-18 (318)	3	No	01	03,06	Yes
鼻粘膜肥厚 （NASAL MUCOSAL HYPERTROPHY）	2014-03-30 (481)	2014-04-01 (483)	2	No	01	03	Yes
狭心症 （CHEST PAIN ACUTE CARDIAC）	2014-01-22 (380)	2014-01-24 (382)	2	No	01	03	Yes
上腕骨骨折 （BROKEN HUMERUS）	2014-03-22 (275)	2014-09-03 (440)	3	No	02	03	Yes
足指手術 （MALLET TOE OPERATION）	2013-11-19 (313)	2013-11-19 (313)	3	No	01	02,03	Yes
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3 （FOLLICULAR LYMPHOMA GRADE I）	2013-07-18 (225)	Ongoing	4	Yes	03	04	Yes
静脈瘤 （VARICOSE VEIN OF RIGHT LEG）	2014-05-14 (413)	2014-05-15 (414)	3	No	01	02,03,06	Yes
憩室炎 （ACUTE DIVERTICULITIS）	2013-08-05 (197)	2013-08-07 (199)	3	No	01	03	Yes
偶発的過量投与 （ACCIDENTAL OVERDOSE）	2014-04-08 (253)		1	Yes	01	01	Yes
虚血性脳卒中 （ISCHEMIC STROKE）	2014-04-29 (450)	2014-05-03 (454)	3	Yes	03	03	Yes
動物咬傷 （ANIMAL BITE）	2013-04-11 (164)	2013-05-10 (193)	3	No	02	02,03	Yes
過敏性腸症候群 （IRRITABLE BOWEL SYNDROME）	2014-06-16 (470)	2014-06-18 (472)	3	No	01	03,88	Yes
ヘリコバクター性胃炎 （CHRONIC GASTRITIS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION）	2014-06-16 (470)	2014-06-18 (472)	3	No	01	02,03	Yes
腓骨骨折 （FIBULA FRACTURE）	2013-11-28 (143)		3	No	01	02,03,06	Yes
脛骨骨折 （LEFT TIBIA FRACTURE）	2013-11-28 (143)		3	No	01	02,03,06	Yes
冠動脈疾患 （CORONARY ARTERY DISEASE）	2013-07-12 (164)	2013-07-20 (172)	3	No	02	03,88	Yes
腎結石症 （ACUTE NEPHROLITHIASIS）	2013-06-29 (33)	2013-07-01 (35)	3	No	01	02,03	Yes
腎結石症 （ACUTE NEPHROLITHIASIS）	2013-07-07 (41)	2013-07-08 (42)	3	No	01	02,03	Yes
腎仙痛 （ACUTE RIGHT RENAL COLIC）	2014-03-10 (287)	2014-03-11 (288)	3	No	01	02,03	Yes
扁桃周囲膿瘍 （LEFT PERIAMYGDALIAN PHLEGMON）	2013-07-20 (20)	2013-07-24 (24)	3	No	01	02,03	Yes
インスリン必要 2 型糖尿病 （WORSENING OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 INSULIN-DEPENDENT）	2013-08-27 (182)	2013-09-19 (205)	3	No	01	02,03	Yes
失神 （ORTHOSTATIC COLLAPSE）	2013-03-21 (120)	2013-03-21 (120)	3	No	01	01	Yes
痙攣 （SEIZURES）	2013-07-09 (98)	2013-07-09 (98)	2	No	01	88	Yes

表 2.7.6.11.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT（医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-05-09 (408)	2014-05-11 (410)	3	No	01	03	Yes
心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-12-31 (358)	2014-01-02 (360)	3	No	03	02,03,88	Yes
転倒（FALL）	2013-09-11 (131)	2013-09-11 (131)	3	No	01	01	Yes
硬膜下血腫（SUBDURAL HEMATOMA）	2013-09-11 (131)	2013-10-09 (159)	3	No	01	03	Yes
前立腺癌（PROSTATE CANCER）	2013-12-04 (234)	Ongoing	3	Yes	03	06,88	Yes
乾癬性関節症（ARTHRITIS PSORIASIS AGGRAVATED）	2013-11-04 (264)	2013-11-06 (266)	3	Yes	03	03,04	Yes
心停止（CARDIAC ARREST）	2013-11-08 (275)	2013-11-08 (275)	5	No	03	01	Yes
心房細動（PAROXYSTIC AURICULAR FIBRILLATION ABLATION）	2013-09-04 (64)	2013-09-06 (66)	3	No	02	03	Yes
失神（LIPOTHYMIA）	2013-09-07 (67)	2013-09-09 (69)	2	No	01	02,03	Yes
脳血管発作（STROKE）	2013-02-12 (28)	2013-02-22 (38)	1	No	02	02,03	Yes
丘疹性皮疹（THE INCREASE PAPULAR RASH）	2013-05-18 (5)	2013-06-19 (37)	3	Yes	02	03	Yes
心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-01-26 (38)	2013-01-29 (41)	3	No	03	02,03,04, 88	Yes
鼡径ヘルニア（INGUINAL HERNIA LEFT SIDED）	2013-11-20 (386)	2013-11-21 (387)	2	No	01	02,03,06	Yes
扁桃肥大（TONSILLAR HYPERTROPHY）	2013-06-01 (188)	2013-10-17 (326)	3	No	01	02,03,06	Yes
裂孔ヘルニア（WORSENING OF PARAESOPHAGEAL HIATAL HERNIA）	2014-03-18 (238)	2014-03-19 (239)	3	No	01	03,06	Yes
骨格損傷（FACIAL BONES INJURY）	2013-05-24 (65)	2013-05-27 (68)	3	No	01	02,03	Yes
心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-02-22 (339)	2014-02-28 (345)	4	No	03	02,03,06	Yes
陰嚢水瘤（HYDROCELE SINISTRA）	2014-06-21 (312)	2014-07-10 (331)	3	No	01	03,06	Yes
交通事故（MOTORBIKE ACCIDENT）	2013-08-03 (123)	2013-08-05 (125)	3	No	01	02,03	Yes
前立腺癌（PROSTATE CANCER）	2014-08-25 (651)	Ongoing	4	Yes	03	04	Yes
心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-07-01 (426)	2014-07-06 (431)	3	No	01	03	Yes
偶発的死亡（FATAL CAR ACCIDENT）	2013-06-29 (123)	2013-06-29 (123)	5	No	01	01	Yes
深部静脈血栓症（DEEP VENOUS THROMBOSIS DISTAL）	2014-07-07 (435)	2014-10-08 (528)	2	No	01	03	Yes
閉塞性気道障害（ACUTE OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE EXACERBATION）	2013-07-20 (174)	2013-08-01 (186)	2	No	02	02,03,12, 88	Yes
一過性脳虚血発作（TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK）	2014-02-17 (383)	2014-02-20 (386)	2	Yes	03	02,03,04	Yes
股関節形成（ARTHROPLASTY OF LEFT HIP）	2014-01-15 (402)	2014-01-20 (407)	3	No	02	03,06	Yes
甲状腺新生物（TUMOR OF RIGHT LOBE OF THYROID）	2014-05-22 (283)	2014-06-16 (308)	3	Yes	02	03	Yes
月経困難症（DYSMENNORHEA）	2013-12-20 (254)	2014-07-09 (455)	2	No	01	02,03	Yes
男性外性器蜂巣炎（SCROTAL CELLULITIS）	2014-04-04 (242)	2014-05-11 (279)	3	Yes	02	03	Yes
肺炎（PNEUMONIA）	2013-01-17 (45)	2013-01-24 (52)	3	No	01	02,03	Yes
敗血症（SEVERE SEPSIS）	2013-01-17 (45)	2013-01-24 (52)	4	No	01	02,03	Yes

表 2.7.6.11.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
過量投与 （NARCOTIC OVERDOSE）	2013-01-17 (45)	2013-01-18 (46)	4	No	01	02	Yes
急性呼吸不全 （ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH INTUBATION）	2013-01-17 (45)	2013-01-17 (45)	4	No	01	03	Yes
低血圧 （ACUTE HYPOTENSION）	2013-01-17 (45)	2013-01-17 (45)	4	No	01	02	Yes
脳症 （ENCEPHALOPATHY）	2013-01-20 (48)	2013-01-21 (49)	4	No	01	03	Yes
急性呼吸不全 （ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPERCAPNIA）	2013-01-20 (48)	2013-01-22 (50)	4	No	01	03,88	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-08-17 (313)	2013-08-21 (317)	3	No	03	03,88	Yes
胸痛 （UNSPECIFIED CHEST PAIN）	2013-10-15 (372)	2013-10-17 (374)	3	No	01	02,03	Yes
呼吸困難 （SHORTNESS OF BREATH）	2013-10-15 (372)	2013-10-17 (374)	3	No	01	03	Yes
膵炎 （PANCREATITIS EXACERBATION）	2013-07-17 (234)	2013-07-31 (248)	3	No	01	02,03,88	Yes
心房細動 （ATRIAL FIBRILLATION, NEW ONSET）	2013-11-26 (225)	2014-02-07 (298)	2	Yes	03	02,03,88	Yes
心筋症 （CARDIOMYOPATHY）	2014-02-07 (298)	2014-02-07 (298)	5	No	01	01	Yes
胃腸炎 （GASTROENTERITIS）	2013-09-25 (45)	2013-10-01 (51)	3	No	02	03	Yes
自殺念慮 （SUICIDIAL IDEATION IN DREAMS）	2014-08-01 (529)	2014-08-04 (532)	2	Yes	02	88	Yes
網膜剥離 （RETINAL DETACHMENT）	2014-05-22 (512)	2014-05-23 (513)	3	No	01	02,03	Yes
鼻中隔弯曲 （BENDING THE NASAL SEPTUM）	2014-06-09 (320)	2014-06-14 (325)	2	No	01	03	Yes
滑液包炎 （OLECRANON BURSITIS）	2014-05-07 (353)	2014-05-23 (369)	3	No	02	02,03	Yes
肛門直腸の悪性新生物 （MALIGNANT ANORECTAL NEOPLASM）	2014-02-05 (451)	Ongoing	3	Yes	03	04	Yes
血小板減少症 （TROMBOCYTOPENIA）	2014-01-14 (253)	2014-01-23 (262)	1	Yes	01	88	Yes
下肢骨折 （BROKEN RIGHT LEG）	2014-03-19 (317)	2014-03-19 (317)	2	No	02	03,06	Yes
小腸炎 （ENTERITIS）	2014-08-03 (620)	2014-08-08 (625)	3	No	01	03	Yes
心肺不全 （CARDIOPULMONARY FAILURE）	2014-03-01 (474)	2014-03-01 (474)	5	No	03	99	Yes
僧帽弁閉鎖不全症 （MITRAL VALVE REGURGITATION）	2014-07-16 (519)	2014-07-16 (519)	3	No	02	03,06	Yes
うっ血性心不全 （CONGESTIVE HEART FAILURE CLASS II）	2014-08-06 (540)	2014-08-11 (545)	3	No	01	03,06	Yes
膵炎 （GALLSTONE PANCREATITIS）	2014-04-18 (344)	2014-04-23 (349)	3	No	01	03,06	Yes
アルコール中毒 （ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION）	2014-03-11 (504)	2014-03-12 (505)	3	No	01	02,03	Yes
貧血 （ANEMIA）	2014-02-13 (451)	2014-02-17 (455)	2	No	01	03	Yes
ストレス赤血球増加症 （DEHYDRATION POLYCYTHEMIA）	2013-06-12 (52)	2013-06-19 (59)	2	No	01	02,03	Yes
尿路感染 （UTI）	2013-06-12 (52)	2013-06-19 (59)	2	No	01	03	Yes
意識変容状態 （ALTERED STATE OF MIND）	2013-06-12 (52)	2013-06-19 (59)	2	No	01	03	Yes
失神 （SYNCOPE）	2013-08-19 (120)	2013-08-20 (121)	3	No	01	03	Yes
発熱 （FEVER OF UNKNOWN ORIGIN）	2013-05-26 (223)	2013-05-29 (226)	2	Yes	02	03	Yes

表 2.7.6.11.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
小腸閉塞 （SMALL BOWEL OBSTRUCTION）	2014-04-17 (417)		3	No	02	03	Yes
痔核 （HAEMORRHOIDS AGGRAVATED）	2013-12-16 (378)	2013-12-30 (392)	2	No	02	03	Yes
せつ （FURUNCLE）	2013-07-05 (144)	2013-07-12 (151)	4	Yes	01	03	Yes
関節炎 （COXARTHRITIS）	2014-05-05 (538)		3	No	01	03	Yes
慢性閉塞性肺疾患 （COPD）	2014-02-27 (332)	Ongoing	2	No	01	02,03	Yes
心不全 （INSUFFICIENCY CARDIAC）	2013-11-27 (246)	Ongoing	4	No	03	02,03,04	Yes
関節炎 （ARTHRITIS METATARSAL PHALANX JOINT OF THE LEFT FOOT）	2013-04-26 (52)	2013-05-17 (73)	3	No	02	03	Yes
下部消化管出血 （LOWER GASTROINTESTINAL BLEEDING）	2013-11-10 (266)	2013-11-13 (269)	2	No	01	03,88	Yes
直腸癌 （RECTAL CANCER）	2014-06-06 (390)	Ongoing	3	No	03	04,88	Yes
胆石症 （GALLSTONES）	2014-02-13 (289)	2014-02-20 (296)	3	No	01	02,03	Yes
感染性胆嚢炎 （GANGRENOUS CHOLECYSTITIS）	2014-02-13 (289)	2014-02-16 (292)	4	No	01	02,03	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS）	2014-05-05 (293)	2014-06-18 (337)	3	No	02	03,12	Yes
紅斑 （INCREASED REDNESS ON LEFT FOOT）	2014-05-22 (310)	2014-06-18 (337)	2	No	02	02,03	Yes
大動脈狭窄 （SEVERE AORTIC STENOSIS）	2014-03-21 (261)	2014-03-30 (270)	3	No	03	03	Yes
狭心症 （ANGINA PECTORIS RECURRENCE）	2013-09-02 (110)	2013-09-07 (115)	3	No	02	03	Yes
膵腺癌 （PANCREATIC ADENOCARCINOMA）	2013-05-14 (177)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes
膀胱癌 （BLADDER CARCINOMA）	2013-01-03 (51)	Ongoing	3	No	03	03,04,06	Yes
クリプトコッカス性髄膜炎 （CRYPTOCOCCAL MENINGITIS）	2013-02-17 (33)	2013-06-19 (155)	3	Yes	03	02,03,04	Yes
胃炎 （ACUTE GASTRITIS）	2013-02-22 (38)	2013-02-23 (39)	3	No	03	02,03,04	Yes
急性腎不全 （ACUTE RENAL FAILURE）	2013-03-01 (45)	2013-03-07 (51)	3	No	03	03,04	Yes
乾癬性紅皮症 （ERYTHRODERMIC PSORIASIS）	2013-07-12 (17)	2013-07-17 (22)	3	No	01	02,03	Yes
胆嚢炎 （CHOLECYSTITIS）	2013-08-16 (8)	2013-08-24 (16)	3	No	02	03	Yes
憩室炎 （DIVERTICULITIS）	2013-08-06 (16)	2013-08-08 (18)	2	No	01	03	Yes
大網梗塞 （INFARCT OF THE EPIPLOON）	2013-02-16 (125)	2013-02-24 (133)	3	No	01	02	Yes
腱鞘の巨細胞腫瘍 （GIANT CELL TUMOR OF TENDON SHEATH BENIGN）	2014-01-17 (337)	2014-02-13 (364)	3	Yes	02	03,88	Yes
乳房膿瘍 （ABSCESS BREAST）	2013-06-24 (147)	2013-08-13 (197)	3	Yes	02	03,11	Yes
睡眠時無呼吸症候群 （SLEEP APNEA SYNDROME）	2013-07-25 (225)		2	No	01	03	Yes
基底細胞癌 （PINK PATCH RIGHT SUPRACLAVICULAR - BASAL CELL CARCINOMA）	2013-11-12 (225)	2014-01-14 (288)	2	No	01	88	Yes
統合失調症、解体型 （WORSENING OF HEBEPHRENIA）	2014-04-18 (241)	2014-06-03 (287)	3	No	02	02,03	Yes
卵管卵巣膿瘍 （TUBO-OVARIAN ABSCESS）	2013-05-02 (156)	2013-05-06 (160)	3	No	02	02,03	Yes
基底細胞癌 （RECURRENCE OF BASALIOMA）	2013-10-10 (337)	2013-11-19 (377)	2	No	01	03,06	Yes

表 2.7.6.11.3.3-13 重篤な有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
外傷性出血 （POST TRAUMATIC HEMMORHAGE UTERINE CAVITY）	2014-07-04 (604)	2014-07-04 (604)	2	No	01	03,06	Yes
皮下組織膿瘍 （LEFT THIRD FINGER SUBCUTANEOUS PROXIMAL INTERPHALANGEAL ABSCESS）	2014-04-17 (498)	2014-04-23 (504)	3	No	01	02,03,06, 12	Yes
腎盂腎炎 （PYELONEPHRITIS）	2014-05-22 (584)	2014-05-25 (587)	3	No	02	02,03	Yes
敗血症 （SEPSIS NOS）	2014-05-22 (584)	2014-05-25 (587)	3	No	02	03	Yes
蜂巣炎 （CELLULITIS ON FACE）	2013-06-20 (3)	2013-07-05 (18)	3	No	02	02,03	Yes
大腿骨頚部骨折 （LEFT FEMORAL NECK FRACTURE）	2013-11-20 (183)	2013-11-26 (189)	3	No	01	03,06,88	Yes
うつ病 （DEPRESSION）	2013-05-30 (182)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes
自殺念慮 （SUICIDAL IDEATION）	2013-05-30 (182)	Ongoing	3	Yes	03	03,04	Yes

MedDRA version 17.0
a: 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal
b: Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued
c: Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown
Treatment group is defined as planned treatment in the induction / maintenance / rescue / long-term extension / long-term extension rescue phases, as applicable

6）治験薬投与中止に至った有害事象

導入期及び Week 52 までに治験薬投与中止に至った有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.11.3.3-14 及び表 2.7.6.11.3.3-15 に示した。また、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.11.3.3-16 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、導入期においてプラセボ群で 3 名（1.0%）、ウステキヌマブ群で 2 名（0.6%）、140 mg 群で 5 名（0.8%）、210 mg 群で 7 名（1.1%）に発現した。複数名に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は「関節痛」のみであった。また、Week 52 までに KHK4827 群で発現した治験薬投与中止に至った有害事象の発現件数（発現率）は 45 件（3.2/100 人年）であった。このうち最も多く発現した事象は「心筋梗塞」であり、発現件数（発現率）は 5 件（0.4/100 人年）であった。

投与群別では、Constant 140 mg Q2W 群、Constant 210 mg Q2W 群、140 mg/210 mg 群、Mixed Dosing 群、ウステキヌマブ/210 mg 群、ウステキヌマブ群で発現した治験薬投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 5.7/100 人年、3.9/100 人年、3.9/100 人年、1.8/100 人年、0.0/100 人年、2.8/100 人年であった。

また、データカットオフまでの KHK4827 群における治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 2.9/100 人年であった。

表 2.7.6.11.3.3-14 治験薬投与中止に至った有害事象（導入期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 313) n (%)	Ustekinumab (N = 313) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 626) n (%)	 210 mg Q2W (N = 622) n (%)	 All (N = 1248) n (%)	 Weight-Based (N = 625) n (%)
全体	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.8)	7 (1.1)	12 (1.0)	5 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
白血球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
限局性感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数異常	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.0
N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of investigational product
n = Number of subjects reporting ≥ 1 occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline randomized to 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline randomized to 210 mg Q2W
Treatment groups are defined as planned treatment for induction phase

表 2.7.6.11.3.3-15 治験薬投与中止に至った有害事象（Week 52 まで）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
全体	7 (2.8)	0 (0.0)	9 (1.8)	16 (3.9)	5 (5.7)	15 (3.9)	45 (3.2)	6 (3.5)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (1.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	9 (0.6)	1 (0.6)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.4)	1 (0.6)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.2)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C 型肝炎ウイルス検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	3 (3.4)	0 (0.0)	7 (0.5)	3 (1.8)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	2 (1.2)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.6)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)	0 (0.0)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	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）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (0.4)	1 (0.6)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
精神障害	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アルコール乱用	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
伝染病曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
乾癬性紅皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.11.3.3-15 治験薬投与中止に至った有害事象（Week 52 まで）（続き）

発現件数（発現件数/100 人年）

		KHK4827						
		Variable Dose			Constant Dose			
SOC PT	Ustekinumab (Subj-yr = 248.6) (N = 313) n (r)	210 mg Q2W After Ustekinumab (Subj-yr = 44.2) (N = 68) n (r)	Mixed Dosing (Subj-yr = 490.1) (N = 515) n (r)	140 mg Q2W / 210 mg Q2W (Subj-yr = 405.9) (N = 428) n (r)	140 mg Q2W (Subj-yr = 87.1) (N = 113) n (r)	210 mg Q2W (Subj-yr = 383.5) (N = 489) n (r)	All (Subj-yr = 1410.8) (N = 1613) n (r)	Weight-Based (Subj-yr = 171.3) (N = 221) n (r)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
糸球体腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA version 17.0

N = Number of subjects who were randomized and received ≥ 1 dose of active investigational product; Subj-yr = Total subject years of exposure through week 52; n = Number of adverse events; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr*100)

Adverse events and exposure in subjects randomized to placebo are summarized in the "210 mg Q2W" group after their first dose of 210 mg on or after week 12

Adverse events and exposure in ustekinumab subjects who rescued at week 16 are summarized as "Ustekinumab" until the first dose of rescue KHK4827, then summarized as "210 mg Q2W After Ustekinumab"

Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as multiple events

Weight-based = Subjects ≤ 100 kg at baseline assigned to constant 140 mg Q2W or > 100 kg at baseline assigned to constant 210 mg Q2W through week 52

Treatment groups are defined as planned treatment through week 52. Constant dose = same assigned dose following first dose of KHK4827. "140 mg Q2W/210 mg Q2W" = 140 mg Q2W and 210 mg Q2W. "Mixed Dosing" = either 140 mg Q4W or Q8W during the maintenance phase.

表 2.7.6.11.3.3-16 治験薬投与中止に至った有害事象一覧

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
脱髄 （DEMIELINATING PROCESS）	2014-05-17 (475)	2014-05-24 (482)	3	Yes	03	02,03,04	Yes
浸潤性乳管癌 （INFILTRATING DUCTAL CARCINOMA LEFT BREAST UPPER INNER QUADRANT）	2014-08-08 (620)	2014-08-26 (638)	4	No	03	04,06	Yes
食道癌 （ESOPHAGEAL CANCER）	2013-10-31 (150)	Ongoing	3	No	03	04	Yes
白血球減少症 （LEUKOPENIA）	2013-04-03 (71)	Ongoing	1	Yes	03	04,88	No
白血球数減少 （WBC DECREASED）	2013-06-11 (92)	2013-07-17 (128)	2	Yes	03	04	No
扁平上皮癌 （SQUAMOUS CELL CARCINOMA LOWER LIP）	2013-10-31 (197)	2013-12-20 (247)	2	No	03	04,06	No
肝酵素上昇 （ELEVATED LIVER ENZYME LEVELS）	2013-10-02 (190)	Ongoing	2	Yes	03	88	No
C 型肝炎ウイルス検査陽性 （HEPATITIS C POSITIVE）	2013-10-02 (190)	Ongoing	1	No	03	04	No
腎不全 （RENAL FAILURE (RESOLVING)）	2012-11-26 (26)	2012-11-29 (29)	1	No	03	03	Yes
限局性感染 （STAPH AND STREP INFECTION OF THE RIGHT FOOT）	2012-12-12 (23)	2013-01-23 (65)	3	No	03	02,03,04,06	Yes
乾癬性関節症 （PSORIATIC ARTHRITIS）	2013-12-09 (371)		2	No	03	02	No
頭蓋内出血 （INTRACRANIAL HEMORRHAGE）	2014-04-19 (403)		4	No	03	02,03	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-08-02 (242)	2013-08-02 (242)	3	No	03	02,03,04	Yes
眼乾燥 （OCULAR DRYNESS）	2014-03-22 (445)	Ongoing	1	Yes	03	02,04	No
関節痛 （AIN ON THE LEFT WRIST）	2013-06-14 (149)	Ongoing	1	No	03	02,04	No
関節腫脹 （SWELLING ON THE LEFT WRIST）	2013-06-14 (149)	Ongoing	1	No	03	02,04	No
急性心筋梗塞 （NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-10-15 (99)	2013-10-19 (103)	2	No	03	03	Yes
脳血管発作 （STROKE）	2013-09-04 (154)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes
薬物性肝障害 （DRUG-INDUCED LIVER INJURY）	2013-06-18 (218)	2013-08-02 (263)	2	Yes	03	02,03	Yes
血小板減少症 （SECONDARY THROMBOCYTOPENIA）	2013-06-20 (220)	2013-08-02 (263)	2	Yes	03	03	Yes
肺炎 （PLEUROPNEUMONIA）	2013-06-26 (226)	2013-07-08 (238)	3	Yes	03	02,03	Yes
伝染病曝露 （TUBERCULOSIS EXPOSURE）	2013-10-24 (322)	Ongoing	1	No	03	04	No
濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード 1、2、3 （FOLLICULAR LYMPHOMA GRADE I）	2013-07-18 (225)	Ongoing	4	Yes	03	04	Yes
皮下組織膿瘍 （ABSCESS RELAPSE OF LEFT AXILLA）	2014-06-07 (430)	Ongoing	2	Yes	03	02,04	No
虚血性脳卒中 （ISCHEMIC STROKE）	2014-04-29 (450)	2014-05-03 (454)	3	Yes	03	03	Yes
耳鳴 （AGGRAVATED RINGING IN EARS）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	1	No	03	01	No
下痢 （DIARRHEA）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	2	Yes	03	01	No
口内乾燥 （DRY MOUTH）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	1	Yes	03	01	No
悪心 （NAUSEA）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	2	Yes	03	04	No
食欲減退 （APPETITE LOST）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	2	No	03	01	No

表 2.7.6.11.3.3-16 治験薬投与中止に至った有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
感覚鈍麻 （NUMBNESS IN NECK, ARMS, AND LEGS）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	2	No	03	01	No
幻覚 （HALLUCINATION）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	2	No	03	01	No
気分動揺 （MOOD SWINGS）	2014-03-07 (233)	2014-04-01 (258)	1	Yes	03	01	No
関節炎 （ARTHRITIS）	2013-12-04 (230)	Ongoing	1	No	03	02	No
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-12-31 (358)	2014-01-02 (360)	3	No	03	02,03,88	Yes
前立腺癌 （PROSTATE CANCER）	2013-12-04 (234)	Ongoing	3	Yes	03	06,88	Yes
乾癬性関節症 （ARTHRITIS PSORIASIS AGGRAVATED）	2013-11-04 (264)	2013-11-06 (266)	3	Yes	03	03,04	Yes
関節痛 （JOINT PAIN）	2012-11-26 (13)	Ongoing	2	Yes	03	04	No
心停止 （CARDIAC ARREST）	2013-11-08 (275)	2013-11-08 (275)	5	No	03	01	Yes
白血球減少症 （LEUKOPENIA）	2013-10-24 (87)	Ongoing	2	Yes	03	01	No
好中球減少症 （NEUTROPENIA）	2013-10-24 (87)	Ongoing	3	Yes	03	01	No
白血球減少症 （LEUKOPENIA）	2014-01-16 (171)	2014 (-)	2	Yes	03	88	No
関節痛 （ARTHRALGIA AGGRAVATED）	2013-07-17 (16)	Ongoing	3	No	03	04,88	No
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-01-26 (38)	2013-01-29 (41)	3	No	03	02,03,04, 88	Yes
乾癬 （WORSENING OF HIS PSORIASIS）	2012-11-28 (43)	Ongoing	3	Yes	03	01	No
B 型肝炎 （HEPATITIS B）	2013-11-01 (123)	Ongoing	2	No	03	04	No
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-02-22 (339)	2014-02-28 (345)	4	No	03	02,03,06	Yes
前立腺癌 （PROSTATE CANCER）	2014-08-25 (651)	Ongoing	4	Yes	03	04	Yes
一過性脳虚血発作 （TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK）	2014-02-17 (383)	2014-02-20 (386)	2	Yes	03	02,03,04	Yes
心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-08-17 (313)	2013-08-21 (317)	3	No	03	03,88	Yes
心房細動 （ATRIAL FIBRILLATION, NEW ONSET）	2013-11-26 (225)	2014-02-07 (298)	2	Yes	03	02,03,88	Yes
関節痛 （PAIN JOINT）	2013-10-18 (58)	Ongoing	3	No	03	02	No
肛門直腸の悪性新生物 （MALIGNANT ANORECTAL NEOPLASM）	2014-02-05 (451)	Ongoing	3	Yes	03	04	Yes
薬物性肝障害 （VERY MILD DRUG INDUSED LIVER INJURY DUE TO INVESTIGATIONAL PRODCT）	2014-02-26 (392)	Ongoing	2	Yes	03	04,88	No
心肺不全 （CARDIOPULMONARY FAILURE）	2014-03-01 (474)	2014-03-01 (474)	5	No	03	99	Yes
好中球減少症 （NEUTROPENIA）	2013-04-30 (169)	Ongoing	3	Yes	03	04	No
心不全 （INSUFFICIENCY CARDIAC）	2013-11-27 (246)	Ongoing	4	No	03	02,03,04	Yes
直腸癌 （RECTAL CANCER）	2014-06-06 (390)	Ongoing	3	No	03	04,88	Yes
大動脈狭窄 （SEVERE AORTIC STENOSIS）	2014-03-21 (261)	2014-03-30 (270)	3	No	03	03	Yes
膵腺癌 （PANCREATIC ADENOCARCINOMA）	2013-05-14 (177)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes
糸球体腎炎 （WORSENING IGA NEPHRITIS）	2013-08-30 (58)	Ongoing	2	No	03	02	No

表 2.7.6.11.3.3-16 治験薬投与中止に至った有害事象一覧（続き）

PT （医師記載名）	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
膀胱癌 （BLADDER CARCINOMA）	2013-01-03 (51)	Ongoing	3	No	03	03,04,06	Yes
潰瘍性大腸炎 （ULCERATIVE COLITIS）	2013-05-12 (45)	Ongoing	2	Yes	03	04,88	No
クリプトコッカス性髄膜炎 （CRYPTOCOCCAL MENINGITIS）	2013-02-17 (33)	2013-06-19 (155)	3	Yes	03	02,03,04	Yes
胃炎 （ACUTE GASTRITIS）	2013-02-22 (38)	2013-02-23 (39)	3	No	03	02,03,04	Yes
急性腎不全 （ACUTE RENAL FAILURE）	2013-03-01 (45)	2013-03-07 (51)	3	No	03	03,04	Yes
節足動物咬傷 （TICK BITE）	2013-08-05 (49)	2013-08-05 (49)	2	No	03	02	No
インフルエンザ様疾患 （FLU-LIKE SYMPTOMS）	2013-08-08 (52)	Ongoing	3	No	03	02,04	No
乾癬性紅皮症 （ERYTHRODERMIC PSORIASIS）	2013-07-20 (25)	Ongoing	3	No	03	02,04	No
好中球数異常 （ABNORMAL ASOLUTE NEUTROPHIL COUNT）	2012-12-06 (31)	2012-12-07 (32)	1	No	03	04	No
肝機能検査異常 （WORSENING OF LIVER FUNCTION TESTS）	2013-08-02 (29)	Ongoing	1	No	03	88	No
乾癬 （WORSENING OF PSORIASIS）	2014-04-24 (434)	Ongoing	2	No	03	04	No
うつ病 （DEPRESSION）	2014-07-18 (383)	2014-07-30 (395)	2	No	03	01	No
膿疱性乾癬 （PUSTULAR PSORIASIS）	2014-05-08 (505)	2014-07-31 (589)	3	Yes	03	02	No
うつ病 （DEPRESSION）	2014-04-03 (374)	2014-09-01 (525)	1	Yes	03	04,88	No
うつ病 （DEPRESSION）	2014-05-22 (422)	Ongoing	2	Yes	03	02,04,88	No
血中ブドウ糖増加 （ELEVATION OF GLUCOSE）	2013-06-04 (85)	Ongoing	2	No	03	02,04	No
肝酵素上昇 （ELEVATION OF LIVER ENZYMES）	2013-06-04 (85)	Ongoing	1	Yes	03	01	No
アルコール乱用 （ALCOHOL ABUSE）	2013-05-30 (182)	Ongoing	1	No	03	02	No
うつ病 （DEPRESSION）	2013-05-30 (182)	Ongoing	3	No	03	03,04	Yes
自殺念慮 （SUICIDAL IDEATION）	2013-05-30 (182)	Ongoing	3	Yes	03	03,04	Yes

MedDRA version 17.0
a: 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life threatening, 5 = Fatal
b: Act. IP = Action taken with investigational product for this event, 01 = dose not changed, 02 = inv. product dose altered or withheld, 03 = inv. product discontinued
c: Act. Oth = Other non-investigational product action taken for this event, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 06 = surgical intervention, 09 = emergency room visit, 11 = culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown
Treatment group is defined as planned treatment in the induction / maintenance / rescue / long-term extension / long-term extension rescue phases, as applicable.

7）注目すべき有害事象

（1）導入期に発現した注目すべき有害事象

導入期において、注目すべき有害事象のうち、最も多く発現した事象は SOC の「神経系障害」に属する有害事象であった。事象別では「頭痛」が最も多く、プラセボ群で 4.5%、ウステキヌマブ群で 3.5%、140 mg 群で 5.1%、210 mg 群で 3.4%の被験者に認められた。

（2）Week 52 までに発現した注目すべき有害事象

精神障害

KHK4827 群における Week 52 までの SOC の「精神障害」に属する有害事象発現率は 7.2/100 人年であった。曝露量で調整した発現率は KHK4827 群では「うつ病」が最も多く、1.8/100 人年であった。ウステキヌマブ群では「不眠症」が最も多く、その発現率は 1.2/100 人年であった。

うつ病

KHK4827 群における Week 52 までのうつ病関連の有害事象の発現率は 2.7/100 人年であった。

自殺行動及び自殺念慮

自殺関連の事象はデータカットオフまでに、Constant 210 mg Q2W 群で 1 件（0.3/100 人年）、ウステキヌマブ群で 1 件（0.4/100 人年）の計 2 名に認められた。いずれも「自殺既遂」には至らなかった。

自殺と自殺念慮に関するデータは治験実施計画書の改訂後、eC-SSRS を用いて収集され、過去に自殺傾向がなかった被験者のうち Constant 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群の各 1 名で自殺念慮が認められたが、いずれの被験者においても自殺行動は認められなかった。

神経系障害

KHK4827 群における Week 52 までの SOC の「神経系障害」に属する有害事象発現率は 22.2/100 人年であった。事象別では「頭痛」が最も多くの被験者に認められた。

口腔カンジダ症

KHK4827 群における Week 52 までの口腔カンジダ関連の有害事象の発現率は 10.5/100 人年であった。事象別では「咽頭炎」が最も多くの被験者に認められた。

虚血性心疾患及び脳血管障害

Constant 140 mg Q2W 群において、Week 52 までの「虚血性脳血管障害」の発現率は 1.1/100 人年であった。また、KHK4827 群における、「虚血性心疾患」の発現率は 1.1/100 人年であった。

好中球減少症

KHK4827 群における Week 52 までの好中球減少症関連の有害事象の発現率は 4.5/100 人年であった。Grade 3 以上の事象の発現率は Constant 140 mg Q2W 群で 1.1/100 人年、140 mg/210 mg 群で 0.5/100 人年、mixed dosing 群で 0.2/100 人年であった。また、140 mg/210 mg 群の 1 名及び Constant 140 mg Q2W 群の 1 名は治験を中止した。

注射部位反応

KHK4827 群における Week 52 までの注射部位反応関連の有害事象の発現率は 5.7 /100 人年であった。事象別では「注射部位疼痛」が最も多くの被験者に認められた。

過敏症

KHK4827 群における Week 52 までの過敏症関連の有害事象の発現率は 5.8 /100 人年であった。事象別では「そう痒症」が最も多くの被験者に認められた。

クローン病及び重篤な感染症

Week 52 まで、クローン病関連の有害事象として「小腸炎」が 140 mg/210 mg 群で 0.1/100 人年認められた。KHK4827 群における重篤な感染症関連の有害事象は、1.3/100 人年に認められた。最も多く認められた事象として「蜂巣炎」が KHK4827 群の 0.1/100 人年に認められた。ウステキヌマブ群では 2 名以上に発現した事象は認められなかった。

（3）MACE（Major Adverse Cardiac Events; 主要心血管イベント）

MACE は独立 Cardiovascular Events Committee により判定された。導入期において、140 mg 群において心筋梗塞及び虚血性脳卒中が各 1 名の計 2 名に認められた。いずれの被験者も治験薬との因果関係は否定された。

8）臨床検査値及びバイタルサイン

（1）血液学的検査

血液学的検査は CTCAE grade により、ベースラインからの推移を評価した。導入期において大部分の被験者はベースラインの値を維持し、ベースラインからの変化が観察された被験者の多くは Grade 1 又は 2 であった。52 週まで同様の結果が認められた。

（2）血液生化学検査

血液生化学検査は CTCAE grade により、ベースラインからの推移を評価した。導入期において大部分の被験者はベースラインの値を維持し、ベースラインからの変化が観察された被験者の多くは Grade 1 又は 2 であった。52 週まで同様の結果が認められた。

（3）注目すべき臨床検査項目

CRP

ベースライン時の CRP の平均値は投与群間で偏りは認められなかった。ベースラインから Week 12 までの CRP 変化量の中央値は、ベースラインの値から変化のなかった 140 mg 群を除いて減少が認められた。ベースライン時の CRP 値が 1 超の被験者では、すべての群で中央値の減少が認められた。Week 12 における CRP 変化量の中央値はウステキヌマブ群及び 210 mg 群で、−0.60 mg/L 及び−0.66 mg/L と大きな減少が認められた。

再無作為割付けされた被験者の Week 24 までの CRP 変化量の中央値は、Constant 140 mg Q2W 群、Constant 210 mg Q2W 群、Weight-Based 群でそれぞれ−0.19 mg/L、−0.05 mg/L、−0.14 mg/L であった。再無作為割付けされていない被験者では、ウステキヌマブ群及びプラセボ / 210 mg 群でそれぞれ−0.23 mg/L 及び−0.17 mg/L であった。

Week 24 までの変化率の中央値は、Constant 140 mg Q2W 群で−14.02%、Constant 210 mg Q2W 群で−4.96%、ウステキヌマブ群で−13.13%、プラセボ/210 mg 群で−8.99%であった。

Week 48 まで CRP 変化量の平均値は減少が認められ、Week 48 における CRP 変化量の中央値はウステキヌマブ群及びプラセボ / 210 mg 群で、−0.40 mg/L 及び−0.24 mg/L と大きな減少が認められた。

肝機能検査

多くの被験者はベースライン時の ALT、AST、総ビリルビンは正常範囲内であり、導入期の間、ベースラインの値を維持した。210 mg 群で 4 名（0.6%）に Grade 3 の AST の上昇、1 名（0.2%）に Grade 4 の総ビリルビンの上昇、2 名（0.3%）に Grade 3 の ALT の上昇が認められた。プラセボ群及びウステキヌマブ群の各 1 名（0.3%）に少なくとも 1 回 Grade 3 の AST 及び ALT の上昇が認められた。Grade 4 の AST 及び ALT の上昇は認められなかった。導入期において、AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超となった被験者の割合において、投与群間で偏りは認められなかった。

Week 12 から Week 52 においてもほとんどの被験者がベースラインの値を維持した。

KHK4827 群で 4 名の被験者が Grade 3 の ALT 上昇（基準値上限の 5~20 倍超）が認められた。Week 12 から Week 52 において Grade 4 の AST、ALT、総ビリルビンの上昇は認められなかった。ウステキヌマブ群で 5.7%、KHK4827 群で 3.1%に AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇が認められた。総ビリルビンの上昇は、導入期に KHK4827 の投与を受け再無作為割付けされた被験者群（2.3%）と比較し、ウステキヌマブ群及びプラセボ / 210 mg 群において 3.7%及び 4.1%と多く認められた。Hy's law に該当する肝機能酵素の上昇は認められなかった。

好中球数

ベースライン時の好中球数の平均値は、140 mg Q2W 群で 4.721×10^9/L、210 mg Q2W 群で 4.702×10^9/L、ウステキヌマブ群で 4.905×10^9/L、プラセボ群で 4.835×10^9/L であり、投与群間での偏りは認められなかった。導入期では、すべての投与群でベースラインに近い好中球数の平均値を維持した。KHK4827 群の 5 名（0.4%）に Grade 3 の好中球数減少、ウステキヌマブ群の 1 名（%）に Grade 4 の好中球数減少が認められた。

Week 12 から Week 52 において、KHK4827 群の 3 名に Grade 3 の好中球数減少、140 mg Q8W 群及びプラセボ / 210 mg 群で各 1 名の計 2 名に Grade 4 の好中球数減少が認められた。

（4）バイタルサイン、身体所見、その他の安全性評価項目

導入期及び維持期の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において、臨床的意義のある変化は認められなかった。

（5）併用薬

導入期における局所コルチコステロイドの併用被験者の割合は、プラセボ群で 7.9%、ウステキヌマブ群で 4.2%、140 mg 群で 4.8%、210 mg 群で 4.2%であった。

（6）抗体検査

1881 名中 1830 名が抗 KHK4827 抗体について検査を受けた。KHK4827 曝露があった 1684 名中ウステキヌマブ群で 3 名、210 mg 群で 2 名の計 5 名（0.3%）で KHK4827 の初回投与前に抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。

KHK4827 の投与後、データカットオフ（2014 年 8 月 30 日）までに 1684 名中 38 名（2.3%）の被験者で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。試験中に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、試験期間中の最終評価時点では陰性となった被験者が 16 名（1.0%）認められた。なお、抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。

2.7.6.11.4 結論

1）有効性

本治験の Week 12 までにおいて、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較してすべての主要評価項目及び副次評価項目で有意な改善を示した。更に 210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高い反応割合を示した。

主要評価項目（Week 12 における PASI 75 反応及び sPGA 0/1）及び副次評価項目（Week 12 における PASI 100 反応、sPGA 0 及び PSI 反応）において、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群はプラセボ群と比較して高い反応割合を示した。210 mg Q2W 群及び Weight-Based 群は、主要評価項目であるウステキヌマブ群との Week 12 における PASI 100 反応の比較において有意に高い割合を示した（$p<0.001$）。140 mg Q2W 群は、副次評価項目であるウステキヌマブ群との

Week 12 における PASI 100 反応の比較において有意に高い割合を示した（p=0.007）。210 mg Q2W 群は副次評価項目であるウステキヌマブ群との Week 12 における PASI 75 反応の比較において、有意に高い割合を示した（p=0.007）。Week 12 における PSI 反応について、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

維持期評価項目である Week 52 の sPGA 0/1 は、210 mg Q2W 群で他の投与群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。Week 12 における PASI 90 反応は各 KHK4827 群でプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、210 mg Q2W 群とプラセボ群及びウステキヌマブ群との比較においても有意に高い割合を示した（p<0.001）。Week 12 における NAPSI スコアは各 KHK4827 群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した（p<0.001）。140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群において、Week 52 で NAPSI スコアの改善が認められた。Week 12 において DLQI スコアが 5 以上改善した被験者の割合及び DLQI スコア 0/1 の被験者の割合は、各 KHK4827 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（p<0.001）。140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群では、ベースライン時の体重が 100 kg 以下の被験者の Week 12 における主要評価項目は、ベースライン時の体重が 100 kg 超の被験者と比較して高い反応を示した。いずれのカテゴリーにおいても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高い割合を示した。

2）薬物動態

Week 10 から Week 12 における 140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群の薬物動態パラメータの比較について、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比以上に増加した。

また、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群それぞれの投与量において、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は、Week 20 から Week 22 及び Week 10 から Week 12 でほぼ同様の結果を示した。

3）安全性

導入期において、いずれの群でも 5%以上の被験者に発現した有害事象は「鼻咽頭炎」であった。「上気道感染」はプラセボ群、ウステキヌマブ群、210 mg Q2W 群において約 5.0%の被験者に認められた。「頭痛」は他の投与群と比較し 140 mg Q2W 群で 5.1%と高い傾向が認められた。これらの事象は 52 週間を通じて認められた。

導入期において、重篤な有害事象発現割合はいずれの群でも低い傾向が認められた。KHK4827 群で最も多く認められた重篤な有害事象は「胃腸炎」（0.2%）であった。ウステキヌマブ群及び KHK4827 群で Week 52 までに発現した重篤な有害事象の発現率は 4.0/100 人年及び 7.9/100 人年であった。

データカットオフまでに 5 名の被験者が死亡した。3 名は心血管系事象により死亡したがいずれの被験者もリスク因子を有しており、治験薬との因果関係は否定された。

1 名は「貪食細胞性組織球症」により 210 mg Q2W の投与を受けた 55 日後に死亡し、おそらく関連ありと判断された。別の 1 名は「偶発的死亡」（交通事故）により 140 mg Q2W 投与中に死亡した。残る 3 名はいずれも心臓血管系事象で死亡しており、3 名のうち 1 名は 210 mg Q2W 投与中に「心停止」、1 名は 210 mg Q2W の投与を受けた 39 日後に「心肺不全」、1 名は 210 mg Q2W の投与を受けた 87 日後に「心筋症」を発現した。

導入期において、治験薬投与中止に至った有害事象発現割合はプラセボ群、ウステキヌマブ群、KHK4827 群でそれぞれ 1.0%（3 名）、0.6%（2 名）、1.0%（12 名）であった。複数名に発現した中止に至った有害事象は「関節痛」（3 名）のみであった。Week 52 までに発現した治験

薬投与中止に至った有害事象は KHK4827 群で 45 件（3.2/100 人年）であり、SOC 別では「心臓障害」が最も発現率が高く 0.6/100 人年であった。

Week 52 において、口腔咽頭カンジダ関連の有害事象の発現率はウステキヌマブ群及び KHK4827 群でそれぞれ 6.4/100 人年及び 10.5/100 人年であった。口腔咽頭カンジダ関連の重篤な有害事象は認められなかった。

データカットオフまでに自殺関連の有害事象は overall 210 mg Q2W 群で 2 名（0.1/100 人年）に認められた。いずれも「自殺既遂」には至らなかった。

KHK4827 の曝露があった被験者において、試験中に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、試験期間中の最終評価時点では陰性となった被験者が 16 名（1.0%）認められた。抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。

2.7.6.12 関節症性乾癬患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検比較長期投与試験（試験番号：20101227）（5.3.5.1-6）

2.7.6.12.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	関節症性乾癬患者を対象に KHK4827 を反復投与した際の安全性、忍容性、有効性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較長期投与試験
実施国（施設数）	米国（21）、カナダ（8）
治験期間	2011 年 10 月 17 日～2014 年 7 月 18 日（データカットオフ日）
治験の目的	**主要目的** Week 12 における ACR20 を達成した被験者の割合を指標として、KHK4827 の有効性を評価する。 **副次目的** • 有効性について以下を検討する。 – Week 12 における ACR50/70 を達成した被験者の割合 – Week 12 における ACR の各評価項目 – Week 12 における CDAI – Week 12 における DAS28 – Week 12 における指炎の有無 – Week 12 における leeds 腱付着部炎指数 • 関節症性乾癬患者における KHK4827 の薬物動態 • 安全性について以下を検討する。 – 有害事象 – 臨床検査値 – バイタルサイン – 抗 KHK4827 抗体
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、関節症性乾癬患者を対象とした、非盲検長期投与試験を伴う、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較、長期投与試験とした。 本治験は、Week 12 までを評価期とし、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を行った。被験者を 1:1:1 の割合で無作為割付けした後、KHK4827 140、280 mg 又はプラセボを Day 1、Week 1、2、4、6、8 及び 10 に SC 投与した。無作為割付けの際には、体重及び生物学的製剤による治療歴を層別因子とした。 Week 12 の来院より、すべての被験者が Week 264 までの非盲検の長期投与試験に移行し、KHK4827 280 mg を 2 週間に 1 回（Q2W）SC 投与した。すべての被験者が Week 24 を終了又は治験を早期中止した後で安全性及び有効性のデータを検討した結果、治験実施計画書を改訂（2013 年 5 月 16 日）し、KHK4827 の投与量を 280 mg から 210 mg に変更して投与を継続している。 最初の割付けは、すべての被験者が Week 12 又は早期中止の来院日のいずれか早い日に至るまで盲検化した。治験の全期間は、266 週（約 5 年）の予定である。 追加サンプル採取時点に、副試験の薬物動態解析用のサンプルを被験者 41 名から採取した。 治験参加者の安全性は、すべての被験者が盲検解除されるまで、独立データ審査チームが安全性データを定期的にレビューし、継続的に評価した。
被験者数	**計画時** 156 名

項目	内容
	設定根拠 被験者数計 156 名を 1：1：1 の割合で無作為割付けしたときに（プラセボ、KHK4827 140 mg Q2W 群、KHK 280 mg Q2W 群）、Week 12 の ACR20 達成割合がプラセボ投与群で 23%、高用量群で 50%であるという仮定のもとで、両側有意水準 5%の $\chi 2$ 検定を用いた高用量群とプラセボ群の有効性の比較の検出力は 80%を超えた。 **解析時** 登録被験者数：168 名（KHK4827 群 113 名、プラセボ群 55 名） 投与被験者数：167 名（KHK4827 群 112 名、プラセボ群 55 名） 安全性評価対象集団：167 名（KHK4827 112 名、プラセボ群 55 名） 薬物動態評価対象集団：160 名（KHK4827 112 名、プラセボ群 48 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 関節症性乾癬患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている患者 2） 事前検査時に年齢が 18 歳以上 75 歳以下の患者 3） 6 ヵ月以上乾癬性関節炎の診断を受けている患者［乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）による］ 4） 関節圧痛 3 ヵ所以上及び関節腫脹 3 ヵ所以上を有する患者 5） 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）（必要時の使用を含む）を投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれる患者 6） MTX 又はレフルノミドを 3 ヵ月以上投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに MTX（25 mg/週未満）又はレフルノミド（20 mg/日未満）を使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれる患者 7） 経口ステロイド剤を投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに（プレドニゾロン当量で 10 mg/日未満）使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれる患者 8） 治験薬投与開始前 4 週間以内の結核検査が陰性で、以下のいずれかの基準に該当する患者 • ツベルクリン反応（PPD 検査）が陰性（接種開始後 48~72 時間の硬結 <5 mm）の患者 • クォンティフェロン検査が陰性の患者 PPD 検査が陽性の患者又はクォンティフェロン検査が陽性若しくは不確定の患者は、以下のすべてを満たした場合に登録可能とする。 • 活動性結核の既往がない又は結核ワークシートで症状が認められない場合 • （標準的治療による）適切な予防歴が記録されている場合 • 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内の胸部 X 線検査で、活動性結核が認められない場合 **除外基準** **その他の疾患** 1） 投与前の状態に対し、ベースラインから 12 週目の評価までに外科的治療が計画されている患者

項目	内容
	2） 以下に示す活動性感染症又は感染症の既往を有する患者 • 治験薬初回投与前 28 日以内に抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与を要する活動性感染症 • 治験薬初回投与前 8 週間以内に入院又は抗生物質若しくは抗ウイルス剤の IV 投与を要する重大な感染症 • 治験責任医師が治験に参加することによって悪化する恐れがあると考える再発、慢性又は他の活動性感染症 3） 乾癬性関節炎以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ライム病、痛風等）を有する患者 4） 治験責任医師が治験に参加することによって悪化する恐れがあると考えるすべての合併症又はコントロール不良で臨床的に重大な全身性疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）を有する患者 5） B 型肝炎、C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルスの既往を有する患者 6） 治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症が認められた患者 7） 活動性の悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌又はメラノーマを含む）を有する患者 8） 治験薬投与開始前 5 年以内に、悪性腫瘍（切除又は外科的に治癒した皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌又は乳管癌を除く）の既往を有する患者 **臨床検査値異常** 1） 事前検査時に下記のいずれかの臨床検査値異常が認められた患者 • AST 又は ALT：基準値上限の 1.5 倍超 • 血清直接ビリルビン： 1.5 mg/dL 以上 • 白血球数（WBC）：3000/μL 未満 • 好中球数（ANC）：2000/μL 未満 • 治験責任医師が本治験の完了又は評価に影響を及ぼすと考える臨床検査値異常 **ウオッシュアウト及び使用禁止の薬剤** 1） 治験薬投与開始後 28 日以内に下記のいずれかの薬剤を投与された患者 • スルファサラジン • ヒドロキシクロロキン • カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムス等）の全身投与 • アザチオプリン • 筋肉内又は関節内投与を含む、非経口ステロイド剤 • 生ワクチン 2） 下記のいずれかに該当する患者 • 治験薬投与開始前 2 ヵ月以内に抗 TNF 療法を使用した患者 • 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に乾癬及び／又は乾癬性関節炎に対する抗 IL-12／IL-23 生物学的製剤又は他の治験中若しくは市販の生物学的製剤（ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ等）を投与された患者 • リツキシマブを投与された患者 • 過去に抗-IL-17 生物学的製剤（KHK4827 を含む）を投与された患者 **全般** 1） 投与期間中に投与される薬剤のいずれかに対する過敏症を有する患者

項目	内容
	2） 投与期間中及び治験薬最終投与後 10 週まで、有効性の高い方法で避妊することに同意しなかった女性（閉経後 2 年以上の女性又は不妊手術を受けた女性は除く）。 3） 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は本治験の登録期間中又は治験薬最終投与後 10 週までに挙児希望の女性 4） 治験実施計画書に定められた来院が不可能である患者 5） 他の治験で除外されたことのある患者 6） 他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、又は治験終了後 30 日が経過していない患者、他の治験薬を投与されている患者 7） 過去に本治験に登録されていた患者 8） 文書による同意取得や治験手順を遵守する能力に支障をきたす何らかの疾患を有する被験者
使用薬剤	KHK4827：1 シリンジ（1 mL）中に KHK4827 を 140 mg 含有する注射液剤 （ロット：[redacted]） プラセボ：KHK4827 と外観上識別不能な KHK4827 を含有しない[redacted]（[redacted]）（ロット：[redacted]）
用法・用量、投与期間	KHK4827 140、280 mg 群：それぞれ KHK4827 140、280 mg を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に、腹部、大腿部又は上腕に SC 投与。 プラセボ群：プラセボを Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に、腹部、大腿部又は上腕に SC 投与。 Week 12 に長期投与期に移行した被験者は KHK4827 280 mg Q2W で SC 投与。 治験実施計画書を改訂（2013 年 5 月 16 日）し、KHK4827 の投与量を 280 mg Q2W から 210 mg Q2W に変更。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.12.1-1 に示す。
評価項目	**主要評価項目** Week 12 における ACR20 を達成した被験者の割合を指標として、KHK4827 の有効性を評価する。 **副次評価項目** • 有効性について以下を検討する。 – Week 12 における ACR50/70 を達成した被験者の割合 – Week 12 における ACR の各評価項目 – Week 12 における CDAI – Week 12 における DAS28 – Week 12 における指炎の有無 – Week 12 における leeds 腱付着部炎指数 • 関節症性乾癬患者における KHK4827 の薬物動態 • 安全性について以下を検討する。 – 有害事象 – 臨床検査評価 – バイタルサイン – 抗 KHK4827 抗体 **探索的評価項目** • 患者立脚型アウトカム – 各測定時点における Bath ankylosing spondylitis disease activity index（BASDAI）（Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数）

項目	内容
	– 各測定時点における Psoriasis Symptom Inventory（PSI）（乾癬症状評価表） – 各測定時点における SF-36（健康調査質問紙 36 項目短縮版） • 他の測定時点における ACR20/50/70 の達成割合、CDAI、DAS28
統計手法	投与量ごとに人口統計学的データ、安全性データ（臨床検査値除く）及び薬物動態の要約統計量（平均値、中央値、標準偏差及び範囲）を算出した。なお、カテゴリーデータは度数及び割合を用いて要約した。 主要解析は Week 12 に実施し、全被験者が Week 24 の評価を終了した後に中間解析を実施した。主要評価項目である Week 12 の ACR20 達成割合は、層別化 Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定を用いて高用量投与群及びプラセボ群の間で検定を行った（体重のベースライン値［100 kg 以下、100 kg 超］及び生物学的製剤の先行使用歴［あり／なし］により層別）。逐次検定法により、一連の検定による family-wise 2-sided type one error rate を 0.05 に維持した。 副次的及び探索的評価項目では、連続変数の評価項目に層別化変数及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを使用し、正規分布のない連続変数の評価項目には Quade 検定を使用した。カテゴリカル変数のエンドポイントの場合、層別化 CMH 検定で解析した。二分類変数の主要エンドポイント及び副次的エンドポイントの欠落データは、これらのデータをノンレスポンダーとして取り扱う NRI（non-responder imputation）法で解析した。連続測定項目の欠落データは、最終観察値を最終評価の値とする LOCF（last observation carried forward）法を用いて推定した。 すべての有害事象は医師記載名を、評価期は MedDRA version 15.1、長期投与期は MedDRA version 17.0 を用いて、対応する PT 及び SOC とともに示した。なお、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない事象を副作用と定義した。

表 2.7.6.12.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

【スクリーニングから Week 52 まで】

Study Visit-Week	Scr	BL	1	2	4	6	8	10	12/ ET[e]	13	14	16	18	20	22	24	28	32	36	40	44	48	52
全般及び安全性評価																							
同意取得	○																						
身体所見	○	○							○							○							○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○				○
有害事象／併用薬	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
薬歴／既往歴	○																						
胸部 X 線		○																					
心電図（12 誘導）		○																					
治験薬投与／dispensation		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査値の評価																							
PPD or クォンティフェロン	○																						
結核ワークシート	○[b]																						
血液学的検査／血液生化学検査／尿検査	○	○	○	○	○	○[d]	○	○[d]	○	○	○	○	○[d]	○	○[d]	○	○[d]	○[d]	○	○[d]	○[d]	○[d]	○
血清妊娠検査	○																						
妊娠検査（尿検査）		○			○		○		○			○		○		○	○	○	○	○	○	○	○
CRP 及び ESR		○		○	○		○		○			○				○							○
リウマトイド因子		○																					
バイオマーカーサンプル[c]		○	○						○														
抗 KHK4827 抗体測定		○			○							○				○							○
血清中 KHK4827 濃度測定		○	○	○	○	○		○	○			○				○							○
疾患の評価																							
関節数及び医師による全般的評価	○	○		○	○		○		○			○				○							○
BSA		○																					
指炎及び腱付着部炎		○							○							○							○
患者が記入する評価																							
患者による疼痛及び疾患活動性の評価		○		○	○		○		○			○				○							○
HAQ-DI		○		○	○		○		○			○				○							○
PSI		○		○	○		○		○			○				○							○
SF-36		○							○							○							○
BASDAI		○							○							○							○

Scr = screening; BL = baseline; PPD = purified protein derivative (tuberculosis test); PSI = Psoriasis Symptom Inventory; CDAI = Clinical Disease Assessment Index;
BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Assessment Index.
a:Report serious adverse events that occur after signing of the informed consent form. Non-serious adverse events are reported as medical history prior to initiation of treatment.
b :Only for subjects with a positive tuberculin test (ie, positive PPD, positive or indeterminate Quantiferon).
c :For subjects who consent to pharmacogenetic studies, DNA extracted from the biomarker blood samples will be used.
d: CBC only
e :for subjects who ET prior to week 12

表 2.7.6.12.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（続き）

【Week 60 から治験終了まで】

Study Visit-Week	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264 / ET[a]	266
全般及び安全性評価																			
身体的所見					○				○				○					○	
バイタルサイン		○			○		○		○		○		○		○			○	
有害事象／併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
eC-SSRS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
PHQ-8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
治験薬投与	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
臨床検査値の評価																			
妊娠検査（尿検査）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液学的検査／血液生化学検査／尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
CRP 及び ESR		○			○				○				○					○	
抗 KHK4827 抗体測定					○				○				○					○	
血清中 KHK4827 濃度測定					○				○				○					○	
疾患の評価																			
関節数及び医師による全般的評価		○			○				○				○					○	
患者が記入する評価																			
患者による疼痛及び疾患活動性の評価		○			○				○				○					○	
HAQ-DI		○			○				○				○					○	

a:for subjects who ET after week 12, but before week 264

2.7.6.12.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12.2-1 に示した。

本試験ではプラセボ群 55 名、KHK4827 群 113 名（140 mg Q2W 群 57 名、280 mg Q2W 群 56 名）の合計 168 名が割り付けられた。このうち、140 mg Q2W 群の 1 名が誤って無作為割付けされ、1 度も治験薬投与を受けなかったため、プラセボ群 55 名、KHK4827 群 112 名（140 mg Q2W、280 mg Q2W 群各 56 名）の合計 167 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、プラセボ群 3 名（5.5%）、KHK4827 群 7 名（6.2%）の合計 10 名（6.0%）が治験薬投与を中止したため、プラセボ群 52 名（94.5%）、KHK4827 群 105 名（92.9%）（140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 52 名）の合計 157 名（93.5%）の被験者が Week 12 の評価期の治験薬投与を完了し、長期投与期に移行した。

中止理由は、KHK4827 群の 4 名（3.5%）及びプラセボ群の 2 名（3.6%）が有害事象の発現、KHK4827 群の 2 名（1.8%）及びプラセボ群の 1 名（1.8%）が同意撤回、KHK4827 群の 1 名（0.9%）が治験責任医師等の判断であった。

評価期の治験薬投与を終了した 157 名中 156 名が長期投与期に移行し、治験薬を投与した。そのうち、Week 108 までに 47 名（30.1%）が治験を中止し、49 名（31.4%）が治験薬投与を中止した。

表 2.7.6.12.2-1 被験者の内訳

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827			Total (N=168)[a] (N=156)[b] n (%)
		140 mg Q2W (N = 57) n (%)	280 mg Q2W (N = 56) n (%)	All (N = 113) n (%)	
Subjects who never received IP	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Subjects who received IP	55 (100.0)	56 (98.2)	56 (100.0)	112 (99.1)	167 (99.4)
Subjects who completed IP in DB phase	52 (94.5)	53 (93.0)	52 (92.9)	105 (92.9)	157 (93.5)
Subjects who discontinued IP in DB phase	3 (5.5)	3 (5.3)	4 (7.1)	7 (6.2)	10 (6.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	2 (3.6)	2 (3.5)	2 (3.6)	4 (3.5)	6 (3.6)
Full consent withdrawn	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	3 (1.8)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who entered the open-label extension phase					156
Subjects who discontinued Study before or at week 108 in open-label extension phase					47 (30.1)
Subjects who discontinued IP before or at week 108 in open-label extension phase					49 (31.4)

a：評価期
b：長期投与期

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の被験者の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.12.2-2 に示した。

KHK4827 群では 113 名中女性 77 名（68.1%）及び男性 36 名（31.9%）、プラセボ群では 55 名中女性 30 名（54.5%）及び男性 25 名（45.5%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 106 名（93.8%）及びプラセボ群で 51 名（92.7%）であった。なお、アジア人は KHK4827 群に 3 名（2.7%）であった。各群の年齢は同様であり、KHK4827 群、プラセボ群の順（以下同様）に、それぞれ 51.8±10.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及び 53.1±13.0 歳であった。KHK4827 群の 14 名（12.4%）及びプラセボ群の 9 名（16.4%）が 65 歳以上であった。体重はそれぞれ 91.0±21.9 kg 及び 89.6±19.6 kg、身長はそれぞれ 166.0±9.7 cm 及び 170.0±10.7 cm、BMI はそれぞれ 33.0±7.4 kg/m^2 及び 31.0±6.3 kg/m^2 であり、各群で年齢、体重、身長及び BMI に大きな相違は認められなかった。

表 2.7.6.12.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（評価期）

		KHK4827			
	Placebo (N = 55) n (%)	140 mg 2QW (N = 57) n (%)	280 mg 2QW (N = 56) n (%)	All (N = 113) n (%)	Total (N = 168) n (%)
Sex - n (%)					
Male	25 (45.5)	20 (35.1)	16 (28.6)	36 (31.9)	61 (36.3)
Female	30 (54.5)	37 (64.9)	40 (71.4)	77 (68.1)	107 (63.7)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic or Latino	5 (9.1)	2 (3.5)	3 (5.4)	5 (4.4)	10 (6.0)
Not Hispanic or Latino	50 (90.9)	55 (96.5)	53 (94.6)	108 (95.6)	158 (94.0)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (1.8)
Asian	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	3 (1.8)
Black (or African American)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
White	51 (92.7)	54 (94.7)	52 (92.9)	106 (93.8)	157 (93.5)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Age (years)					
n	55	57	56	113	168
Mean	53.1	52.8	50.8	51.8	52.2
SD	13.0	9.5	12.0	10.8	11.6
Median	54.0	52.0	51.0	52.0	53.0
Q1, Q3	47.0, 63.0	48.0, 61.0	42.0, 60.0	46.0, 60.0	46.0, 61.0
Min, Max	22, 74	23, 69	22, 74	22, 74	22, 74
Age Group - n (%)					
< 65 Years	46 (83.6)	51 (89.5)	48 (85.7)	99 (87.6)	145 (86.3)
>= 65 Years	9 (16.4)	6 (10.5)	8 (14.3)	14 (12.4)	23 (13.7)
Weight (kg)					
n	55	57	56	113	168
Mean	89.6	91.2	90.8	91.0	90.6
SD	19.6	21.9	22.1	21.9	21.1
Median	89.6	88.1	88.2	88.1	88.9
Q1, Q3	76.1, 101.4	75.2, 104.0	74.6, 104.7	74.9, 104.0	75.1, 102.3
Min, Max	54, 149	55, 153	46, 143	46, 153	46, 153
Height (cm)					
N	55	56	56	112	167
Mean	170.0	167.2	164.9	166.0	167.4
SD	10.7	10.1	9.2	9.7	10.2
Median	167.7	166.8	163.3	165.3	167.2
Q1, Q3	160.7, 177.0	160.0, 173.9	157.6, 172.1	159.0, 172.7	160.0, 175.3
Min, Max	150, 203	150, 196	145, 189	145, 196	145, 203

表 2.7.6.12.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（評価期）（続き）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg 2QW (N = 57) n (%)	KHK4827 280 mg 2QW (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 113) n (%)	Total (N = 168) n (%)
BMI (kg/m^2)					
n	55	56	56	112	167
Mean	31.0	32.6	33.4	33.0	32.3
SD	6.3	7.0	7.8	7.4	7.1
Median	31.0	32.2	31.8	32.0	31.7
Q1, Q3	25.9, 34.1	27.5, 37.8	26.7, 40.5	26.9, 38.3	26.8, 36.5
Min, Max	20, 49	21, 49	22, 49	21, 49	20, 49

2.7.6.12.3 試験結果

2.7.6.12.3.1 有効性

【評価期】

1）主要評価項目

（1）Week 12 における ACR20

本治験の Week 12 における ACR 20 達成被験者数及びその割合（NRI）を表 2.7.6.12.3.1-1 に示した。

有効性の主要評価項目である Week 12 の ACR 20 達成割合は、140 mg Q2W 群で 36.8%（21 名/57 名）、280 mg Q2W 群で 39.3%（22 名/56 名）と、プラセボ群の 18.2%（10 名/55 名）と比較していずれも高値であり、KHK4827 群とプラセボ群との差はそれぞれ 18.7%（p=0.0314）及び 21.1%（p=0.0156）であった。また、280 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群の ACR 20 達成割合の差は 2.4%（p=0.8017）であった。

表 2.7.6.12.3.1-1 Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）（評価期）

		KHK4827	
	プラセボ（N=55）	140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
ACR 20（NRI）			
Response rate - n/N（%）	10/55（18.2）	21/57（36.8）	22/56（39.3）
プラセボ群との差（%）		18.7	21.1
95% CI（%）		(2.5, 34.8)	(4.7, 37.5)
p-value		0.0314	0.0156

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
For NRI: Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.

2）副次評価項目

（1）Week 12 における ACR 50/70

本治験の Week 12 における ACR 50/70 達成割合（NRI）を表 2.7.6.12.3.1-2 に示した。

Week 12 における ACR 50 達成割合は、プラセボ群の 3.6%（2 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 14.0%（8 名/57 名、p=0.0506）、280 mg Q2W 群で 14.3%（8 名/56 名、p=0.0469）と高値であった。Week 12 における ACR 70 達成割合は、プラセボ群の 0%（0 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 5.3%（3 名/57 名、p=0.0852）、280 mg Q2W 群で 5.4%（3 名/56 名、p=0.0809）と少数であり、プラセボ群との差は認められなかった。

表 2.7.6.12.3.1-2 Week 12 における ACR 50/70 達成被験者及びその割合（NRI）（評価期）

		KHK4827	
	プラセボ（N=55）	140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
ACR 50（NRI）			
Response rate - n/N（%）	2/55（3.6）	8/57（14.0）	8/56（14.3）
プラセボ群との差（%）		10.4	10.6
95% CI （%）		(0.1, 20.7)	(0.2, 21.1)
p-value		0.0506	0.0469
ACR 70（NRI）			
Response rate - n/N（%）	0/55（0.0）	3/57（5.3）	3/56（5.4）
プラセボ群との差（%）		5.3	5.4
95% CI（%）		(−0.5, 11.1)	(−0.5, 11.3)
p-value		0.0852	0.0809

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
For NRI: Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.

（2）Week 12 における ACR 構成項目

ACR の個々の構成項目は、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP 及び ESR とした。

Week 12 における ACR 構成項目について、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性全般の評価は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して改善した（p<0.05）。被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP 及び ESR については、280 mg Q2W 群の CRP（p=0.0204）を除き、KHK4827 各投与群をプラセボ群と比較したとき、いずれの投与群も統計的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。

Week 12 におけるの CRP のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群が 0%であるのに対して 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群はそれぞれ−1.04%（p=0.3415）及び−24.57%（p=0.0204）であった。Week 12 における各被験者の CRP のベースライン値から 20%以上低下した被験者の割合は、プラセボ群、140 mg Q2W 群、280 mg Q2W 群（以下同順）で、それぞれ 21.8%、37.5%、51.9%、50%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 3.6%、21.4%、29.6%、70%以上の低下を示した被験者の割合は、それぞれ 1.8%、14.3%、13.0%であった。

（3）Week 12 における CDAI

本治験の Week 12 における CDAI スコア（LOCF）及び CDAI スコアのベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.6.12.3.1-3 に示した。

Week 12 における CDAI スコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 21.34（2.34）及び−10.62（1.63）、280 mg Q2W 群で 20.68（1.75）及び−11.29（1.25）であり、いずれもプラセボ群の 27.96（1.96）及び−4.00（1.39）と比較して有意差が認められた（p<0.05）。

表 2.7.6.12.3.1-3　Week 12 における CDAI スコア及び変化量（LOCF）（評価期）

		KHK4827	
	プラセボ（N=55）	140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
CDAI スコア（LOCF）			
n	54	56	55
mean（SD）	27.46（14.42）	22.95（17.53）	19.03（12.96）
LS mean（SE）	27.96（1.96）	21.34（2.34）	20.68（1.75）
p-value		0.0014	0.0005
CDAI スコアのベースラインからの変化量（LOCF）			
n	53	56	55
mean（SD）	−4.11（10.12）	−11.01（12.23）	−11.23（9.26）
LS mean（SE）	−4.00（1.39）	−10.62（1.63）	−11.29（1.25）
p-value		0.0014	0.0005

P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline CDAI score, prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
Last observation carried forward is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized

（4）Week 12 における DAS28

本治験の Week 12 における DAS28 スコア（LOCF）及びベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.6.12.3.1-4 に示した。

DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.48（0.24）及び−1.08（0.19）、280 mg Q2W 群で 4.49（0.18）及び−1.07（0.13）であり、いずれもプラセボ群の 5.20（0.20）及び−0.36（0.17）と比較して有意差が認められた（p<0.05）。

表 2.7.6.12.3.1-4 Week 12 における DAS28 スコア（LOCF）及び変化量（評価期）

	プラセボ（N=55）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
DAS28 スコア（LOCF）			
n	54	56	55
mean（SD）	5.11（1.44）	4.54（1.83）	4.36（1.32）
LS mean（SE）	5.20（0.20）	4.48（0.24）	4.49（0.18）
p-value		0.0020	0.0021
DAS28 スコアのベースラインからの変化量（LOCF）			
n	53	55	55
mean（SD）	−0.39（1.21）	−1.15（1.40）	−1.11（0.95）
LS mean（SE）	−0.36（0.17）	−1.08（0.19）	−1.07（0.13）
p-value		0.0020	0.0021

P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline value, prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
For LOCF: Last observation carried forward is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; SE = standard error

【長期投与期】（Week 24 から Week 108 まで）

1）Week 24 から Week 108 における ACR 20/50/70

長期投与期移行後の Week 24 から Week 108 における ACR20/50/70 達成被験者数及びその割合（Observed）を表 2.7.6.12.3.1-5 に示した。

Week 108 における ACR20/50/70 達成割合は、それぞれ 55.2%、31.2%、13.8%であった。

表 2.7.6.12.3.1-5 ACR 20/50/70 達成被験者数及びその割合（Observed）（長期投与期：Week 108）

	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
ACR 20				
Response rate - n/N1 (%)	73/138（52.9）	79/133（59.4）	77/125（61.6）	58/105（55.2）
95% CI of response rate (%)	（44.2, 61.4）	（50.5, 67.8）	（52.5, 70.2）	（45.2, 65.0）
ACR 50				
Response rate - n/N1 (%)	40/140（28.6）	49/133（36.8）	40/125（32.0）	34/109（31.2）
95% CI of response rate (%)	（21.3, 36.8）	（28.6, 45.6）	（23.9, 40.9）	（22.7, 40.8）
ACR 70				
Response rate - n/N1 (%)	11/141（7.8）	19/135（14.1）	13/125（10.4）	15/109（13.8）
95% CI of response rate (%)	（4.0, 13.5）	（8.7, 21.1）	（5.7, 17.1）	（7.9, 21.7）

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 2. ACR = American College of Rheumatology; CI = confidence interval; N = Number of subjects who were randomized; N1 = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit; n = Number of responders; % = n/N1*100

2）Week 24 から Week 108 における ACR 構成項目

Week 108 における ACR の個々の構成項目である圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率は、それぞれ−50.7（57.0）（平均値（標準偏差）、以下同様）、−37.1（102.4）、−33.9（51.7）、−59.8（31.6）、−28.4（71.5）、−19.52（64.26）であった。また、CRP 及び ESR のベースラインからの変化率は、それぞれ−11.62（中央値、以下同様）及び−20.0 であった。

3）Week 24 から Week 108 における CDAI

長期投与期移行後の Week 24 から Week 108 までの CDAI スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.3.1-6 に示した。

Week 108 における CDAI スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 15.89 及び−15.31 であった。

表 2.7.6.12.3.1-6　CDAI スコア及びベースラインからの変化量（長期投与期：Week 108）

	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
CDAI スコア				
N	136	133	123	105
Mean (SD)	17.15 (12.40)	14.75 (12.75)	15.28 (12.07)	15.89 (12.92)
CDAI スコアのベースラインからの変化量				
N	136	132	122	105
Mean (SD)	−14.36 (12.09)	−16.63 (12.53)	−15.96 (11.65)	−15.31 (13.10)

N = Number of subjects who were randomized; n = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit; CDAI = Clinical Disease Activity Index;
SD = standard deviation

4）Week 24 から Week 108 における DAS28

長期投与期移行後の Week 24 から Week 108 までの DAS28 スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.3.1-7 に示した。

Week 108 における DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 3.84 及び−1.62 で、Week 24 の値を維持した。

表 2.7.6.12.3.1-7　DAS28 スコア（LOCF）及びベースラインからの変化量（長期投与期：Week 108）

	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
DAS28 スコア				
N	135	130	113	102
Mean (SD)	4.10（1.48）	3.74（1.52）	3.87（1.46）	3.84（1.56）
DAS28 スコアのベースラインからの変化量				
N	134	128	112	101
Mean (SD)	−1.43 (1.31)	−1.75 (1.37)	−1.62 (1.32)	−1.62 (1.50)

Subjects who entered the open-lable phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 2. N = Number of subjects who were randomized; n = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit; DAS28 = Disease Activity Score with a 28 joint count;
SD = standard deviation

2.7.6.12.3.2 薬物動態

関節症性乾癬被験者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.12.3.2-1 に示し、薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.3.2-1 に示した。

薬物動態副試験に参加した関節症性乾癬被験者 41 名に KHK4827 140 及び 280 mg を Q2W 反復 SC 投与したところ、C_{max} 及び AUC_{0-t} は、140 mg Q2W 群でそれぞれ 7.44 µg/mL 及び 71.2 µg·d/mL、280 mg Q2W 群で 18.5 µg/mL 及び 214 µg·d/mL であった。KHK4827 140 mg Q2W SC 投与から 280 mg Q2W SC 投与では用量が 2 倍に増加したが、血清中 KHK4827 濃度の C_{max} は約 2.5 倍、AUC_{0-t} は約 3 倍に増加した。

Week 12 に至るまで Week 8 を除く各回の投与前に全被験者から採血したサンプルをもとに、投与前の KHK4827 薬物動態濃度の追加評価を行った。両用量とも、投与間隔を 1 週間隔から 2 週間隔に切りかえた後の Week 6、10 及び 12 の血清中 KHK4827 トラフ濃度は、それぞれ 140 mg Q2W の投与後で 2.24~2.54 µg/mL、280 mg Q2W の投与後で 12.1~14.3 µg/mL と同程度の範囲であることから定常状態に達したことが示唆された。

図 2.7.6.12.3.2-1 関節症性乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）

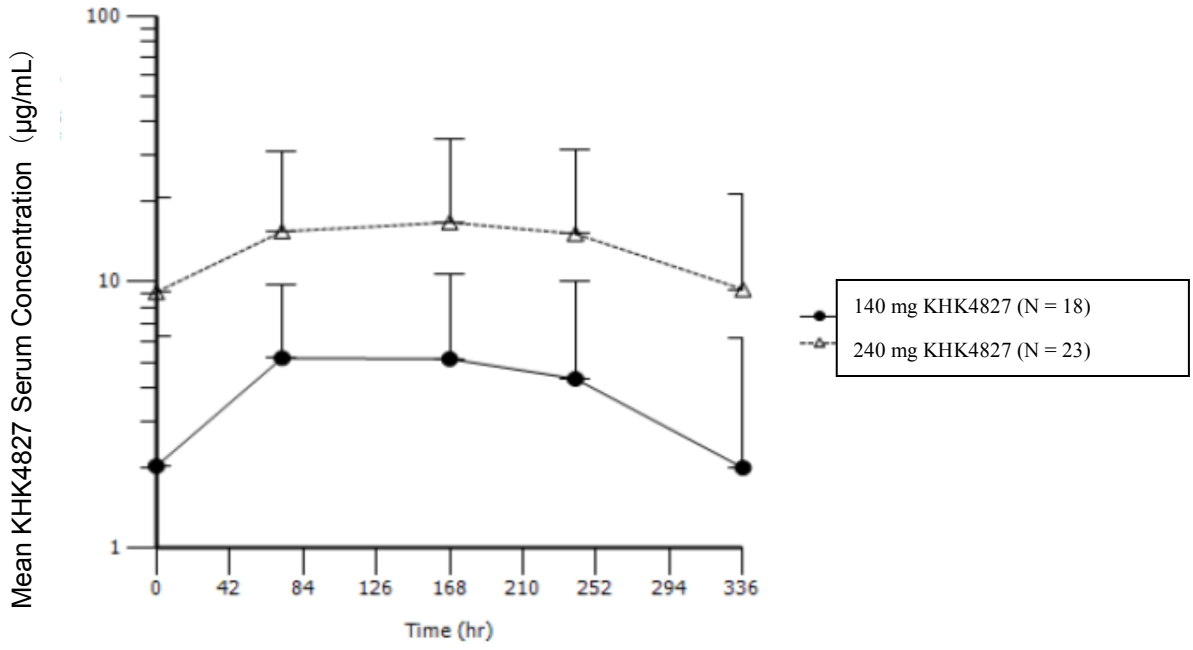


表 2.7.6.12.3.2-1 関節症性乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ

Dose Cohort	N	t_{max}[a] (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·d/mL)
140 mg Q2W	14	3.0 (2.0, 7.9)	7.44 (5.39)	71.2 (72.6)
280 mg Q2W	21	5.0 (0.0, 7.9)	18.5 (17.8)	214 (229)

Values are reported as 3 significant figures except for t_{max}, which is reported to 2 significant figures.
a: t_{max} is reported as median and range (min , max).
t_{max} = time to reach C_{max}
C_{max} = maximum observed drug concentration
AUC_{0-t} = area under the curve from time zero to time of last quantifiable concentration during a dosing interval

2.7.6.12.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験の評価期に発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.12.3.3-1 に示した。また、発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し、表 2.7.6.12.3.3-2 に示した。

本治験の評価期に発現した有害事象は、KHK4827 群全体で 112 名中 75 名（67.0%）、プラセボ群で 55 名中 36 名（65.5%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で「上気道感染」が最も多く 13 名（11.6%）に発現した。次いで「疲労」が 8 名（7.1%）、「下痢」及び「頭痛」が各 7 名（6.3%）に発現した。プラセボ群では「上気道感染」及び「頭痛」が最も多く各 4 名（7.3%）に発現した。次いで「鼻咽頭炎」、「乾癬性関節症」、「注射部位紅斑」が各 3 名（5.5%）に発現した。

本治験の評価期に発現した副作用は、KHK4827 群全体で 33 名（29.5%）、プラセボ群で 10 名（18.2%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で「上気道感染」が最も多く 7 名（6.3%）に発現し、次いで「疲労」が 5 名（4.5%）に発現した。プラセボ群では「頭痛」及び「注射部位紅斑」が最も多く各 3 名（5.5%）に発現した。

本治験の評価期に発現した副作用は、Grade 3 以上の事象が 140 mg Q2W 群で 1 名（1.8%）、280 mg Q2W 群で 2 名（3.6%）に発現した。Grade 3 の事象として 140 mg Q2W 群で「口腔内潰瘍形成」が 1 名に発現した。280 mg Q2W 群では、「蜂巣炎」及び「肺炎」が各 1 名に発現した。

表 2.7.6.12.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況の要約（評価期）

発現被験者数（発現割合）

		KHK4827		
	プラセボ (N=55)	140 mg Q2W (N=56)	280 mg Q2W (N=56)	Total (N=112)
有害事象 - n (%)	36 (65.5)	35 (62.5)	40 (71.4)	75 (67.0)
重篤な有害事象	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
副作用 - n (%)	10 (18.2)	17 (30.4)	16 (28.6)	33 (29.5)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った副作用	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
治験薬投与中止に至った副作用	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)

MedDRA v. 17.1; N = subjects in Study 20101227 with ≥ 1 dose of investigational product;
Treatment groups were defined as planned (randomized) treatment

表 2.7.6.12.3.3-2 有害事象発現状況（評価期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	プラセボ (N=55)	KHK4827 140 mg Q2W (N=56)	KHK4827 280 mg Q2W (N=56)	KHK4827 Total (N=112)
全体	36 (65.5)	35 (62.5)	40 (71.4)	75 (67.0)
感染症および寄生虫症	18 (32.7)	12 (21.4)	18 (32.1)	30 (26.8)
上気道感染	4 (7.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	13 (11.6)
蜂巣炎	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
気管支炎	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
副鼻腔炎	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
尿路感染	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
眼感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯肉炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (10.9)	12 (21.4)	13 (23.2)	25 (22.3)
下痢	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (8.9)	7 (6.3)
悪心	2 (3.6)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
消化不良	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
嚥下障害	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
腹痛	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
便秘	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
口内乾燥	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
消化管刺激症状	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
十二指腸胃逆流	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 15.1

表 2.7.6.12.3.3-2 有害事象発現状況（評価期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	プラセボ (N=55)	KHK4827 140 mg Q2W (N=56)	 280 mg Q2W (N=56)	 Total (N=112)
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.5)	11 (19.6)	10 (17.9)	21 (18.8)
関節痛	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
乾癬性関節症	3 (5.5)	4 (7.1)	0 (0.0)	4 (3.6)
背部痛	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
四肢痛	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
関節滲出液	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
関節過伸展	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋肉痛	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
骨痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	1 (1.8)	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	6 (10.9)	10 (17.9)	10 (17.9)	20 (17.9)
疲労	2 (3.6)	5 (8.9)	3 (5.4)	8 (7.1)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
注射部位紅斑	3 (5.5)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
注射部位血腫	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
注射部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
注射部位疼痛	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
無力症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位紅斑	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位出血	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (12.7)	7 (12.5)	7 (12.5)	14 (12.5)
頭痛	4 (7.3)	2 (3.6)	5 (8.9)	7 (6.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
頚腕症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
味覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
片頭痛	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
反射消失	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.12.3.3-2 有害事象発現状況（評価期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	プラセボ (N=55)	KHK4827 140 mg Q2W (N=56)	KHK4827 280 mg Q2W (N=56)	KHK4827 Total (N=112)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.5)	5 (8.9)	2 (3.6)	7 (6.3)
半月板障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
転倒	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋断裂	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肉離れ	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
裂傷	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢圧挫損傷	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.3)	3 (5.4)	4 (7.1)	7 (6.3)
咳嗽	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
口腔咽頭痛	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胸膜痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
喘息	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.3)	2 (3.6)	5 (8.9)	7 (6.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
男性型多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
寝汗	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
全身性そう痒症	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾癬	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚弛緩症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
血中ブドウ糖増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
不眠症	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ストレス	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.12.3.3-2 有害事象発現状況（評価期）（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	プラセボ (N=55)	KHK4827 140 mg Q2W (N=56)	KHK4827 280 mg Q2W (N=56)	KHK4827 Total (N=112)
血管障害	3 (5.5)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
潮紅	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
ほてり	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
側頭動脈炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
視力障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
核性白内障	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経萎縮	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性視神経症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
腎および尿路障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
白血球尿	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
排尿困難	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
免疫系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
季節性アレルギー	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
痛風	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
高コレステロール血症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	1 (1.8)	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）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.1

本治験の長期投与期において、Week 108 までに発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.12.3.3-3 に示した。また発現した有害事象を SCO 別及び PT 別に集計し、表 2.7.6.12.3.3-4 に示した。

Week 108 までに全体で 156 名中 149 名（95.5%）に有害事象が発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 27 名（17.3%）に発現し、次いで、「上気道感染」が 26 名（16.7%）、「乾癬性関節症」が 25 名（16.0%）、「尿路感染」及び「関節痛」が各 21 名（13.5%）、「下痢」が 20 名（12.8%）に発現した。

表 2.7.6.12.3.3-3 有害事象発現状況の要約（長期投与期：Week 108 まで）

	KHK4827			
	プラセボ (N=52)	140 mg Q2W (N=53)	280 mg Q2W (N=51)	Total (N=156)
有害事象 - n (%)	50（96.2）	49（92.5）	50（98.0）	149（95.5）
重篤な有害事象	5 (9.6)	8 (15.1)	10 (19.6)	23 (14.7)
死亡に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
治験中止に至った有害事象	5 (9.6)	8 (15.1)	5 (9.8)	18 (11.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	5 (9.6)	10 (18.9)	5 (9.8)	20 (12.8)
副作用 - n (%)	25 (48.1)	27 (50.9)	29 (56.9)	81 (51.9)
重篤な副作用	0（0.0）	4 (7.5)	3 (5.9)	7 (4.5)
死亡に至った副作用	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
治験中止に至った副作用	3 (5.8)	4 (7.5)	1 (2.0)	8 (5.1)
治験薬投与中止に至った副作用	3 (5.8)	5 (9.4)	1 (2.0)	9 (5.8)

N = Number of subjects who entered into open label extension phase, % = n/N * 100, IP=investigational product

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）

発現被験者数（発現割合）

	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			
SOC PT	Placebo in DB (N = 52) n (%)	140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
全体	50 (96.2)	49 (92.5)	50 (98.0)	149 (95.5)
感染症および寄生虫症	35 (67.3)	37 (69.8)	38 (74.5)	110 (70.5)
鼻咽頭炎	8 (15.4)	10 (18.9)	9 (17.6)	27 (17.3)
上気道感染	5 (9.6)	11 (20.8)	10 (19.6)	26 (16.7)
尿路感染	4 (7.7)	9 (17.0)	8 (15.7)	21 (13.5)
副鼻腔炎	3 (5.8)	8 (15.1)	7 (13.7)	18 (11.5)
気管支炎	4 (7.7)	6 (11.3)	7 (13.7)	17 (10.9)
胃腸炎	5 (9.6)	1 (1.9)	3 (5.9)	9 (5.8)
インフルエンザ	5 (9.6)	4 (7.5)	0 (0.0)	9 (5.8)
口腔カンジダ症	2 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.9)	8 (5.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	4 (7.5)	3 (5.9)	7 (4.5)
憩室炎	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.9)	6 (3.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (2.0)	5 (3.2)
足部白癬	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	5 (3.2)
肺炎	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (2.6)
鼻炎	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (2.6)
カンジダ感染	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (1.9)
結膜炎	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (1.9)
耳感染	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
皮膚真菌感染	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
喉頭炎	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
限局性感染	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
咽頭炎	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (1.9)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (1.9)
ウイルス性上気道感染	1 (1.9)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.9)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (1.3)
真菌感染	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
歯肉炎	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.3)
麦粒腫	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
下気道感染	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
細菌性尿路感染	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
口腔膿瘍	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼感染	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）				
せつ	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化管感染	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
陰部ヘルペス	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
単純ヘルペス	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
爪床感染	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
骨髄炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腰筋膿瘍	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
白癬感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腟感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性咽頭炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	25 (48.1)	30 (56.6)	30 (58.8)	85 (54.5)
乾癬性関節症	6 (11.5)	8 (15.1)	11 (21.6)	25 (16.0)
関節痛	4 (7.7)	11 (20.8)	6 (11.8)	21 (13.5)
四肢痛	3 (5.8)	2 (3.8)	5 (9.8)	10 (6.4)
背部痛	3 (5.8)	4 (7.5)	2 (3.9)	9 (5.8)
筋骨格痛	2 (3.8)	2 (3.8)	5 (9.8)	9 (5.8)
滑液包炎	1 (1.9)	5 (9.4)	2 (3.9)	8 (5.1)
筋痙縮	3 (5.8)	1 (1.9)	4 (7.8)	8 (5.1)
関節炎	2 (3.8)	4 (7.5)	1 (2.0)	7 (4.5)
腱炎	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.9)	6 (3.8)
変形性関節症	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.9)	5 (3.2)
線維筋痛	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.9)	4 (2.6)
関節滲出液	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (2.0)	4 (2.6)
関節腫脹	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
筋肉痛	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (1.9)
腱障害	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.9)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (1.3)
筋骨格系胸痛	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
顎痛	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.3)
足底筋膜炎	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (1.3)
変形性脊椎症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
滑液嚢腫	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
滑膜炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
軟骨疾患	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
骨折痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）				
痛風性関節炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
関節摩擦音	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
関節過伸展	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
関節硬直	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
頚部痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
骨壊死	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
骨膜炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
足根洞症候群	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
胃腸障害	19 (36.5)	26 (49.1)	23 (45.1)	68 (43.6)
下痢	1 (1.9)	10 (18.9)	9 (17.6)	20 (12.8)
悪心	3 (5.8)	6 (11.3)	5 (9.8)	14 (9.0)
口内炎	0 (0.0)	4 (7.5)	3 (5.9)	7 (4.5)
嘔吐	0 (0.0)	5 (9.4)	2 (3.9)	7 (4.5)
腹痛	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.9)	5 (3.2)
上腹部痛	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (2.0)	5 (3.2)
胃食道逆流性疾患	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	5 (3.2)
痔核	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (2.6)
裂孔ヘルニア	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (2.6)
腹部不快感	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.9)
便秘	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
消化不良	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
胃炎	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (1.9)
アフタ性口内炎	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
嚥下痛	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.3)
食道炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
臍ヘルニア	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
腹部膨満	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
下腹部痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
大腸炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
血性下痢	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
食中毒	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
下部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
食道潰瘍	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
胃腸障害（続き）				
口腔扁平苔癬	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔内痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
唾液変性	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
唾液管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
舌障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
噴出性嘔吐	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	13 (25.0)	20 (37.7)	18 (35.3)	51 (32.7)
乾癬	4 (7.7)	7 (13.2)	3 (5.9)	14 (9.0)
発疹	2 (3.8)	2 (3.8)	4 (7.8)	8 (5.1)
脱毛症	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.9)	5 (3.2)
斑状出血	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
そう痒症	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (1.9)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
斑状皮疹	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
皮膚障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
皮膚刺激	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
水疱	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
蝶形皮疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
結節性紅斑	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
過角化	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
神経皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
寝汗	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
脂肪織炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
膿疱性乾癬	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (32.7)	14 (26.4)	13 (25.5)	44 (28.2)
発熱	1 (1.9)	5 (9.4)	3 (5.9)	9 (5.8)
疲労	2 (3.8)	3 (5.7)	2 (3.9)	7 (4.5)
注射部位疼痛	4 (7.7)	1 (1.9)	2 (3.9)	7 (4.5)
インフルエンザ様疾患	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.9)	6 (3.8)
注射部位紅斑	4 (7.7)	1 (1.9)	1 (2.0)	6 (3.8)
局所腫脹	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.9)	5 (3.2)
末梢性浮腫	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (5.9)	5 (3.2)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	 140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	 280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）				
疼痛	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.9)	4 (2.6)
注射部位腫脹	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (1.3)
注射部位結節	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
注射部位反応	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
医薬品副作用	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
捻髪音	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
薬物不耐性	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
顔面浮腫	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
治癒不良	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
炎症	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位内出血	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位出血	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位硬結	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位腫瘤	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位そう痒感	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位熱感	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
小結節	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	12 (23.1)	15 (28.3)	16 (31.4)	43 (27.6)
頭痛	3 (5.8)	1 (1.9)	4 (7.8)	8 (5.1)
浮動性めまい	2 (3.8)	1 (1.9)	4 (7.8)	7 (4.5)
坐骨神経痛	2 (3.8)	1 (1.9)	4 (7.8)	7 (4.5)
錯感覚	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.9)	5 (3.2)
手根管症候群	1 (1.9)	3 (5.7)	0 (0.0)	4 (2.6)
片頭痛	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.9)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (1.9)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
失神	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
失声症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
記憶障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
モートン神経痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
後頭神経痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経根炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
神経根障害	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
傾眠	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
足根管症候群	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	 140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	 280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (21.2)	16 (30.2)	16 (31.4)	43 (27.6)
口腔咽頭痛	3 (5.8)	4 (7.5)	7 (13.7)	14 (9.0)
咳嗽	3 (5.8)	4 (7.5)	6 (11.8)	13 (8.3)
副鼻腔うっ血	2 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.9)	8 (5.1)
鼻閉	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.9)	6 (3.8)
呼吸困難	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (1.9)
気道うっ血	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
鼻漏	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.3)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
アデノイド肥大	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
喘息	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
肺うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
呼吸障害	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	12 (23.1)	13 (24.5)	13 (25.5)	38 (24.4)
挫傷	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.9)	6 (3.8)
処置による疼痛	4 (7.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (3.2)
転倒	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.9)	4 (2.6)
裂傷	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	4 (2.6)
足骨折	1 (1.9)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.9)
靱帯捻挫	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
手骨折	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
関節脱臼	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
腱断裂	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
背部損傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼部化学熱傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
毒性物質曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
切開部位合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
靱帯損傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
半月板損傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
肉離れ	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
爪損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
外傷後疼痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
処置による悪心	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
処置による嘔吐	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肋骨骨折	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
瘢痕	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
軟部組織損傷	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
滑膜断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
創傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	 140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	 280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
臨床検査	9 (17.3)	7 (13.2)	5 (9.8)	21 (13.5)
血圧上昇	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
血中クレアチニン増加	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
肝機能検査異常	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中鉄減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
血中テストステロン減少	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
リンパ球数減少	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿中亜硝酸塩陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿検査異常	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	6 (11.5)	8 (15.1)	7 (13.7)	21 (13.5)
糖尿病	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.9)	5 (3.2)
体液貯留	1 (1.9)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.9)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
ビタミン D 欠乏	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
痛風	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (1.3)
食欲減退	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
高脂血症	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	3 (5.8)	7 (13.2)	10 (19.6)	20 (12.8)
うつ病	1 (1.9)	2 (3.8)	6 (11.8)	9 (5.8)
不眠症	1 (1.9)	4 (7.5)	1 (2.0)	6 (3.8)
不安	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	4 (2.6)
混合性不安抑うつを伴う適応障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
アルコール症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
リビドー減退	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ストレス	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	8 (15.4)	7 (13.2)	3 (5.9)	18 (11.5)
霧視	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (2.0)	4 (2.6)
白内障	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.9)
アレルギー性結膜炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
眼刺激	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
眼の異常感	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼瞼炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
結膜出血	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	 140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	 280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
眼障害（続き）				
眼出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼瞼刺激	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
角膜炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
網膜浮腫	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ブドウ膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
視力障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
硝子体剥離	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外科および内科処置	5 (9.6)	6 (11.3)	3 (5.9)	14 (9.0)
抜歯	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
バニオン手術	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
癌手術	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
手根管除圧	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
白内障手術	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
足部手術	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
関節形成	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
膝関節形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
医療機器除去	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
色素性母斑切除	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心・嘔吐の予防	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
脊椎椎弓切除	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
足指手術	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
減量食	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	3 (5.8)	6 (11.3)	4 (7.8)	13 (8.3)
血尿	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (1.9)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
腎結石症	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
腎嚢胞	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
腎不全	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
着色尿	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
頻尿	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.8)	5 (9.4)	3 (5.9)	11 (7.1)
脂肪腫	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
基底細胞癌	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
乳癌	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝臓血管腫	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
浸潤性乳管癌	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
扁平上皮癌	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	3 (5.8)	3 (5.7)	4 (7.8)	10 (6.4)
高血圧	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (2.0)	6 (3.8)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
潮紅	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
血腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-4 有害事象発現状況（長期投与期）（続き）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	 140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	 280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
生殖系および乳房障害	3 (5.8)	3 (5.7)	2 (3.9)	8 (5.1)
良性前立腺肥大症	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
子宮内膜増殖症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
閉経後出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺腫大	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
子宮頚部びらん	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腟潰瘍	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	2 (3.8)	3 (5.7)	2 (3.9)	7 (4.5)
冠動脈疾患	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
動悸	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
心粗動	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
左室機能不全	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
免疫系障害	3 (5.8)	1 (1.9)	3 (5.9)	7 (4.5)
季節性アレルギー	3 (5.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (2.6)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (1.3)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (7.8)	6 (3.8)
貧血	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	5 (3.2)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (2.0)	6 (3.8)
胆石症	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
胆嚢障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
胆嚢ポリープ	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝硬変	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝脾腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	3 (5.7)	1 (2.0)	4 (2.6)
耳垢栓塞	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳閉	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

OLE:Open label Extension
MedDRA Version 17.0

2）死亡に至った有害事象

本治験の評価期及び長期投与期（Week 108 まで）では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

3）重篤な有害事象

本治験の評価期で発現した重篤な有害事象を SOC 別及び PT 別に集計して表 2.7.6.12.3.3-5 に示し、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.12.3.3-6 に示した。

本治験の評価期では、KHK4827 群全体で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に重篤な有害事象が発現した。事象別では KHK4827 群全体で「腹痛」、「胆嚢炎」、「蜂巣炎」が各 1 名（0.9%）に発現した。投与群別では、KHK4827 140 mg Q2W 群で「腹痛」が 1 名（1.8%）、280 mg Q2W 群で「胆嚢炎」及び「蜂巣炎」が各 1 名（1.8%）に発現した。プラセボ群で「蜂巣炎」が 1 名（1.8%）に発現した。このうち、280 mg Q2W 群で発現した「蜂巣炎」は副作用とされた。

表 2.7.6.12.3.3-5　重篤な有害事象発現状況（評価期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	プラセボ (N=55)	KHK4827 140 mg Q2W (N=56)	KHK4827 280 mg Q2W (N=56)	KHK4827 Total (N=112)
全体	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.12.3.3-6　重篤な有害事象の一覧（評価期）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT (医師記載名)	発現日 (経過日数) 転帰日 (転帰)	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他の 処置 [b]
プラセボ 22766003006	女性 57 歳 白人	2012-05-22 2012-06-20	蜂巣炎 (CELLULITIS OF LEFT KNEE)	2012-06-08 (Day 18) 2012-06-20 （回復）	severe	関連なし	3 2, 4, 9, 10
KHK4827 140 mg Q2W 22766003005	女性 58 歳 白人	2012-05-07 2012-06-25	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	2012-06-18 (Day 43) 2012-06-22 （回復）	moderate	関連なし	1 2, 3
KHK4827 280 mg Q2W 22766030005	女性 41 歳 白人	2012-01-12 2012-05-15	胆嚢炎 (CHOLECYSTITIS)	2012-02-22 (Day 42) 2012-02-24 （回復）	severe	関連なし	1 2, 3, 6, 9
KHK4827 280 mg Q2W 22766020005	女性 55 歳 白人	2011-12-19 2012-03-19	蜂巣炎 (CELLULITIS OF LEFT UPPER CHEST)	2011-12-28 (Day 10) 2012-02-20 （回復）	severe	関連あり	2 3

a）IP（治験薬）の処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止
b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、6 =外科的処置、9 =緊急治療室、10 =抗生物質 IV、11 = 培養、12 =抗菌薬 IV、13 = 抗菌薬投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明
MedDRA/J version 15.1

本治験の長期投与期に発現した重篤な有害事象を SOC 別及び PT 別に集計して表 2.7.6.12.3.3-7 に示し、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.12.3.3-8 に示した。

本治験の長期投与期において、Week 108 までに 23 名（14.7%）に重篤な有害事象が発現した。事象別では、「蜂巣炎」、「冠動脈疾患」、「胆石症」が最も多く各 2 名（1.3%）に発現した。このうち、副作用は 7 名（4.5%）に発現した。事象別では、「蜂巣炎」、「インフルエンザ」、

「腎盂腎炎」、「レンサ球菌性化膿性関節炎」、「スフィンゴモナス・パウシモビリス感染」、「乳癌」、「浸潤性乳管癌」が各 1 名に発現した。

表 2.7.6.12.3.3-7　重篤な有害事象一覧（長期投与期：Week 108）

System Organ Class Preferred Term	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE Placebo in DB (N = 52) n (%)	 140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	 280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N = 156) n (%)
重篤な有害事象全体	5 (9.6)	8 (15.1)	10 (19.6)	23 (14.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	3 (5.7)	3 (5.9)	7 (4.5)
蜂巣炎 [a, b]	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
インフルエンザ [a, b]	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
骨髄炎 [b]	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腰筋膿瘍 [b]	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎盂腎炎 [a, b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
レンサ球菌性化膿性関節炎 [a, b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染 [a, b]	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.9)	4 (2.6)
乳癌 [a]	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
浸潤性乳管癌 [a]	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
心臓障害	1 (1.9)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (1.9)
冠動脈疾患 [b]	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.3)
急性心筋梗塞 [b]	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
左室機能不全	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (1.9)
背部痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格痛 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
上腹部痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
下部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
胆石症	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
処置による疼痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (1.3)
脳梗塞 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
失神 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
膝関節形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)

a:KHK4827 と因果関係のある事象、b:臨床的に注目すべき有害事象
N = 長期投与期に移行した被験者数
n = 有害事象が 1 件でも発生した被験者数
Including events to 108 week cut off (798 days)
DB:Double blind
OLE:Open Label Extension

表 2.7.6.12.3.3-8 重篤な有害事象の一覧（長期投与期）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT （医師記載名）	発現日 （経過日数） 転帰日 （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他の 処置 [b]
プラセボ / KHK4827 280 mg 22716003004	男性 53 歳 白人	2012-06-20 Ongoing	左室機能不全 （LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION）	2014-03-18 (Day 637) 2014-03-18 （回復）	severe	関連なし	1 8
プラセボ / KHK4827 280 mg 22716004001	男性 52 歳 白人	2012-01-30 Ongoing	胆石症 (CHOLELITHIASIS)	2012-12-02 (Day 308) – (未回復)	severe	関連なし	1 2, 3
プラセボ / KHK4827 280 mg 22766023004	女性 49 歳 白人	2012-01-31 Ongoing	胆石症 (CHOLELITHIASIS)	2013-03-07 (Day 402) 2013-03-09 (回復)	severe	関連なし	1 3, 6, 9
			上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN, RIGHT UPPER QUADRANT)	2013-03-17 (Day 412) 2013-03-30 (回復)	severe	関連なし	2 2, 3
プラセボ / KHK4827 280 mg 22766026007	女性 53 歳 白人	2012-01-25 2013-04-22	骨髄炎 (INFECTION OF LUMBAR SPINE)	2013-04-22 (Day 454) 2013-06-13 (回復)	life-threatening	関連なし	3 3, 6
			腰筋膿瘍 (INFECTION OF BILATERAL PSOAS MUSCLES).	2013-04-22 (Day 454) 2013-06-13 (回復)	life-threatening	関連なし	3 2, 3, 4, 6
プラセボ / KHK4827 280 mg 22766030002	女性 61 歳 白人	2011-12-29 2013-09-19	背部痛 (UPPER BACK PAIN)	2013-05-31 (Day 520) 2013-08-27 (回復)	severe	関連なし	1 3, 6
			処置による疼痛 (POST-OPERATIVE T7-T8 INTERBODY FUSION PAIN)	2013-06-10 (Day 530) 2013-07-04 (回復)	severe	関連なし	2 2, 3
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22716010002	男性 50 歳 白人	2012-03-13 Ongoing	蜂巣炎 (RIGHT LOWER LIMB CELLULITIS)	2013-05-22 (Day 436) 2013-06-15 (回復)	severe	関連なし	1 3, 10
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766004003	女性 58 歳 白人	2012-02-15 2013-01-02	浸潤性乳管癌 (INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF BREAST)	2013-01-02 (Day 323) Ongoing (未回復)	severe	関連あり	3 4
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766004006	女性 58 歳 白人	2012-05-11 2013-09-23	スフィンゴモナス・パウシモビリス感染 (ANTIBIOTIC RESISTANT SPHINGOMONAS PAUCIMOBILIS INFECTION)	2013-10-07 (Day 515) Ongoing (未回復)	severe	関連あり	3 4, 10
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766009010	女性 63 歳 白人	2012-01-10 Ongoing	インフルエンザ (INFLUENZA)	2014-02-08 (Day 761) 2014-02-11 (回復)	severe	関連あり	1 2, 3
			糖尿病性ケトアシドーシス (DIABETIC KETOACIDOSIS)	2014-02-08 (Day 761) 2014-02-11 (回復)	severe	関連なし	1 3
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766009012	女性 51 歳 白人	2012-01-10 2013-11-11	乳癌 (LEFT BREAST CARCINOMA)	2013-11-04 (Day 665) Ongoing (未回復)	severe	関連あり	3 4

a）IP 処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止
b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、6 =外科的処置、9 =緊急治療室、10=抗生物質 IV 、11 = 培養、12 =抗菌薬 IV、13 = 抗菌薬投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明
MedDRA/J version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-8 重篤な有害事象の一覧（長期投与期）（続き）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT （医師記載名）	発現日 （経過日数） 転帰日 （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他の 処置 [b]
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766016002	女性 51 歳 白人	2011-11-22 Ongoing	冠動脈疾患 (WORSENING OF CORONARY ARTERY DISEASE)	2012-04-04 (Day 135) 2012-04-07 (回復)	severe	関連なし	1 2, 3, 8
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766023007	男性 65 歳 白人	2012-03-28 Ongoing	下部消化管出血 (LOWER GI BLEED)	2012-09-26 (Day 183) 2012-09-27 (回復)	severe	関連なし	1 3
			皮膚潰瘍 (CHRONIC FOOT ULCER)	2014-01-07 (Day 651) – (未回復)	severe	関連なし	2 2, 3
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766026006	男性 44 歳 白人	2012-01-24 2012-06-26	急性心筋梗塞 (NON ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION)	2012-05-26 (Day 124) 2012-05-26 (回復)	severe	関連なし	3 2, 3, 4, 8
			冠動脈疾患 (CORONARY ARTERY DISEASE)	2012-05-26 (Day 124) Ongoing (未回復)	severe	関連なし	3 2, 3, 4
			医療機器関連の血栓症 (ACUTE CORONARY STENT THROMBOSIS OF THE LEFT CIRCUMFLEX - PROXIMAL ORTION OF THE OBTUSE MARGINAL)	2012-05-27 (Day 125) 2012-05-27 (回復)	severe	関連なし	1 8
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22716004009	女性 22 歳 白人	2012-02-03 Ongoing	腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	2012-07-17 (Day 166) 2012-07-24 (回復)	severe	関連あり	2 2, 3, 10
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22716004011	男性 47 歳 白人	2012-02-20 2013-03-13	レンサ球菌性化膿性関節炎 (LEFT ELBOW SEPTIC ARTHRITIS STREPTOCOCCAL)	2013-02-04 (Day 351) 2013-03-05 (回復)	severe	関連あり	1 2, 3, 10, 88
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22716010004	男性 38 歳 白人	2012-05-22 2013-09-19	悪性黒色腫 (MELANOMA OF SKIN (MALIGNANT))	2013-05-09 (Day 353) 2013-10-16 (回復)	mild	関連なし	3 4, 88
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766004002	女性 60 歳 白人	2012-02-27 Ongoing	筋骨格痛 (WORSENING OF LEFT SHOULDER PAIN)	2013-10-10 (Day 592) 2013-11-15 (回復)	severe	関連なし	2 6
			腱断裂 (FULL-WIDTH TEAR OF LEFT SUPRASPINATUS TENDON)	2013-10-30 (Day 612) 2013-11-15 (回復)	severe	関連なし	2 6
			腱断裂 (NEAR COMPLETE TEARING OF LEFT INFRASPINATUS TENDON)	2013-10-30 (Day 612) 2013-11-15 (回復)	severe	関連なし	2 6

a）IP 処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止

b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、06 =外科的処置、09 =緊急治療室、11 = 培養、12 =抗生物質 IV、13 = 抗生物質投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明

MedDRA/J version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-8　重篤な有害事象の一覧（長期投与期）（続き）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT （医師記載名）	発現日 （経過日数） 転帰日 （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他の 処置 [b]
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766019002	女性 43 歳 白人	2012-02-01 2012-11-16	転移性肺がん (METASTATIC LUNG CANCER)	2012-11-16 (Day 290) Ongoing (未回復)	life-threatening	関連なし	3 2, 3, 4, 8
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766020002	男性 55 歳 白人	2011-10-20 2013-08-22	失神 (SYNCOPAL EPISODE (UNKNOWN CAUSE))	2013-05-09 (Day 568) 2013-05-10 (回復)	moderate	関連なし	1 3
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766028002	女性 68 歳 白人	2011-12-05 Ongoing	脳梗塞 (LEFT CEREBRAL INFARCT)	2013-01-27 (Day 420) 2013-01-28 (回復)	severe	関連なし	2 3
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766028006	女性 68 歳 白人	2012-02-09 Ongoing	変形性関節症 (ADVANCED DEGENERATIVE JOINT DIEASE)	2013-01-01 (Day 328) 2013-11-23 (回復)	severe	関連なし	1 3, 6
			変形性関節症 (SEVERE LEFT KNEE DEGENERATIVE ARTHRITIS)	2013-06-01 (Day 479) 2014-02-22 (回復)	severe	関連なし	1 3, 6
			膝関節形成 (ELECTIVE RIGHT KNEE REPLACEMENT)	2013-11-20 (Day 651) 2013-11-23 (回復)	severe	関連なし	1 3
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766030006	男性 66 歳 白人	2012-01-24 Ongoing	大動脈狭窄 (AORTIC STENOSIS)	2012-06-15 (Day 144) 2012-07-18 (回復)	severe	関連なし	2 3, 6
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766030010	女性 73 歳 白人	2012-03-07 2013-09-06	蜂巣炎 (CELLULITIS)	2013-07-13 (Day 494) – (回復)	severe	関連あり	2 2, 3

a）IP 処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止
b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、6 =外科的処置、9 =緊急治療室、10=抗生物質 IV 、11 = 培養、12 =抗菌薬 IV、13 = 抗菌薬投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明
MedDRA/J version 17.0

4）治験薬投与中止に至った有害事象

本治験の評価期で発現した治験薬投与中止に至った有害事象を SOC 別及び PT 別に集計して表 2.7.6.12.3.3-9 に、治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.12.3.3-10 に示した。

本治験の評価期では、KHK4827 群全体で 4 名（3.6%）、プラセボ群で 2 名（3.6%）に治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。事象別では、KHK4827 140 mg Q2W 群で「口腔内潰瘍形成」及び「乾癬性関節症」が各 1 名（1.8%）、280 mg Q2W 群で「皮膚細菌感染」が 1 名（1.8%）、他の 1 名（1.8%）に「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「頭痛」、「ほてり」が発現した。プラセボ群では、「蜂巣炎」が 1 名（1.8%）、他の 1 名（1.8%）に「十二指腸胃逆流」、「口唇腫脹」、「悪心」、「疲労」、「頭痛」、「咽喉刺激感」、「全身性そう痒症」が発現した。このうち、140 mg Q2W 群の「乾癬性関節症」及びプラセボ群の「蜂巣炎」は治験薬との因果関係が否定されたが、他の事象はいずれも副作用とされた。

表 2.7.6.12.3.3-9 治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況（評価期）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	プラセボ (N=55)	KHK4827 140 mg Q2W (N=56)	KHK4827 280 mg Q2W (N=56)	KHK4827 Total (N=112)
全体	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
胃腸障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪心	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
十二指腸胃逆流	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 15.1

表 2.7.6.12.3.3-10 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（評価期）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT (医師記載名)	発現日 (経過日数) 転帰日 (転帰)	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他 の処置 [b]	重篤性
プラセボ 22766003006	女性 57 歳 白人	2012/05/22 2012/06/20	蜂巣炎 （CELLULITIS OF LEFT KNEE）	2012/06/08 (Day 18) 2012/06/20 （回復）	severe	関連なし	3 2, 4, 9, 10	重篤
プラセボ 22766030008	女性 44 歳 白人	2012/02/29 2012/02/29	十二指腸胃逆流 （DUODENOGASTRIC REFLUX）	2012/02/29 (Day 1) 2012/03/04 (回復)	moderate	関連あり	3 2	非重篤
			口唇腫脹 （SWELLING OF LIPS）	2012/02/29 (Day 1) 2012/03/01 (回復)	mild	関連あり	3 2	非重篤
			悪心 (NAUSEA)	2012/02/29 (Day 1) 2012/03/09 (回復)	moderate	関連あり	3 2	非重篤
			疲労 (FATIGUE)	2012/02/29 (Day 1) 2012/03/04 (回復)	moderate	関連あり	3 2	非重篤
			頭痛 (HEADACHE)	2012/02/29 (Day 1) 2012/03/04 (回復)	moderate	関連あり	3 2	非重篤

a）IP 処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止

b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、6 =外科的処置、9 =緊急治療室、10=抗生物質 IV 、11 = 培養、12 =抗菌薬 IV、13 = 抗菌薬投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明

MedDRA/J version 15.1

表 2.7.6.12.3.3-10 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（評価期）（続き）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT （医師記載名）	発現日 （経過日数） 転帰日 （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他 の処置 [b]	重篤性
プラセボ 22766030008 （続き）	女性 44 歳 白人	2012/02/29 2012/02/29	咽喉刺激感 (SCRATCHY THROAT)	2012/02/29 (Day 1) 2012/03/01 (回復)	mild	関連あり	3 2	非重篤
			全身性そう痒症 (GENERALIZED ITCHING)	2012/02/29 (Day 1) 2012/02/29 (回復)	mild	関連あり	3 2, 4	非重篤
KHK4827 140 mg Q2W 22716007002	女性 67 歳 白人	2012/05/29 2012/08/07	口腔内潰瘍形成 (ORAL ULCERS)	2012/08/05 (Day 69) Ongoing （未回復）	moderate	関連あり	3 2, 4	非重篤
KHK4827 140 mg Q2W 22766023003	女性 35 歳 白人	2012-01-31 2012-02-29	乾癬性関節症 (INCREASED PSORIATIC ARTHRITIS PAIN)	2012-02-22 (Day 23) Ongoing （未回復）	severe	関連なし	3 4	非重篤
KHK4827 280 mg Q2W 22766020005	女性 55 歳 白人	2011-12-19 2012-03-19	皮膚細菌感染 (STAPH INFECTION LEFT AXILLA)	2012-03-10 (Day 83) Ongoing （未回復）	moderate	関連あり	3 2, 4	非重篤
KHK4827 280 mg Q2W 22766026002	男性 35 歳 白人	2011-11-01 2011-12-01	下痢 (DIARRHEA)	2011-11-15 (Day 15) 2011-11-17 (回復)	mild	関連あり	3 4	非重篤
			悪心 (NAUSEA)	2011-11-15 (Day 15) 2011-11-17 (回復)	mild	関連あり	3 4	非重篤
			嘔吐 (VOMITTING)	2011-11-15 (Day 15) 2011-11-17 (回復)	mild	関連あり	3 4	非重篤
			頭痛 (HEADACHE)	2011-11-15 (Day 15) 2011-11-17 (回復)	moderate	関連あり	3 4	非重篤
			ほてり (HOT FLASHES /SWEATS)	2011-11-15 (Day 15) 2011-11-15 (回復)	moderate	関連あり	3 4	非重篤

a）IP 処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止
b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、6 =外科的処置、9 =緊急治療室、10=抗生物質 IV 、11 = 培養、12 =抗菌薬 IV、13 = 抗菌薬投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明
MedDRA/J version 15.1

本治験の長期投与期において、Week 108 までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.12.3.3-11 に示した。

本治験の長期投与期では、Week 108 までに全体で 20 名（12.8%）に治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。事象別では、全体で「乾癬性関節症」が 5 名、「乾癬」が 2 名、「脂肪織炎」、「霧視」、「片頭痛」、「骨髄炎」、「腰筋膿瘍」、「呼吸困難」、「うつ病」、「浸潤性乳管癌」、「スフィンゴモナス・パウシモビリス感染」、「乳癌」、「急性心筋梗塞」、「冠動脈疾患」、「慢性肝炎」、「動悸」、「悪性黒色腫」、「転移性肺がん」が各 1 名に発現した。このうち、「乾癬性関節症」の 5 名、「骨髄炎」、「腰筋膿瘍」、「うつ病」、「急性心筋梗塞」、「冠動脈疾患」、「悪性黒色腫」、「転移性肺がん」、「乾癬」の各 1 名は治験薬との因果関係が否定されたが、他の事象はいずれも副作用とされた。

表 2.7.6.12.3.3-11 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（長期投与期）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT （医師記載名）	発現日 （経過日数） 転帰日 （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他 の処置 [b]	重篤性
プラセボ / KHK4827 280 mg 22716002007	男性 73 歳 白人	2012-05-03 2014-05-29	脂肪織炎 (PANICULITE VASCULITIC (NFI))	2013-10-25 (Day 541) Ongoing (未回復)	moderate	関連あり	3 2, 4, 8	非重篤
プラセボ / KHK4827 280 mg 22766003003	女性 56 歳 白人	2012-03-13 2012-06-23	霧視 (BLURRED VISION)	2012-06-20 (Day 100) 2012-06-21 (回復)	mild	関連あり	3 4	非重篤
			片頭痛 (MIGRAINE HEADACHE)	2012-06-20 (Day 100) 2012-06-21 (回復)	mild	関連あり	3 4	非重篤
プラセボ / KHK4827 280 mg 22766009004	女性 64 歳 白人	2011-11-11 2012-04-26	乾癬 (SEVERE WORSENING OF PSORIASIS)	2012-04-26 (Day 168) － (未回復)	severe	関連あり	3 2, 4	非重篤
プラセボ / KHK4827 280 mg 22766026007	女性 53 歳 白人	2012-01-25 2013-04-22	骨髄炎 (INFECTION OF LUMBAR SPINE)	2013-04-22 (Day 454) 2013-06-13 (回復)	life-threatening	関連なし	3 3, 6	重篤
			腰筋膿瘍 (INFECTION OF BILATERAL PSOAS MUSCLES)	2013-04-22 (Day 454) 2013-06-13 (回復)	life-threatening	関連なし	3 2, 3, 4, 6	重篤
プラセボ / KHK4827 280 mg 22766030009	女性 51 歳 白人	2012-02-24 2012-07-30	乾癬性関節症 (PSORIATIC ARTHRITIS FLARE)	2012-07-20 (Day 148) Ongoing (未回復)	moderate	関連なし	3 4	非重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22716003003	女性 65 歳 白人	2012-04-30 2013-05-15	呼吸困難 (WORSENING OF SHORTNESS OF BREATH)	2013-04-08 (Day 344) Ongoing (未回復)	moderate	関連あり	3 2, 4	非重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22716007003	女性 54 歳 白人	2012-06-11 2013-05-27	うつ病 (INCREASED DEPRESSION)	2012-12-01 (Day 174) Ongoing (未回復)	moderate	関連なし	3 2, 4	非重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766001004	女性 33 歳 白人	2012-03-06 2013-10-23	乾癬性関節症 (PSORIATIC ARTHRITIS FLARE)	2013-08-06 (Day 519) Ongoing (未回復)	mild	関連なし	3 2, 4	非重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766004003	女性 58 歳 白人	2012-02-15 2013-01-02	浸潤性乳管癌 (INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF BREAST)	2013-01-02 (Day 323) Ongoing (未回復)	severe	関連あり	3 4	重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766004006	女性 58 歳 白人	2012-05-11 2013-09-23	スフィンゴモナス・パウシモビリス感染 (ANTIBIOTIC RESISTANT SPHINGOMONAS PAUCIMOBILIS INFECTION)	2013-10-07 (Day 515) Ongoing (未回復)	severe	関連あり	3 4, 10	重篤

a）IP 処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止
b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、6 =外科的処置、9 =緊急治療室、11 = 培養、12 =抗生物質 IV、13 = 抗生物質投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明
MedDRA/J version 17.0

表 2.7.6.12.3.3-11 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（長期投与期）（続き）

投与群 被験者番号	性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日	有害事象名 MedDRA/J PT （医師記載名）	発現日 （経過日数） 転帰日 （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 [a] その他 の処置 [b]	重篤性
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766009012	女性 51 歳 白人	2012-01-10 2013-11-11	乳癌 (LEFT BREAST CARCINOMA)	2013-11-04 (Day 665) – (未回復)	severe	関連あり	3 4	重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766023002	女性 52 歳 白人	2012-01-09 2012-12-10	乾癬 (PLAQUE PSORIASIS WORSEN)	2012-10-15 (Day 281) – (未回復)	mild	関連なし	3 1	非重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766026006	男性 44 歳 白人	2012-01-24 2012-06-26	急性心筋梗塞 (NON ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION)	2012-05-26 (Day 124) 2012-05-26 (回復)	severe	関連なし	3 2, 3, 4, 8	重篤
			冠動脈疾患 (CORONARY ARTERY DISEASE)	2012-05-26 (Day 124) Ongoing (未回復)	severe	関連なし	3 2, 3, 4	重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766029004	男性 50 歳 黒人	2012-06-21 2013-05-30	慢性肝炎 (CHRONIC HEPATITIS)	2013-05-06 (Day 320) – (未回復)	moderate	関連あり	3 1	非重篤
KHK4827 140 mg / KHK4827 280 mg 22766030007	女性 60 歳 白人	2012-01-25 2013-04-30	乾癬性関節症 (PSORIATIC ARTHRITIS FLARE)	2013-04-04 (Day 436) Ongoing (未回復)	moderate	関連なし	3 4	非重篤
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22716002010	男性 43 歳 白人	2012-06-04 2014-01-13	乾癬性関節症 (WORSENING PSORIASIS ARTHRITIS)	2013-11-18 (Day 533) Ongoing (未回復)	severe	関連なし	3 4	非重篤
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22716004002	男性 39 歳 白人	2012-01-25 2012-05-30	動悸 (FREQUENT PALPITATIONS)	2012-04-30 (Day 97) Ongoing (未回復)	moderate	関連あり	3 4	非重篤
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22716010004	男性 38 歳 白人	2012-05-22 2013-09-19	悪性黒色腫 (MELANOMA OF SKIN (MALIGNANT))	2013-05-09 (Day 353) 2013-10-16 (回復)	mild	関連なし	3 4, 88	重篤
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766019002	女性 43 歳 白人	2012-02-01 2012-11-16	転移性肺がん (METASTATIC LUNG CANCER)	2012-11-16 (Day 290) Ongoing (未回復)	life-threatening	関連なし	3 2, 3, 4, 8	重篤
KHK4827 280 mg / KHK4827 280 mg 22766030005	女性 41 歳 白人	2012-01-12 2012-05-15	乾癬性関節症 (PSORIATIC ARTHRITIS FLARE)	2012-05-08 (Day 118) Ongoing (未回復)	moderate	関連なし	3 2, 4	非重篤

a）IP 処置：1=処置なし、2=用量変更、3=治験薬投与中止
b）その他の処置：1=処置なし、2=他剤投与、3=入院又は入院期間延長、4=治験中止、6 =外科的処置、9 =緊急治療室、10=抗生物質 IV 、11 = 培養、12 =抗生物質 IV、13 = 抗生物質投与（IV 以外）、 88 = その他、 99 = 不明
MedDRA/J version 17.0

5）臨床的に注目すべき有害事象

KHK4827 では、好中球減少症、口腔咽頭カンジダ症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪が特定されたリスクとされ、感染症リスクの上昇、注射部位反応、過敏症、免疫原性、自殺行為及び自殺念慮が潜在的リスクとされている。本治験の評価期において、臨床的に注目すべき有害事象である「好中球減少症」は発現しなかった。

評価期では、感染症関連の有害事象が KHK4827 群全体で 112 名中 30 名（26.8%）、プラセボ群で 55 名中 18 名（32.7%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で「上気道感染」が最

も多く 13 名（11.6%）に発現した。次いで「蜂巣炎」が 3 名（2.7%）、「気管支炎」、「細菌性気管支炎」、「爪真菌症」、「副鼻腔炎」、「尿路感染」が各 2 名（1.8%）に発現した。プラセボ群では、「上気道感染」が最も多く 4 名（7.3%）に発現し、次いで「鼻咽頭炎」が 3 名（5.5%）、「気管支炎」が 2 名（3.6%）に発現した。Grade 3 以上の副作用は、280 mg Q2W 群の「蜂巣炎」及び「肺炎」であった。また、Grade 3 以上の感染症関連の有害事象として、プラセボ群で「蜂巣炎」が 1 名に発現し、治験薬との因果関係は否定された。

また、注射部位関連の有害事象が KHK4827 群全体で 112 名中 5 名（4.5%）、プラセボ群で 55 名中 4 名（7.3%）に発現した。事象別では KHK4827 群全体で「注射部位紅斑」が最も多く 3 名（2.7%）に発現し、「注射部位血腫」、「注射部位結節」、「注射部位疼痛」、「注射部位そう痒感」、「注射部位腫脹」が各 1 名（0.9%）に発現した。プラセボ群では、「注射部位紅斑」が最も多く 3 名（5.5%）に発現し、「注射部位疼痛」が 2 名（3.6%）、「注射部位血腫」、「注射部位紅斑」、「注射部位出血」が各 1 名（1.8%）に発現した。140 mg Q2W 群の「注射部位そう痒感」及びプラセボ群の「注射部位反応」は Grade 2 であったが、それ以外の事象は Grade 1 であった。

また、過敏症関連の有害事象が KHK4827 群全体で 112 名中 15 名（13.4%）、プラセボ群で 55 名中 4 名（7.3%）に発現した。事象別では KHK4827 群で「咳嗽」が最も多く 3 名（2.7%）に発現し、「発疹」、「口腔内潰瘍形成」、「末梢性浮腫」、「潮紅」が各 2 名（1.8%）に発現した。プラセボ群では、「喘息」、「そう痒症」、「全身性そう痒症」、「口唇腫脹」、「季節性アレルギー」が各 1 名（1.8%）に発現した。過敏症関連のほとんどの有害事象の重要度は Grade 1 又は 2 であったが、Grade 3 の事象として、140 mg Q2W 群で「口腔内潰瘍形成」が 1 名に発現し、副作用とされた。

本治験の長期投与期において、Week 108 までに 10%以上の発現割合であったカテゴリーは、感染症関連の有害事象が 156 名中 110 名（70.5%）で最も多く、次いで神経系障害関連の事象が 43 名（27.6%）、中咽頭カンジダ症関連の有害事象が 26 名（16.7%）、精神障害関連の有害事象が 20 名（12.8%）、注射部位反応関連の有害事象が 18 名（11.5%）であった。また、注目すべき有害事象のうち、重篤な有害事象が 11 名に 13 件発現した。

6）臨床検査

本治験の評価期において、Grade 2 の事象として、KHK4827 140 mg Q2W 群では「血小板数減少」が 1 名、プラセボ群では「低血糖症」及び「高コレステロール血症」が各 1 名に発現した。Grade 1 の事象として、KHK4827 群では「血中ブドウ糖増加」及び「好中球数増加」が各 1 名、プラセボ群では「血中ブドウ糖増加」が 1 名に発現した。

長期投与期で比較的多く被験者に発現した有害事象として、「尿酸血症」が 3 名（1.9%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「血中クレアチニン減少」、「低カリウム血症」、「肝機能検査異常」が各 2 名（1.3%）に発現した。重篤な有害事象は発現しなかった。

7）抗体検査

全体を通して本治験では、167 名中 3 名（1.8%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、このうち 1 名はプラセボ群であった。いずれも抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。KHK4827 群で陽性であった 2 名のうち 1 名は投与前に陽性であった。他の 1 名では KHK4827 投与開始後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、最終採血時点でも陽性であった。

2.7.6.12.4 結論

本治験では、関節症性乾癬患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、KHK4827 の安全性、忍容性及び有効性をプラセボと比較した。更に、KHK4827 を長期投与した際の有効性及び安全性を検討した。本治験では、Week 12 までの評価期でプラセボ、KHK4827 140 又は 280 mg を Q2W SC 投与した。その後、Week 266 までの長期投与期では、280 mg を Q2W SC 投与していたが、Week 24 までの成績をまとめた時点（2013 年 5 月）で投与量を 210 mg に変更して投与を継続している。

有効性について、本治験の主要評価項目である Week 12 における ACR 20 の達成割合は、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 36.8%及び 39.3%であり、プラセボ群の 18.2%と比較していずれも有意に高値を示し（$p<0.05$）、長期投与期の Week 108 まで効果が持続した。

Week 12 における ACR50/70 達成割合は、140 mg Q2W 群でそれぞれ 14.0%及び 5.3%、280 mg Q2W 群でそれぞれ 14.3%及び 5.4%であり、いずれもプラセボ群のそれぞれ 3.6%及び 0%と比較して高値を示し、長期投与期の Week 108 まで効果が持続した。Week 12 における DAS28 スコア及び変化量並びに CDAI スコア及び変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められ、長期投与期の Week 108 まで高値を維持している。

安全性について、Week 108 までに死亡に至った有害事象は発現しなかった。評価期では、KHK4827 群で 112 名中 75 名（67.0%）、プラセボ群で 55 名中 36 名（65.5%）に有害事象が発現し、KHK4827 群で 33 名（29.5%）、プラセボ群で 10 名（18.2%）に副作用が発現した。その他の重篤な有害事象は KHK4827 群で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に発現した。事象別では、KHK4827 140 mg Q2W 群で「腹痛」、280 mg Q2W 群で「胆嚢炎」及び「蜂巣炎」、プラセボ群で「蜂巣炎」が各 1 名に発現し、このうち 280 mg Q2W 群の「蜂巣炎」は副作用とされた。また、治験薬投与中止に至った有害事象が KHK4827 群で 4 名（3.6%）、プラセボ群で 2 名（3.6%）に発現し、KHK4827 群で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に治験薬投与中止に至った副作用が発現した。

Week 108 までの長期投与期では 156 名中 149 名（95.5%）に有害事象が発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 27 名（17.3%）に発現し、次いで、「上気道感染」が 26 名（16.7%）、「乾癬性関節症」が 25 名（16.0%）、「尿路感染」及び「関節痛」が各 21 名（13.5%）、「下痢」が 20 名（12.8%）に発現した。その他の重篤な有害事象が 23 名（14.7%）発現した。事象別では、「蜂巣炎」、「冠動脈疾患」、「胆石症」が最も多く各 2 名（1.3%）に発現した。また、20 名（12.8%）に治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。

本治験では、167 名中 3 名（1.8%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、このうち 1 名はプラセボ群であった。いずれも抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。KHK4827 群で陽性であった 2 名のうち 1 名は投与前に陽性であった。他の 1 名では KHK4827 投与開始後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、最終採血時点でも陽性であった。