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）

2.7.6.13.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK4827 第 III 相臨床試験 ―局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした長期投与試験―
実施国（施設数）	日本（60）
治験期間	2013 年 2 月 4 日～2014 年 7 月 23 日
治験の目的	乾癬患者を対象とした KHK4827 の第 II 相二重盲検比較試験（以下、4827-002 試験）を完了した中等度～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 の長期投与における安全性及び有効性を検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、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）を対象に多施設共同、長期投与試験として実施した。 本治験は、4827-002 試験の治験薬投与期間に引き続く、長期投与試験とした。初回治験薬投与は 4827-002 試験の Week 12 の規定検査がすべて終了した後に実施し、この日を Day 1 とした。4827-002 試験で KHK4827 140 mg 群又は 210 mg 群であった被験者は、引き続き同じ投与量を投与した。4827-002 試験でプラセボ群又は KHK4827 70 mg 群であった被験者は、KHK4827 140 mg 群又は 210 mg 群に無作為に割り付けた。なお、4827-002 試験の盲検性を確保するため、Day 1、Week 1 及び Week 2 は二重盲検下で、Week 4 以降は非盲検下で 2 週に 1 回 SC 投与した。また、自己投与を希望する被験者に対しては、Week 12 以降、治験責任医師等の指導の下、施設内（院内）で自己投与することを許容した。 なお、本治験完了後、希望する被験者は継続投与試験（005 試験）へ移行した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：最大で 140 名 （140 mg 群：最大で 70 名、210 mg 群：最大で 70 名） **設定根拠** 本治験は 4827-002 試験の Week 12 を完了した被験者を対象とした。このため組み入れられる被験者は最大 140 名（KHK4827 140 mg 群 70 名、210 mg 群 70 名）と設定した。 **解析時** FAS：145 名（140 mg 群 73 名、210 mg 群 72 名） 安全性解析対象集団 ：145 名（140 mg 群 73 名、210 mg 群 72 名） 薬物動態解析対象集団 ：139 名（140 mg 群 67 名、210 mg 群 72 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被験者 2） 4827-002 試験を Week 12 で完了した被験者 3） 妊娠可能な女性被験者（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、4827-002 試験の Week 12 の尿妊娠検査結果が陰性であった被験者

項目	内容
	4） 4827-002 試験で HBV-DNA を測定した被験者では、4827-002 試験の Week 8 の HBV-DNA が検出感度未満であった被験者 5） 4827-002 試験の Week 12 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なかった被験者 **除外基準** 1） 抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する重大な感染症に罹患している被験者 2） 本治験の治験実施計画書に定められたスケジュールどおりに来院することができない被験者 3） 治験期間中に挙児希望の被験者 4） 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 5） 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被験者
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]、[redacted]、[redacted]、[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]、[redacted]、[redacted]、[redacted]） 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** 4827-002 試験で KHK4827 140 mg 群又は 210 mg 群であった被験者は、引き続き同じ投与量を投与した。4827-002 試験でプラセボ群又は KHK4827 70 mg 群であった被験者は、KHK4827 140 mg 群又は 210 mg 群に無作為割付けされた。なお、4827-002 試験の盲検性を確保するため、本試験の治験薬投与は Week 2 までは二重盲検下で週に 1 回、Week 4 以降は非盲検下で 2 週に 1 回 SC 投与を Week 52 まで実施した。投与部位は体の前面の腹部、大腿部又は上腕部とした。自己投与を希望する被験者に対しては、Week 12 以降の投与を自己投与で実施することを許容した。 【休薬】 以下に該当する場合は、治験薬の休薬を行った。なお、休薬期間は最大 4 週間とした。 • 感染症等の有害事象が発現し治験薬の休薬が必要と判断された場合 • 好中球数が 1000/μL 未満に低下した場合（ただし、500/μL 未満となった場合は中止することとした） また、上記の休薬基準により休薬した被験者は、以下に該当する場合に治験薬投与を再開した。なお、4 週間以内に投与再開できない場合は中止とした。 • 感染症等の有害事象が発現し休薬した場合は、症状が回復し、治験責任医師等が治験薬投与再開可能と判断した後、治験薬投与を再開 • 好中球数が 1000/μL 未満に低下し休薬した場合は、好中球数が 1000/μL 以上に回復した後、治験薬投与を再開

項目	内容
	【自己投与】 本治験では、Week 12 以降の投与を自己投与で実施することを許容した。 自己投与を希望する被験者を対象に、治験責任医師等が KHK4827 の投与方法等の教育を実施した。適切に投与が可能であると判断された被験者は、実施医療機関で治験責任医師等又は治験協力者の立会いのもとで自己投与を行った。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.13.1-1に示す。
評価項目	**安全性の評価**： • 有害事象及び副作用の有無とその内容 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 抗 KHK4827 抗体 **有効性の評価**： • PASI スコア改善率 • PASI 50/75/90/100 反応 • sPGA が「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」 • sPGA が「0（解消）」 • BSA 変化量 • ACR 20（4827-002 試験の事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者のみ） • NAPSI スコア（4827-002 試験の本登録時に爪症状を有する被験者のみ） • PSSI スコア（4827-002 試験の本登録時に頭皮症状を有する被験者のみ） • SF-36 • DLQI • PDI **薬物動態の評価**： • 血清中 KHK4827 濃度
統計手法	安全性、有効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。有効性解析のベースラインは4827-002試験の治験薬投与開始時とした。投与群は、4827-002試験で割り付けられた投与群と 4827-003 試験で割り付けられた投与群を考慮し、プラセボ/140 mg（4827-002 試験で割り付けられた投与群/4827-003 試験で割り付けられた投与群、以下同様）、プラセボ/210 mg、70 mg/140 mg、70 mg/210 mg、140 mg/140 mg、210 mg/210 mg とした。 **安全性の解析**： 本治験の治験薬初回投与以降に発現したすべての有害事象及び副作用を対象として、投与群ごとに事象別の頻度を集計した。事象別の頻度集計は、MedDRA/J version 17.0 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」、重篤な有害事象以外で、治験を中止又は治験薬を休薬した有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 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。

項目	内容
	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。 **有効性の解析：** • PASI スコア改善率について、投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。 • PASI 50/75/90/100 反応について被験者数及び割合を投与群、評価時点別に算出した。 • sPGA が「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」であった被験者数及び割合を投与群、評価時点別に算出する。sPGA が「0（解消）」についても同様の集計を実施した。 • BSA 変化量について投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。 • ACR 20 の被験者数及び割合を投与群、評価時点別に算出した。 • NAPSI スコアについて投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。また、NAPSI スコアの変化率について投与群ごとに基本統計量を算出した。 • PSSI スコアについて投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。また、NAPSI スコアの変化率について投与群ごとに基本統計量を算出した。 • SF-36 のサマリースコア（Physical Component Summary Score、Mental Component Summary Score）について、投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。また、変化量について投与群、時点ごとに基本統計量を算出した。 • DLQI の総合得点（Total Score）について、投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。また、変化量について投与群、時点ごとに基本統計量を算出した。 • PDI の総合得点（Total Score）について、投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。また、変化量について投与群、時点ごとに基本統計量を算出した。 **薬物動態の解析：** 血清中 KHK4827 濃度の測定値が得られた被験者を対象として、血清中 KHK4827 濃度の一覧を作成した。

表2.7.6.13.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study Visit-Week	0 [a] (Day 1)	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52／中止
同意取得	○[b]																											
治験薬投与	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身体的所見（体重）								○						○						○								○
バイタルサイン		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象																												
心電図（12 誘導）								○						○						○								○
血液学的検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
尿検査				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
尿妊娠検査				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
HBV-DNA 測定 [c]				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
結核検査（胸部画像診断）								○						○						○								○
PASI スコア				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
sPGA スコア				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
BSA				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
ACR 基準評価 [d]								○						○						○								○
NAPSI スコア [e]								○						○						○								○
PSSI スコア [f]								○						○						○								○
SF-36								○						○						○								○
DLQI								○						○						○								○
PDI								○						○						○								○
C-SSRS、PHQ-8																				○	○	○	○	○	○	○	○	○[k]
血清中 KHK4827 濃度測定														○												○		
抗 KHK4827 抗体測定				○				○						○						○								○
写真 [i]								○						○						○								○

a）4827-002 試験の Week 12 の検査値を用いた。b）4827-002 試験の Week 8 投与日から Week 10 投与日までに、文書にて同意取得した。c）4827-002 試験で HBV-DNA を測定した被験者のみ実施した。d）4827-002 試験の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。e）4827-002 試験の本登録時に爪症状を有する被験者のみ実施した。f）4827-002 試験の本登録時に頭皮症状を有する被験者のみ実施した。i）写真撮影に同意した被験者のみ実施した。k）003 試験で中止する被験者のみ実施した。005 試験に移行する被験者は 005 試験の Day 1（治験薬投与前）として実施した。

2.7.6.13.2 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 2.7.6.13.2-1に示した。

4827-002 試験の Week 12 の規定検査が終了した 145 名（プラセボ群 34 名、KHK4827 70 mg 群 37 名、140 mg 群 37 名、210 mg 群 37 名）すべての被験者から本治験参加の同意を取得し、適格性を確認した上で登録した。このうち、4827-002 試験におけるプラセボ群の 18 名、70 mg 群の 18 名、140 mg 群の 37 名（それぞれ、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、140 mg/140 mg）に KHK4827 140 mg の投与を開始した。また、4827-002 試験におけるプラセボ群の 16 名、70 mg 群の 19 名、210 mg 群の 37 名（それぞれ、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg、210 mg/210 mg）に KHK4827 210 mg の投与を開始した。

治験薬投与開始後、140 mg 群で 9 名（12.3%）、210 mg 群で 3 名（4.2%）が治験を中止し、それぞれ 64 名（87.7%）及び 69 名（95.8%）が治験を完了した。中止理由の内訳は、140 mg 群で被験者の申し出が 2 名、治験実施計画書からの逸脱が 1 名、治験責任医師等の判断が 6 名（原疾患の悪化及び効果不十分が各 3 名）であり、210 mg 群で被験者の申し出、治験実施計画書からの逸脱、治験責任医師等の判断（薬疹発現のため評価困難）が各 1 名であった。

表2.7.6.13.2-1 被験者の内訳

	Total	Placebo/ 140 mg	70 mg/ 140 mg	140 mg/ 140 mg	Placebo/ 210 mg	70 mg/ 210 mg	210 mg/ 210 mg	140 mg Total	210 mg Total
Consented	145								
Ineligible/Dropout	0								
Enrolled (Randomized)	145	18	18	37	16	19	37	73	72
Discontinued Prior to Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Received Study Drug	145 (100.0%)	18 (100.0%)	18 (100.0%)	37 (100.0%)	16 (100.0%)	19 (100.0%)	37 (100.0%)	73 (100.0%)	72 (100.0%)
Discontinued	12 (8.3%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)	5 (13.5%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)	1 (2.7%)	9 (12.3%)	3 (4.2%)
Reason for Discontinuation									
Patient request	3	0	1	1	0	1	0	2	1
Protocol deviation	2	0	1	0	1	0	0	1	1
Other	7	1	1	4	0	0	1	6	1
Discontinuation by Study Period									
Day 1 - Week 12	5	1	0	4	0	0	0	5	0
Week 13 - Week 24	1	0	1	0	0	0	0	1	0
Week 25 - Week 36	3	0	1	0	0	1	1	1	2
Week 37 - Week 52	3	0	1	1	1	0	0	2	1
Completed	133 (91.7%)	17 (94.4%)	15 (83.3%)	32 (86.5%)	15 (93.8%)	18 (94.7%)	36 (97.3%)	64 (87.7%)	69 (95.8%)
Completion by Study Period									
Week 12	140	17	18	33	16	19	37	68	72
Week 24	139	17	17	33	16	19	37	67	72
Week 36	136	17	16	33	16	18	36	66	70
Week 52	133	17	15	32	15	18	36	64	69

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
Percentages are based on the number of subjects who were enrolled.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS 145 名における人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.13.2-2に示した。いずれも、4827-002 試験の治験薬投与開始時のデータを用いた。

性別は KHK4827 140 mg 群及び 210 mg 群（以下同様）で、女性がそれぞれ 17 名（23.3%）及び 12 名（16.7%）、男性がそれぞれ 56 名（76.7%）及び 60 名（83.3%）であった。年齢は、それぞれ 45.3±11.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及び 45.6±11.8 歳であり、65 歳以上の被験者はそれぞれ 6 名（8.2%）及び 6 名（8.3%）であった。身長はそれぞれ 167.0±7.7 cm 及び 166.7±8.5 cm、体重はそれぞれ 75.7±18.1 kg 及び 72.8±16.2 kg であり、75 kg 以下がそれぞれ 38 名（52.1%）及び 45 名（62.5%）、75 kg 超 90 kg 以下がそれぞれ 21 名（28.8%）及び 16 名（22.2%）、90 kg 超 100 kg 以下がそれぞれ 9 名（12.3%）及び 6 名（8.3%）、100 kg 超がそれぞれ 5 名（6.8%）及び 5 名（6.9%）であった。BMI はそれぞれ 27.1±6.0 kg/m^2 及び 26.1±5.1 kg/m^2 であり、25 kg/m^2 未満がそれぞれ 27 名（37.0%）及び 33 名（45.8%）、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満がそれぞれ 31 名（42.5%）及び 24 名（33.3%）、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満がそれぞれ 8 名（11.0%）及び 10 名（13.9%）、35 kg/m^2 以上がそれぞれ 7 名（9.6%）及び 5 名（6.9%）であった。

関節症性乾癬と診断された被験者は、それぞれ 10 名（13.7%）及び 11 名（15.3%）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 6 名（8.2%）及び 10 名（13.9%）、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 58 名（79.5%）及び 58 名（80.6%）であった。尋常性乾癬の罹患期間はそれぞれ 14.34±9.35 年及び 15.19±9.77 年、関節症性乾癬の罹病期間はそれぞれ 3.71±4.60 年及び 4.15±4.43 年であった。

本登録時の PASI スコアはそれぞれ 27.85±11.28 及び 26.44±12.20、本登録時の BSA はそれぞれ 41.33±22.06%及び 41.27±23.32%であり、本登録時の 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2.7.6.13.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

	Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
Sex								
Female	6 (33.3%)	4 (22.2%)	7 (18.9%)	3 (18.8%)	1 (5.3%)	8 (21.6%)	17 (23.3%)	12 (16.7%)
Male	12 (66.7%)	14 (77.8%)	30 (81.1%)	13 (81.3%)	18 (94.7%)	29 (78.4%)	56 (76.7%)	60 (83.3%)
Age (years)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	45.6	42.6	46.4	46.9	42.9	46.4	45.3	45.6
SD	9.7	10.7	13.2	11.8	12.2	11.8	11.8	11.8
Min	31	23	24	32	24	24	23	24
Median	43.0	42.0	45.0	43.0	40.0	45.0	43.0	42.5
Max	65	67	69	68	69	68	69	69
< 65	17 (94.4%)	17 (94.4%)	33 (89.2%)	14 (87.5%)	18 (94.7%)	34 (91.9%)	67 (91.8%)	66 (91.7%)
65 =<	1 (5.6%)	1 (5.6%)	4 (10.8%)	2 (12.5%)	1 (5.3%)	3 (8.1%)	6 (8.2%)	6 (8.3%)
Height (cm)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	166.72	166.53	167.28	165.63	168.86	166.06	166.96	166.70
SD	6.45	7.69	8.47	9.08	6.04	9.34	7.73	8.52
Min	151.0	150.4	151.0	146.2	159.1	144.2	150.4	144.2
Median	169.00	167.35	168.00	166.25	168.00	168.90	168.00	168.35
Max	175.8	181.3	182.2	179.8	181.2	180.5	182.2	181.2
Weight (kg)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	74.20	81.44	73.61	71.53	74.12	72.59	75.69	72.76
SD	15.42	24.76	15.19	15.54	17.84	15.90	18.09	16.15
Min	45.5	47.3	45.8	44.5	50.0	38.6	45.5	38.6
Median	76.00	76.00	72.00	69.53	73.50	71.50	74.00	71.33
Max	97.0	144.3	118.0	102.5	108.0	120.0	144.3	120.0
=< 75	8 (44.4%)	9 (50.0%)	21 (56.8%)	10 (62.5%)	11 (57.9%)	24 (64.9%)	38 (52.1%)	45 (62.5%)
75 < and =< 90	7 (38.9%)	3 (16.7%)	11 (29.7%)	3 (18.8%)	4 (21.1%)	9 (24.3%)	21 (28.8%)	16 (22.2%)
90 < and =< 100	3 (16.7%)	3 (16.7%)	3 (8.1%)	2 (12.5%)	1 (5.3%)	3 (8.1%)	9 (12.3%)	6 (8.3%)
100 <	0	3 (16.7%)	2 (5.4%)	1 (6.3%)	3 (15.8%)	1 (2.7%)	5 (6.8%)	5 (6.9%)
BMI (kg/m^2)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	26.70	29.21	26.26	25.84	25.86	26.34	27.09	26.10
SD	5.51	8.15	4.84	3.77	5.33	5.63	6.01	5.13
Min	17.8	18.1	17.9	19.8	18.6	15.7	17.8	15.7
Median	26.80	27.60	25.70	25.85	25.90	24.80	26.70	25.55
Max	38.4	49.9	41.8	33.4	36.8	40.6	49.9	40.6
< 25	6 (33.3%)	4 (22.2%)	17 (45.9%)	6 (37.5%)	8 (42.1%)	19 (51.4%)	27 (37.0%)	33 (45.8%)
25 =< and < 30	8 (44.4%)	9 (50.0%)	14 (37.8%)	7 (43.8%)	7 (36.8%)	10 (27.0%)	31 (42.5%)	24 (33.3%)
30 =< and < 35	3 (16.7%)	1 (5.6%)	4 (10.8%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	5 (13.5%)	8 (11.0%)	10 (13.9%)
35 =<	1 (5.6%)	4 (22.2%)	2 (5.4%)	0	2 (10.5%)	3 (8.1%)	7 (9.6%)	5 (6.9%)
Psoriatic Arthritis								
Yes	2 (11.1%)	2 (11.1%)	6 (16.2%)	3 (18.8%)	3 (15.8%)	5 (13.5%)	10 (13.7%)	11 (15.3%)
No	16 (88.9%)	16 (88.9%)	31 (83.8%)	13 (81.3%)	16 (84.2%)	32 (86.5%)	63 (86.3%)	61 (84.7%)
Prior Biologics								
Yes	0	3 (16.7%)	3 (8.1%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	5 (13.5%)	6 (8.2%)	10 (13.9%)
No	18 (100.0%)	15 (83.3%)	34 (91.9%)	13 (81.3%)	17 (89.5%)	32 (86.5%)	67 (91.8%)	62 (86.1%)
Prior Systemic or Photo Therapies								
Yes	17 (94.4%)	11 (61.1%)	30 (81.1%)	13 (81.3%)	17 (89.5%)	28 (75.7%)	58 (79.5%)	58 (80.6%)
No	1 (5.6%)	7 (38.9%)	7 (18.9%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	9 (24.3%)	15 (20.5%)	14 (19.4%)

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who were enrolled
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.6.13.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
Disease Duration of Psoriasis (years)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	17.51	10.77	14.52	14.61	16.13	14.97	14.34	15.19
SD	10.37	6.97	9.48	9.53	7.66	10.98	9.35	9.77
Min	2.4	2.1	0.8	1.3	2.5	1.4	0.8	1.3
Median	15.90	8.30	14.20	13.60	15.90	12.00	13.10	13.05
Max	36.2	24.1	32.1	32.1	31.1	43.3	36.2	43.3
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)								
n	2	2	6	3	3	5	10	11
Mean	2.20	8.85	2.50	3.13	4.03	4.82	3.71	4.15
SD	2.83	0.49	4.81	5.25	3.87	5.15	4.60	4.43
Min	0.2	8.5	0.0	0.1	0.4	0.1	0.0	0.1
Median	2.20	8.85	0.45	0.10	3.60	2.90	1.40	2.90
Max	4.2	9.2	12.2	9.2	8.1	13.0	12.2	13.0
PASI Score								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	25.62	28.68	28.53	22.63	26.64	27.98	27.85	26.44
SD	10.20	13.49	10.77	7.78	10.36	14.35	11.28	12.20
Min	13.6	13.3	13.8	12.0	12.2	12.5	13.3	12.0
Median	23.60	26.10	25.80	21.95	26.50	26.00	25.80	23.60
Max	55.5	58.8	55.0	35.3	53.5	69.2	58.8	69.2
sPGA Score								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	3 (16.7%)	0	2 (5.4%)	2 (12.5%)	1 (5.3%)	4 (10.8%)	5 (6.8%)	7 (9.7%)
3	10 (55.6%)	8 (44.4%)	18 (48.6%)	8 (50.0%)	10 (52.6%)	17 (45.9%)	36 (49.3%)	35 (48.6%)
4	5 (27.8%)	9 (50.0%)	15 (40.5%)	6 (37.5%)	7 (36.8%)	15 (40.5%)	29 (39.7%)	28 (38.9%)
5	0	1 (5.6%)	2 (5.4%)	0	1 (5.3%)	1 (2.7%)	3 (4.1%)	2 (2.8%)
Psoriasis BSA Involvement (%)								
n	18	18	37	16	19	37	73	72
Mean	40.50	39.41	42.68	35.92	41.05	43.70	41.33	41.27
SD	24.01	22.81	21.24	19.66	20.88	25.98	22.06	23.32
Min	12.0	10.0	12.0	15.0	15.0	10.0	10.0	10.0
Median	30.00	33.40	40.00	32.00	36.00	36.00	40.00	35.50
Max	80.0	95.0	83.0	81.0	90.0	95.0	95.0	95.0

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who were enrolled
sPGA Score: 0 = Clear; 1 = Almost Clear; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe; 5 = Very Severe

2.7.6.13.3 試験結果

2.7.6.13.3.1 有効性

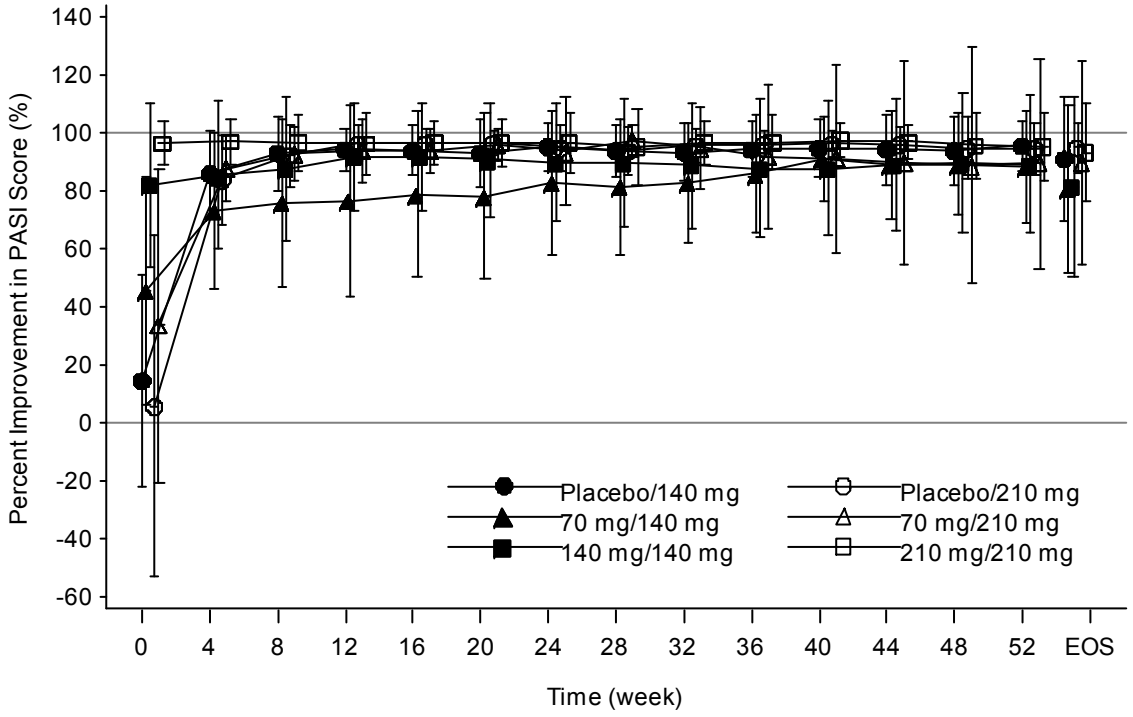
1）PASI スコア改善率

投与群ごとに、各評価時点のベースラインからの PASI スコア改善率の推移を図 2.7.6.13.3.1-1 に示した。

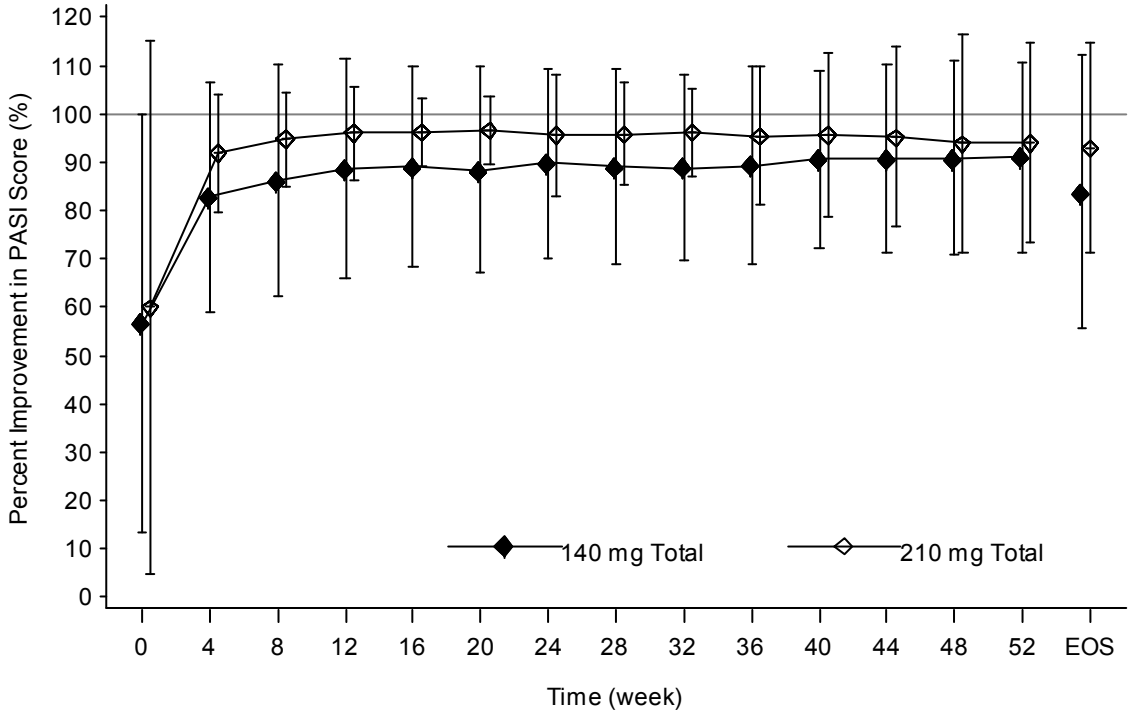
各評価時点の PASI スコア改善率は、140 mg 群（140 mg total）では Week 0 で 56.61±43.40%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、Week 4 で 82.74±23.89%に上昇し、その後は 80%以上で推移し、Week 40 以降は 90%以上で推移した。Week 52 では 91.05±19.72%、最終評価時点では 83.83±28.34%であった。投与群別では、プラセボ/140 mg 及び 70 mg/140 mg について、Week 0 ではそれぞれ 14.67±36.82%及び 45.91±39.17%であり、Week 4 ではそれぞれ 86.22±14.56%及び 73.49±26.78%に上昇した。その後も PASI スコア改善率は経時的に上昇した後、高値を維持し、Week 52 ではそれぞれ 95.94±8.56%及び 88.72±19.21%、最終評価時点ではそれぞれ 91.27±21.48%及び 80.84±29.02%であった。140 mg/140 mg では Week 0 で 82.23±28.14%であり、その後も高値で推移し、Week 52 では 89.54±23.82%、最終評価時点では 81.66±30.88%であった。

210 mg 群（210 mg total）では Week 0 で 59.96±55.28%であり、Week 4 で 91.90±12.19%に上昇し、その後は 95%前後で推移した。Week 52 では 93.97±20.64%、最終評価時点では 93.07±21.92%であった。投与群別では、プラセボ/210 mg 及び 70 mg/210 mg について Week 0 ではそれぞれ 5.88±59.05%及び 33.85±54.19%であり、Week 4 ではそれぞれ 84.14±15.44%及び 87.98±11.31%に上昇した。その後も PASI スコア改善率は経時的に上昇した後、高値を維持し、Week 52 ではそれぞれ 94.87±8.88%及び 89.74±36.40%、最終評価時点ではそれぞれ 95.19±8.67%及び 89.99±35.39%であった。210 mg/210 mg では Week 0 で 96.76±7.38%であり、その後も高値で推移し、Week 52 では 95.71±11.84%、最終評価時点では 93.72±16.81%であった。

図2.7.6.13.3.1-1 各評価時点における PASI スコア改善率（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

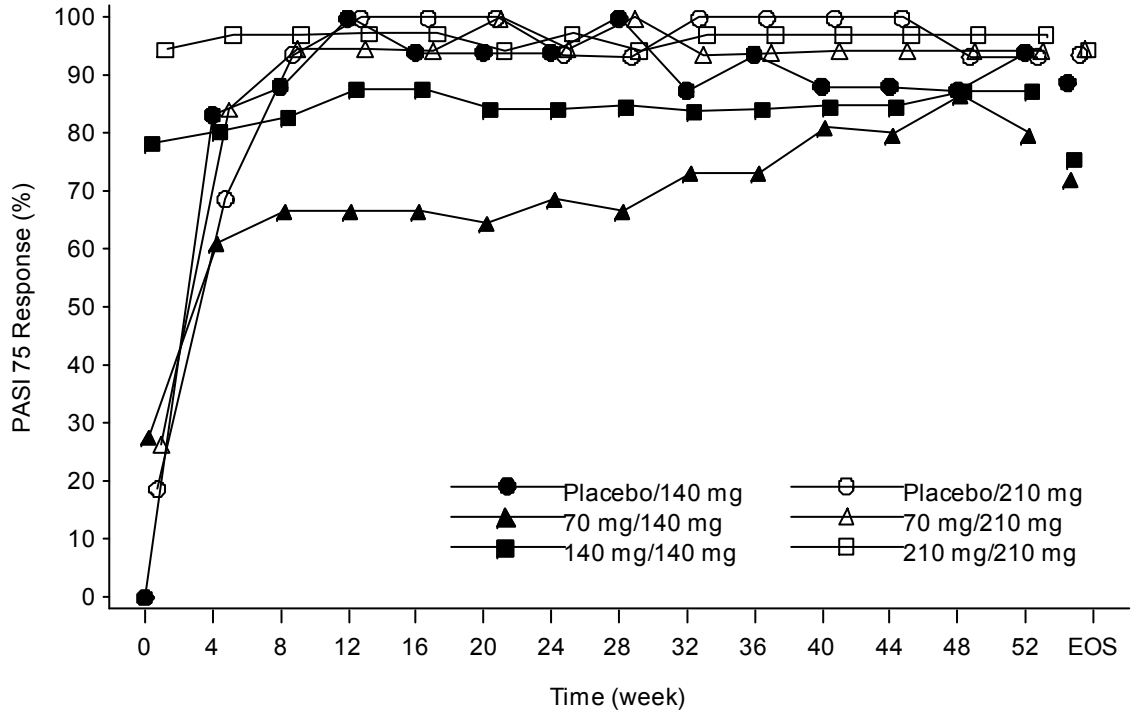
2）PASI 50/75/90/100 反応

各評価時点の PASI 75、PASI 90、PASI 100 の反応割合の推移を、それぞれ図 2.7.6.13.3.1-2、図 2.7.6.13.3.1-3、図 2.7.6.13.3.1-4に示した。

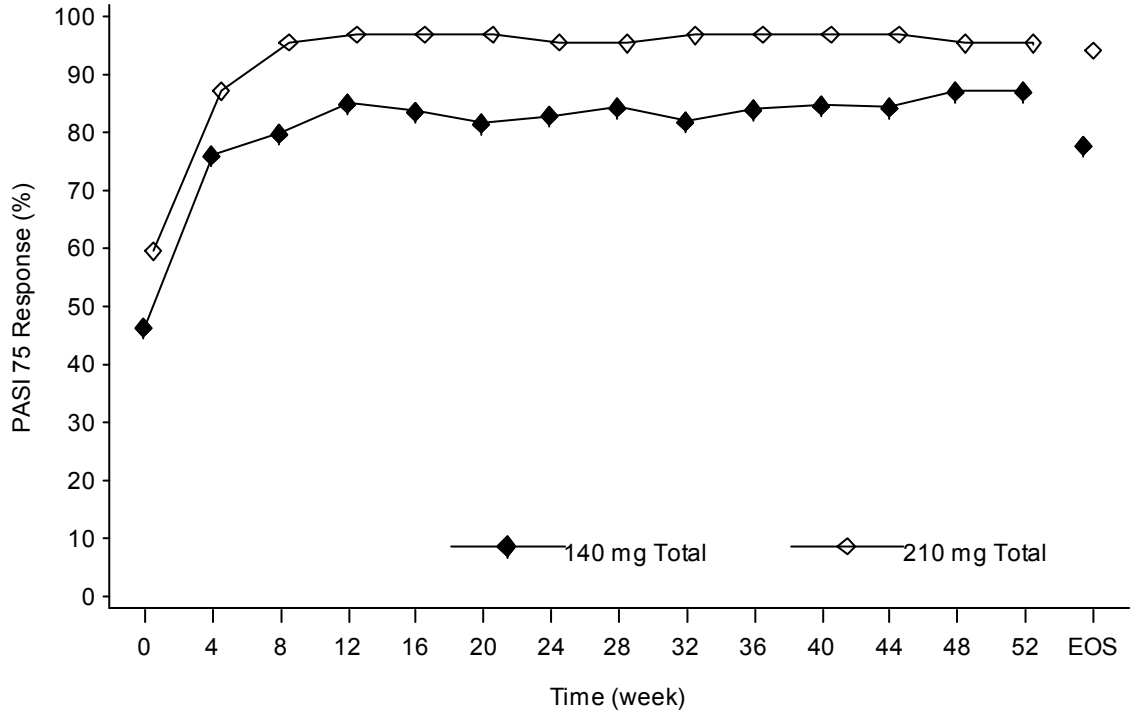
140 mg 群では、PASI 50 は、Week 0 に 56.2%であり、Week 4 に 86.1%に上昇し、その後も経時的に上昇して Week 24 以降は 90%以上で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 50 を達成した被験者は 73 名中 68 名（93.2%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 50 はそれぞれ 95.3%及び 86.3%であった。PASI 75 は、Week 0 に 46.6%であり、Week 4 に 76.4%、Week 12 に 85.3%に上昇し、その後は 85%前後で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 75 を達成した被験者は 73 名中 62 名（84.9%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 75 はそれぞれ 87.5%及び 78.1%であった。PASI 90 は、Week 0 に 37.0%であり、Week 4 に 54.2%、Week 8 に 74.3%に上昇し、その後は 75%前後で推移し、Week 44 以降は 80%以上で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 90 を達成した被験者は 73 名中 59 名（80.8%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 90 はそれぞれ 81.3%及び 71.2%であった。PASI 100 は、Week 0 に 19.2%、Week 4 に 22.2%、Week 16 に 45.6%に上昇し、その後は 45%前後で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 100 を達成した被験者は 73 名中 44 名（60.3%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 100 はそれぞれ 50.0%及び 43.8%であった。投与群別（プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、140 mg/140 mg）の PASI 50/75/90/100 反応割合は、プラセボ/140 mg 及び 70 mg/140 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg では Week 0 の高値をその後も維持し、Week 52 及び最終評価時点では各投与群で同様であった。

210 mg 群では、PASI 50 は、Week 0 に 66.7%であり、Week 4 に 100.0%に上昇し、その後は 97.1~100.0%で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 50 を達成した被験者は 72 名中 72 名（100.0%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 50 はそれぞれ 97.1%及び 95.8%であった。PASI 75 は、Week 0 に 59.7%であり、Week 4 に 87.3%、Week 8 に 95.7%に上昇し、その後は 95%前後で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 75 を達成した被験者は 72 名中 71 名（98.6%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 75 は 95.7%及び 94.4%であった。PASI 90 は、Week 0 に 52.8%であり、Week 4 に 73.2%、Week 8 に 87.1%に上昇し、その後は 90%前後で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 90 を達成した被験者は 72 名中 71 名（98.6%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 90 は 88.4%及び 87.5%であった。PASI 100 は、Week 0 に 30.6%であり、Week 4 に 40.8%、Week 12 に 52.8%に上昇し、その後は 50%前後、Week 32 以降は 55%前後で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 100 を達成した被験者は 72 名中 56 名（77.8%）で、Week 52 及び最終評価時点の PASI 100 はそれぞれ 56.5%及び 55.6%であった。投与群別（プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg、210 mg/210 mg）の PASI 50/75/90/100 反応割合は、プラセボ/210 mg 及び 70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持し、Week 52 及び最終評価時点では PASI 50/75/90 は各投与群で同様であった。ただし、プラセボ/210 mg の PASI 100 は他と比較して低値で推移した。

図2.7.6.13.3.1-2 PASI 75 反応割合の推移

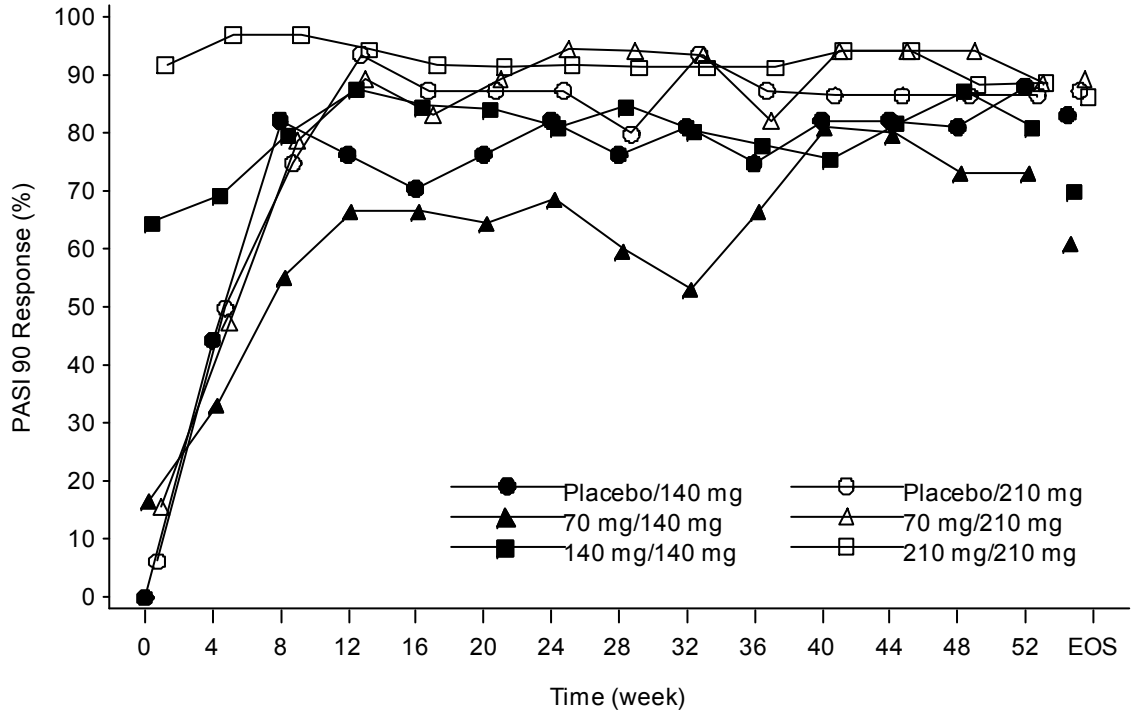


End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

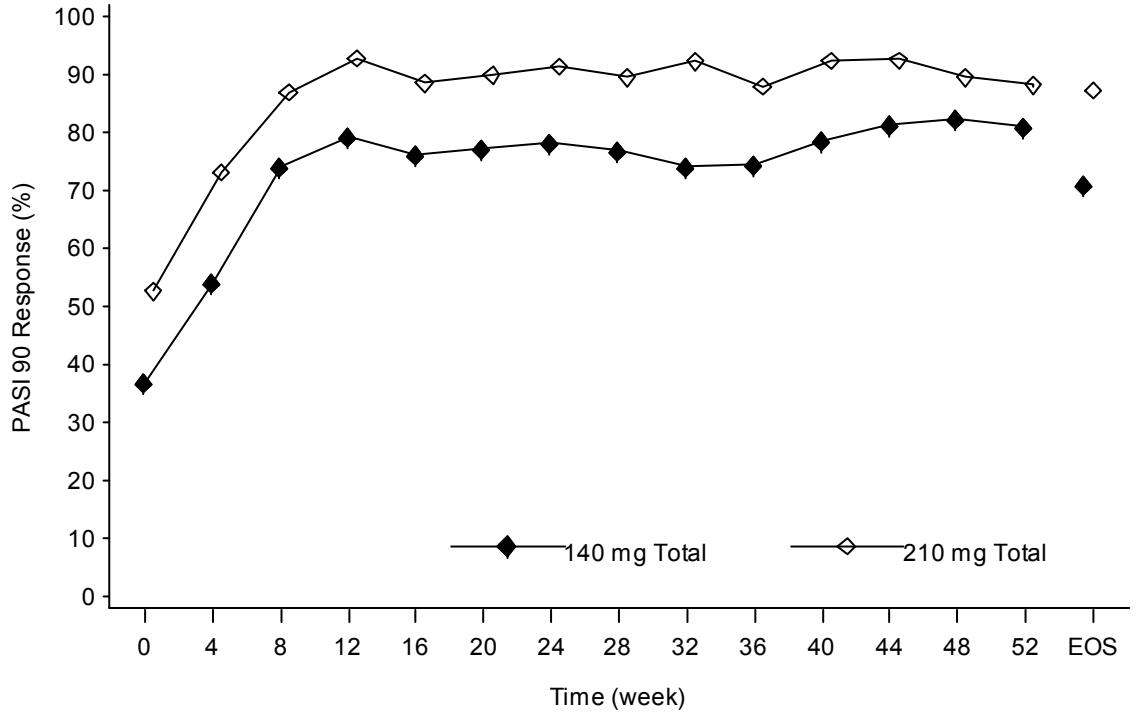


End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.13.3.1-3 PASI 90 反応割合の推移

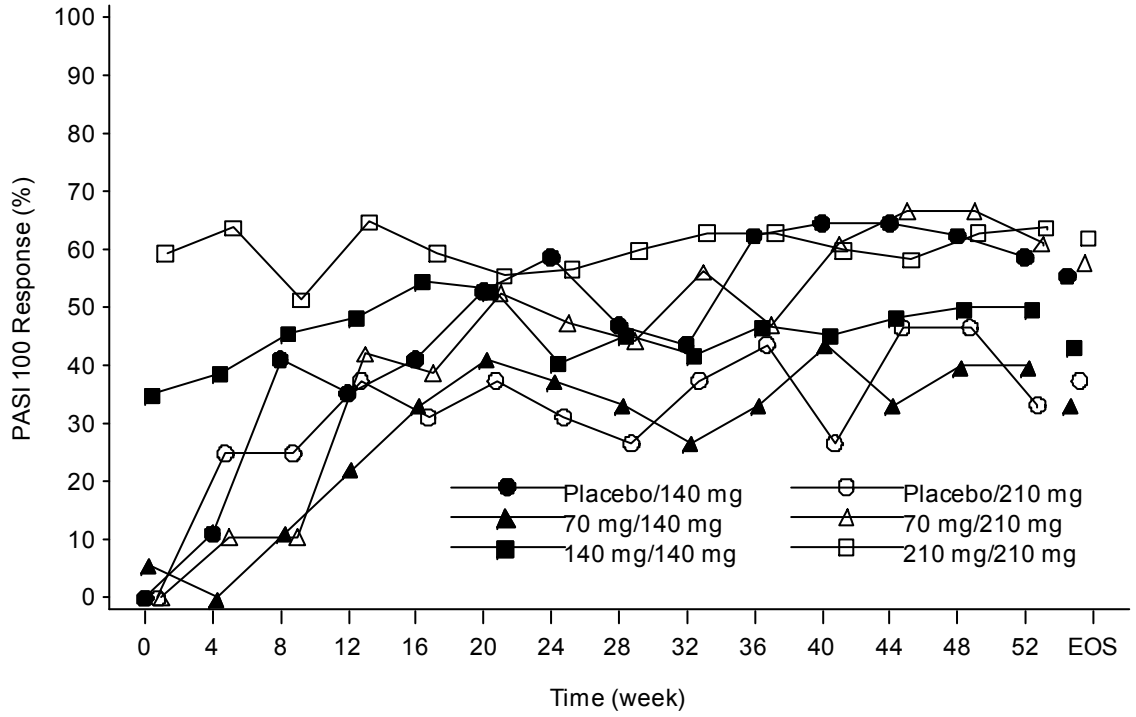


End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

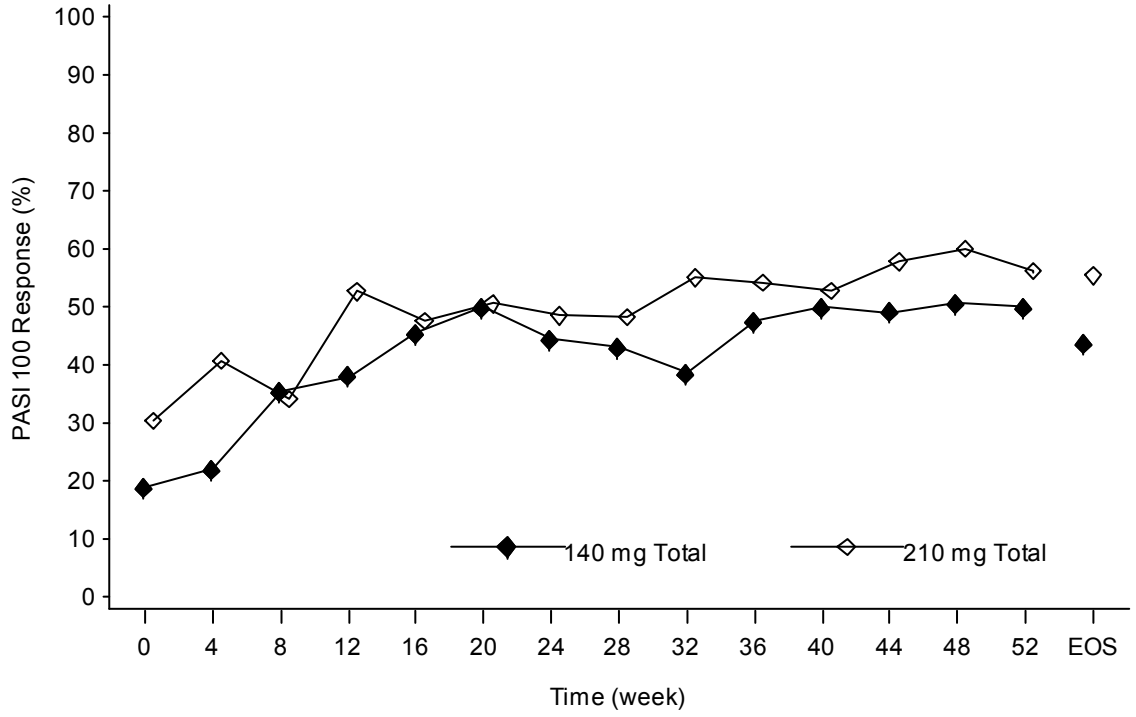


End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.13.3.1-4 PASI 100 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

3）sPGA

投与群ごとに、各評価時点及び最終評価時点の sPGA 0 又は sPGA 0/1（Clear or Almost Clear）であった被験者数及びその割合をそれぞれ表 2.7.6.13.3.1-1及び表 2.7.6.13.3.1-2に示した。投与群ごとの sPGA0/1 の被験者割合の推移を図 2.7.6.13.3.1-5に示した。

各評価時点の sPGA 0 の割合は、140 mg 群では Week 0 で 23.3%であり、Week 4 に 37.5%、Week 16 に 54.4%に上昇し、その後は 55%前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 57.8%及び 50.7%であった。210 mg 群では Week 0 で 36.1%であり、Week 4 に 46.5%、Week 12 に 56.9%に上昇し、その後は 60%前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 59.4%及び 59.7%であった。投与群別の sPGA 0 の割合は、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であったが、プラセボ/210 mg では 70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg と比較して低値で推移した。

各評価時点の sPGA 0/1 の割合は、140 mg 群では Week 0 で 47.9%であり、Week 4 に 75.0%、Week 8 に 82.9%に上昇し、その後は 80%前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 79.7%及び 69.9%であった。210 mg 群では Week 0 で 56.9%であり、Week 4 に 88.7%、Week 12 に 94.4%に上昇し、その後は 95%前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 92.8%及び 91.7%であった。投与群別の sPGA 0/1 の割合は、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であった。

表2.7.6.13.3.1-1 各評価時点における sPGA 0 の被験者数及びその割合

Visit	Placebo/ 140 mg n/N (%)	70 mg/ 140 mg n/N (%)	140 mg/ 140 mg n/N (%)	Placebo/ 210 mg n/N (%)	70 mg/ 210 mg n/N (%)	210 mg/ 210 mg n/N (%)	140 mg Total n/N (%)	210 mg Total n/N (%)
sPGA 0 (Clear)								
Baseline	0/18	0/18	0/37	0/16	0/19	0/37	0/73	0/72
Week 0	0/18	1/18 (5.6%)	16/37 (43.2%)	0/16	0/19	26/37 (70.3%)	17/73 (23.3%)	26/72 (36.1%)
Week 4	7/18 (38.9%)	2/18 (11.1%)	18/36 (50.0%)	5/16 (31.3%)	4/19 (21.1%)	24/36 (66.7%)	27/72 (37.5%)	33/71 (46.5%)
Week 8	11/17 (64.7%)	3/18 (16.7%)	20/35 (57.1%)	6/16 (37.5%)	5/19 (26.3%)	20/35 (57.1%)	34/70 (48.6%)	31/70 (44.3%)
Week 12	8/17 (47.1%)	6/18 (33.3%)	19/33 (57.6%)	8/16 (50.0%)	8/19 (42.1%)	25/37 (67.6%)	33/68 (48.5%)	41/72 (56.9%)
Week 16	10/17 (58.8%)	8/18 (44.4%)	19/33 (57.6%)	6/16 (37.5%)	9/18 (50.0%)	22/37 (59.5%)	37/68 (54.4%)	37/71 (52.1%)
Week 20	9/17 (52.9%)	8/17 (47.1%)	18/32 (56.3%)	7/16 (43.8%)	11/19 (57.9%)	22/36 (61.1%)	35/66 (53.0%)	40/71 (56.3%)
Week 24	11/17 (64.7%)	8/16 (50.0%)	16/32 (50.0%)	6/16 (37.5%)	11/19 (57.9%)	22/37 (59.5%)	35/65 (53.8%)	39/72 (54.2%)
Week 28	9/17 (52.9%)	6/15 (40.0%)	19/33 (57.6%)	4/15 (26.7%)	9/18 (50.0%)	23/35 (65.7%)	34/65 (52.3%)	36/68 (52.9%)
Week 32	8/16 (50.0%)	5/15 (33.3%)	16/31 (51.6%)	8/16 (50.0%)	10/16 (62.5%)	23/35 (65.7%)	29/62 (46.8%)	41/67 (61.2%)
Week 36	10/16 (62.5%)	6/15 (40.0%)	16/32 (50.0%)	9/16 (56.3%)	9/17 (52.9%)	24/35 (68.6%)	32/63 (50.8%)	42/68 (61.8%)
Week 40	11/17 (64.7%)	8/16 (50.0%)	17/33 (51.5%)	5/15 (33.3%)	12/18 (66.7%)	22/35 (62.9%)	36/66 (54.5%)	39/68 (57.4%)
Week 44	13/17 (76.5%)	7/15 (46.7%)	17/33 (51.5%)	7/15 (46.7%)	13/18 (72.2%)	22/36 (61.1%)	37/65 (56.9%)	42/69 (60.9%)
Week 48	11/16 (68.8%)	9/15 (60.0%)	17/32 (53.1%)	7/15 (46.7%)	13/18 (72.2%)	22/35 (62.9%)	37/63 (58.7%)	42/68 (61.8%)
Week 52	12/17 (70.6%)	9/15 (60.0%)	16/32 (50.0%)	5/15 (33.3%)	13/18 (72.2%)	23/36 (63.9%)	37/64 (57.8%)	41/69 (59.4%)
EOS	12/18 (66.7%)	9/18 (50.0%)	16/37 (43.2%)	6/16 (37.5%)	14/19 (73.7%)	23/37 (62.2%)	37/73 (50.7%)	43/72 (59.7%)

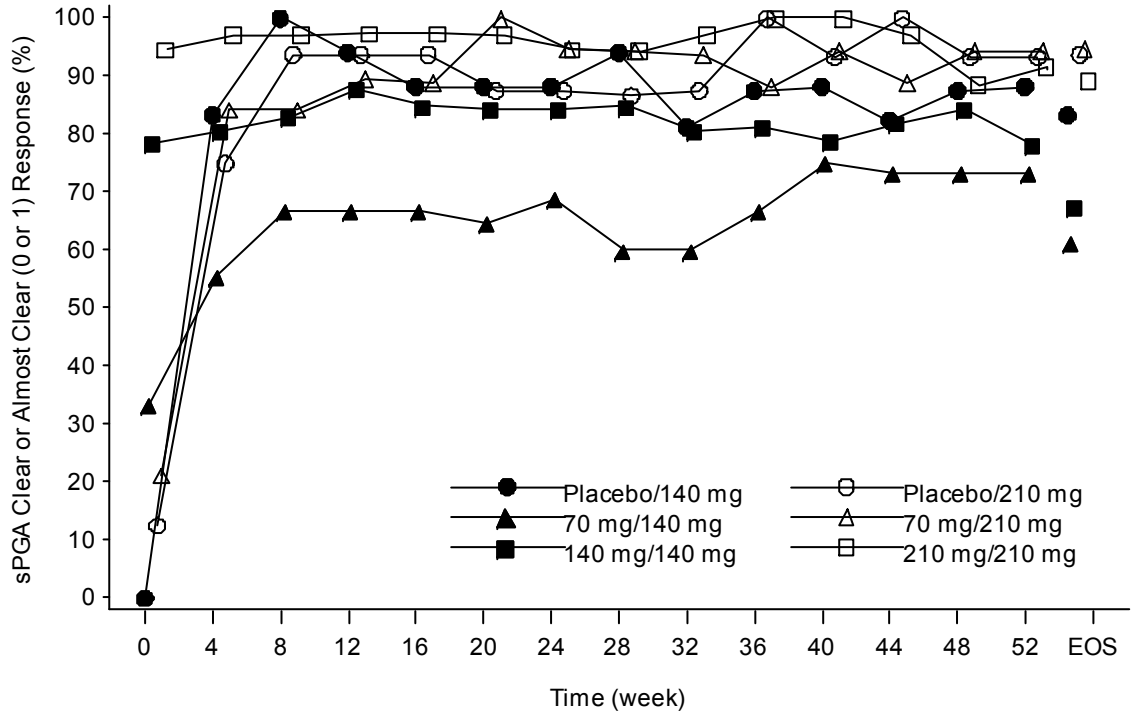
Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

表2.7.6.13.3.1-2 各評価時点における sPGA 0/1 の被験者数及びその割合

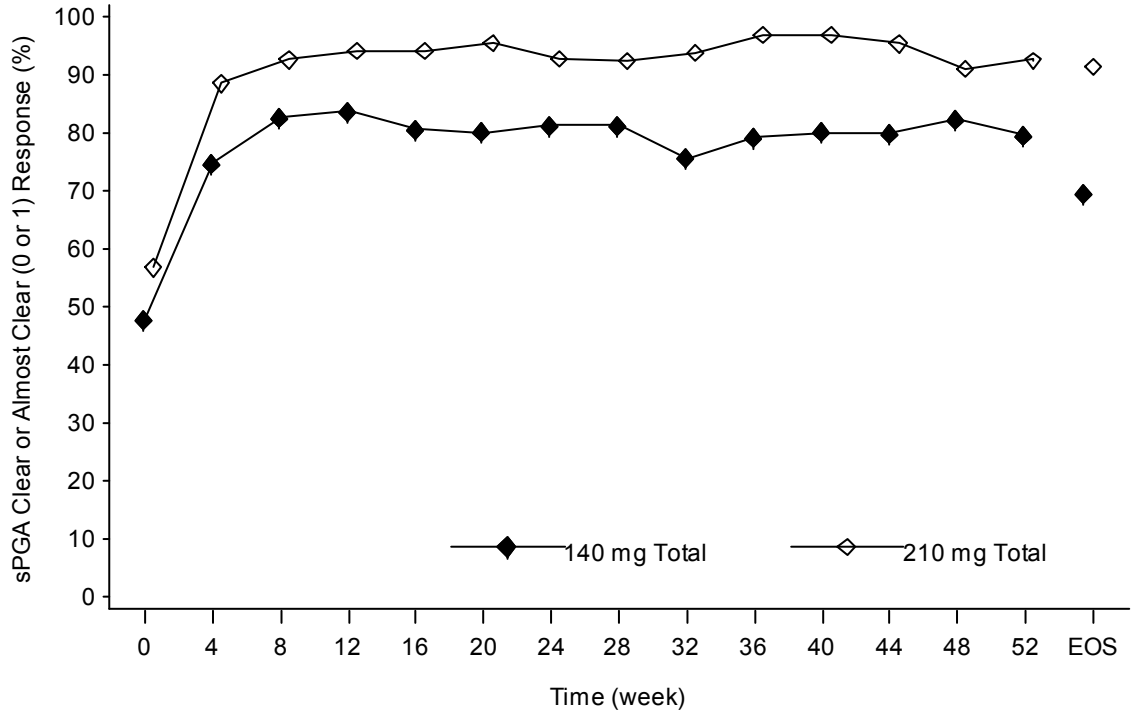
Visit	Placebo/ 140 mg n/N (%)	70 mg/ 140 mg n/N (%)	140 mg/ 140 mg n/N (%)	Placebo/ 210 mg n/N (%)	70 mg/ 210 mg n/N (%)	210 mg/ 210 mg n/N (%)	140 mg Total n/N (%)	210 mg Total n/N (%)
sPGA 0/1 (Clear or Almost Clear)								
Baseline	0/18	0/18	0/37	0/16	0/19	0/37	0/73	0/72
Week 0	0/18	6/18 (33.3%)	29/37 (78.4%)	2/16 (12.5%)	4/19 (21.1%)	35/37 (94.6%)	35/73 (47.9%)	41/72 (56.9%)
Week 4	15/18 (83.3%)	10/18 (55.6%)	29/36 (80.6%)	12/16 (75.0%)	16/19 (84.2%)	35/36 (97.2%)	54/72 (75.0%)	63/71 (88.7%)
Week 8	17/17 (100.0%)	12/18 (66.7%)	29/35 (82.9%)	15/16 (93.8%)	16/19 (84.2%)	34/35 (97.1%)	58/70 (82.9%)	65/70 (92.9%)
Week 12	16/17 (94.1%)	12/18 (66.7%)	29/33 (87.9%)	15/16 (93.8%)	17/19 (89.5%)	36/37 (97.3%)	57/68 (83.8%)	68/72 (94.4%)
Week 16	15/17 (88.2%)	12/18 (66.7%)	28/33 (84.8%)	15/16 (93.8%)	16/18 (88.9%)	36/37 (97.3%)	55/68 (80.9%)	67/71 (94.4%)
Week 20	15/17 (88.2%)	11/17 (64.7%)	27/32 (84.4%)	14/16 (87.5%)	19/19 (100.0%)	35/36 (97.2%)	53/66 (80.3%)	68/71 (95.8%)
Week 24	15/17 (88.2%)	11/16 (68.8%)	27/32 (84.4%)	14/16 (87.5%)	18/19 (94.7%)	35/37 (94.6%)	53/65 (81.5%)	67/72 (93.1%)
Week 28	16/17 (94.1%)	9/15 (60.0%)	28/33 (84.8%)	13/15 (86.7%)	17/18 (94.4%)	33/35 (94.3%)	53/65 (81.5%)	63/68 (92.6%)
Week 32	13/16 (81.3%)	9/15 (60.0%)	25/31 (80.6%)	14/16 (87.5%)	15/16 (93.8%)	34/35 (97.1%)	47/62 (75.8%)	63/67 (94.0%)
Week 36	14/16 (87.5%)	10/15 (66.7%)	26/32 (81.3%)	16/16 (100.0%)	15/17 (88.2%)	35/35 (100.0%)	50/63 (79.4%)	66/68 (97.1%)
Week 40	15/17 (88.2%)	12/16 (75.0%)	26/33 (78.8%)	14/15 (93.3%)	17/18 (94.4%)	35/35 (100.0%)	53/66 (80.3%)	66/68 (97.1%)
Week 44	14/17 (82.4%)	11/15 (73.3%)	27/33 (81.8%)	15/15 (100.0%)	16/18 (88.9%)	35/36 (97.2%)	52/65 (80.0%)	66/69 (95.7%)
Week 48	14/16 (87.5%)	11/15 (73.3%)	27/32 (84.4%)	14/15 (93.3%)	17/18 (94.4%)	31/35 (88.6%)	52/63 (82.5%)	62/68 (91.2%)
Week 52	15/17 (88.2%)	11/15 (73.3%)	25/32 (78.1%)	14/15 (93.3%)	17/18 (94.4%)	33/36 (91.7%)	51/64 (79.7%)	64/69 (92.8%)
EOS	15/18 (83.3%)	11/18 (61.1%)	25/37 (67.6%)	15/16 (93.8%)	18/19 (94.7%)	33/37 (89.2%)	51/73 (69.9%)	66/72 (91.7%)

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.13.3.1-5 sPGA 0/1 の被験者割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

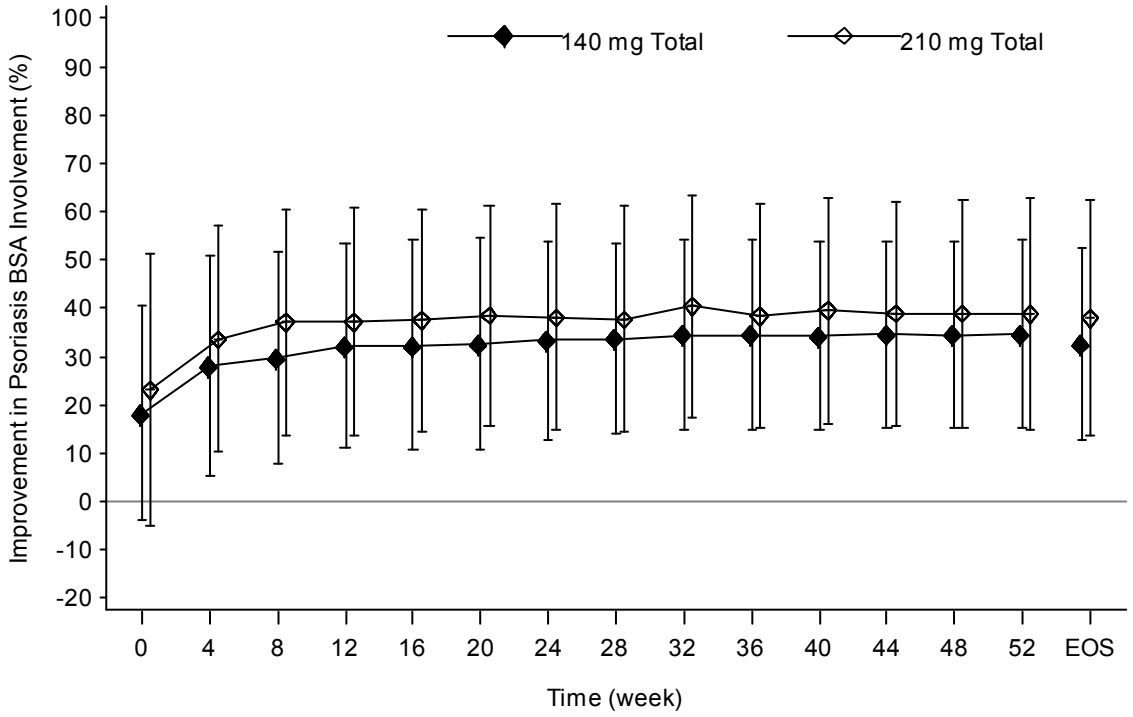
4）各評価時点の BSA 変化量

各評価時点のベースラインからの BSA 変化量（改善度）を図 2.7.6.13.3.1-6に示した。

BSA 変化量は 140 mg 群では Week 0 に 18.26±22.15%であり、Week 4 で 28.13±22.70%、Week 12 に 32.23±21.24%に上昇し、その後は 30~35%で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 34.72±19.36%及び 32.64±19.86%であった。210 mg 群では Week 0 に 23.14±28.16%であり、Week 4 で 33.71±23.50%、Week 8 に 37.10±23.35%に上昇し、その後は 40%前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 38.84±24.07%及び 38.04±24.50%であった。

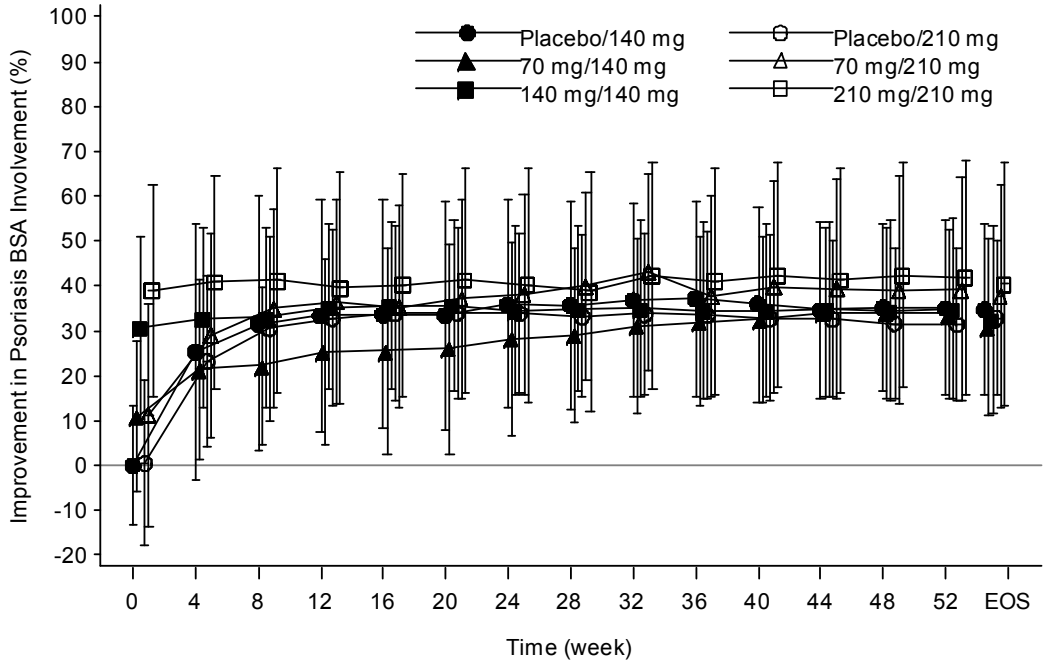
投与群別の BSA の変化量は、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であったが、プラセボ/210 mg では 70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg と比較して低値で推移した。

図2.7.6.13.3.1-6　各評価時点の BSA（乾癬症状の病変部位）変化量（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.13.3.1-6 各評価時点の BSA（乾癬症部位）変化量（Mean±SD）（続き）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

5）ACR20

FAS のうち 4827-002 試験の事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（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）（140 mg 群 8 名、210 mg 群 8 名）を対象に、ACR 20 を達成した被験者数を表 2.7.6.13.3.1-3に示した。

Week 0 に ACR 20 を達成した被験者数は、140 mg 群及び 210 mg 群でそれぞれ 8 名中 2 名（25.0%）及び 8 名中 5 名（62.5%）であり、Week 52 及び最終評価時点では、140 mg 群でそれぞれ 5 名中 3 名（60.0%）及び 8 名中 3 名（37.5%）、210 mg 群ではいずれの時点においても 8 名中 6 名（75.0%）であった。

表2.7.6.13.3.1-3 事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者における各評価時点の ACR 20

Visit	Placebo/ 140 mg n/N	70 mg/ 140 mg n/N	140 mg/ 140 mg n/N	Placebo/ 210 mg n/N	70 mg/ 210 mg n/N	210 mg/ 210 mg n/N	140 mg Total n/N	210 mg Total n/N
ACR 20								
Week 0	0/2	0/1	2/5	0/1	1/3	4/4	2/8	5/8
Week 12	1/2	0/1	2/4	1/1	1/3	4/4	3/7	6/8
Week 24	0/2	-	2/4	1/1	2/3	4/4	2/6	7/8
Week 36	0/2	-	2/4	1/1	2/3	4/4	2/6	7/8
Week 52	1/2	-	2/3	1/1	2/3	3/4	3/5	6/8
EOS	1/2	0/1	2/5	1/1	2/3	3/4	3/8	6/8

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

Week 0 に ACR 50/70 を達成した被験者は、140 mg 群では認められず、210 mg 群では 1 名であり、その後は増加し、Week 52 及び最終評価時点では、それぞれ 1 名及び 5 名であった。

6）NAPSI スコア

FASのうち4827-002試験の本登録時に爪症状を有する140 mg群43名（プラセボ/140 mg 8名、70 mg/140 mg 12名、140 mg/140 mg 23名）及び210 mg群46名（プラセボ/210 mg 11名、70 mg/210 mg 13名、210 mg/210 mg 22名）について、投与群ごとに各評価時点のNAPSIスコアのベースラインからの変化率の基本統計量を表 2.7.6.13.3.1-4に示した。

NAPSIスコアの変化率は140 mg群ではWeek 0に−29.7±46.7%であり、Week 12で−51.7±43.0%、Week 24で−74.8±37.1%となり、Week 52及び最終評価時点ではそれぞれ−73.7±40.4%及び−61.2±59.4%であった。210 mg群ではWeek 0で−26.4±61.6%であり、Week 12で−73.0±28.3%、Week 24で−85.4±21.2%となり、Week 52及び最終評価時点ではそれぞれ−88.1±26.6%及び−88.0±26.3%であった。

投与群別のNAPSIスコアの変化率はいずれも経時的に増大し、Week 52及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg及び140 mg/140 mgで同様であり、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg及び210 mg/210 mgで同様であった。

表2.7.6.13.3.1-4　各評価時点のNAPSIスコア変化率

Visit		Placebo/ 140 mg N = 8	70 mg/ 140 mg N = 12	140 mg/ 140 mg N = 23	Placebo/ 210 mg N = 11	70 mg/ 210 mg N = 13	210 mg/ 210 mg N = 22	140 mg Total N = 43	210 mg Total N = 46
Percent Change in NAPSI Score (%)									
Week 0	n	8	12	23	11	13	22	43	46
	Mean	-14.8	-10.4	-44.9	-5.8	-7.9	-47.6	-29.7	-26.4
	SD	42.6	52.2	41.1	109.9	20.0	35.2	46.7	61.6
	Min	-50	-100	-100	-100	-50	-100	-100	-100
	Median	-36.4	0.0	-50.0	-6.7	0.0	-51.9	-33.3	-19.1
	Max	50	89	17	300	14	0	89	300
Week 12	n	8	12	21	11	13	22	41	46
	Mean	-36.8	-41.2	-63.3	-73.1	-64.2	-78.0	-51.7	-73.0
	SD	49.2	43.5	39.0	31.4	18.8	31.3	43.0	28.3
	Min	-90	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-50.0	-37.5	-75.0	-75.0	-63.6	-100.0	-50.0	-75.0
	Max	60	22	13	0	-20	0	60	0
Week 24	n	8	11	21	11	13	21	40	45
	Mean	-71.3	-75.8	-75.6	-87.4	-81.1	-87.0	-74.8	-85.4
	SD	45.1	34.3	37.2	21.3	15.4	24.5	37.1	21.2
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-95.0	-100.0	-100.0	-100.0	-80.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	29	0	13	-33	-50	0	29	0
Week 36	n	8	10	20	11	13	21	38	45
	Mean	-69.0	-87.0	-67.9	-91.6	-87.3	-85.9	-73.1	-87.7
	SD	29.2	31.4	39.6	20.1	17.8	26.9	35.7	22.6
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-65.0	-100.0	-85.0	-100.0	-100.0	-100.0	-95.9	-100.0
	Max	-29	0	13	-33	-50	0	13	0

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had a symptom of nail psoriasis at enrollment in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week

表2.7.6.13.3.1-4 各評価時点の NAPSI スコア変化率（続き）

Visit		Placebo/ 140 mg N = 8	70 mg/ 140 mg N = 12	140 mg/ 140 mg N = 23	Placebo/ 210 mg N = 11	70 mg/ 210 mg N = 13	210 mg/ 210 mg N = 22	140 mg Total N = 43	210 mg Total N = 46
Week 52	n	8	10	20	10	13	22	38	45
	Mean	-77.8	-70.8	-73.4	-94.2	-90.2	-84.1	-73.7	-88.1
	SD	31.2	49.3	40.8	13.3	15.2	35.2	40.4	26.6
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	-29	33	25	-60	-50	33	33	33
EOS	n	8	12	23	11	13	22	43	46
	Mean	-77.8	-63.2	-54.4	-93.2	-90.2	-84.1	-61.2	-88.0
	SD	31.2	49.2	71.2	13.0	15.2	35.2	59.4	26.3
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-100.0	-95.9	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	-29	33	200	-60	-50	33	200	33

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had a symptom of nail psoriasis at enrollment in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

7）PSSI スコア

FAS のうち 4827-002 試験の本登録時に頭皮症状を有する 140 mg 群 68 名（プラセボ/140 mg 16 名、70 mg/140 mg 17 名、140 mg/140 mg 35 名）及び 210 mg 群 69 名（プラセボ/210 mg 15 名、70 mg/210 mg 19 名、210 mg/210 mg 35 名）について、投与群ごとに各評価時点の PSSI スコアのベースラインからの変化率の基本統計量を表 2.7.6.13.3.1-5に示した。

PSSI スコアの変化率は 140 mg 群では Week 0 に−51.4±56.9%であり、Week 12 で−86.4±32.3%となり、その後は−80~−85%で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ−84.6±28.4%及び−75.0±43.0%であった。210 mg 群では Week 0 に−60.4±52.2%であり、Week 12 で−90.4±28.7%となり、その後は−80~−90%で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ−82.6±76.6%及び−80.8±77.4%であった。

投与群別では、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg では経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg では Week 0 の高値をその後も維持した。Week 52 及び最終評価時点ではプラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg で同様であり、プラセボ/210 mg 及び 70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg で同様であった。

表2.7.6.13.3.1-5 各評価時点の PSSI スコア変化率

Visit		Placebo/ 140 mg N = 16	70 mg/ 140 mg N = 17	140 mg/ 140 mg N = 35	Placebo/ 210 mg N = 15	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 35	140 mg Total N = 68	210 mg Total N = 69
Percent Change in PSSI Score (%)									
Week 0	n	16	17	35	15	19	35	68	69
	Mean	-14.5	-39.9	-73.8	-10.5	-36.9	-94.5	-51.4	-60.4
	SD	70.0	52.6	41.2	56.8	49.6	14.8	56.9	52.2
	Min	-92	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-25.0	-50.0	-97.1	-6.3	-20.0	-100.0	-67.8	-88.9
	Max	129	80	50	133	80	-28	129	133
Week 12	n	15	17	31	15	19	35	63	69
	Mean	-97.2	-79.3	-85.0	-92.2	-88.5	-90.6	-86.4	-90.4
	SD	4.7	40.1	34.6	15.0	25.9	34.5	32.3	28.7
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-100.0	-94.4	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	-88	50	50	-47	0	60	50	60
Week 24	n	15	15	30	15	19	35	60	69
	Mean	-97.6	-78.4	-79.7	-97.9	-90.8	-81.0	-83.8	-87.4
	SD	4.5	39.0	39.6	4.5	20.3	48.7	34.6	36.7
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-100.0	-97.1	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	-88	50	50	-87	-33	100	50	100
Week 36	n	14	14	30	15	17	33	58	65
	Mean	-93.3	-79.7	-78.6	-96.3	-90.1	-72.9	-82.4	-82.8
	SD	15.1	21.4	35.9	8.0	17.5	105.6	29.2	76.0
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-100.0	-84.7	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	-47	-44	29	-77	-38	500	29	500
Week 52	n	15	14	30	14	18	34	59	66
	Mean	-88.4	-82.8	-83.6	-93.1	-93.7	-72.4	-84.6	-82.6
	SD	19.2	34.6	29.9	12.9	14.9	105.6	28.4	76.6
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	-44	20	0	-54	-38	500	20	500
EOS	n	16	17	35	15	19	35	68	69
	Mean	-82.8	-79.2	-69.4	-93.6	-94.0	-68.1	-75.0	-80.8
	SD	28.8	39.6	49.8	12.5	14.6	107.2	43.0	77.4
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
	Median	-98.4	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
	Max	0	20	88	-54	-38	500	88	500

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had a symptom of psoriasis of the scalp at enrollment in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

8）SF-36

各評価時点の SF-36 のサマリースコア（Physical Component Summary Score、Mental Component Summary Score）に関して、投与群、時点ごとのベースラインからの変化量の基本統計量を表2.7.6.13.3.1-6に示した。

SF-36 の Physical Component Summary Score の変化量は、140 mg 群では Week 0 に 3.09±14.02 であり、Week 12 に 5.90±15.36、Week 24 に 6.94±13.51 に上昇し、Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 6.49±13.92 及び 5.82±13.59 であった。210 mg 群では Week 0 に 4.05±14.73 であり、Week 12 に 5.83±14.06、Week 24 に 6.92±13.16 に上昇し、Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 6.41±15.38 及び 6.40±15.13 であった。投与群別の SF-36 の Physical Component Summary Score の変化量はいずれも経時的に上昇した。

SF-36 の Mental Component Summary Score の変化量は、140 mg 群では Week 0 に 5.02±10.57 であり、Week 12 に 7.06±11.46 に上昇し、その後は約 7.0 で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 7.98±10.79 及び 6.79±10.94 であった。210 mg 群では Week 0 に 1.66±9.23 であり、Week 12 に 3.90±9.18 に上昇し、その後は 4.0 前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 4.07±9.28 及び 3.56±9.43 であった。投与群別の SF-36 の Mental Component Summary Score の変化量はいずれも経時的に上昇した。

表2.7.6.13.3.1-6 各評価時点の SF-36 サマリースコアの変化量

Visit		Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
Change in SF-36 Physical Component Summary Score									
Week 0	n	17	18	37	16	18	37	72	71
	Mean	0.86	3.77	3.78	-0.59	-0.16	8.09	3.09	4.05
	SD	10.50	18.61	13.11	11.13	11.29	16.58	14.02	14.73
	Min	-14.4	-41.3	-21.8	-32.5	-28.6	-21.7	-41.3	-32.5
	Median	-0.30	2.05	1.90	1.30	3.00	2.90	1.45	2.90
	Max	19.2	45.2	44.9	12.0	21.5	60.5	45.2	60.5
Week 12	n	16	18	33	16	18	37	67	71
	Mean	3.39	9.09	5.37	0.59	5.91	8.05	5.90	5.83
	SD	17.18	17.81	13.06	14.40	8.56	15.69	15.36	14.06
	Min	-48.2	-11.9	-22.0	-42.8	-4.7	-7.4	-48.2	-42.8
	Median	2.05	2.90	2.50	1.10	4.15	3.40	2.50	3.40
	Max	30.6	59.9	41.0	22.4	26.4	58.6	59.9	58.6
Week 24	n	16	16	32	16	18	37	64	71
	Mean	8.94	6.88	5.98	3.21	4.96	9.48	6.94	6.92
	SD	11.18	17.05	12.92	8.66	10.63	15.41	13.51	13.16
	Min	-4.4	-13.3	-17.2	-6.8	-14.2	-8.7	-17.2	-14.2
	Median	5.60	2.20	4.00	1.20	3.40	3.70	3.40	2.80
	Max	29.2	59.2	43.8	25.9	34.6	56.0	59.2	56.0
Week 36	n	15	15	32	16	16	35	62	67
	Mean	6.60	8.52	5.58	3.74	3.45	8.53	6.54	6.17
	SD	10.91	17.91	14.35	7.56	10.75	16.55	14.39	13.66
	Min	-4.8	-23.4	-34.9	-4.0	-15.1	-11.8	-34.9	-15.1
	Median	1.10	4.30	4.40	1.15	1.25	3.00	3.15	2.00
	Max	27.3	58.0	42.6	21.7	34.2	57.2	58.0	57.2
Week 52	n	16	15	32	15	17	36	63	68
	Mean	6.46	8.66	5.50	3.08	3.89	8.99	6.49	6.41
	SD	9.17	18.11	13.97	11.66	13.76	17.24	13.92	15.38
	Min	-5.8	-17.8	-28.2	-20.0	-26.1	-12.4	-28.2	-26.1
	Median	2.20	3.40	2.90	0.90	2.50	3.30	2.80	2.55
	Max	23.7	58.7	45.1	31.7	40.6	57.2	58.7	57.2
EOS	n	17	18	37	16	18	37	72	71
	Mean	5.09	7.55	5.31	2.71	3.99	9.16	5.82	6.40
	SD	10.51	16.65	13.49	11.37	13.35	17.03	13.59	15.13
	Min	-16.7	-17.8	-28.2	-20.0	-26.1	-12.4	-28.2	-26.1
	Median	2.10	3.30	3.00	0.55	2.95	3.40	2.90	2.60
	Max	23.7	58.7	45.1	31.7	40.6	57.2	58.7	57.2

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

表2.7.6.13.3.1-6 各評価時点の SF-36 サマリースコアの変化量（続き）

Visit		Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
Change in SF-36 Mental Component Summary Score									
Week 0	n	17	18	37	16	18	37	72	71
	Mean	0.82	4.90	7.02	-3.03	-1.04	5.00	5.02	1.66
	SD	7.24	10.69	11.44	11.43	9.12	6.85	10.57	9.23
	Min	-17.9	-13.2	-16.4	-28.6	-22.7	-4.7	-17.9	-28.6
	Median	1.80	2.25	4.60	-3.40	0.70	4.40	3.20	1.20
	Max	15.7	32.7	49.7	25.8	11.0	24.2	49.7	25.8
Week 12	n	16	18	33	16	18	37	67	71
	Mean	6.09	4.88	8.72	-0.08	1.33	6.86	7.06	3.90
	SD	12.00	10.46	11.79	9.41	10.32	7.56	11.46	9.18
	Min	-13.6	-7.4	-15.0	-19.7	-26.9	-4.4	-15.0	-26.9
	Median	4.60	2.10	8.20	-0.35	1.95	4.30	5.00	3.00
	Max	27.5	33.0	49.7	22.0	17.1	24.9	49.7	24.9
Week 24	n	16	16	32	16	18	37	64	71
	Mean	2.71	6.22	9.70	2.29	2.13	5.86	7.08	4.11
	SD	8.61	11.71	11.41	8.13	6.38	7.68	11.08	7.60
	Min	-15.6	-17.0	-9.9	-7.0	-8.7	-6.2	-17.0	-8.7
	Median	2.25	6.95	7.00	0.00	0.10	4.90	5.85	3.90
	Max	17.5	26.4	48.7	24.5	15.8	25.0	48.7	25.0
Week 36	n	15	15	32	16	16	35	62	67
	Mean	3.51	6.27	9.07	1.12	2.92	5.07	7.05	3.61
	SD	7.60	9.36	11.17	8.62	8.46	6.50	10.11	7.59
	Min	-9.4	-5.5	-11.0	-12.8	-12.6	-5.9	-11.0	-12.8
	Median	4.80	4.10	7.40	-0.55	0.30	3.90	5.20	2.00
	Max	17.4	29.1	49.0	23.4	22.8	18.8	49.0	23.4
Week 52	n	16	15	32	15	17	36	63	68
	Mean	4.38	6.49	10.49	1.86	2.61	5.69	7.98	4.07
	SD	9.17	11.28	10.98	9.95	11.07	7.97	10.79	9.28
	Min	-8.3	-9.8	-7.4	-16.4	-24.1	-7.8	-9.8	-24.1
	Median	2.05	4.80	8.30	1.30	3.10	4.85	6.80	2.60
	Max	21.0	27.9	48.7	25.2	17.4	25.5	48.7	25.5
EOS	n	17	18	37	16	18	37	72	71
	Mean	3.39	5.83	8.83	0.94	2.23	5.35	6.79	3.56
	SD	9.78	10.36	11.52	10.28	10.85	8.13	10.94	9.43
	Min	-12.5	-9.8	-18.3	-16.4	-24.1	-7.8	-18.3	-24.1
	Median	1.90	3.20	7.10	0.65	1.90	4.20	5.25	2.10
	Max	21.0	27.9	48.7	25.2	17.4	25.5	48.7	25.5

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

9）DLQI

各評価時点の DLQI の総合得点（Total Score）に関して、4827-002 試験の本登録からの投与群ごとの変化量を表 2.7.6.13.3.1-7に示した。また、4827-002 試験の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 2.7.6.13.3.1-8に示した。

DLQI の変化量は、140 mg 群では Week 0 に−5.9±7.8 であり、Week 12 に−8.7±7.6 となり、その後は−9.0 前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点では、それぞれ−9.3±7.2 及び−8.3±7.6 であった。210 mg 群では Week 0 に−5.1±8.0 であり、Week 12 に−7.7±6.5 となり、その後は−8.0 前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ−8.1±6.8 及び−7.9±6.8 であった。投与群別では、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg で経時的に増大し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg で Week 0 の値をその後も維持した。

ベースラインから 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、140 mg 群では Week 0 に 58.9%であり、Week 12 で 79.4%、Week 24 で 84.6%に上昇し、Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 81.3%及び 75.3%であった。210 mg 群では Week 0 に 61.1%であり、Week 12 で 73.6%、Week 24 で 79.2%に上昇し、Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ 82.6%及び 81.9%であった。投与群別では、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg で経時的に上昇し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg で Week 0 の高値をその後も維持した。

表2.7.6.13.3.1-7 DLQI 総合得点の変化量

Visit		Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
Change in DLQI Total Score									
Week 0	n	18	18	37	15	19	37	73	71
	Mean	-3.7	-2.9	-8.4	0.1	-1.6	-9.0	-5.9	-5.1
	SD	5.3	8.8	7.6	7.7	6.5	6.9	7.8	8.0
	Min	-14	-19	-30	-17	-14	-29	-30	-29
	Median	-4.0	-2.0	-7.0	1.0	-2.0	-7.0	-5.0	-5.0
	Max	4	15	2	10	10	0	15	10
Week 12	n	17	18	33	15	19	37	68	71
	Mean	-9.8	-6.1	-9.6	-6.5	-6.2	-9.1	-8.7	-7.7
	SD	7.2	8.8	7.0	4.8	5.8	7.3	7.6	6.5
	Min	-25	-24	-30	-17	-23	-29	-30	-29
	Median	-8.0	-4.0	-8.0	-5.0	-5.0	-6.0	-8.0	-6.0
	Max	-1	14	1	-1	0	0	14	0
Week 24	n	17	16	32	15	19	37	65	71
	Mean	-10.2	-6.4	-10.1	-5.7	-6.9	-9.3	-9.2	-7.9
	SD	6.5	8.1	7.3	5.6	7.4	7.2	7.4	7.0
	Min	-21	-24	-30	-17	-22	-29	-30	-29
	Median	-11.0	-4.5	-8.0	-5.0	-5.0	-6.0	-7.0	-6.0
	Max	-1	8	1	3	13	0	8	13
Week 36	n	16	15	32	15	17	35	63	67
	Mean	-9.6	-7.4	-10.1	-5.2	-7.2	-9.1	-9.3	-7.7
	SD	5.9	8.2	7.0	5.3	6.1	7.6	7.0	6.9
	Min	-18	-24	-30	-17	-23	-29	-30	-29
	Median	-9.5	-6.0	-8.5	-5.0	-5.0	-6.0	-8.0	-6.0
	Max	-1	4	0	5	0	3	4	5
Week 52	n	17	15	32	14	18	36	64	68
	Mean	-10.0	-7.7	-9.6	-5.9	-7.8	-9.2	-9.3	-8.1
	SD	7.4	7.5	7.1	5.5	6.1	7.5	7.2	6.8
	Min	-25	-24	-30	-17	-22	-29	-30	-29
	Median	-11.0	-6.0	-8.0	-4.0	-6.5	-6.0	-8.0	-6.0
	Max	0	0	2	2	0	0	2	2
EOS	n	18	18	37	15	19	37	73	71
	Mean	-9.3	-6.7	-8.6	-5.2	-7.7	-9.1	-8.3	-7.9
	SD	7.7	8.6	7.1	6.0	5.9	7.4	7.6	6.8
	Min	-25	-24	-30	-17	-22	-29	-30	-29
	Median	-9.5	-5.0	-8.0	-4.0	-6.0	-6.0	-7.0	-6.0
	Max	2	12	2	5	0	0	12	5

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

表2.7.6.13.3.1-8 各評価時点の DLQI 反応（5 点以上減少（改善）又は総合得点が 0 点）

Visit	Placebo/ 140 mg n/N (%)	70 mg/ 140 mg n/N (%)	140 mg/ 140 mg n/N (%)	Placebo/ 210 mg n/N (%)	70 mg/ 210 mg n/N (%)	210 mg/ 210 mg n/N (%)	140 mg Total n/N (%)	210 mg Total n/N (%)
DLQI Response								
Baseline	0/18	0/18	0/37	0/15	0/19	0/37	0/73	0/71
Week 0	7/18 (38.9%)	8/18 (44.4%)	28/37 (75.7%)	4/16 (25.0%)	9/19 (47.4%)	31/37 (83.8%)	43/73 (58.9%)	44/72 (61.1%)
Week 12	14/17 (82.4%)	12/18 (66.7%)	28/33 (84.8%)	11/16 (68.8%)	11/19 (57.9%)	31/37 (83.8%)	54/68 (79.4%)	53/72 (73.6%)
Week 24	15/17 (88.2%)	13/16 (81.3%)	27/32 (84.4%)	10/16 (62.5%)	16/19 (84.2%)	31/37 (83.8%)	55/65 (84.6%)	57/72 (79.2%)
Week 36	16/16 (100.0%)	12/15 (80.0%)	28/32 (87.5%)	10/16 (62.5%)	15/17 (88.2%)	30/35 (85.7%)	56/63 (88.9%)	55/68 (80.9%)
Week 52	14/17 (82.4%)	10/15 (66.7%)	28/32 (87.5%)	10/15 (66.7%)	15/18 (83.3%)	32/36 (88.9%)	52/64 (81.3%)	57/69 (82.6%)
EOS	14/18 (77.8%)	12/18 (66.7%)	29/37 (78.4%)	10/16 (62.5%)	16/19 (84.2%)	33/37 (89.2%)	55/73 (75.3%)	59/72 (81.9%)

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
DLQI Response: Achieving at least a 5-point improvement from baseline or a 0 (best score)

10）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 2.7.6.13.3.1-9に示した。

PDI の変化量は、140 mg 群では Week 0 に−7.4±11.8 であり、Week 12 に−11.6±11.4 となり、その後は−12.0 前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ−12.2±10.3 及び−10.9±11.6 であった。210 mg 群では Week 0 に−7.1±11.0 であり、Week 12 に−10.9±9.4 となり、その後は−11.0 前後で推移した。Week 52 及び最終評価時点ではそれぞれ−11.8±9.6 及び−11.4±9.6 であった。投与群別では、プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg、プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg で経時的に増大し、140 mg/140 mg 及び 210 mg/210 mg で Week 0 の値をその後も維持した。

表2.7.6.13.3.1-9 PDI 総合得点の変化量

Visit		Placebo/ 140 mg N = 18	70 mg/ 140 mg N = 18	140 mg/ 140 mg N = 37	Placebo/ 210 mg N = 16	70 mg/ 210 mg N = 19	210 mg/ 210 mg N = 37	140 mg Total N = 73	210 mg Total N = 72
Change in PDI Total Score									
Week 0	n	18	18	37	15	19	35	73	69
	Mean	-3.2	-1.8	-12.1	-0.5	-3.4	-11.9	-7.4	-7.1
	SD	8.5	10.6	12.1	8.0	10.3	10.5	11.8	11.0
	Min	-22	-26	-42	-15	-19	-38	-42	-38
	Median	-3.0	-2.0	-8.0	0.0	-6.0	-12.0	-6.0	-6.0
	Max	18	22	6	12	14	5	22	14
Week 12	n	17	18	33	15	19	35	68	69
	Mean	-13.6	-6.4	-13.5	-8.9	-9.4	-12.6	-11.6	-10.9
	SD	12.3	10.6	10.8	5.7	9.3	10.5	11.4	9.4
	Min	-32	-31	-39	-18	-26	-38	-39	-38
	Median	-12.0	-6.5	-10.0	-10.0	-6.0	-11.0	-9.5	-10.0
	Max	11	24	4	0	10	8	24	10
Week 24	n	17	16	32	15	19	35	65	69
	Mean	-14.4	-7.4	-13.7	-7.9	-11.1	-12.5	-12.3	-11.1
	SD	10.3	9.0	10.6	6.5	9.2	10.8	10.4	9.6
	Min	-32	-30	-38	-20	-27	-38	-38	-38
	Median	-12.0	-8.5	-10.0	-10.0	-9.0	-12.0	-10.0	-10.0
	Max	-1	11	2	1	10	9	11	10
Week 36	n	16	15	32	15	17	34	63	66
	Mean	-13.7	-8.1	-13.7	-6.9	-11.0	-11.8	-12.3	-10.5
	SD	10.4	10.4	10.3	6.3	9.1	11.4	10.5	9.9
	Min	-31	-31	-38	-18	-29	-38	-38	-38
	Median	-10.5	-9.0	-10.0	-6.0	-7.0	-9.5	-10.0	-8.0
	Max	-1	10	6	5	6	14	10	14
Week 52	n	17	15	32	14	18	34	64	66
	Mean	-14.1	-9.5	-12.6	-8.6	-11.7	-13.1	-12.2	-11.8
	SD	11.7	9.5	9.9	6.4	9.3	10.7	10.3	9.6
	Min	-31	-31	-38	-18	-31	-38	-38	-38
	Median	-12.0	-9.0	-9.5	-10.0	-8.0	-9.0	-9.5	-9.0
	Max	5	7	6	0	1	0	7	1
EOS	n	18	18	37	15	19	35	73	69
	Mean	-13.3	-7.0	-11.6	-7.7	-11.7	-12.8	-10.9	-11.4
	SD	11.8	11.9	11.2	7.1	9.0	10.7	11.6	9.6
	Min	-31	-31	-38	-18	-31	-38	-38	-38
	Median	-10.5	-7.5	-9.0	-10.0	-9.0	-9.0	-9.0	-9.0
	Max	5	25	10	5	1	0	25	5

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

11）部分集団の検討

各評価時点の PASI スコア改善率について、以下の部分集団で解析した性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、生物学的製剤投与歴の有無、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、ベースライン時の PASI スコア（中央値未満、中央値以上）、ベースライン時の BSA（中央値未満、中央値以上）、ベースライン時体重（75 kg 以下、75 kg 超 90 kg 以下、90 kg 超 100 kg 以下、100 kg 超）、及びベースライン時の BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上）の部分集団で層別した。

体重別では、全体で 75 kg 以下が 145 名中 83 名、75 kg 超 90 kg 以下が 37 名、90 kg 超 100 kg 以下が 15 名、100 kg 超が 10 名であり、140 mg 群及び 210 mg 群のいずれにおいても 100 kg 超

では他のカテゴリと比較して PASI スコア改善率は低値で推移した。また、BMI 別では、25 kg/m^2 未満が 60 名、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 55 名、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満が 18 名、35 kg/m^2 以上が 12 名であり、140 mg 群及び 210 mg 群のいずれにおいても 35 kg/m^2 以上では他のカテゴリと比較して PASI スコア改善率は低値で推移した。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。

また、自己投与後、多くの被験者で切り替え時の PASI スコア改善率が維持された。

2.7.6.13.3.2 薬物動態

本治験では、KHK4827 が投与された 140 mg 群 67 名（プラセボ/140 mg 17 名、70 mg/140 mg 17 名、140 mg/140 mg 33 名）及び 210 mg 群 72 名（プラセボ/210 mg 16 名、70 mg/210 mg 19 名、210 mg/210 mg 37 名）を薬物動態解析対象集団とし、薬物動態を検討した。

KHK4827 を乾癬患者に反復 SC 投与したときの採血時点ごとの血清中 KHK4827 濃度の基本統計量を表 2.7.6.13.3.2-1に示した。

Week 24 及び Week 48 における血清中 KHK4827 濃度は、140 mg 群でそれぞれ 2.41±3.60 µg/mL 及び 2.95±4.85 µg/mL であった。投与群別（プラセボ/140 mg、70 mg/140 mg 及び 140 mg/140 mg）では、Week 24 でそれぞれ 2.56±4.17、2.49±4.19 及び 2.28±3.01 µg/mL、Week 48 でそれぞれ 3.80±5.98、3.66±6.05 及び 2.14±3.3 µg/mL であった。

210 mg 群では、Week 24 及び Week 48 でそれぞれ 10.9±8.4 及び 15.3±11.3 µg/mL であった。投与群別（プラセボ/210 mg、70 mg/210 mg 及び 210 mg/210 mg）では、Week 24 でそれぞれ 10.0±7.5、9.21±9.09 及び 12.2±8.4 µg/mL、Week 48 でそれぞれ 15.8±13.3、12.6±10.7 及び 16.6±10.9 µg/mL であった。

表2.7.6.13.3.2-1 血清中 KHK4827 濃度

Treatment Group	Blood Collection Time Point	Summary Statistics (µg/mL)					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max
Placebo / 140 mg	Week 24	17	2.56	4.17	BLQ	1.10	15.2
	Week 48	16	3.80	5.98	BLQ	3.13	24.2
70 mg / 140 mg	Week 24	15	2.49	4.19	BLQ	0.0738	14.6
	Week 48	13	3.66	6.05	BLQ	0.0608	16.4
140 mg / 140 mg	Week 24	30	2.28	3.01	BLQ	1.02	9.68
	Week 48	28	2.14	3.35	BLQ	0.895	12.9
Placebo / 210 mg	Week 24	14	10.0	7.5	BLQ	10.9	21.4
	Week 48	12	15.8	13.3	BLQ	16.3	44.8
70 mg / 210 mg	Week 24	17	9.21	9.09	BLQ	8.06	35.4
	Week 48	16	12.6	10.7	BLQ	9.75	39.7
210 mg / 210 mg	Week 24	32	12.2	8.4	BLQ	12.5	26.8
	Week 48	29	16.6	10.9	BLQ	13.1	38.6
140 mg Total	Week 24	62	2.41	3.60	BLQ	0.852	15.2
	Week 48	57	2.95	4.85	BLQ	1.02	24.2
210 mg Total	Week 24	63	10.9	8.4	BLQ	9.33	35.4
	Week 48	57	15.3	11.3	BLQ	12.8	44.8

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study / Treatment group in the 4827-003 study
n: Number of subjects used to calculate summary statistics at each blood collection time point.
BLQ: Below the lower limit of quantification (<0.0500 µg/mL)

2.7.6.13.3.3 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 145 名における有害事象及び副作用の発現状況を SOC 別及び PT 別に集計し、投与群ごとに表 2.7.6.13.3.3-1及び表 2.7.6.13.3.3-2に示した。

有害事象は 140 mg 群で 73 名中 63 名（86.3%）、210 mg 群で 72 名中 66 名（91.7%）に発現した。

事象別では、140 mg 群で「鼻咽頭炎」が最も多く 23 名（31.5%）に発現した。次いで、「関節痛」が 9 名（12.3%）、「上気道の炎症」が 7 名（9.6%）、「接触性皮膚炎」が 6 名（8.2%）、「毛包炎」及び「背部痛」が各 5 名（6.8%）、「齲歯」、「頭痛」、「湿疹」が各 4 名（5.5%）、「胃炎」、「肝機能異常」、「足部白癬」、「咽頭炎」、「インフルエンザ」、「節足動物刺傷」、「2 型糖尿病」、「筋骨格痛」、「皮膚乳頭腫」、「皮脂欠乏性湿疹」、「汗疹」、「そう痒症」が各 3 名（4.1%）に発現した。210 mg 群では「鼻咽頭炎」が最も多く 28 名（38.9%）に発現した。次いで、「足部白癬」、「上気道の炎症」、「接触性皮膚炎」が各 8 名（11.1%）、「毛包炎」及び「乾皮症」が各 7 名（9.7%）、「咽頭炎」、「口腔カンジダ症」、「血中トリグリセリド増加」が各 6 名（8.3%）、「季節性アレルギー」、「歯周炎」、「背部痛」、「皮膚乳頭腫」、「湿疹」が各 5 名（6.9%）、「齲歯」、「蜂巣炎」、「皮膚乾燥」、「脂漏性皮膚炎」が各 4 名（5.6%）、「発熱」、「関節痛」、「頭痛」、「皮脂欠乏症」、「異汗性湿疹」が各 3 名（4.2%）に発現した。なお、210 mg 群で 6 名に発現した「口腔カンジダ症」は、140 mg 群では発現しなかった。

副作用は 140 mg 群で 42 名（57.5%）、210 mg 群で 40 名（55.6%）に発現した。

事象別では、140 mg 群で「鼻咽頭炎」が最も多く 9 名（12.3%）に発現し、次いで「関節痛」、「皮膚乳頭腫」、「湿疹」が各 3 名（4.1%）、「咽頭炎」、「蜂巣炎」、「インフルエンザ」、「上気道の炎症」、「そう痒症」が各 2 名（2.7%）に発現した。210 mg 群では「口腔カンジダ症」が最も多く 6 名（8.3%）に発現し、次いで「上気道の炎症」が 5 名（6.9%）、「鼻咽頭炎」、「咽頭炎」、「毛包炎」が各 4 名（5.6%）、「蜂巣炎」及び「皮膚乳頭腫」が各 3 名（4.2%）、「口唇炎」、「歯周炎」、「湿疹」、「異汗性湿疹」が各 2 名（2.8%）に発現した。

表2.7.6.13.3.3-1 有害事象発現状況

[SOC] PT	Placebo/ 140 mg N = 18		70 mg/ 140 mg N = 18		140 mg/ 140 mg N = 37		Placebo/ 210 mg N = 16		70 mg/ 210 mg N = 19		210 mg/ 210 mg N = 37		140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	16	88.9	17	94.4	30	81.1	14	87.5	17	89.5	35	94.6	63	86.3	66	91.7
[血液およびリンパ系障害]	0		0		0		1	6.3	0		1	2.7	0		2	2.8
リンパ節炎	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
好中球減少症	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[心臓障害]	0		0		1	2.7	0		1	5.3	2	5.4	1	1.4	3	4.2
心房細動	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
心筋虚血	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
プリンツメタル狭心症	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
心室性期外収縮	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[耳および迷路障害]	0		1	5.6	2	5.4	0		0		1	2.7	3	4.1	1	1.4
頭位性回転性めまい	0		1	5.6	0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
耳垢栓塞	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
耳不快感	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
[眼障害]	3	16.7	0		2	5.4	2	12.5	2	10.5	0		5	6.8	4	5.6
アレルギー性結膜炎	1	5.6	0		1	2.7	0		1	5.3	0		2	2.7	1	1.4
白内障	0		0		0		1	6.3	1	5.3	0		0		2	2.8
眼瞼炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
霰粒腫	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
結膜出血	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
眼の障害	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
霧視	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
[胃腸障害]	5	27.8	4	22.2	10	27.0	2	12.5	5	26.3	9	24.3	19	26.0	16	22.2
齲歯	1	5.6	1	5.6	2	5.4	0		2	10.5	2	5.4	4	5.5	4	5.6
腹部不快感	1	5.6	1	5.6	0		0		1	5.3	0		2	2.7	1	1.4
口唇炎	0		1	5.6	0		0		0		2	5.4	1	1.4	2	2.8
下痢	0		0		1	2.7	1	6.3	0		1	2.7	1	1.4	2	2.8
胃炎	0		0		3	8.1	0		0		0		3	4.1	0	
胃食道逆流性疾患	0		0		2	5.4	0		1	5.3	0		2	2.7	1	1.4
歯周病	0		0		1	2.7	0		0		2	5.4	1	1.4	2	2.8
上腹部痛	0		1	5.6	0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
悪心	1	5.6	0		0		0		1	5.3	0		1	1.4	1	1.4
口内炎	0		0		1	2.7	1	6.3	0		0		1	1.4	1	1.4
歯痛	1	5.6	0		0		1	6.3	0		0		1	1.4	1	1.4
口の錯感覚	0		0		1	2.7	0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
腹部膨満	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
バレット食道	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
便秘	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
嘔吐	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	11.1	1	5.6	4	10.8	1	6.3	4	21.1	3	8.1	7	9.6	8	11.1
発熱	0		0		2	5.4	1	6.3	0		2	5.4	2	2.7	3	4.2
胸痛	0		1	5.6	0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
注射部位内出血	0		0		1	2.7	0		1	5.3	0		1	1.4	1	1.4
倦怠感	1	5.6	0		0		0		1	5.3	0		1	1.4	1	1.4
胸部不快感	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
異常感	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
インフルエンザ様疾患	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
注射部位硬結	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
注射部位疼痛	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
粘膜の炎症	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
脂肪壊死	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.13.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Placebo/ 140 mg N = 18		70 mg/ 140 mg N = 18		140 mg/ 140 mg N = 37		Placebo/ 210 mg N = 16		70 mg/ 210 mg N = 19		210 mg/ 210 mg N = 37		140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[肝胆道系障害]	1	5.6	1	5.6	3	8.1	2	12.5	0		2	5.4	5	6.8	4	5.6
肝機能異常	1	5.6	0		2	5.4	1	6.3	0		1	2.7	3	4.1	2	2.8
脂肪肝	0		0		1	2.7	1	6.3	0		1	2.7	1	1.4	2	2.8
肝障害	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
[免疫系障害]	1	5.6	0		2	5.4	0		3	15.8	2	5.4	3	4.1	5	6.9
季節性アレルギー	1	5.6	0		1	2.7	0		3	15.8	2	5.4	2	2.7	5	6.9
節足動物刺傷アレルギー	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
[感染症および寄生虫症]	10	55.6	11	61.1	21	56.8	12	75.0	13	68.4	27	73.0	42	57.5	52	72.2
鼻咽頭炎	8	44.4	4	22.2	11	29.7	5	31.3	7	36.8	16	43.2	23	31.5	28	38.9
毛包炎	2	11.1	1	5.6	2	5.4	3	18.8	2	10.5	2	5.4	5	6.8	7	9.7
足部白癬	0		1	5.6	2	5.4	2	12.5	2	10.5	4	10.8	3	4.1	8	11.1
咽頭炎	0		2	11.1	1	2.7	1	6.3	3	15.8	2	5.4	3	4.1	6	8.3
蜂巣炎	0		1	5.6	1	2.7	1	6.3	1	5.3	2	5.4	2	2.7	4	5.6
口腔カンジダ症	0		0		0		2	12.5	1	5.3	3	8.1	0		6	8.3
歯周炎	0		0		1	2.7	2	12.5	0		3	8.1	1	1.4	5	6.9
インフルエンザ	1	5.6	0		2	5.4	1	6.3	0		1	2.7	3	4.1	2	2.8
外耳炎	1	5.6	1	5.6	0		0		0		1	2.7	2	2.7	1	1.4
爪囲炎	1	5.6	0		1	2.7	0		0		1	2.7	2	2.7	1	1.4
上気道感染	0		0		1	2.7	1	6.3	1	5.3	0		1	1.4	2	2.8
帯状疱疹	0		0		1	2.7	0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
口腔ヘルペス	0		0		0		1	6.3	0		1	2.7	0		2	2.8
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
急性扁桃炎	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
慢性副鼻腔炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
膀胱炎	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
涙嚢炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
胃腸炎	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
淋疾	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
麦粒腫	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
感染	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
限局性感染	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
爪真菌症	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
中耳炎	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
耳下腺炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
歯髄炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
副鼻腔炎	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
皮膚感染	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
ブドウ球菌性膿痂疹	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
尿道炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
尿路感染	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
創傷感染	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
皮膚カンジダ	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
ヘリコバクター感染	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
眼瞼毛包炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
感染性腸炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
白癬感染	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
ウイルス性腸炎	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
化膿	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
感染性皮膚嚢腫	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
カンジダ感染	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.13.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Placebo/ 140 mg N = 18		70 mg/ 140 mg N = 18		140 mg/ 140 mg N = 37		Placebo/ 210 mg N = 16		70 mg/ 210 mg N = 19		210 mg/ 210 mg N = 37		140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[傷害、中毒および処置合併症]	1	5.6	2	11.1	7	18.9	1	6.3	4	21.1	6	16.2	10	13.7	11	15.3
節足動物刺傷	0		1	5.6	2	5.4	0		0		2	5.4	3	4.1	2	2.8
靭帯捻挫	0		0		1	2.7	0		1	5.3	1	2.7	1	1.4	2	2.8
挫傷	0		1	5.6	1	2.7	0		0		1	2.7	2	2.7	1	1.4
手骨折	0		0		2	5.4	0		0		0		2	2.7	0	
裂傷	0		0		0		0		0		2	5.4	0		2	2.8
肋骨骨折	0		0		1	2.7	0		1	5.3	0		1	1.4	1	1.4
動物咬傷	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
第 1 度熱傷	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
足骨折	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
損傷	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
創傷	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
熱傷	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
歯牙破折	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
処置による疼痛	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
筋挫傷	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
[臨床検査]	3	16.7	2	11.1	3	8.1	4	25.0	4	21.1	6	16.2	8	11.0	14	19.4
血中トリグリセリド増加	0		0		1	2.7	2	12.5	1	5.3	3	8.1	1	1.4	6	8.3
血中尿酸増加	0		1	5.6	0		2	12.5	0		0		1	1.4	2	2.8
血中ビリルビン増加	0		0		1	2.7	0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	5.6	0		1	6.3	0		0		1	1.4	1	1.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	5.6	0		1	2.7	0		0		0		2	2.7	0	
尿中ブドウ糖陽性	1	5.6	0		0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
体重増加	1	5.6	0		1	2.7	0		0		0		2	2.7	0	
胸部コンピュータ断層撮影異常	0		0		0		1	6.3	0		1	2.7	0		2	2.8
好酸球数増加	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
尿中血陽性	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
尿中蛋白陽性	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
肝酵素上昇	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
喀痰異常	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
細胞マーカー増加	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[代謝および栄養障害]	0		4	22.2	1	2.7	0		2	10.5	4	10.8	5	6.8	6	8.3
高脂血症	0		2	11.1	0		0		0		2	5.4	2	2.7	2	2.8
2 型糖尿病	0		2	11.1	1	2.7	0		0		1	2.7	3	4.1	1	1.4
高尿酸血症	0		1	5.6	0		0		1	5.3	1	2.7	1	1.4	2	2.8
肥満	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
[筋骨格系および結合組織障害]	7	38.9	4	22.2	13	35.1	2	12.5	5	26.3	6	16.2	24	32.9	13	18.1
関節痛	4	22.2	3	16.7	2	5.4	0		2	10.5	1	2.7	9	12.3	3	4.2
背部痛	0		1	5.6	4	10.8	1	6.3	2	10.5	2	5.4	5	6.8	5	6.9
筋骨格痛	0		0		3	8.1	0		0		2	5.4	3	4.1	2	2.8
関節炎	0		0		1	2.7	0		0		2	5.4	1	1.4	2	2.8
頚部痛	0		0		0		1	6.3	1	5.3	0		0		2	2.8
四肢痛	0		0		0		1	6.3	1	5.3	0		0		2	2.8
弾発指	0		0		2	5.4	0		0		0		2	2.7	0	
腰部脊柱管狭窄症	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
筋痙縮	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
筋肉痛	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
筋炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
変形性関節症	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
関節周囲炎	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.13.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Placebo/ 140 mg N = 18		70 mg/ 140 mg N = 18		140 mg/ 140 mg N = 37		Placebo/ 210 mg N = 16		70 mg/ 210 mg N = 19		210 mg/ 210 mg N = 37		140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[筋骨格系および結合組織障害]（続き）																
肩回旋筋腱板症候群	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
腱炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
筋骨格硬直	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
脊椎すべり症	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
腱痛	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	5.6	0		2	5.4	2	12.5	2	10.5	1	2.7	3	4.1	5	6.9
皮膚乳頭腫	1	5.6	0		2	5.4	2	12.5	2	10.5	1	2.7	3	4.1	5	6.9
脂肪腫	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
[神経系障害]	2	11.1	2	11.1	4	10.8	0		2	10.5	6	16.2	8	11.0	8	11.1
頭痛	2	11.1	1	5.6	1	2.7	0		2	10.5	1	2.7	4	5.5	3	4.2
浮動性めまい	0		1	5.6	1	2.7	0		0		1	2.7	2	2.7	1	1.4
傾眠	0		0		0		0		0		2	5.4	0		2	2.8
味覚減退	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
意識消失	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
脊髄症	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
錯感覚	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
頚動脈硬化症	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
[精神障害]	1	5.6	0		1	2.7	1	6.3	0		2	5.4	2	2.7	3	4.2
不眠症	1	5.6	0		1	2.7	1	6.3	0		1	2.7	2	2.7	2	2.8
気分変調性障害	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[腎および尿路障害]	0		1	5.6	0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
尿管結石	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
IgA 腎症	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
[生殖系および乳房障害]	1	5.6	0		0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
月経障害	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
不正子宮出血	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	6	33.3	2	11.1	6	16.2	3	18.8	4	21.1	5	13.5	14	19.2	12	16.7
上気道の炎症	3	16.7	1	5.6	3	8.1	3	18.8	3	15.8	2	5.4	7	9.6	8	11.1
アレルギー性鼻炎	2	11.1	0		0		0		1	5.3	1	2.7	2	2.7	2	2.8
咳嗽	1	5.6	0		0		0		0		2	5.4	1	1.4	2	2.8
喘息	0		0		1	2.7	0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
鼻閉	0		1	5.6	1	2.7	0		0		0		2	2.7	0	
口腔咽頭痛	0		0		2	5.4	0		0		0		2	2.7	0	
[皮膚および皮下組織障害]	5	27.8	6	33.3	13	35.1	7	43.8	10	52.6	23	62.2	24	32.9	40	55.6
接触性皮膚炎	0		3	16.7	3	8.1	4	25.0	1	5.3	3	8.1	6	8.2	8	11.1
湿疹	1	5.6	1	5.6	2	5.4	1	6.3	1	5.3	3	8.1	4	5.5	5	6.9
乾皮症	0		1	5.6	0		0		3	15.8	4	10.8	1	1.4	7	9.7
皮膚乾燥	0		1	5.6	0		0		2	10.5	2	5.4	1	1.4	4	5.6
皮脂欠乏性湿疹	1	5.6	0		2	5.4	0		1	5.3	1	2.7	3	4.1	2	2.8
皮脂欠乏症	1	5.6	0		1	2.7	1	6.3	1	5.3	1	2.7	2	2.7	3	4.2
過角化	0		0		2	5.4	0		0		2	5.4	2	2.7	2	2.8
汗疹	0		1	5.6	2	5.4	0		1	5.3	0		3	4.1	1	1.4
そう痒症	2	11.1	0		1	2.7	0		0		1	2.7	3	4.1	1	1.4
脂漏性皮膚炎	0		0		0		0		1	5.3	3	8.1	0		4	5.6
異汗性湿疹	0		0		0		1	6.3	1	5.3	1	2.7	0		3	4.2
蕁麻疹	0		0		1	2.7	0		1	5.3	1	2.7	1	1.4	2	2.8
脱毛症	0		1	5.6	0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
薬疹	0		0		0		0		1	5.3	1	2.7	0		2	2.8
皮膚亀裂	0		0		0		0		1	5.3	1	2.7	0		2	2.8

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.13.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Placebo/ 140 mg N = 18		70 mg/ 140 mg N = 18		140 mg/ 140 mg N = 37		Placebo/ 210 mg N = 16		70 mg/ 210 mg N = 19		210 mg/ 210 mg N = 37		140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[皮膚および皮下組織障害]（続き）																
ざ瘡	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
水疱	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
皮膚嚢腫	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
ざ瘡様皮膚炎	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
アトピー性皮膚炎	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
剥脱性皮膚炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
紅斑	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
嵌入爪	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
間擦疹	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
掌蹠角皮症	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
丘疹	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
痒疹	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
発疹	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
皮膚びらん	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
皮膚潰瘍	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
中毒性皮疹	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
機械性蕁麻疹	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
[血管障害]	0		2	11.1	0		0		0		0		2	2.7	0	
高血圧	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
静脈瘤	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.13.3.3-2 副作用発現状況

[SOC] PT	Placebo/ 140 mg N = 18		70 mg/ 140 mg N = 18		140 mg/ 140 mg N = 37		Placebo/ 210 mg N = 16		70 mg/ 210 mg N = 19		210 mg/ 210 mg N = 37		140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	10	55.6	11	61.1	21	56.8	10	62.5	9	47.4	21	56.8	42	57.5	40	55.6
[血液およびリンパ系障害]	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
好中球減少症	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[心臓障害]	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
心室性期外収縮	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[眼障害]	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
霧視	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
[胃腸障害]	2	11.1	1	5.6	5	13.5	0		0		4	10.8	8	11.0	4	5.6
口唇炎	0		1	5.6	0		0		0		2	5.4	1	1.4	2	2.8
口の錯感覚	0		0		1	2.7	0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
腹部膨満	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
上腹部痛	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
バレット食道	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
齲歯	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
胃炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
胃食道逆流性疾患	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
悪心	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
歯周病	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	5.6	0		1	2.7	0		1	5.3	2	5.4	2	2.7	3	4.2
注射部位内出血	0		0		1	2.7	0		1	5.3	0		1	1.4	1	1.4
注射部位硬結	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
倦怠感	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
粘膜の炎症	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
発熱	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[肝胆道系障害]	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
肝機能異常	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[感染症および寄生虫症]	5	27.8	6	33.3	12	32.4	6	37.5	4	21.1	13	35.1	23	31.5	23	31.9
鼻咽頭炎	3	16.7	2	11.1	4	10.8	0		1	5.3	3	8.1	9	12.3	4	5.6
口腔カンジダ症	0		0		0		2	12.5	1	5.3	3	8.1	0		6	8.3
咽頭炎	0		2	11.1	0		1	6.3	1	5.3	2	5.4	2	2.7	4	5.6
蜂巣炎	0		1	5.6	1	2.7	1	6.3	1	5.3	1	2.7	2	2.7	3	4.2
毛包炎	0		0		1	2.7	1	6.3	1	5.3	2	5.4	1	1.4	4	5.6
帯状疱疹	0		0		1	2.7	0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
インフルエンザ	1	5.6	0		1	2.7	0		0		0		2	2.7	0	
歯周炎	0		0		0		1	6.3	0		1	2.7	0		2	2.8
慢性副鼻腔炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
膀胱炎	1	5.6	0		0		0		0		0		1	1.4	0	
涙嚢炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
胃腸炎	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
感染	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
外耳炎	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
爪囲炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
耳下腺炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
歯髄炎	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
皮膚感染	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
ブドウ球菌性膿痂疹	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
足部白癬	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
上気道感染	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
尿路感染	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
創傷感染	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
皮膚カンジダ	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
眼瞼毛包炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
口腔ヘルペス	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
カンジダ感染	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.13.3.3-2 副作用発現状況（続き）

[SOC] PT	Placebo/ 140 mg N = 18		70 mg/ 140 mg N = 18		140 mg/ 140 mg N = 37		Placebo/ 210 mg N = 16		70 mg/ 210 mg N = 19		210 mg/ 210 mg N = 37		140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[臨床検査]	0		0		1	2.7	0		2	10.5	2	5.4	1	1.4	4	5.6
血中ビリルビン増加	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
好酸球数増加	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
尿中血陽性	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
胸部コンピュータ断層撮影異常	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
肝酵素上昇	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
細胞マーカー増加	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[代謝および栄養障害]	0		2	11.1	0		0		1	5.3	1	2.7	2	2.7	2	2.8
高尿酸血症	0		1	5.6	0		0		1	5.3	0		1	1.4	1	1.4
高脂血症	0		1	5.6	0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
[筋骨格系および結合組織障害]	2	11.1	0		1	2.7	0		1	5.3	0		3	4.1	1	1.4
関節痛	2	11.1	0		1	2.7	0		0		0		3	4.1	0	
頚部痛	0		0		0		0		1	5.3	0		0		1	1.4
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	5.6	0		2	5.4	2	12.5	1	5.3	0		3	4.1	3	4.2
皮膚乳頭腫	1	5.6	0		2	5.4	2	12.5	1	5.3	0		3	4.1	3	4.2
[神経系障害]	0		0		1	2.7	0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
頭痛	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
味覚減退	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[腎および尿路障害]	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
IgA 腎症	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
[生殖系および乳房障害]	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
不正子宮出血	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	5.6	1	5.6	1	2.7	2	12.5	2	10.5	1	2.7	3	4.1	5	6.9
上気道の炎症	1	5.6	0		1	2.7	2	12.5	2	10.5	1	2.7	2	2.7	5	6.9
鼻閉	0		1	5.6	0		0		0		0		1	1.4	0	
[皮膚および皮下組織障害]	3	16.7	1	5.6	3	8.1	3	18.8	0		8	21.6	7	9.6	11	15.3
湿疹	1	5.6	1	5.6	1	2.7	1	6.3	0		1	2.7	3	4.1	2	2.8
そう痒症	1	5.6	0		1	2.7	0		0		1	2.7	2	2.7	1	1.4
異汗性湿疹	0		0		0		1	6.3	0		1	2.7	0		2	2.8
皮脂欠乏症	1	5.6	0		0		0		0		1	2.7	1	1.4	1	1.4
脱毛症	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
アトピー性皮膚炎	0		0		0		1	6.3	0		0		0		1	1.4
接触性皮膚炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
剥脱性皮膚炎	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4
紅斑	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
丘疹	0		0		1	2.7	0		0		0		1	1.4	0	
皮膚潰瘍	0		0		0		0		0		1	2.7	0		1	1.4

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
MedDRA/J version 17.0

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、140 mg 群で「節足動物刺傷アレルギー」、「蜂巣炎」、「変形性関節症」、「静脈瘤」が各 1 名に発現し、210 mg 群で「心筋虚血」、「蜂巣炎」、「感染」、「接触性皮膚炎」が各 1 名に発現した。また、その他の重篤な有害事象として、4827-002 試験より 140 mg 群で「乾癬」が 1 名（70 mg/140 mg）、210 mg 群で「脛骨骨折」が 1 名（プラセボ/210 mg）で継続していた。

当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 17.0 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」欄には有害事象発現前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載し、「医師コメント」は「eCRF」及び必要に応じて「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：KA-01

有害事象名	：	蜂巣炎（蜂巣炎）
投与群	：	140 mg/140 mg
性別	：	女性
年齢	：	38 歳（同意取得時）
原疾患	：	尋常性乾癬
合併症	：	高コレステロール血症
既往歴	：	子宮外妊娠（手術）
併用薬	：	アタラックス P、クレストール、アズノール、アレロック、白色ワセリン
治験薬投与	：	2013-04-26（Day 1）140 mg 投与開始 2013-12-20（Week 34[Day 239]）「耳下腺炎」により休薬 2014-01-06（Week 36[Day 256]）投与再開 2014-04-11（Week 50[Day 351]）投与完了
経過	：	2013-04-26 KHK4827 140 mg 投与開始 2013-05-10（Week 2）KHK4827 140 mg 投与 2013-05-16「蜂巣炎」発現 2013-10-25 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 アズノール、セフゾン、セフマゾン、ニポラジン、ロキソニン
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（eCRF）	：	掻破痕の持続に伴う感染症
医師コメント（SAE 報告書）	：	患者の下腿には掻破によるびらんが長期間に渡り持続している。蜂巣炎は約 1 ヵ月という短い期間に再燃がみられている。繰り返す細菌感染の原因が慢性的な創傷によるバリア機能の破綻によるものか、生物的製剤による何らかの影響かを鑑別することは現時点では困難であり、治験薬との因果関係の評価を「不明」とした。

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)] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
湿疹 (湿疹) [皮膚および皮下組織障害]	2013-03-10 (-46) 2014-04-25 (365) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	投与時期から 10 日以上経過しての発症であり、関連ないと考えた。遅発性の症状とも考えにくく、治験薬との因果関係はないと考えた。
単純疱疹 (単純ヘルペス) [感染症および寄生虫症]	2013-04-19 (-6) 2013-05-02 (7) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	仕事のストレスによる発症と考えた。
アキレス腱炎 (腱炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2013-08-28 (125) 2014-03-14 (323) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	疾患の病因が乾癬と関係ないため。2.3 日前に遠足に行った時、足を痛めたとのことだった。
発熱 (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2013-09-11 (139) 2013-09-12 (140) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	注射から日数が経過している。1 日で軽快し、その後注射で再燃がない。
急性耳下腺炎 (耳下腺炎) [感染症および寄生虫症]	2013-12-15 (234) 2013-12-24 (243) 140 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	休薬 他剤使用	回復	なし
気管支喘息 (喘息) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2014-02-04 (285) 2014-04-25 (365) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	多忙等によるストレスが重なったことで、偶発的に発症した事象であり、治験薬との関連性はないと考える。
左肋骨骨折 (肋骨骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2014-03-10 (319) 2014-04-25 (365) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	喘息のせきによる骨折のため

MedDRA/J version 17.0
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：KA-03

有害事象名 ： 接触性皮膚炎（接触性皮膚炎（全身））
投与群 ： プラセボ/210 mg
性別 ： 女性
年齢 ： 32 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬
合併症 ： なし
既往歴 ： アトピー性皮膚炎、扁桃腺炎（扁桃摘出）
併用薬 ： セルシン、マイスリー、アタラックス、フルメトロン、マスキン、ゲンタシン、亜鉛華、アズノール、オイラックス、ビーソフテン、レスタミン、ニポラジン、ポララミン、ザジデン、タリオン、アレロック、ザイザル、クラリシッド、ミノマイシン、白色ワセリン
治験薬投与 ： 2013-05-02（Day 1）210 mg 投与開始
2014-04-04（Week 48[Day 338]）最終投与
血液検査の結果、Week 50 の投与は未実施。
経過 ： 2013-05-02 210 mg 投与開始
2014-03-20（Week 46）KHK4827 210 mg 投与
2014-03-27「接触性皮膚炎」発現
2014-04-04（Week 48）KHK4827 210 mg 投与（最終投与）
2014-04-18（Week 50）休薬
2014-05-09 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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
アズノール、アタラックス、アルメタ、アンテベート、デルモベート、ネオミノファーゲンシー、ノイロトロピン、亜鉛華単軟膏、白色ワセリン
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : これまでの経過にみられていたアトピー性皮膚炎の状況下で患者自らの判断で使用した市販の保湿ローションによる刺激性の接触性皮膚炎が全身に汎発性に生じたものと考え治験薬との関連性はないものと判断した。

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)] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
アレルギー性結膜炎 (アレルギー性結膜炎) [眼障害]	2013-03-08 (-54) 2013-09-06 (128) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	幼少期よりアレルギー起因があり、本治験薬との関連はないと判断した。
アトピー性皮膚炎 (アトピー性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2013-06-14 (44) 2014-05-02 (366) 210 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	乾癬が改善したものの、サイトカインバランスが Th1→Th2 へシフトしたためアトピー性皮膚炎症状が前面に現れた可能性がある。
背部毛包炎 (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2014-01-24 (268) 2014-02-07 (282) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	若年者であり高温多汗の職場環境もあり毛包炎は生じやすいものと思われた。とくに治験薬との関連性（投与時に増悪するなど）は認めなかった。
不眠 (不眠症) [精神障害]	2014-04-07 (341) 2014-05-02 (366) 210 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	接触性皮膚炎による掻痒がはげしくなったことによると判断した。
下痢 (下痢) [胃腸障害]	2014-04-12 (346) 2014-04-13 (347) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	刺激物などの短期間の過剰摂取による可能性が高い
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2014-04-12 (346) 2014-04-13 (347) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	刺激物などの短期間の過剰摂取による可能性が高い。
発熱 (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2014-04-15 (349) 2014-05-09 (373) 210 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	休薬 他剤使用	回復	接触性皮膚炎からの紅皮症による発熱と考える。CRP の軽度上昇のみで、WBC 値は正常であった。

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（3）被験者番号：KM-03

有害事象名 : 心筋虚血（無症候性心筋虚血）
投与群 : 210 mg/210 mg
性別 : 男性
年齢 : 43 歳（同意取得時）
原疾患 : 尋常性乾癬
合併症 : 仙腸関節炎

既往歴	:	尿路結石
併用薬	:	リドメックス、プロペト
治験薬投与	:	2013-05-31（Day 1）210 mg 投与開始 2013-06-28~2013-07-12（Week 4[Day 29] ~Week 6[Day 43]）休薬 2013-07-29（Week 8[Day 60]）投与再開 2013-10-18~2013-11-01（Week 20[Day 141] ~Week 22[Day 155]）休薬 2013-11-15（Week 24[Day 169]）投与再開 2014-05-13（Week 50[Day 348]）投与完了
経過	:	2013-05-31 KHK4827 210 mg 投与開始 2013-06-14（Week 2）KHK4827 210 mg 投与 2013-06-28（Week 4）「細胞マーカー増加」発現のため休薬 2013-07-12「心筋虚血」発現 2013-07-29（Week 8）KHK4827 投与再開 2013-10-18（Week 20）、2013-11-01（Week 22）「細胞マーカー増加」発現のため休薬 2013-11-15（Week 24）KHK4827 投与再開 2014-05-28 転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	:	治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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	:	冠動脈ステント留置 他剤使用 クレストール、コンプラビン、バイアスピリン、プラビックス、ヘルベッサー、メインテート、レニベース
因果関係	:	関連なし
医師コメント（eCRF）	:	治験薬投与前から直近までの心電図所見に変化がなく、治験薬投与期間中に悪化したものとは考えない。治験薬との因果関係はないと考える。
医師コメント（SAE 報告書）	:	循環器内科医のコメント、治験薬投与前から直近までの心電図所見に変化がないことから、治験薬投与期間中に悪化したものとは考えない。治験薬との因果関係はないと考える。上記のとおり、治験薬投与期間中に悪化したものとは考えないが、発現時期を特定できないため精査により本事象が確定した時点をもって有害事象として挙げることとした。なお、無症候性心筋虚血の入院加療は終了し今後は外来通院での薬物治療を継続するため、軽快であるが最終報告とする。 （循環器内科医のコメント） 44 歳と若年であり、虚血領域は大きくないが可能なかぎり虚血を解除すべくCAG（冠動脈造影）+PCI（経皮的冠動脈形成術）を施行し薬剤溶出性ステントを留置した。発症の原因として尋常性乾癬が疑われるが証明されてはいない。その他の発症原因として、脂質異常、高尿酸、肥満、喫煙（20~30 本／日 20 年）が挙げられる。

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
KL-6 上昇 (細胞マーカー増加) [臨床検査]	2013-06-28 (29) 2013-08-09 (71) 210 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	休薬 なし	回復	なし
KL-6上昇 （細胞マーカー増加） ［臨床検査］	2013-10-18 (141) 2014-05-28 (363) 210 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	休薬 なし	未回復	なし
両膝痛 (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2014-02-12 (258) 2014-04-16 (321) 210 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	乾癬性関節炎もしくは、他の要因（肉体労働）からの疼痛が考えられる。
胸部CTすりガラス影 (胸部コンピュータ断層撮影異常) [臨床検査]	2014-04-02 (307) 2014-05-28 (363) 210 mg	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
脂漏性皮膚炎 （脂漏性皮膚炎） ［皮膚および皮下組織障害］	2014-05-28 (363) 2014-05-28 (363) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	乾癬とは異なる皮疹であり、偶発的事象のため。

MedDRA/J version 17.0
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：OY-01

有害事象名 ： 変形性関節症（右膝関節症の悪化）
投与群 ： 140 mg/140 mg
性別 ： 男性
年齢 ： 64 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬
合併症 ： 高血圧、右膝関節症、HBs 抗体検査陽性、HBc 抗体検査陽性
既往歴 ： 胃潰瘍、副鼻腔炎（手術済）、腰椎圧迫骨折、左耳慢性中耳炎（手術済）、右肩肩板断裂（手術済）
併用薬 ： パンシロン、トラムセット、アタラックス、アテレック、パリエット、ナウゼリン、リンデロン、リドメックス、モーラス、ロキソニン、ラミシール、アルツディスポ、アレロック、サワシリン、クラリス、ユービット
治験薬投与 ： 2013-04-30（Day 1）140 mg 投与開始
2014-04-15（Week 50[Day 351]）投与完了
経過 ： 2013-04-30 KHK4827 140 mg 投与開始
2014-01-07（Week 36）KHK4827 140 mg 投与
2014-01-14「変形性関節症」発現
2014-02-11 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 ： 関節鏡下半月板縫合術
他剤使用
アトロピン、アルスロマチック、アルチバ、エスラックス、エフェドリン、キシロカイン、セファゾリン、セボフレン、ソフラチュール、ソルデム、ネオシネジン、フェンタニル、プロポフォール、ボルタレンサポ、ムコスタ、ロキソプロフェン、ヴィーン、塩化ナトリウム

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 治験前から同部位に症状はあったが、畑仕事及び農作業を継続して実施したことにより右膝関節症が悪化したと考える。

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)] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
慢性胃炎 (胃炎) [胃腸障害]	2013-02-20 (-68) 2013-07-23 (85) 140 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	なし
逆流性食道炎 (胃食道逆流性疾患) [胃腸障害]	2013-02-20 (-68) 2013-07-23 (85) 140 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず なし	回復	なし
感冒様症状 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2013-06-09 (41) 2013-06-20 (52) 140 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず なし	回復	なし
足白癬 (足部白癬) [感染症および寄生虫症]	2013-07-09 (71) 2013-10-29 (183) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	夏季に出現したきわめて common な disease であり、関連なしと考えた。
接触皮膚炎(足) (接触性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2013-08-20 (113) 2013-10-29 (183) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	足白癬の加療に用いていたラミシールクリームが原因と考えられるため。
慢性胃炎 (胃炎) [胃腸障害]	2014-01-03 (249) 2014-01-21 (267) 140 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	なし
帯状疱疹 (帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	2014-01-13 (259) 2014-01-21 (267) 140 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	なし
不眠症 (不眠症) [精神障害]	2014-02-03 (280) 2014-05-02 (368) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	変形性膝関節症に由来する関節痛によって誘発されたと考える。
掻痒感 (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2014-02-12 (289) 2014-02-18 (295) 140 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	なし
接触皮膚炎（足） (接触性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2014-02-18 (295) 2014-03-04 (309) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	患者の自己判断で外用したラミシールクリームが原因と考えられた。

MedDRA/J version 17.0

a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（5）被験者番号：SD-04

有害事象名 : 節足動物刺傷アレルギー（蜂刺されアレルギー反応）

投与群 : 140 mg/140 mg

性別 : 男性

年齢 : 32 歳（同意取得時）

原疾患 : 尋常性乾癬

合併症 : 花粉症、脂肪肝、高脂血症、HBc 抗体検査陽性

既往歴 : じんましん

併用薬 : ヒルドイド、白色ワセリン

治験薬投与 : 2013-06-27（Day 1）140 mg 投与開始
2014-06-13（Week 50[Day 352]）投与完了

経過 : 2013-06-27 KHK4827 140 mg 投与開始
2013-10-31（Week 18）KHK4827 140 mg 投与
2013-11-09「節足動物刺傷アレルギー」発現
2013-11-10 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象

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
アレジオン、ソリタ-T3 号

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 蜂刺されによる発症のため因果関係ないと考える。

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
粉瘤 (皮膚嚢腫) [皮膚および皮下組織障害]	2013-11-07 (134) 2013-12-12 (169) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	治験開始前にもよく発現している事象であり、治験薬の投与を中止することなく回復したため。
上気道感染 (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2013-12-07 (164) 2013-12-08 (165) 140 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず なし	回復	関連性を否定するのは困難なため

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（6）被験者番号：SR-02

有害事象名 : 蜂巣炎（蜂窩織炎）

投与群 : 210 mg/210 mg

性別 : 男性

年齢 : 41 歳（同意取得時）

原疾患 : 尋常性乾癬

合併症 : う歯、高尿酸血症、脂質異常症

既往歴 : 扁桃炎、痔瘻（手術）

併用薬 : ヒルドイド、フェブリク

治験薬投与 : 2013-04-11（Day 1）210 mg 投与開始
2014-01-07（Week 38[Day 272]）休薬
2014-01-17（Week 40[Day 282]）投与再開
2014-03-25（Week 50[Day 349]）投与完了

経過 : 2013-04-11 KHK4827 210 mg 投与開始
2013-12-17（Week 36）KHK4827 210 mg 投与
2014-01-01「蜂巣炎」発現
2014-01-07（Week 38）KHK4827 休薬
2014-01-17（Week 40）KHK4827 投与再開
2014-01-28 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象

重症度 : Grade 3

治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用
セフトリアキソン Na、ラリキシン
因果関係 : 関連あり
医師コメント（eCRF） : 今回は皮膚の感染症であり、頭皮に元々皮疹があったことと、治験薬による免疫低下が関与した可能性も排除できないので、因果関係は否定できないとした。

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
痛風発作 (痛風) [代謝および栄養障害]	2013-03-26 (-15) 2014-04-08 (363) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	治験開始以前からの高尿酸血症であり、治験薬との因果関係はない
接触皮膚炎（左耳） (接触性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2013-06-24 (75) 2013-08-29 (141) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	外的要因によるものと判断したため
脱毛 (脱毛症) [皮膚および皮下組織障害]	2013-09-27 (170) 2014-04-08 (363) 210 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず なし	軽快	なし
右中指疣贅 (皮膚乳頭腫) [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）]	2013-11-05 (209) 2014-02-13 (309) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	外的刺激によるものと考えられるため

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（7）被験者番号：TH-04

有害事象名 : 感染（重症感染症疑い）
投与群 : 210 mg/210 mg
性別 : 男性
年齢 : 38 歳（同意取得時）
原疾患 : 尋常性乾癬
合併症 : 脂漏性角化症、高尿酸血症、適応障害
既往歴 : 尿管結石
併用薬 : ボルタレン、フロモックス
治験薬投与 : 2013-05-29（Day 1）210 mg 投与開始
2013-09-19（Week 16[Day 114）休薬
2013-10-02（Week 18[Day 127]）投与再開
2013-10-15~2013-10-30（Week 20[Day 140] ~Week 22[Day 155]）休薬
2013-11-13（Week 24[Day 169]）投与再開
2014-03-19（Week 42[Day 295] ）自己投与開始
2014-05-14（Week 50[Day 351]）投与完了
経過 : 2013-05-29 KHK4827 210 mg 投与開始
2013-09-04（Week 14）KHK4827 210 mg 投与
2013-09-15「感染」発現
2013-09-19（Week 16）KHK4827 休薬
2013-09-27 転帰確認（消失・回復）
2013-10-02（Week 18）KHK4827 投与再開
重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
重症度 : Grade 3

治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用
バファリン、ボルタレン、ラクテック、ロセフィン、維持液
因果関係 : どちらとも言えない
医師コメント（eCRF） : 数日前に川へ遊びに行ったその 2 日後に熱発を来たしており、何らかの感染がその時点でおこった可能性がある。ただし治験薬の特性上、感染の増長に関与した可能性は否定できない。
医師コメント（SAE 報告書） : 2013.9.18
14:00 時点で感染症を中心に疑って検査を行っているが、検索した範囲では、明らかな感染源なし。呼吸器症状もなく、肺野陰影も有意な変化は認めなかった。
2013. 09. 27 追記
抗生剤投与翌日には解熱し、食事摂取も可となっている。
治験薬最終投与から 11 日目の発熱を中心とした症状で有り、経過から何らかの感染症を考えているが、培養検査等から細菌同定され無かった。治験薬との因果関係は少ないと考えるが、今後の治験薬再投与後の経過をふくめて判断していく必要がある。
2013. 12. 20 追記
数日前に川へ遊びに行ったその 2 日後に熱発を来しており、何らかの感染がその時点でおこった可能性がある。ただし治験薬の特性上、感染の増長に関与した可能性は否定できない。

当該被験者で発現したその他の有害事象

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a] 転帰日(経過日数)[a] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
左尿管結石 (尿管結石) [腎および尿路障害]	2013-07-08 (41) 2013-08-07 (71) 210 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	合併症「高尿酸血症」など他の要因によるものと判断される。
蜂窩織炎（右下腿） (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2013-08-16 (80) 2013-09-04 (99) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	足白癬が見つかっており、それに合併した二次感染の可能性が高いと判断される。
好酸球数上昇 (好酸球数増加) [臨床検査]	2013-08-21 (85) 2013-10-23 (148) 210 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	休薬 なし	回復	明らかな好酸球上昇を来たす合併症がないが同時期に発熱を来たしており、それとの関連も示唆される。（1000/μL 以上の好酸球数をもって好酸球数上昇の AE と判断した。尚、比率では 2013.12.25 時点でも 10%以上の好酸球比率がある。）
足白癬 (足部白癬) [感染症および寄生虫症]	2013-09-04 (99) 2014-05-28 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	治験薬の投与の有無に関連なく頻度の高い疾患であり、以前より有していたものと判断されるため。尚、発現日の特定が困難であったため、症状を確認した日を発現日とした。
脂肪肝 (脂肪肝) [肝胆道系障害]	2013-09-17 (112) 2014-05-28 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	食生活による影響と考える。

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
異汗性湿疹 (異汗性湿疹) [皮膚および皮下組織障害]	2013-09-19 (114) 2013-09-27 (122) 210 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	異汗性湿疹は頻度の高い疾患であるが、金属アレルギーなどの明らかな誘因を把握していないため、治験薬との関連性有無は判断できないとした。
発熱 (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2013-10-14 (139) 2013-10-23 (148) 210 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	休薬 他剤使用	回復	治験薬投与後 12 日目の発熱である。その後の投与では同じ事象が再現されておらず、治験薬との関連はないと考える。
総ビリルビン値上昇 (血中ビリルビン増加) [臨床検査]	2013-10-15 (140) 2013-10-23 (148) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	休薬 なし	回復	同時期に熱発しており、その後の治験薬投与によっても再現ないため。
水疱（左踵） (水疱) [皮膚および皮下組織障害]	2013-12-01 (187) 2013-12-11 (197) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 穿刺	回復	くつずれによる機械的水疱形成と判断されるエピソードがあった。
麦粒腫（左眼） (麦粒腫) [感染症および寄生虫症]	2013-12-31 (217) 2014-01-05 (222) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	一過性のものであり、治験薬継続に関係なく消失・回復しているため、直接の関連はないと判断した。
感冒 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2014-02-13 (261) 2014-02-14 (262) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	一過性のものであり、治験薬継続に関連なく消失・回復しているため、直接の関連はないと判断した。
アレルギー性粘膜炎 (粘膜の炎症) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2014-04-23 (330) 2014-05-28 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	なし
眠気 (傾眠) [神経系障害]	2014-04-30 (337) 2014-05-14 (351) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	タリオンの副作用であると考えられるため。・タリオン中止で消失した。

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（8）被験者番号：YA-01

有害事象名 ： 静脈瘤（両下肢静脈瘤）
投与群 ： 70 mg/140 mg
性別 ： 男性
年齢 ： 56 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬、関節症性乾癬
合併症 ： 高血圧、胆石症、う歯、尿潜血陽性、脂肪肝
既往歴 ： 虫垂炎（治癒）、左肘頭骨骨折
併用薬 ： ゲンタシン、アズノール、フロモックス、白色ワセリン
治験薬投与 ： 2013-06-05（Day 1）140 mg 投与開始
2014-05-21（Week 50[Day 351]）自己投与、投与完了
経過 ： 2013-06-05 KHK4827 140 mg 投与開始
2013-08-28（Week 12）KHK4827 140 mg 投与
2013-08-28「静脈瘤」発現
2014-03-12 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 : 右大伏在静脈抜去術、弾性ストッキング
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験薬によるPASI改善によって乾癬皮疹でかくれていた下肢静脈瘤が顕在化したものであり、治験薬との因果関係は否定できる。
医師コメント（SAE報告書） : 本事象は治験開始以前より治療対象とならない程度の下肢浮腫を認めていた。治験薬投与開始後から下肢静脈瘤が目立つようになり、下肢の乾癬治癒を妨げている可能性が考えられ、11/6に第2外科受診となった。
治験薬によるPASI改善によって下肢静脈瘤が顕在化したものであり、治験薬との因果関係は否定できる。

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
乾皮症 (乾皮症) [皮膚および皮下組織障害]	2013-10-23 (141) 2014-06-04 (365) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	季節性のもの
IgA腎症 (IgA腎症) ［腎および尿路障害］	2013-11-14 (163) 2014-06-04 (365) 140 mg	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
心窩部痛 （上腹部痛） ［胃腸障害］	2014-05-13 (343) 2014-05-14 (344) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	処置なく一時的に消失したため。

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

9）被験者番号：AK-02（4827-002試験より継続）

有害事象名 : 脛骨骨折（右脛骨開放骨折）
投与群 : プラセボ/210 mg
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、高尿酸血症、慢性胃炎、脂肪肝
既往歴 : なし
併用薬 : 4827-002試験
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 : 4827-002試験
2013-03-21~ 2013/05/29 プラセボ投与
4827-003試験
2013-06-13（Day 1）210 mg投与開始
2014-05-28（Week 50[Day 350]）投与完了
経過 : 4827-002試験
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「脛骨骨折」発現
2013-06-13 転帰確認（軽快）

4827-003 試験
2013-06-13 KHK4827 210 mg 投与開始
2013-11-01 転帰確認（消失・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 : 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、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
右脛骨観血的骨接合術

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : （4827-002 試験）偶発的な事故のため
（4827-003 試験）本事象は偶発的事故によるものであり、治験薬との因果関係は否定できる。

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)] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
右腓骨骨折 (腓骨骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2013-06-07 (-5) 2013-11-01 (142) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	偶発的事故による
上気道感染 （上気道感染） ［感染症および寄生虫症］	2014-05-23 (345) 2014-06-11 (364) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	気温変化による季節的な要因

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

10）被験者番号：JI-06（4827-002 試験より継続）

有害事象名 : 乾癬（尋常性乾癬の悪化）

投与群 : 70 mg/140 mg

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、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 : 4827-002 試験
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 : 4827-002 試験
2013-02-15~2013-04-24 KHK4827 70 mg 投与
4827-003 試験
2013-05-08（Day 1）140 mg 投与開始
2014-04-23（Week 50[Day 351]）投与完了

経過 : 4827-002 試験
2013-02-15 KHK4827 70 mg 投与開始
2013-04-24 KHK4827 70 mg 投与終了
2013-04-24「乾癬」発現
2013-05-08 転帰確認（未回復）

4827-003 試験
2013-05-08 KHK4827 140 mg 投与開始
2013-06-05 転帰確認（消失・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	:	変更せず／該当せず
対策としてとられた処置	:	他剤使用 ラクテック
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）	:	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

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a] 転帰日(経過日数)[a] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
感冒 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2013-06-12 (36) 2013-06-13 (37) 140 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず なし	回復	なし

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

4）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外で、治験を中止又は治験薬を休薬した有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。本治験で発現した他の重要な有害事象はいずれも治験薬を休薬した事象であり、治験を中止した事象は発現しなかった。他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.13.3.3-3に示し、他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.13.3.3-4に示した。

他の重要な有害事象は、140 mg 群で「咽頭炎」、「耳下腺炎」、「心房細動」、「ブドウ球菌性膿痂疹」、「上気道の炎症」、「血中ビリルビン増加」が各 1 名に発現し、このうち「咽頭炎」、「耳下腺炎」、「ブドウ球菌性膿痂疹」、「血中ビリルビン増加」は副作用とされた。210 mg 群で「上気道の炎症」が 3 名、「発熱」が 2 名、「好酸球数増加」、「肝酵素上昇」、「血中ビリルビン増加」、「口腔カンジダ症」、「胸部コンピュータ断層撮影異常」、「細胞マーカー増加」、「蜂巣炎」、「咽頭炎」、「薬疹」、「胃腸炎」、「感染性腸炎」が各 1 名に発現した。このうち、2 名に発現した「上気道の炎症」、各 1 名に発現した「口腔カンジダ症」、「細胞マーカー増加」、「肝酵素上昇」、「蜂巣炎」、「好酸球数増加」、「胃腸炎」は副作用とされた。

表2.7.6.13.3.3-3 他の重要な有害事象の発現状況

[SOC] PT	140 mg Total N = 73		210 mg Total N = 72	
	n	(%)	n	(%)
全体	4	5.5	6	8.3
［感染症および寄生虫症］	3	4.1	3	4.2
蜂巣炎	0		1	1.4
胃腸炎	0		1	1.4
口腔カンジダ症	0		1	1.4
耳下腺炎	1	1.4	0	
咽頭炎	1	1.4	0	
ブドウ球菌性膿痂疹	1	1.4	0	
［臨床検査］	1	1.4	3	4.2
血中ビリルビン増加	1	1.4	0	
好酸球数増加	0		1	1.4
肝酵素上昇	0		1	1.4
細胞マーカー増加	0		1	1.4
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	0		2	2.8
上気道の炎症	0		2	2.8

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects in the safety analysis set
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.13.3.3-4 他の重要な有害事象一覧（評価期）

被験者番号 原疾患	性別 年齢 （歳）	有害事象名 （PT）	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)] 投与量	重症度	重篤性	治験薬の処置	転帰	因果関係
JI-09 尋常性乾癬	男 41	咽頭炎	2013-11-19 (160) 2013-12-13 (184) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：関節痛						
KA-01 尋常性乾癬	女 38	耳下腺炎	2013-12-15 (234) 2013-12-24 (243) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：湿疹、単純ヘルペス、蜂巣炎、腱炎、発熱、喘息、肋骨骨折						
KA-03 尋常性乾癬	女 32	発熱	2014-04-15 (349) 2014-05-09 (373) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、毛包炎、接触性皮膚炎、不眠症、下痢、嘔吐						
KC-02 尋常性乾癬	女 60	心房細動	2014-02-03 (253) 2014-02-04 (254) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象： 外耳炎、接触性皮膚炎、手骨折、靭帯捻挫、異常感、皮膚カンジダ、鼻咽頭炎、発熱、胃食道逆流性疾患						
KC-03 尋常性乾癬	男 67	ブドウ球菌性膿痂疹	2013-10-01 (93) 2013-10-22 (114) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連あり
		その他の有害事象： 接触性皮膚炎、過角化、上気道の炎症、湿疹、上気道の炎症						
KF-02 尋常性乾癬	男 44	口腔カンジダ症	2013-06-26 (30) 2014-02-04 (253) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連あり
		その他の有害事象：口腔咽頭不快感						

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

表2.7.6.13.3.3-4 他の重要な有害事象一覧（評価期）（続き）

被験者番号 原疾患	性別 年齢 （歳）	有害事象名 （PT）	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)] 投与量	重症度	重篤性	治験薬の処置	転帰	因果関係
KM-01 尋常性乾癬	男 44	胸部コンピュータ断層撮影異常	2014-01-17 (253) 2014-03-17 (312) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	未回復	関連なし
		その他の有害事象：感覚鈍麻、口腔カンジダ症、掌蹠角皮症						
KM-03 尋常性乾癬	男 43	細胞マーカー増加	2013-06-28 (29) 2013-08-09 (71) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		細胞マーカー増加	2013-10-18 (141) 2014-05-28 (363) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	未回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：心筋虚血、関節痛、胸部コンピュータ断層撮影異常、脂漏性皮膚炎						
KS-02 尋常性乾癬	男 69	肝酵素上昇	2013-10-02 (85) 2013-10-18 (101) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		蜂巣炎	2013-10-11 (94) 2013-11-13 (127) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		肝酵素上昇	2014-01-21 (196) 2014-02-05 (211) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：便秘、汗疹、乾皮症、歯牙破折、鼻咽頭炎、関節痛、背部痛、皮膚亀裂、筋肉痛、咽頭炎、胃食道逆流性疾患						
NA-01 尋常性乾癬	男 57	上気道の炎症	2014-02-14 (250) 2014-02-20 (256) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：不眠症、挫傷、歯周病						
NA-02 尋常性乾癬 関節症性乾癬	男 33	咽頭炎	2014-02-01 (236) 2014-02-12 (247) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：鼻咽頭炎、高尿酸血症、湿疹、関節痛						
ND-02 尋常性乾癬	男 41	薬疹	2013-10-15 (112) 2014-01-20 (209) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：血中トリグリセリド増加、薬疹						
NT-01 尋常性乾癬	男 30	上気道の炎症	2013-11-25 (203) 2013-12-17 (225) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：毛包炎、皮膚乾燥、湿疹、口唇炎、胸痛						
RK-03 尋常性乾癬	男 37	上気道の炎症	2013-08-22 (85) 2013-08-27 (90) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：咽頭炎、歯周炎						
TH-04 尋常性乾癬	男 38	好酸球数増加	2013-08-21 (85) 2013-10-23 (148) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		発熱	2013-10-14 (139) 2013-10-23 (148) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連なし
		血中ビリルビン増加	2013-10-15 (140) 2013-10-23 (148) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：尿管結石、蜂巣炎、足部白癬、感染、脂肪肝、異汗性湿疹、水疱、麦粒腫、鼻咽頭炎、粘膜の炎症、傾眠						

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

表2.7.6.13.3.3-4 他の重要な有害事象一覧（評価期）（続き）

被験者番号 原疾患	性別 年齢 （歳）	有害事象名 （PT）	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)] 投与量	重症度	重篤性	治験薬の処置	転帰	因果関係
TI-01 尋常性乾癬	女 33	胃腸炎	2013-10-19 (150) 2013-10-26 (157) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		上気道の炎症	2013-10-21 (152) 2013-10-26 (157) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：上気道の炎症、毛包炎						
TJ-02 尋常性乾癬	男 31	感染性腸炎	2013-12-04 (177) 2013-12-18 (191) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：湿疹						
YA-02 尋常性乾癬	男 37	血中ビリルビン増加	2013-08-20 (57) 2014-06-24 (365) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	未回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：血中ビリルビン増加、関節周囲炎、湿疹、季節性アレルギー						

MedDRA/J version 17.0
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、治験薬投与前と比較して治験期間中又は最終検査で測定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、全体で好中球数の特筆すべき変動は認められなかった。個々の被験者では、Grade 1 の「好中球減少症」が 210 mg 群の 1 名（1.4%）に発現し、副作用とされた。

本治験では、臨床検査及びバイタルサイン関連の死亡に至った有害事象は発現せず、バイタルサイン関連のその他の重篤な有害事象として、210 mg 群で「心筋虚血」が 1 名に発現した。また、他の重要な有害事象として、「血中ビリルビン増加」及び「発熱」が各 2 名、「胸部コンピュータ断層撮影異常」、「細胞マーカー増加」、「肝酵素上昇」、「好酸球数増加」、「心房細動」が各 1 名に発現した。

治験期間中、抗 KHK4827 結合抗体が 140 mg 群の 73 名中 2 名（2.7%）で陽性となったが、抗 KHK4827 中和抗体は検出されなかった。

2.7.6.13.4 結論

4827-002 試験を完了した中等度～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 140 又は 210 mg を長期投与した際の安全性及び有効性を検討した。

有効性評価に関して、皮膚症状の評価（PASI スコア、sPGA、BSA）において、KHK4827 140 mg 群及び 210 mg 群では PASI スコア改善率、PASI 50/75/90/100、sPGA 0 及び 0/1 の割合、BSA 変化量はいずれも経時的に上昇した後、高値を維持し、140 mg 群及び 210 mg 群の比較では、210 mg 群が高値で推移した。更に、Week 52 及び最終評価時点の比較において、140 mg 群では両者に差が認められたが、210 mg 群ではほとんど差が認められなかった。その他、NAPSI スコア変化率、PSSI スコア変化率、SF-36 スコア変化量、DLQI スコア変化量、PDI スコア変化量に関しても 140 mg 群及び 210 mg 群で経時的に増大した。

安全性評価に関して、有害事象及び副作用の発現状況に 140 mg 群及び 210 mg 群で顕著な違いは認められず、発現したほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であり、遅発性の有害事象として懸念されるような特定の事象は認められなかった。自己投与後に複数の被験者に発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。死亡及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象や治験薬の休薬に至った有害事象は認められたが、いずれも発現割合は低く、ほとんどの事象は他剤処置等により消失・回復した。抗 KHK4827 結合抗体陽性の被験者が認められたが、抗 KHK4827 中和抗体はいずれも陰性であった。

以上、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者に、KHK4827 140 又は 210 mg を 2 週に 1 回 52 週間 SC 投与した際の有効性が確認され、140 mg と比較して 210 mg で高い皮膚症状改善効果を示すことが確認された。また、140 又は 210 mg を Week 52 まで SC 投与したときの安全性が確認された。

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）

2.7.6.14.1 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 皮下投与の安全性及び有効性の長期評価
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	2010 年 4 月 13 日～2014 年 6 月 16 日（データカットオフ日）
治験の目的	**安全性** 中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者における KHK4827 長期曝露の安全性を評価する。 **有効性** 以下の項目に基づき、KHK4827 の有効性を評価する。 • 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 • PASI 改善率 • PASI 50/75/90/100 反応割合 • BSA 変化量 **その他の目的** • SF-36 及び DLQI を含む PRO に対する治療効果を評価する。 • 長期投与での KHK4827 の薬物動態を評価する。 • KHK4827 の抗 KHK4827 抗体の発現割合を検討する。 • KHK4827 投与被験者の脂質プロファイルを探索する。
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に実施した 20090062 試験の非盲検継続試験である。20090062 試験を完了後 4 週以上経過している被験者では、20090403 試験のベースライン来院前に事前検査を実施した。ベースライン来院で、20090062 試験の KHK4827 群の被験者には、少なくとも 6 週間休薬した後に KHK4827 の投与を再開し、20090062 試験のプラセボ群の被験者には、KHK4827 を初めて投与した。本治験の来院は Week 1、2、4、6、8、10、12、16、20、24、36、48 及びそれ以降は 24 週ごととした。治験薬はベースライン、Week 1、2 及びそれ以降 2 週に 1 回（Q2W）SC 投与し、Week 264 又は中止されるまで実施することとした。なお、Week 12 来院時及びそれ以降に KHK4827 の自己投与を可とした。KHK4827 の投与量は、初期計画においてはすべての被験者で KHK4827 の 210 mg とした。2 回目の計画変更により、体重 100 kg 以下の被験者では 140 mg に減量し、続く 3 回目の計画変更では、140 mg で効果不十分な被験者は 210 mg への増量を可能とした。また、安全性、有効性データを追加するために 4 回目の計画変更を行い、治験期間を約 2 年間延長して最大 Week 360 までとした。
被験者数	**計画時** 計 155 名 **設定根拠** 20090062 試験の Week 16 来院を完了し、他の組入れ基準を満たす被験者を本治験の登録の対象とした。約 155 名（20090062 試験にて予想される組入れの約 90%）が本試験に組み入れられると想定した。

項目	内容
	解析時 FAS：181 名 安全性解析対象集団：181 名 本報告は、2 回目の中間解析結果で、治験開始から 2014 年 6 月 16 日までのカットオフデータを含めた。 181 名中 141 名が Week 168 を終了し、2014 年 6 月 16 日時点で 135 名が治験継続中である。
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、本人から自由意思による文書同意が得られている被験者 2） 20090062 試験で無作為化され、Week 16 の評価を完了した被験者 3） 治験責任医師の判断により検査を実施した場合、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体がすべて陰性であった被験者 4） 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 4 週間以内の女性被験者では、20090403 試験での KHK4827 初回投与前のベースライン時に尿妊娠検査結果が陰性であった被験者（閉経後 3 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く） 5） 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 4 週間を超える女性被験者では、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、20090403 試験での KHK4827 初回投与前のベースライン時に尿妊娠検査結果が陰性であった被験者（閉経後 3 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く） 6） 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者では、以下のいずれかに該当する被験者 • 20090062 試験登録時にツベルクリン反応が陰性であった場合、KHK4827 の初回投与前 30 日以内のツベルクリン反応が陰性であった被験者（接種後 48~72 時間の硬結が 5 mm 以上の場合を陽性とする） • 20090062 試験登録時にツベルクリン反応が陽性であった場合、KHK4827 の初回投与前 30 日以内のクォンティフェロン検査結果が陰性であった被験者 **除外基準** 1） 20090062 試験で治験薬に関連する重篤な有害事象が発現した被験者 2） 20090062 試験で有害事象が発現し、治験継続が被験者に対して好ましくないと治験責任医師が判断した場合 3） 重症度が CTCAE Grade 2 以上の感染症（抗生物質の経口薬の投与を必要とする）に罹患している被験者。感染症が回復するまでは治験に参加できない。 4） 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 4 週間を超える被験者では、事前検査値が以下に該当する被験者 • 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 g/dL 未満 • 血小板数：125000/μL 未満

項目	内容
	• 白血球数：3000/μL 未満 • 好中球数：2000/μL 未満 • クレアチニンクリアランス：50 mL/min 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判断した臨床検査値異常 5） 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者では、事前検査前 8 週以内に入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする重篤感染症に罹患した被験者 6） 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者では、事前検査前 12 ヵ月以内に反復又は慢性感染症（抗生物質の投与を必要とする感染症に 3 回以上罹患）に罹患した被験者 7） 以下の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ない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）を有する被験者、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）の既往を有する被験者 • 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を有する被験者 8） 治験薬投与中に過敏症が認められた被験者 9） 治験実施計画書に定められた来院が不可能である被験者 10） 妊娠中若しくは授乳中、又は本治験終了までに挙児希望の被験者 11） 治験中及び少なくとも治験薬最終投与後 40 日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女性被験者（閉経後 3 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く） 12） 男性被験者で、治験中及び治験薬最終投与後 16 週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）に同意しなかった者（不妊手術を受けた男性又はそのパートナーが閉経後 3 年以上又は不妊手術を受けた女性の場合を除く） 13） 妊娠したパートナーのいる男性被験者で、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者 14） 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 15） 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被験者 • UVB 療法 • UVA 療法 • ソラレン+UVA 療法（PUVA 療法）

項目	内容
	• シクロスポリン又はカルシニューリン阻害薬の外用薬治療 • ビタミン A 又は D 誘導体の外用薬治療 • クラス I 又は II のステロイド外用薬治療 • 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） 16） 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被験者 • カルシニューリン阻害薬の IV 又は経口投与 • レチノイドの経口投与 • 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） 17） 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被験者 • 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 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）を投与された被験者 19） 過去に抗 IL-12/IL-23 生物学的製剤を投与された被験者のうち、有効性が認められず投与を中止した被験者 20） 20090062 試験終了後に KHK4827 以外の治験薬の投与を受けた又は医療機器の治験に参加した被験者 21） エファリズマブを投与された被験者 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被験者
使用薬剤	KHK4827： 1 [redacted]（[redacted]mL）中に KHK4827 を 70 mg 含有する[redacted]（[redacted]） 2012 年 3 月に計画変更： プレフィルドシリンジ（1 mL）1 本あたり KHK4827 を 140 mg 含有する注射液剤 KHK4827 70 mg/mL: ロット：[redacted] KHK4827 140 mg/mL: ロット：[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KHK4827 をベースライン（Day 1）、Week 1、2 及びそれ以降 2 週に 1 回、SC 投与。なお、Week 12 来院時及びそれ以降に KHK4827 の自己投与を可とした。 ［用量］ • 初期計画：すべての被験者で KHK4827 の 210 mg を SC 投与 • Amendment 2：体重 100 kg 以下の被験者で 140 mg を SC 投与 • Amendment 3：140 mg で効果不十分（sPGA が 3 又は 2 が 4 週以上継続）の場合、210 mg に増量可能。 **投与期間** 360 週間又は治験中止／終了の判断まで
検査・観察	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.14.1-1に示す。

項目	内容
時期	
評価項目	**安全性** • 有害事象 • 臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査の各プロファイル）の変化 **有効性** • すべての評価時点における sPGA 0 及び sPGA 0/1 • すべての評価時点における PASI 改善率 • すべての評価時点における PASI 50/75/90/100 反応割合 • すべての評価時点における BSA 変化量 **その他（中間報告時点）** • すべての評価時点における SF-36 及び DLQI • KHK4827 の薬物動態 • 抗 KHK4827 抗体
統計手法	本治験で KHK4827 を 1 回以上投与したすべての被験者を FAS として、2014 年 6 月 16 日までのカットオフデータまでを有効性及び安全性の解析及び要約に含めた。データは全体及び 20090062 試験で割り付けた投与群別に要約した。 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。カテゴリカルデータは度数、割合の 95%両側信頼区間で要約し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、平均値の 95%信頼区間、中央値、最小値、最大値で要約した。正式な統計的検定は実施していない。安全性評価項目では、欠測日の補完は行わなかった。有効性評価項目及び PRO では、観察されたものとして解析した。 すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 17.0 を用いて、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 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）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、好中球減少症、クローン病、口腔咽頭カンジダ症、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に関連する事象を集計した。 臨床検査の重症度は、CTCAE version 4.03 を用いた。 抗 KHK4827 抗体の認められた被験者について、被験者数及び割合を集計した。

表2.7.6.14.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study visit-week	20090062 試験の Week 16 と 20090403 試験で予定された初回投与との間隔			1	2	4	6	8	10	12	16	20	24, 36, 72, 120, 168, 216, 264, 312	48, 96, 144, 192, 240, 288, 336	Week 360/ET	Week 362/ Safty follow-up
	>4 weeks		≤4 weeks													
	SCR	BL	BL													
同意取得	○		○													
身体所見	○	○	○[a]							○			○	○	○	
バイタルサイン	○	○	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象		○	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[h]
被験者背景	○		○[a]													
併用薬/併用療法	○	○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○	○[h]
治験薬投与[b]		○	○	○	○	○	○	○	○	○						
HIV 抗体/HCV 抗体/HBs 抗原検査	○[c]		○[c]													
結核検査（PPD）	○[d]															
クォンティフェロン	○[e]															
血液学的検査/血液生化学検査/尿検査	○	○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○	
空腹時脂質		○	○											○		
血清妊娠検査	○[f]															
尿妊娠検査		○	○[a]			○		○		○	○	○	○	○	○	
CRP		○	○[a]							○			○[g]	○		
抗 KHK4827抗体測定		○	○[a]			○				○			○	○	○	
PASI スコア		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○	
BSA		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○	
sPGA スコア		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○	
SF-36		○	○[a]							○			○	○	○	
DLQI		○	○[a]							○			○	○	○	

a: 20090062 試験の Week 16 の来院と同日の場合、実施不要。
b: 自己投与が不可である Week 12 までは医療機関で投与を継続する。
c: 治験責任医師により必要と判断された場合。
d: 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者で、20090062 試験登録時にツベルクリン反応が陰性であった場合のみ。
e: 20090062 試験の Week 16 の来院と 20090403 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者で、20090403 録時にツベルクリン反応が陽性かつ曝露が継続していた場合のみ。
f: 女性被験者（閉経後 3 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く）で KHK4827 投与開始前 28 日以内に実施。
g: Week 24、36 のみ。
h: 電話での確認を可とする。
SCR: スクリーニング、BL: ベースライン、ET: 治療終了

2.7.6.14.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14.2-1に示した。

本治験では 181 名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。投与群の内訳は、プラセボ群（20090062 試験で無作為割付けした投与群、以下同様）が 33 名、KHK4827 投与群は計 148 名（70 mg Q2W 群 36 名、140 mg Q2W 群 37 名、210 mg Q2W 群 35 名、280 mg Q4W 群 40 名）であった。

2014 年 6 月 16 日のデータカットオフ時点では、181 名中 135 名（74.6%）が治験を継続中であり、46 名（25.4%）が治験を中止した。中止理由は、有害事象が 14 名（7.7%）と最も多く、次いで同意撤回が 13 名（7.2%）であった。

治験実施計画書改訂（Amendment 2）により、体重 100 kg 以下であった 118 名（65.2%）が KHK4827 210 mg から 140 mg に減量した。また、治験実施計画書改訂（Amendment 3）により、140 mg で効果不十分であった 30 名（16.6%）が 210 mg に増量した。

181 名すべてを FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。

表2.7.6.14.2-1 被験者の内訳

Number of subjects（%）

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33) n (%)	70 mg Q2W (N = 36) n (%)	140 mg Q2W (N = 37) n (%)	210 mg Q2W (N = 35) n (%)	280 mg Q4W (N = 40) n (%)	n (%)
Subjects who never received IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received IP	33 (100.0)	36 (100.0)	37 (100.0)	35 (100.0)	40 (100.0)	181 (100.0)
Subjects who completed IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued IP	13 (39.4)	7 (19.4)	9 (24.3)	11 (31.4)	11 (27.5)	51 (28.2)
Ineligibility determined	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	6 (18.2)	2 (5.6)	3 (8.1)	5 (14.3)	3 (7.5)	19 (10.5)
Full consent withdrawn	2 (6.1)	3 (8.3)	3 (8.1)	3 (8.6)	3 (7.5)	14 (7.7)
Progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Lost to follow-up	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Partial consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
Other	3 (9.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.7)	3 (7.5)	11 (6.1)
Subjects who completed study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who are continuing study	21 (63.6)	30 (83.3)	29 (78.4)	26 (74.3)	29 (72.5)	135 (74.6)
Subjects who discontinued study	12 (36.4)	6 (16.7)	8 (21.6)	9 (25.7)	11 (27.5)	46 (25.4)
Ineligibility determined	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	4 (12.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	4 (11.4)	3 (7.5)	14 (7.7)
Full consent withdrawn	2 (6.1)	3 (8.3)	3 (8.1)	2 (5.7)	3 (7.5)	13 (7.2)
Progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
Lost to follow-up	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
Other	3 (9.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.7)	3 (7.5)	11 (6.1)

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062".
% = n/N * 100
Data cutoff date: 16JUN2014

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 2.7.6.14.2-2に示した。

本治験では、181 名中 117 名（64.6%）が男性で、64 名（35.4%）が女性であった。人種別では 162 名（89.5%）が白人であった。年齢は 43.1±12.2 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。体重は 20090062 試験ベースラインで 90.8±22.2 kg（45.0, 147.7 kg（最小, 最大））であった。なお、20090403 試験ベースラインでは、53 名（29.3%）が 100 kg を超えていた。BMI は 20090062 試験ベースラインで 30.47±6.89 kg/m^2 であった。

20090062 試験ベースラインで、45 名（24.9%）が関節症性乾癬患者であった。また、乾癬罹患期間は 18.9±11.2 年であった。20090062 試験ベースラインでの sPGA スコアで 8 名（4.4%）が「5」であった。

表2.7.6.14.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33)	70 mg Q2W (N = 36)	140 mg Q2W (N = 37)	210 mg Q2W (N = 35)	280 mg Q4W (N = 40)	
Sex - n (%)						
Female	13 (39.4)	16 (44.4)	11 (29.7)	13 (37.1)	11 (27.5)	64 (35.4)
Male	20 (60.6)	20 (55.6)	26 (70.3)	22 (62.9)	29 (72.5)	117 (64.6)
Race - n (%)						
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
Asian	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (7.5)	5 (2.8)
White or Caucasian	29 (87.9)	33 (91.7)	35 (94.6)	31 (88.6)	34 (85.0)	162 (89.5)
Black (or African American)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
Hispanic or Latino	2 (6.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	6 (3.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
Age (years) at 20090403 study baseline						
Mean	43.5	42.4	43.9	42.4	43.2	43.1
SD	14.8	10.9	11.6	12.1	12.1	12.2
Median	39.0	42.5	45.0	41.0	42.5	42.0
Q1, Q3	30.0, 56.0	33.0, 49.5	35.0, 53.0	32.0, 51.0	32.5, 53.0	33.0, 53.0
Min, Max	24, 69	26, 70	22, 65	23, 65	23, 66	22, 70
Age Group - n (%)						
< 65	30 (90.9)	35 (97.2)	36 (97.3)	34 (97.1)	38 (95.0)	173 (95.6)
65 =<	3 (9.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	2 (5.0)	8 (4.4)

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects enrolled
% = n/N * 100

表2.7.6.14.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33)	70 mg Q2W (N = 36)	140 mg Q2W (N = 37)	210 mg Q2W (N = 35)	280 mg Q4W (N = 40)	
Weight (kg) at 20090062 study baseline						
Mean	87.31	88.62	91.97	92.51	92.91	90.77
SD	21.91	22.42	24.18	20.82	22.25	22.23
Median	87.27	87.27	93.18	92.73	89.50	89.00
Q1, Q3	71.50, 97.80	71.50, 102.85	77.00, 103.50	74.00, 104.00	78.55, 105.05	74.00, 103.00
Min, Max	46.0, 144.8	48.8, 147.7	45.0, 144.1	54.8, 144.0	56.4, 143.6	45.0, 147.7
Weight (kg) at 20090403 study baseline						
Mean	87.25	88.29	91.08	92.95	92.20	90.43
SD	21.20	22.49	23.41	20.15	21.92	21.76
Median	86.82	89.30	90.10	92.30	87.95	89.00
Q1, Q3	72.00, 97.60	69.50, 103.30	79.00, 102.80	75.00, 105.70	75.90, 106.23	73.70, 103.10
Min, Max	45.9, 135.5	44.6, 150.0	45.0, 140.5	56.4, 140.5	58.0, 142.0	44.6, 150.0
Weight Group at 20090403 study baseline - n (%)						
=< 100 kg	27 (81.8)	25 (69.4)	25 (67.6)	22 (62.9)	29 (72.5)	128 (70.7)
> 100 kg	6 (18.2)	11 (30.6)	12 (32.4)	13 (37.1)	11 (27.5)	53 (29.3)
BMI (kg/m^2) at 20090062 study baseline						
Mean	29.30	30.30	30.82	30.46	31.29	30.47
SD	7.09	7.40	7.21	6.70	6.26	6.89
Median	28.11	28.83	29.63	28.46	30.56	29.21
Q1, Q3	25.07, 32.93	24.89, 33.80	27.24, 34.21	25.28, 37.74	27.09, 34.89	25.38, 34.21
Min, Max	17.5, 48.0	20.0, 50.8	17.6, 49.0	20.5, 42.6	21.6, 44.7	17.5, 50.8
BMI (kg/m^2) at 20090403 study baseline						
Mean	29.29	30.17	30.57	30.65	31.08	30.39
SD	6.91	7.28	7.02	6.59	6.11	6.73
Median	27.82	29.04	30.22	28.67	30.28	29.19
Q1, Q3	25.26, 32.79	24.68, 33.42	27.01, 33.92	25.71, 38.30	26.46, 35.08	25.85, 33.92
Min, Max	17.5, 48.8	18.3, 49.4	17.6, 48.5	20.7, 43.3	22.0, 44.8	17.5, 49.4
BMI category at 20090403 study baseline - n (%)						
=< 35 kg/m^2	27 (81.8)	28 (77.8)	30 (81.1)	26 (74.3)	30 (75.0)	141 (77.9)
> 35 kg/m^2	6 (18.2)	8 (22.2)	7 (18.9)	9 (25.7)	10 (25.0)	40 (22.1)
Psoriatic arthritis at 20090062 study baseline - n (%)						
No	26 (78.8)	29 (80.6)	26 (70.3)	23 (65.7)	32 (80.0)	136 (75.1)
Yes	7 (21.2)	7 (19.4)	11 (29.7)	12 (34.3)	8 (20.0)	45 (24.9)
Disease duration of psoriasis (years) at 20090062 study baseline						
Mean	18.5	20.4	19.3	16.8	19.5	18.9
SD	11.4	11.6	9.9	10.1	12.6	11.2
Median	15.0	19.6	17.0	14.0	18.1	17.0
Q1, Q3	11.1, 25.0	11.0, 29.5	12.0, 30.0	8.0, 25.0	11.0, 23.9	10.0, 26.0
Min, Max	2, 51	1, 43	2, 37	2, 37	1, 52	1, 52
PASI score at 20090062 study baseline						
Mean	19.16	19.02	19.33	20.40	17.91	19.13
SD	6.04	5.76	8.04	7.64	5.61	6.66
Median	17.50	17.65	17.10	19.00	16.50	17.50
Q1, Q3	14.80, 23.10	14.75, 20.60	15.20, 20.30	14.60, 25.10	13.80, 19.30	14.70, 21.40
Min, Max	12.1, 38.6	12.2, 37.2	12.0, 54.2	12.0, 46.8	12.1, 38.1	12.0, 54.2
PASI score at 20090403 study baseline						
Mean	17.25	12.78	6.46	6.36	7.72	9.98
SD	8.16	9.69	7.84	9.17	5.92	9.15
Median	15.80	10.95	4.45	3.40	5.80	8.20
Q1, Q3	11.50, 19.50	6.10, 16.80	1.35, 9.20	0.10, 8.40	2.80, 11.00	2.80, 15.30
Min, Max	3.9, 37.5	0.0, 39.0	0.0, 41.9	0.0, 36.9	0.0, 21.6	0.0, 41.9

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects enrolled
% = n/N * 100
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.6.14.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33)	70 mg Q2W (N = 36)	140 mg Q2W (N = 37)	210 mg Q2W (N = 35)	280 mg Q4W (N = 40)	
Psoriasis BSA involvement (%) at 20090062 study baseline						
Mean	23.65	24.53	24.56	25.44	21.64	23.91
SD	13.34	12.95	16.69	15.80	11.24	14.01
Median	20.00	21.50	20.00	22.00	18.00	20.00
Q1, Q3	13.50, 30.00	15.50, 30.00	15.00, 25.00	12.00, 33.50	15.00, 27.00	14.00, 30.00
Min, Max	10.5, 60.0	10.0, 70.0	10.0, 88.0	10.0, 76.5	10.0, 68.5	10.0, 88.0
Psoriasis BSA involvement (%) at 20090403 study baseline						
Mean	21.38	17.00	8.05	8.25	8.57	12.46
SD	12.37	17.86	12.60	14.99	8.28	14.44
Median	18.00	12.50	4.55	2.60	7.00	9.00
Q1, Q3	13.00, 25.00	4.25, 19.50	1.25, 10.00	0.40, 10.00	3.00, 10.80	2.30, 16.30
Min, Max	1.4, 53.0	0.0, 66.0	0.0, 73.0	0.0, 60.0	0.0, 34.0	0.0, 73.0
sPGA at 20090062 study baseline - n (%)						
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 (5.6)	4 (10.8)	2 (5.7)	0 (0.0)	8 (4.4)
3	23 (69.7)	20 (55.6)	18 (48.6)	16 (45.7)	26 (65.0)	103 (56.9)
4	8 (24.2)	14 (38.9)	13 (35.1)	14 (40.0)	13 (32.5)	62 (34.3)
5 (Severe)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (8.6)	1 (2.5)	8 (4.4)
sPGA 20090403 study baseline - n (%)						
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
0 (clear)	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.1)	8 (22.9)	1 (2.5)	14 (7.7)
1	2 (6.1)	5 (13.9)	16 (43.2)	11 (31.4)	9 (22.5)	43 (23.8)
2	5 (15.2)	7 (19.4)	8 (21.6)	6 (17.1)	13 (32.5)	39 (21.5)
3	15 (45.5)	11 (30.6)	4 (10.8)	4 (11.4)	8 (20.0)	42 (23.2)
4	10 (30.3)	11 (30.6)	4 (10.8)	6 (17.1)	7 (17.5)	38 (21.0)
5 (Severe)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects enrolled
% = n/N * 100

2.7.6.14.3 試験結果

2.7.6.14.3.1 有効性

本治験を継続しているすべての被験者の Week 168 までの結果について以下に示した。

1）主要評価項目及び副次評価項目

KHK4827 を 1 回でも投与したすべての被験者を対象として、来院ごとの各有効性評価項目の結果を表 2.7.6.14.3.1-1に示した。

Week 2 と比較しての Week 12 での改善は、すべての有効性評価項目で同様の経過を示し、Week 12~168 までほぼ安定していた。各有効性評価項目において、Week 168 まで期間をとおして効果が持続し、Week 168 における PASI 75/90/100 反応は、それぞれ 90%以上、80%以上、50%以上であった。Week 96 及び Week 120 との間に認めたわずかな効果の減弱は、治験実施計画書の変更による 100 kg 以下の被験者の投与量減量が影響した可能性が考えられた。なお、100 kg 超の被験者よりも、100 kg 以下の被験者（すべての投与量変更を含む）で sPGA 0/1 の有効割合が高かった。

表2.7.6.14.3.1-1 来院ごとの有効性評価（FAS）

	Week 2 N1 = 173	Week 12 N1 = 175	Week 24 N1 = 168	Week 48 N1 = 165	Week 96 N1 = 153	Week 120 N1 = 148	Week 168 N1 = 141	Week 192 N1 = 132
sPGA 0/1 (Responder n [%])	109 (63.0)	158 (90.3)	149 (88.7)	140 (84.8)	116 (75.8)	107 (72.3)	113 (80.1)	110 (83.3)
sPGA 0 (Responder n [%])	38 (22.0)	110 (62.9)	111 (66.1)	103 (62.4)	80 (52.3)	75 (50.7)	85 (60.3)	88 (66.7)
PASI 50 (Responder n [%])	151 (87.3)	173 (98.9)	166 (98.8)	163 (98.8)	147 (96.1)	144 (97.3)	136 (96.5)	128 (97.0)
PASI 75 (Responder n [%])	118 (68.2)	167 (95.4)	159 (94.6)	154 (93.3)	137 (89.5)	127 (85.8)	131 (92.9)	123 (93.2)
PASI 90 (Responder n [%])	66 (38.2)	149 (85.1)	146 (86.9)	137 (83.0)	120 (78.4)	104 (70.3)	113 (80.1)	112 (84.8)
PASI 100 (Responder n [%])	37 (21.4)	110 (62.9)	110 (65.5)	102 (61.8)	81 (52.9)	75 (50.7)	84 (59.6)	86 (65.2)
Mean PASI % improvement	78.7	95.4	95.7	94.6	91.7	90.4	93.7	94.0
Mean BSA % improvement	69.8	94.5	95.4	95.5	92.4	91.7	93.4	93.7

N1 = Number of subjects who were enrolled and had a valid measurement value at the specified week; % = n/N1* 100;
sPGA = static Physician's Global Assessment; sPGA 0 = clear; sPGA 0/1 = clear/almost clear;
PASI 75/90/100 = proportion of subjects with a 75%/90%/100% improvement in PASI;
BSA % improvement = percent improvement in body surface area involvement.

2）その他の評価項目

（1）DLQI

各評価時点の DLQI 合計スコア、DLQI 反応を認めた被験者数及び割合、合計スコアが「0」になった被験者数及び割合を表 2.7.6.14.3.1-2に示した。

DLQI 合計スコアの平均値は、20090403 試験のベースラインと比較して低下し、改善が認められた。ベースラインからスコアが 5 点以上低下又はスコア「0」となった場合を DLQI response

としたときに、DLQI response を認めた被験者割合は、ベースラインから Week 12 まで増加した。Week 168 では 90%を超える被験者に DLQI response が認められ、スコア「0」であった被験者は 60%を超えた。また、DLQI の結果は、210 mg 投与を継続した被験者と 140 mg に減量した被験者とで同様であった。

表2.7.6.14.3.1-2 DLQI の要約（FAS）

	Open-label extension baseline[a] N1=180	Week 12 N1 = 174	Week 24 N1 = 167	Week 48 N1 = 162	Week 96 N1 = 151	Week 120 N1 = 145	Week 168 N1 = 125	Week 192 N1 = 120
Mean (SD) DLQI total score	7.3 (7.5)	1.2 (3.0)	1.1 (2.8)	1.4 (3.9)	2.0 (4.5)	2.3 (4.5)	1.1 (3.0)	1.3 (3.8)
Subjects with DLQI response n (%)	92 (51.1)	163 (93.7)	154 (92.2)	149 (92.0)	129 (85.4)	124 (85.5)	115 (92.0)	105 (87.5)
Subjects with DLQI 0-score n (%)	26 (14.4)	119 (68.4)	114 (68.3)	114 (70.4)	95 (62.9)	80 (55.2)	87 (69.6)	83 (69.2)

N1 = Number of subjects who were enrolled and had a valid measurement value at the specified week;
SD = standard deviation, DLQI = dermatology life quality index; DLQI 0-score = the best possible DLQI score;
DLQI Response is defined as achieving at least a 5-point improvement from baseline in parent study or 0 (best score); % = n/N1* 100
a: Study 20090403

（2）SF-36

各評価時点での SF-36 スコアの平均値を表 2.7.6.14.3.1-3に示した。

SF-36 の Mental Component Score 及び Physical Component Score の平均値は、20090403 試験のベースラインよりも Week 12 で若干高かった。また、Week 12~168 までその効果は維持された。

表2.7.6.14.3.1-3 SF-36 の要約（FAS）

	Open-label extension baseline[a] N1=180	Week 12 N1 = 174	Week 24 N1 = 166	Week 48 N1 = 162	Week 96 N1 = 150	Week 120 N1 = 145	Week 168 N1 = 126	Week 192 N1 = 119
Mean (SD) SF-36 mental component score	49.13 (10.99)	51.1 (9.8)	52.1 (9.0)	51.6 (9.6)	50.9 (10.0)	51.4 (10.2)	50.8 (9.5)	52.2 (9.7)
Mean (SD) SF-36 physical component score	51.01 (8.24)	53.6 (7.3)	53.3 (7.1)	52.8 (8.3)	52.2 (9.0)	51.3 (8.6)	52.1 (8.6)	51.2 (9.8)

N1 = Number of subjects who were enrolled and had a valid measurement value at the specified week;
SD: standard deviation, SF-36: Medical Outcomes Short Form-36
a: Study 20090403

2.7.6.14.3.2 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及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.14.3.2-1に示した。

本治験では、181 名中 175 名（96.7%）に有害事象が発現し、53 名（29.3%）に副作用が発現した。

死亡に至った有害事象は 1 名（0.6%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 23 名（12.7%）に発現し、そのうち 6 名（3.3%）は副作用とされた。

治験の中止に至った有害事象及び副作用がそれぞれ 15 名（8.3%）及び 4 名（2.2%）、治験薬投与中止に至った有害事象及び副作用がそれぞれ 19 名（10.5%）及び 7 名（3.9%）に発現した。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 35 名（19.3%）に発現し、そのうち 7 名（3.9%）が副作用とされた。

表2.7.6.14.3.2-1 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）

	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					Total (N = 181)
	Placebo (N = 33)	70 mg Q2W (N = 36)	140 mg Q2W (N = 37)	210 mg Q2W (N = 35)	280 mg Q4W (N = 40)	
有害事象						
すべての有害事象	33 (100.0)	34 (94.4)	35 (94.6)	35 (100.0)	38 (95.0)	175 (96.7)
重篤な有害事象	6 (18.2)	1 (2.8)	5 (13.5)	6 (17.1)	5 (12.5)	23 (12.7)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	6 (18.2)	2 (5.6)	3 (8.1)	5 (14.3)	3 (7.5)	19 (10.5)
治験中止に至った有害事象	5 (15.2)	1 (2.8)	2 (5.4)	4 (11.4)	3 (7.5)	15 (8.3)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	5 (15.2)	7 (19.4)	7 (18.9)	9 (25.7)	7 (17.5)	35 (19.3)
副作用						
すべての副作用	11 (33.3)	10 (27.8)	14 (37.8)	9 (25.7)	9 (22.5)	53 (29.3)
重篤な副作用	1 (3.0)	1 (2.8)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った副作用	1 (3.0)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.7)	1 (2.5)	7 (3.9)
治験中止に至った副作用	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.5)	4 (2.2)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	1 (3.0)	1 (2.8)	4 (10.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	7 (3.9)

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
CTCAE version 4.03

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、それぞれ表 2.7.6.14.3.2-2及び表 2.7.6.14.3.2-3に示した。

事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 49 名（27.1%）に発現し、次いで「上気道感染」が 41 名（22.7%）、「関節痛」が 34 名（18.8%）、「インフルエンザ」が 23 名（12.7%）、「胃腸炎」が 21 名（11.6%）、「背部痛」及び「副鼻腔炎」が各 20 名（11.0%）に発現した。

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n (%)	70 mg Q2W N=36 n (%)	140 mg Q2W N=37 n (%)	210 mg Q2W N=35 n (%)	280 mg Q4W N=40 n (%)	Total N=181 n (%)
全体	33 (100.0)	34 (94.4)	35 (94.6)	35 (100.0)	38 (95.0)	175 (96.7)
感染症および寄生虫症	31 (93.9)	30 (83.3)	28 (75.7)	27 (77.1)	33 (82.5)	149 (82.3)
鼻咽頭炎	11 (33.3)	10 (27.8)	8 (21.6)	10 (28.6)	10 (25.0)	49 (27.1)
上気道感染	6 (18.2)	9 (25.0)	7 (18.9)	9 (25.7)	10 (25.0)	41 (22.7)
インフルエンザ	5 (15.2)	6 (16.7)	4 (10.8)	4 (11.4)	4 (10.0)	23 (12.7)
胃腸炎	5 (15.2)	2 (5.6)	5 (13.5)	2 (5.7)	7 (17.5)	21 (11.6)
副鼻腔炎	3 (9.1)	5 (13.9)	3 (8.1)	5 (14.3)	4 (10.0)	20 (11.0)
気管支炎	2 (6.1)	3 (8.3)	5 (13.5)	3 (8.6)	3 (7.5)	16 (8.8)
ウイルス性上気道感染	2 (6.1)	3 (8.3)	1 (2.7)	4 (11.4)	1 (2.5)	11 (6.1)
咽頭炎	1 (3.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	4 (11.4)	2 (5.0)	10 (5.5)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (9.1)	2 (5.6)	1 (2.7)	3 (8.6)	1 (2.5)	10 (5.5)
鼻炎	3 (9.1)	3 (8.3)	2 (5.4)	1 (2.9)	1 (2.5)	10 (5.5)
結膜炎	1 (3.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	2 (5.7)	2 (5.0)	8 (4.4)
尿路感染	1 (3.0)	2 (5.6)	3 (8.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	7 (3.9)
毛包炎	2 (6.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.5)	6 (3.3)
麦粒腫	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	1 (2.9)	1 (2.5)	6 (3.3)
口腔カンジダ症	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.9)	1 (2.5)	6 (3.3)
外陰腟真菌感染	2 (6.1)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	6 (3.3)
蜂巣炎	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	5 (2.8)
外耳炎	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.5)	5 (2.8)
耳感染	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.5)	4 (2.2)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	2 (5.0)	4 (2.2)
口腔ヘルペス	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (2.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (5.0)	4 (2.2)
膀胱炎	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
せつ	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
ヘリコバクター感染	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
下気道感染	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
足部白癬	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
扁桃炎	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
歯感染	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
膿瘍	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (1.1)
中耳炎	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
気管炎	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外耳蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
細菌性消化管感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
陰部ヘルペス	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
C 型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
潜伏結核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403 Placebo N=33 n （%）	70 mg Q2W N=36 n （%）	140 mg Q2W N=37 n （%）	210 mg Q2W N=35 n （%）	280 mg Q4W N=40 n （%）	Total N=181 n （%）
感染症および寄生虫症（続き）						
ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
レンサ球菌性壊死性筋膜炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
乳頭感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
口腔真菌感染	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
会陰膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
気道感染	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
敗血症性ショック	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚細菌感染	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿路性敗血症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性迷路炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性発疹	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	18 (54.5)	18 (50.0)	21 (56.8)	20 (57.1)	17 (42.5)	94 (51.9)
関節痛	6 (18.2)	7 (19.4)	7 (18.9)	6 (17.1)	8 (20.0)	34 (18.8)
背部痛	2 (6.1)	5 (13.9)	6 (16.2)	3 (8.6)	4 (10.0)	20 (11.0)
乾癬性関節症	4 (12.1)	1 (2.8)	5 (13.5)	5 (14.3)	1 (2.5)	16 (8.8)
四肢痛	0 (0.0)	5 (13.9)	4 (10.8)	1 (2.9)	4 (10.0)	14 (7.7)
筋骨格痛	2 (6.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.7)	3 (7.5)	10 (5.5)
腱炎	1 (3.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	2 (5.7)	3 (7.5)	9 (5.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.4)	1 (2.9)	4 (10.0)	8 (4.4)
滑液包炎	1 (3.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (5.0)	7 (3.9)
頚部痛	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	3 (8.6)	1 (2.5)	7 (3.9)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	6 (3.3)
関節腫脹	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
足底筋膜炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	3 (1.7)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.5)	3 (1.7)
関節炎	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
肋軟骨炎	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
椎間板突出	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (1.1)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.1)
関節リウマチ	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
滑膜炎	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
尾骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
コンパートメント症候群	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
指炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
デュプイトラン拘縮	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
痛風性関節炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
椎間板変性症	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403 Placebo N=33 n （%）	70 mg Q2W N=36 n （%）	140 mg Q2W N=37 n （%）	210 mg Q2W N=35 n （%）	280 mg Q4W N=40 n （%）	Total N=181 n （%）
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋萎縮	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
骨粗鬆症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
リウマチ性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
顎関節症候群	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腱鞘炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
斜頚	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	13 (39.4)	17 (47.2)	14 (37.8)	10 (28.6)	14 (35.0)	68 (37.6)
胃食道逆流性疾患	2 (6.1)	2 (5.6)	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (7.5)	10 (5.5)
悪心	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (8.6)	3 (7.5)	10 (5.5)
下痢	1 (3.0)	4 (11.1)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.5)	9 (5.0)
腹痛	3 (9.1)	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	8 (4.4)
便秘	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (5.0)	7 (3.9)
嘔吐	1 (3.0)	3 (8.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	6 (3.3)
アフタ性口内炎	2 (6.1)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (2.8)
痔核	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.0)	5 (2.8)
歯痛	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	5 (2.8)
上腹部痛	2 (6.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
齲歯	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	4 (2.2)
消化不良	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
歯状態不良	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
腸管ポリープ	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
食道痙攣	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
埋伏歯	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
異常便	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腸憩室	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
嚥下障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
痔出血	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
単径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
食道炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口蓋浮腫	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
直腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	12 (36.4)	8 (22.2)	17 (45.9)	12 (34.3)	13 (32.5)	62 (34.3)
肉離れ	4 (12.1)	1 (2.8)	4 (10.8)	4 (11.4)	2 (5.0)	15 (8.3)
挫傷	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.1)	1 (2.9)	4 (10.0)	10 (5.5)
処置による疼痛	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.5)	6 (3.3)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403 Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
関節損傷	2 (6.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (2.8)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
裂傷	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.5)	4 (2.2)
靭帯捻挫	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
熱傷	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.0)	4 (2.2)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.1)
擦過傷	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
足骨折	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
関節脱臼	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
靭帯断裂	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
軟部組織損傷	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
動物咬傷	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
背部損傷	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
軟骨損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
脳振盪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
造影剤反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
転倒	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼内異物	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭部損傷	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼窩周囲挫傷	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
外傷後疼痛	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
処置による悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
引っかき傷	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	11 (33.3)	13 (36.1)	12 (32.4)	12 (34.3)	11 (27.5)	59 (32.6)
乾癬	5 (15.2)	3 (8.3)	2 (5.4)	3 (8.6)	4 (10.0)	17 (9.4)
接触性皮膚炎	2 (6.1)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	6 (3.3)
そう痒症	1 (3.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.0)	6 (3.3)
ざ瘡	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	5 (2.8)
皮膚炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (2.5)	5 (2.8)
発疹	1 (3.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)
蕁麻疹	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	5 (2.8)
皮膚乾燥	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
間擦疹	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
水疱	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
湿疹	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
紅斑	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
脂漏性皮膚炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403 Placebo N=33 n（%）	 70 mg Q2W N=36 n（%）	 140 mg Q2W N=37 n（%）	 210 mg Q2W N=35 n（%）	 280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
皮膚および皮下組織障害（続き）						
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
滴状乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
後天性剥脱性角質剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
扁平苔癬	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
機械性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
爪乾癬	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
爪甲離床症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
皮膚剥脱	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
日光蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
中毒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
接触蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (30.3)	10 (27.8)	12 (32.4)	7 (20.0)	4 (10.0)	43 (23.8)
疲労	1 (3.0)	4 (11.1)	1 (2.7)	2 (5.7)	1 (2.5)	9 (5.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	2 (5.7)	2 (5.0)	8 (4.4)
注射部位紅斑	2 (6.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	1 (2.9)	1 (2.5)	7 (3.9)
無力症	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)
発熱	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
インフルエンザ様疾患	2 (6.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.0)	3 (1.7)
注射部位そう痒感	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
局所腫脹	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
注射部位腫脹	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
疼痛	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
胸痛	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
歩行障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
高熱	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位浮腫	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (24.2)	7 (19.4)	9 (24.3)	3 (8.6)	16 (40.0)	43 (23.8)
口腔咽頭痛	2 (6.1)	4 (11.1)	4 (10.8)	1 (2.9)	7 (17.5)	18 (9.9)
咳嗽	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	3 (8.6)	1 (2.5)	8 (4.4)
アレルギー性鼻炎	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.5)	6 (3.3)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.5)	4 (2.2)
喘息	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	3 (1.7)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.0)	3 (1.7)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	2 (1.1)
鼻閉	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
湿性咳嗽	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
気道うっ血	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
アレルギー性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）						
アレルギー性呼吸器症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
気管支障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
咽喉乾燥	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
咽喉刺激感	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上気道咳症候群	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	7 (21.2)	10 (27.8)	7 (18.9)	10 (28.6)	4 (10.0)	38 (21.0)
頭痛	1 (3.0)	5 (13.9)	1 (2.7)	6 (17.1)	1 (2.5)	14 (7.7)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.1)	3 (8.6)	2 (5.0)	9 (5.0)
片頭痛	2 (6.1)	2 (5.6)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	6 (3.3)
神経痛	0 (0.0)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
前兆	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
平衡障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
頚腕症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
異常感覚	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
味覚異常	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
嗜眠	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
運動機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ミオクローヌス	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経圧迫	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
緊張性頭痛	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	6 (18.2)	8 (22.2)	6 (16.2)	8 (22.9)	2 (5.0)	30 (16.6)
不安	2 (6.1)	3 (8.3)	3 (8.1)	4 (11.4)	1 (2.5)	13 (7.2)
不眠症	1 (3.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	2 (5.7)	1 (2.5)	8 (4.4)
うつ病	1 (3.0)	1 (2.8)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.5)	5 (2.8)
易刺激性	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
アルコール離脱症候群	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注意欠陥多動性障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
双極性障害	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
錯乱状態	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
抑うつ気分	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経過敏	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	6 (18.2)	3 (8.3)	5 (13.5)	6 (17.1)	2 (5.0)	22 (12.2)
高血圧	4 (12.1)	1 (2.8)	4 (10.8)	3 (8.6)	1 (2.5)	13 (7.2)
ほてり	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (2.2)
血管痛	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
紅痛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
低血圧	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
眼障害	2 (6.1)	4 (11.1)	3 (8.1)	5 (14.3)	3 (7.5)	17 (9.4)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.1)
眼瞼炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
霰粒腫	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼瞼血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
遠視	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
瞼板腺炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
潰瘍性角膜炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ブドウ膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
視力障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	3 (9.1)	4 (11.1)	4 (10.8)	3 (8.6)	3 (7.5)	17 (9.4)
高コレステロール血症	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (2.8)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	2 (1.1)
ビタミン D 欠乏	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
痛風	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
低クロール血症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
インスリン抵抗性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	5 (15.2)	2 (5.6)	4 (10.8)	4 (11.4)	2 (5.0)	17 (9.4)
腎結石症	2 (6.1)	2 (5.6)	3 (8.1)	1 (2.9)	2 (5.0)	10 (5.5)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	2 (1.1)
ビリルビン尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
膀胱憩室	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
膀胱痙縮	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎仙痛	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎嚢胞	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿閉	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	3 (9.1)	2 (5.6)	1 (2.7)	5 (14.3)	5 (12.5)	16 (8.8)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.5)	3 (1.7)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
体重減少	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
血中テストステロン減少	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (1.1)
血中亜鉛減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
リンパ球数増加	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
単球数減少	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
子宮頚部スミア異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
ビタミン D 減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n （%）	70 mg Q2W N=36 n （%）	140 mg Q2W N=37 n （%）	210 mg Q2W N=35 n （%）	280 mg Q4W N=40 n （%）	Total N=181 n （%）
心臓障害	4 (12.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	3 (7.5)	11 (6.1)
心房細動	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
うっ血性心不全	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心血管不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
動悸	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
免疫系障害	2 (6.1)	3 (8.3)	2 (5.4)	2 (5.7)	2 (5.0)	11 (6.1)
季節性アレルギー	2 (6.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	2 (5.7)	1 (2.5)	8 (4.4)
過敏症	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (18.2)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.7)	1 (2.5)	11 (6.1)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
脂漏性角化症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
皮膚乳頭腫	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
神経腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
食道腺癌	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性副甲状腺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺癌	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚有棘細胞癌	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	3 (9.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	4 (10.0)	11 (6.1)
良性前立腺肥大症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
乳房嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
機能不全性子宮出血	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
子宮内膜症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
卵巣嚢胞	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
腟出血	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外陰嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	4 (10.0)	8 (4.4)
耳垢栓塞	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
耳不快感	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外耳の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
耳漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
肝胆道系障害	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (5.0)	7 (3.9)
脂肪肝	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
急性胆嚢炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胆石症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胆嚢障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胆嚢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	5 (2.8)
貧血	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	4 (2.2)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
好中球減少症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
内分泌障害	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
性腺機能低下	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
人工乳房移植	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼内レンズ挿入	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
直腸ポリープ切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ラトケ嚢胞	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-3 副作用発現状況

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
全体	11 (33.3)	10 (27.8)	14 (37.8)	9 (25.7)	9 (22.5)	53 (29.3)
感染症および寄生虫症	4 (12.1)	7 (19.4)	8 (21.6)	4 (11.4)	5 (12.5)	28 (15.5)
上気道感染	0 (0.0)	4 (11.1)	2 (5.4)	2 (5.7)	1 (2.5)	9 (5.0)
副鼻腔炎	1 (3.0)	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	6 (3.3)
鼻咽頭炎	1 (3.0)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	5 (2.8)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
インフルエンザ	1 (3.0)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)
口腔ヘルペス	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
蜂巣炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外耳蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
細菌性消化管感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
敗血症性ショック	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
ウイルス性咽頭炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-3 副作用発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403 Placebo N=33 n（%）	 70 mg Q2W N=36 n（%）	 140 mg Q2W N=37 n（%）	 210 mg Q2W N=35 n（%）	 280 mg Q4W N=40 n（%）	 Total N=181 n（%）
感染症および寄生虫症（続き）						
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0)	3 (8.3)	3 (8.1)	2 (5.7)	1 (2.5)	10 (5.5)
関節痛	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (1.7)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
指炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
胃腸障害	0 (0.0)	4 (11.1)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	6 (3.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
便秘	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
下痢	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.1)	1 (2.8)	5 (13.5)	2 (5.7)	3 (7.5)	13 (7.2)
乾癬	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	4 (2.2)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
間擦疹	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
機械性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
爪乾癬	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚剥脱	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.1)	5 (13.9)	6 (16.2)	3 (8.6)	4 (10.0)	21 (11.6)
注射部位紅斑	2 (6.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	1 (2.9)	1 (2.5)	7 (3.9)
注射部位疼痛	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	2 (5.7)	1 (2.5)	6 (3.3)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.0)	3 (1.7)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
疲労	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
注射部位そう痒感	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
発熱	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位浮腫	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位腫脹	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
局所腫脹	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (2.2)
咳嗽	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
口腔咽頭痛	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-3 副作用発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
神経系障害	2 (6.1)	6 (16.7)	2 (5.4)	2 (5.7)	0 (0.0)	12 (6.6)
頭痛	0 (0.0)	3 (8.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	5 (2.8)
片頭痛	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
平衡障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
嗜眠	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経痛	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	1 (3.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
抑うつ気分	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
うつ病	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	5 (2.8)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
瞼板腺炎	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ブドウ膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
視力障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.7)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
リンパ球数増加	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
単球数減少	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腟出血	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
好中球減少症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

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として「大動脈瘤破裂」が 1 名に発現した。2 型糖尿病歴及び高体重の 43 歳の男性で、KHK4827 210 mg の初回投与開始後 53 日（最終投与後 10 日）に発現した。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

（1）被験者番号：96266006016

有害事象名	：	大動脈瘤破裂
性別	：	男性
年齢	：	43 歳
人種	：	アメリカンインディアン／アラスカネイティブ
病歴	：	2 型糖尿病
併用薬	：	トリアムシノロン、Scalpicin
経過	：	2010/06/14　治験薬投与開始（210 mg Q2W）
		2010/07/26　治験薬最終投与
		2010/08/06　有害事象発現
		2010/08/07　死亡
重症度	：	Fatal
治験薬の処置	：	該当せず
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし

3）重篤な有害事象

本治験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 2.7.6.14.3.2-4に示し、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.14.3.2-5に示した。

本治験では、重篤な有害事象は 23 名（12.7%）に発現し、副作用は 6 名（3.3%）に 7 件発現した。このうち、複数名に認められた重篤な有害事象は「心筋梗塞」のみで、3 名（1.7%）に発現し、1 名は副作用とされた。

表2.7.6.14.3.2-4　重篤な有害事象の発現状況

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
全体	6 (18.2)	1 (2.8)	5 (13.5)	6 (17.1)	5 (12.5)	23 (12.7)
心臓障害	2 (6.1)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	2 (5.0)	7 (3.9)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心房細動	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
うっ血性心不全	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.9)	1 (2.5)	6 (3.3)
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
C 型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
レンサ球菌性壊死性筋膜炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
敗血症性ショック	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿路性敗血症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.5)	3 (1.7)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
好酸球性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0　Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-4 重度な有害事象の発現状況（続き）

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
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 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)
食道腺癌	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性副甲状腺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺癌	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (1.1)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
急性胆嚢炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
椎間板突出	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎結石症	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
中毒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
人工乳房移植	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-5 重篤な有害事象一覧

被験者番号 性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日（Day）	有害事象名 MedDRA PT （医師記載名）	発現日 （Day） 転帰日 （Day）	重症度 [a]	因果関係	IP 処置 [b]	その他の処置[c]
96211903004 男性 54 歳 白人	プラセボ/ KHK4827 210 mg Q2W 2010-10-14 2011-03-31（169）	食道腺癌 （MODERATELY DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA OF OESOPHAGUS）	2011-05-25 （224） On going	4	No	03	04,88
96216004002 女性 25 歳 白人	プラセボ/ KHK4827 210 mg Q2W 2010-04-29 2010-09-15（140）	うっ血性心不全 （CONGESTIVE CARDIAC FAILURE）	2010-09-20 （145） 2010-09-20 （145）	3	No	01	02,88
		レンサ球菌性壊死性筋膜炎 （STREPTOCOCCAL NECRITIZING FASCITIS LEFT FOREARM AND HAND）	2010-09-20 （145） On going	3	No	02,03	02,03,12,88
		敗血症性ショック （SEPTIC SHOCK）	2010-09-20 （145） 2010-09-20 （145）	4	Yes	01	88

MedDRA version 17.0
a: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life threatening, 5=Fatal
b: IP 処置：01=処置なし、02=用量変更、03=治験薬投与中止
c: その他の処置：01=処置なし、02=他剤投与、03=入院又は入院期間延長、04=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

表2.7.6.14.3.2-5 重篤な有害事象一覧（続き）

被験者番号 性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日（Day）	有害事象名 MedDRA PT （医師記載名）	発現日 （Day） 転帰日 （Day）	重症度[a]	因果関係	IP 処置[b]	その他の処置[c]
96216005001 男性 66 歳 白人	プラセボ/ KHK4827 210 mg Q2W/140 mg Q2W 2010-06-10 2014-03-27（1387）	急性胆嚢炎 （ACUTE CHOLECYSTITIS）	2011-09-10 （458） 2011-11-22 （531）	3	No	02	02,03,12,88
96216007010 女性 63 歳 白人	プラセボ/ KHK4827 210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-05-27 2014-06-05（1471）	心房細動 （WORSENING OF ATRIAL FIBRILLATION）	2010-11-19 （177） 2010-11-25 （183）	2	No	02	02,03
96225003002 女性 59 歳 白人	プラセボ/ KHK4827 210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-08-24 2014-06-10（1387）	椎間板突出 （WORSENING HERNIATED DISCAL L1 L2 L3）	2011-05-15 （265） 2011-05-20 （270）	3	No	02	03,06
96216007002 男性 69 歳 白人	プラセボ/ KHK4827 210 mg Q2W /140 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-05-19 2014-05-28（1471）	腎結石症 （RENAL LITHIASIS）	2012-06-15 （759） 2012-06-17 （761）	3	No	01	02,03,06
		前立腺癌 （ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE）	2014-04（−）	2	No	03	04
		尿路性敗血症 （UROSEPSIS）	2014-06-04 （1478） 2014-06-06 （1480）	2	No	02	03,09,11,12
96216003005 男性 43 歳 白人	KHK4827 70 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-04-26 2014-01-27（1373）	心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-01-15 （1361） 2014-01-15 （1361）	3	Yes	03	02,03,06,88
96222001007 女性 46 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-09-22 2011-10-05（379）	急性腎盂腎炎 （ACUTE PYELONEPHITIS）	2011-01-24 （125） 2011-02-07 （139）	3	Yes	02	03
		腎盂腎炎 （PYELONEPHITIS）	2011-11-03 （408） 2011-11-13 （418）	4	Yes	02,03	03,04,12
96222003004 男性 37 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-09-14 2014-06-03（1359）	ウイルス性髄膜炎 （FEVER AND PAIN VIRAL MENINGITIS）	2012-08-23 （710） 2012-11-29 （808）	4	Yes	02	03
96225001007 女性 65 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-10-12 2014-06-05（1333）	腸閉塞 （INTESTINAL OCCLUSION）	2012-07-17 （645） 2012-07-18 （646）	3	Yes	01	02,88

MedDRA version 17.0

a: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life threatening, 5=Fatal

b: IP 処置：01=処置なし、02=用量変更、03=治験薬投与中止

c: その他の処置：01=処置なし、02=他剤投与、03=入院又は入院期間延長、04=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

表2.7.6.14.3.2-5 重篤な有害事象一覧（続き）

被験者番号 性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日（Day）	有害事象名 MedDRA PT （医師記載名）	発現日 （Day） 転帰日 （Day）	重症度[a]	因果関係	IP 処置[b]	その他の処置[c]
96225003020 女性 22 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-09-21 2014-05-14（1332）	人工乳房移植 （BREAST IMPLANTATION）	2014-06-16 （1365） 2014-06-17 （1366）	1	No	02	01
96216003007 男性 50 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-06-14 2013-05-13（1065）	良性副甲状腺腫瘍 （SOLITARY LEFT PARATHYROID ADENOMA）	2011-07-21 （403） 2012-04-10 （667）	1	No	02	02,03,06
		狭心症 （CARDIAC ANGINA）	2013-05-13 （1065） 2013-05-13 （1065）	2	Yes	02,03	02,03,88
96216001016 女性 53 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-04-15 2014-05-20（1497）	変形性関節症 （LEFT KNEE VALGUS OSTEOARTHRITIS）	2011-04-04 （355） 2011-04-08 （359）	2	No	01	02,03,06,88
96216004020 女性 27 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-07-13 2014-04-15（1373）	C 型肝炎 （HEPATITIS C）	2014-04-28 （1386） On going	3	No	03	04
96225003028 男性 51 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-08-10 2014-06-10（1401）	下肢骨折 （RIGHT LEG FRACTURE）	2013-12-21 （1230） 2013-12-24 （1233）	3	No	01	03
96266003004 男性 41 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-07-20 2014-03-13（1333）	十二指腸潰瘍 （DUODENAL ULCER）	2014-01-27 （1288） 2014-01-29 （1290）	3	No	01	02,03,06
96216004007 男性 51 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-05-20 2014-06-12（1485）	心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-10-26 （1256） 2013-10-28 （1258）	4	No	01	03
96225003007 男性 56 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-08-19 2014-06-05（1387）	中毒性皮疹 （TOXIDERMA）	2012-11-07 （812） 2012-11-14 （819）	3	No	02	03

MedDRA version 17.0

a: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life threatening, 5=Fatal

b: IP 処置：01=処置なし、02=用量変更、03=治験薬投与中止

c: その他の処置：01=処置なし、02=他剤投与、03=入院又は入院期間延長、04=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

表2.7.6.14.3.2-5 重篤な有害事象一覧（続き）

被験者番号 性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日（Day）	有害事象名 MedDRA PT （医師記載名）	発現日 （Day） 転帰日 （Day）	重症度[a]	因果関係	IP 処置[b]	その他の処置[c]
96216001008 女性 50 歳 白人	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W 2010-04-20 2014-05-27（1499）	胆嚢炎 （CHOLECYSTITIS）	2010-05-25 （36） 2010-05-27 （38）	2	No	01	02,03,09
		胆管結石 （CHOLEDOCHOLIT HIASIS）	2010-07-13 （85） 2010-07-20 （92）	2	No	01	03,12,13,88
		上室性頻脈 （SUPRA VENTRICULAR TACHYCARDIA）	2010-07-14 （86） 2010-07-18 （90）	3	No	01	02,88
96266006016 男性 43 歳 アメリカンインディアン／アラスカネイティブ	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W 2010-06-14 2010-07-26（43）	大動脈瘤破裂 （RUPTURED AORTIC ANEURYSM）	2010-08-06 （54） 2010-08-07 （55）	5	No	01	01
96216002001 男性 30 歳 アジア人	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-07-14 2014-06-11（1429）	好酸球性胃腸炎 （EOSINOPHILIC GASTRITIS）	2013-05-22 （1044） –	3	No	02	02,03
96225003023 女性 28 歳 白人	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-08-05 2012-01-12（526）	膿瘍 （BOTTOM ABSCESS）	2010-09-07 （34） 2010-10-03 （60）	3	No	02	03,06
96225003026 男性 53 歳 白人	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-08-05 2014-02-04（1280）	心筋梗塞 （MYOCARDIAL INFARCTION）	2013-10-25 （1178） 2013-12-23 （1237）	3	No	02	03,88

MedDRA version 17.0
a: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life threatening, 5=Fatal
b: IP 処置：01=処置なし、02=用量変更、03=治験薬投与中止
c: その他の処置：01=処置なし、02=他剤投与、03=入院又は入院期間延長、04=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

4）治験の中止又は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の中止又は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 2.7.6.14.3.2-6に示し、治験の中止又は治験薬投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.14.3.2-7に示した。

本治験では、治験薬投与中止に至った有害事象は 19 名（10.5%）に発現した。このうち複数名に認められた事象は「乾癬」が 5 名（2.8%）、「乾癬性関節症」が 2 名（1.1%）であった。

表2.7.6.14.3.2-6 治験の中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況

SOC PT	KHK4827 210 mg / 140 mg Q2W in 20090403					
	Placebo N=33 n（%）	70 mg Q2W N=36 n（%）	140 mg Q2W N=37 n（%）	210 mg Q2W N=35 n（%）	280 mg Q4W N=40 n（%）	Total N=181 n（%）
全体	6 (18.2)	2 (5.6)	3 (8.1)	5 (14.3)	3 (7.5)	19 (10.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.0)	7 (3.9)
乾癬	2 (6.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	5 (2.8)
滴状乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.7)	1 (2.5)	5 (2.8)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
C 型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
潜伏結核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.6)
レンサ球菌性壊死性筋膜炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
乾癬性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
食道腺癌	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺癌	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
錯乱状態	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 17.0 Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090062"
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of investigational product
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event while enrolled in open-label extension study
% = n/N * 100

表2.7.6.14.3.2-7 治験の中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

被験者番号 性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日（Day）	有害事象名 MedDRA PT （医師記載名）	発現日 （Day） 転帰日 （Day）	重症度[a]	因果関係	IP処置[b]	その他の処置[c]	重篤性
96211903004 男性 54 歳 白人	プラセボ /KHK4827 210 mg Q2W 2010-10-14 2011-03-31（169）	食道腺癌 （MODERATELY DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA OF OESOPHAGUS）	2011-05-25 （224） On going	4	No	03	04,88	重篤
96211904003 男性 39 歳 白人	プラセボ /KHK4827 210 mg Q2W 2010-07-01 2013-03-25（999）	乾癬 （WORSENING OF PSORIASIS）	2013-04-05 （1010） On going	2	Yes	03	04	非重篤
96225002001 男性 59 歳 ヒスパニック／ラテン系	プラセボ /KHK4827 210 mg Q2W 2010-09-21 2011-05-02（224）	乾癬 （PSORIASIS WORSENING (HEAD)）	2011-03-29 （190） On going	2	No	03	02,04	非重篤
96216005001 男性 66 歳 白人	プラセボ /KHK4827 210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-06-10 2014-03-27（1387）	錯乱状態 （CONFUSION）	2014-04-06 （1397） On going	3	No	03	04	非重篤
96216007002 男性 69 歳 白人	プラセボ /KHK4827 210 mg Q2W /140 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-05-19 2014-05-28（1471）	前立腺癌 （ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE）	2014-04 （–） –	2	No	03	04	重篤
96225003015 女性 48 歳 白人	KHK4827 70 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-08-18 2010-08-23（6）	乾癬 （PSORIASIS WORSENING）	2010-08-25 （8） On going	3	No	03	04	非重篤
96216005002 男性 53 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-06-10 2013-05-27（1083）	乾癬性関節症 （PSORIATIC ARTHRITIS）	2012-12-10 （915） On going	2	No	03	02,04	非重篤
96222001007 女性 46 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-09-22 2011-10-05（379）	腎盂腎炎 （PYELONEPHITIS）	2011-11-03 （408） 2011-11-13 （418）	4	Yes	02,03	03,04, 12	重篤
96211904001 男性 37 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-07-01 2011-03-11（254）	乾癬 （WORSENING OF PSORIASIS）	2011-03-11 （254） On going	2	No	03	04	非重篤
96225001010 男性 62 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-10-11 2011-02-15（128）	虹彩毛様体炎 （IRIDOCYCLITIS LEFT EYE）	2011-01-28 （110） 2011-02-28 （141）	3	Yes	02,03	02,04	非重篤

MedDRA version 17.0

a: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life threatening, 5=Fatal

b: IP 処置：01=処置なし、02=用量変更、03=治験薬投与中止

c: その他の処置：01=処置なし、02=他剤投与、03=入院又は入院期間延長、04=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

表2.7.6.14.3.2-7 治験の中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

被験者番号 性別 年齢 人種	治験薬投与 開始日 終了日（Day）	有害事象名 MedDRA PT （医師記載名）	発現日 （Day） 転帰日 （Day）	重症度[a]	因果関係	IP処置[b]	その他の処置[c]	重篤性
96266004004 男性 40 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-06-15 2011-03-21（280）	細菌性疾患キャリアー（STAPHYLOCCUS COLONIZATION BILATERAL UPPER EXTREMITIES, LOWER EXTREMITIES AND TRUNK）	2011-01-13 （213） On going	2	No	03	02	非重篤
		乾癬（PSORIASIS FLARE）	2011-01-13 （213） On going	2	No	03	02,04	非重篤
96216004020 女性 27 歳 白人	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-07-13 2014-04-15（1373）	C 型肝炎（HEPATITIS C）	2014-04-28 （1386） On going	3	No	03	04	重篤
96266007019 男性 65 歳 白人	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W 2010-08-02 2010-09-13（43）	そう痒症（PRURITUS (FACE)）	2010-08-21 （20） On going	1	Yes	03	04,88	非重篤
96216004024 男性 34 歳 白人	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-07-26 2012-05-16（661）	滴状乾癬（SEVERE FLARE OF GUTTATE PSORIASIS ON BOTH HANDS）	2012-05-01 （646） On going	2	No	03	04	非重篤
96216007005 男性 39 歳 アジア人	KHK4827 280 mg Q4W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-05-17 2012-08-06（813）	潜伏結核（LATENT TUBERCULOSIS）	2012-07（−） On going	2	No	03	04	非重篤
96216004002 女性 25 歳 白人	プラセボ /KHK4827 210 mg Q2W 2010-04-29 2010-09-15（140）	レンサ球菌性壊死性筋膜炎（STREPTOCOCCAL NECRITIZING FASCITIS LEFT FOREARM AND HAND）	2010-09-20 （145） On going	3	No	02,03	02,03, 12,88	重篤
96216003005 男性 43 歳 白人	KHK4827 70 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-04-26 2014-01-27（1373）	心筋梗塞（MYOCARDIAL INFARCTION）	2014-01-15 （1361） 2014-01-15 （1361）	3	Yes	03	02,03, 06,88	重篤
96216003007 男性 50 歳 白人	KHK4827 140 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W /210 mg Q2W 2010-06-14 2013-05-13（1065）	狭心症（CARDIAC ANGINA）	2013-05-13 （1065） 2013-05-13 （1065）	2	Yes	02,03	02,03, 88	重篤
96216003008 女性 34 歳 ヒスパニック／ラテン系	KHK4827 210 mg Q2W /210 mg Q2W /140 mg Q2W 2010-07-28 2014-04-16（1359）	乾癬性関節症（PSORIATIC ARTHRITIS FLARE）	2012-08-21 （756） −	2	Yes	03	02	非重篤

MedDRA version 17.0

a: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life threatening, 5=Fatal

b: IP 処置：01=処置なし、02=用量変更、03=治験薬投与中止

c: その他の処置：01=処置なし、02=他剤投与、03=入院又は入院期間延長、04=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

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。

臨床的に注目すべき有害事象のうち 10%以上の発現割合であったカテゴリは、神経系障害に関連する事象が 38 名（21.0%）で最も多く、次いで精神障害に関連する事象が 30 名（16.6%）、中咽頭カンジダ症の関連事象が 25 名（13.8%）、クローン病の関連事象が 21 名（11.6%）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

血液学的検査において、Grade 2 の「好中球数減少」が 5 名に認められ、「好中球減少症」は 1 名（0.6%）に発現した。

血液生化学検査において、20090403 試験のベースライン値から Grade 3 に変動した事象として、血糖値の上昇が 8 名（4%）、リンの低下が 4 名（2%）、ナトリウムの上昇が 2 名（1%）、ナトリウムの低下が 1 名（1%）に認められた。また、同様に Grade 3 に変動した AST の上昇が 2 名（1%）、ALT 上昇が 1 名（1%）に認められた。

尿検査では、有害事象として血尿及び蛋白尿が各 2 名、ビリルビン尿が 1 名に認められた。

7）抗体検査

本治験では、治験薬投与後データカットオフ日までの検体で、181 名中 20 名（11.0%）で抗 KHK4827 結合抗体陽性を認めたものの、いずれも抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。

2.7.6.14.4 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 210 mg 又は 140 mg Q2WSC 投与による長期投与での安全性及び有効性を非盲検にて検討した。

安全性について、有害事象は 181 名中 175 名（96.7%）に発現し、副作用は 53 名（29.3%）に発現した。主に発現した有害事象は「鼻咽頭炎」、「上気道感染」、「関節痛」、「インフルエンザ」、「胃腸炎」、「背部痛」、「副鼻腔炎」であった。

有効性について、各有効性評価項目で Week 168 まで効果が持続し、Week 168 における PASI 75/90/100 反応は、それぞれ 90%以上、80%以上、50%以上であった。

DLQI 合計スコア及び DLQI 反応での被験者割合又は DLQI スコア「0」は、Week 12 で改善を示し、Week 168 まで効果が持続した。SF-36 スコア（Mental Component Score 及び Physical Component Score）についても、20090403 試験のベースラインよりも Week 12 で若干高くなり、Week 168 まで維持された。

治験薬投与後の検体で、181 名中 20 名（11.0%）で抗 KHK4827 結合抗体陽性を認めたものの、いずれも抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。

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）

2.7.6.15.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK4827 第 III 相臨床試験（膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした長期投与試験）
実施国（施設数）	日本（39）
治験期間	2013 年 1 月 15 日～2014 年 5 月 21 日
治験の目的	膿疱性乾癬（汎発型）患者（以下、膿疱性乾癬患者）及び乾癬性紅皮症患者を対象として、KHK4827 を投与したときの有効性及び安全性を検討する。併せて、KHK4827 の薬物動態も検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に非盲検、多施設共同試験で実施した。 本治験は同意取得日から本登録日までの最大 30 日間の事前検査期間、治験薬投与開始後 52 週間の投与期間を設けた。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を本登録し、本登録日又は本登録後 3 日以内に KHK4827 140 mg の投与を開始した（初回治験薬投与日を Day 1（Week 0）とした）。その後、Week 2 までは 1 週間間隔、それ以降は 2 週間間隔で Week 52 まで SC 投与した。Week 4 以降において効果不十分と判断された場合には 210 mg への増量を可とした。なお、自己投与を希望する被験者に対しては、Week 28 以降の投与を自己投与で実施することを許容した。 また、別途、同意を取得した被験者を対象に、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：8 名以上（膿疱性乾癬患者 4 名以上、乾癬性紅皮症患者 4 名以上） **設定根拠** 日本乾癬学会が行った乾癬患者調査によると、1982 年から 2001 年までの 20 年間に日本乾癬学会に登録された全乾癬患者における膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の割合はそれぞれ 28628 名中 283 名（0.9%）及び 234 名（0.8%）であった。このように膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者は極めて少数であることから、登録期間内に可能な限り多くの被験者を集積することとし、目標被験者数を 8 名以上、各疾患 4 名以上と設定した。 **解析時** FAS：30 名（膿疱性乾癬患者 12 名、乾癬性紅皮症患者 18 名） 安全性解析対象集団：30 名（膿疱性乾癬患者 12 名、乾癬性紅皮症患者 18 名） 薬物動態解析対象集団：30 名（膿疱性乾癬患者 12 名、乾癬性紅皮症患者 18 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人（20 歳未満の場合は本人及び代諾者）からの自由意思による文書同意が得られている者 2） 同意取得時に年齢が 18 歳以上の患者 3） 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインの診断基準を満たした患者又は乾癬性紅皮症と診断された患者

項目	内容
	4） 光線療法又は全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者、若しくはこれらの療法の対象と判断される患者 5） 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 6） 事前検査で実施した感染症検査にて以下のいずれかの基準に該当する患者 • 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） 7） 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 • 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又は T-SPOT 検査若しく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） 乾癬性紅皮症と診断された患者のうち本登録時の BSA が 80%に満たない患者 2） 滴状乾癬、薬物由来の乾癬性紅皮症（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 3） 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） 4） 治験期間中に外科的治療を予定している患者 5） 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 6） 仮登録日前 8 週間以内に入院若しくは抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する重大な感染症に罹患した患者 7） 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 8） 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

項目	内容
	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又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の発症若しく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） 9） 授乳中の患者又は治験期間中に挙児希望の女性患者 10） 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 11） 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 12） CHO 細胞由来の薬剤又は他の治験薬に対する過敏症又は過敏症疑いがある患者 13） 治験薬投与開始前 14 日以内に UVB 療法を実施した患者 14） 治験薬投与開始前 28 日以内に UVA 療法又は PUVA 療法を実施した患者 15） 治験薬投与開始前 1 週間以内にエタネルセプトを投与された患者又は顆粒球吸着療法を受けた患者 16） 治験薬投与開始前 2 週間以内にアダリムマブを投与された患者 17） 治験薬投与開始前 8 週間以内にインフリキシマブを投与された患者 18） 治験薬投与開始前 12 週間以内にウステキヌマブを投与された患者 19） 過去にウステキヌマブ又は抗 IL-23 生物学的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 20） 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）を投与された患者 21） 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又は医療機器の臨床試験若しくはそれに準ずる試験に参加し、治験薬を投与された患者 22） 過去に抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者 23） 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]、[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]、[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** 登録された被験者に KHK4827 140 mg を開始用量として Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに 50 週まで SC 投与した（投与期間：52 週間）。投与部位は体の前面の腹部、大腿部又は上腕部とした。

項目	内容
	【増量又は減量】 増量：膿疱性乾癬患者は、Week 4 以降に「膿疱の程度スコア」が中等度以上の場合には 210 mg への増量を可とした。乾癬性紅皮症患者は、Week 4 以降に PASI改善率が 50%未満の場合には210 mg への増量を可とした。ただし、増量後は、140 mg への再変更は行わないこととした。 休薬：以下に該当する場合は、治験薬の休薬を行った。なお、休薬期間は最大 4 週間とした。 • 感染症等の有害事象が発現し治験薬の休薬が必要と判断された場合 • 好中球数が 1000/μL 未満に低下した場合（ただし、500/μL 未満となった場合は中止することとした） また、上記の休薬基準により休薬した被験者は、以下に該当する場合に治験薬投与を再開した。なお、4 週間以内に投与再開できない場合は、中止することとした。 • 感染症等の有害事象が発現し休薬した場合は、症状が回復し、治験責任医師及び治験分担医師が治験薬投与再開可能と判断した後、治験薬投与を再開。 • 好中球数が 1000/μL 未満に低下し休薬した場合は、好中球数が 1000/μL 以上に回復した後、治験薬投与を再開。 【自己投与】 本治験では、Week 28 以降の投与を自己投与で実施することを許容した。自己投与を希望する被験者を対象に、治験スタッフが KHK4827 の投与方法等の教育を実施した。適切に投与することが可能であると判断された被験者は、実施医療機関で治験責任医師等又は治験協力者の立会いのもとで自己投与を行った。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.15.1-1及び表 2.7.6.15.1-2に示す。
評価項目	**有効性の評価**： **主要評価項目** • 全般改善度 **副次評価項目** • PASI スコア改善率 • 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） ＜膿疱性乾癬患者のみで実施する評価項目＞ • 膿疱の程度スコア ＜乾癬性紅皮症患者のみで実施する評価項目＞ • sPGA が「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」 • sPGA が「0（解消）」 • BSA 変化量 **探索的評価項目** • NAPSI スコア（本登録時に爪症状を有する被験者のみ） • PSSI スコア（本登録時に頭皮症状を有する被験者のみ） • SF-36 • DLQI • PDI **安全性の評価**： • 有害事象及び副作用の有無とその内容

項目	内容
	• 臨床検査値 • バイタルサイン • 抗 KHK4827 抗体 **薬物動態の評価**： • 血清中 KHK4827 濃度 • 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 • 各評価時点の全般改善度について、被験者数及び割合を算出した。加えて、「改善」以上の被験者数及び割合も算出した。原疾患別に同様の集計を実施した。 副次評価項目 • PASI スコア改善率について、評価時点別に基本統計量を算出した。原疾患別に同様の集計を実施した。 • 関節症性乾癬と診断された被験者のみ、ACR 20 の被験者数及び割合を評価時点別に算出することとしていたが、本治験では評価対象となる被験者がいないため実施しなかった。 • 膿疱性乾癬患者を対象に、各評価時点の膿疱の程度スコアについて、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010 に基づく重症度分類、評価時点別に被験者数及び割合を算出した。 • 乾癬性紅皮症患者を対象に、各評価時点の sPGA が「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」であった被験者数及び割合を評価時点別に算出した。sPGA が「0（解消）」についても同様の集計を実施した。 • 乾癬性紅皮症患者を対象に、BSA 変化量について評価時点別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、内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 17.0 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」、重篤な有害事象以外で、治験を中止又は治験薬を休薬したすべての事象を「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、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

項目	内容
	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2.7.6.15.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（膿疱性乾癬患者）

Study Visit-Week	仮登録	事前検査	本登録※2	0 (Day 1)	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52 / 中止
同意取得	○																														
登録票（FAX）	○		○																												
被験者背景（病歴、薬歴等）		○																													
関節炎の診断（CASPAR）		○																													
治験薬投与				○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身体的所見（身長[b]、体重）		○	○			○	○		○		○						○						○								○
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]		○									○						○						○								○
全般改善度						○	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
膿疱の程度スコア[f]			○			○	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
PASI スコア			○			○	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
ACR 基準評価[g]			○								○						○						○								○
NAPSI スコア[h]			○								○						○						○								○
PSSI スコア[i]			○								○						○						○								○
SF-36			○				○		○		○		○				○						○								○
DLQI			○				○		○		○		○				○						○								○
PDI			○				○		○		○		○				○						○								○
血清中 KHK4827 濃度測定			○			○	○		○		○						○												○		
抗 KHK4827 抗体測定			○				○				○						○						○								○
写真[j]			○								○						○						○								○

※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。
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、事前検査のみ実施した。
c) 事前検査では血清検査とし、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。Week 12 以降は胸部画像診断のみ。
f) 皮膚症状（紅皮面積（全体）、膿疱を伴う紅斑面積及び浮腫の面積）及び全身症状・検査所見（発熱、白血球数、CRP 及び血清アルブミン）を評価した。
g) 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。
h) 本登録時に爪症状を有する被験者のみ実施した。
i) 本登録時 に頭皮症状を有する被験者のみ実施した。
j) 写真撮影に同意した被験者のみ実施した。

表2.7.6.15.1-2 検査・観察項目及びスケジュール（乾癬性紅皮症患者）

Study Visit-Week	仮登録	事前検査	本登録※2	0 (Day 1)	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52 / 中止
同意取得	○																														
登録票（FAX）	○		○																												
被験者背景（病歴、薬歴等）		○																													
関節炎の診断（CASPAR）		○																													
治験薬投与				○[a)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身体的所見（身長[b)]、体重）		○	○			○	○		○		○						○						○								○
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)]		○									○						○						○								○
全般改善度						○	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
PASI スコア			○			○	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
sPGA スコア			○			○	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
BSA			○			○	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
ACR 基準評価[f)]			○								○						○						○								○
NAPSI スコア[g)]			○								○						○						○								○
PSSI スコア[h)]			○								○						○						○								○
SF-36			○				○		○		○		○				○						○								○
DLQI			○				○		○		○		○				○						○								○
PDI			○				○		○		○		○				○						○								○
血清中 KHK4827 濃度測定			○			○	○		○		○						○												○		
抗 KHK4827 抗体測定			○				○				○						○						○								○
写真[i)]			○								○						○						○								○

※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。
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、事前検査のみ実施した。
c) 事前検査では血清検査とし、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。Week 12 以降は胸部画像診断のみ。
f) 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。
g) 本登録時に爪症状を有する被験者のみ実施した。
h) 本登録時 に頭皮症状を有する被験者のみ実施した。
i) 写真撮影に同意した被験者のみ実施した。

2.7.6.15.2 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 2.7.6.15.2-1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は 32 名で、除外基準に抵触した 2 名を除く 30 名が登録された。疾患の内訳は、膿疱性乾癬患者が 12 名、乾癬性紅皮症患者が 18 名であった。登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。

治験薬投与後に膿疱性乾癬患者 12 名中 2 名（17%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 2 名（11%）の計 4 名（13%）が治験を中止した。中止理由は、2 名が有害事象の発現（各疾患 1 名）、乾癬性紅皮症患者 1 名が妊娠の判明、膿疱性乾癬患者 1 名が治験責任医師等の判断（膿疱性乾癬の悪化による）であった。中止時期は、乾癬性紅皮症患者の 2 名が Week 16 及び Week 21、膿疱性乾癬患者の 2 名が Week 28 及び Week 37 であった。その他の被験者は Week 52 まで治験を継続し、膿疱性乾癬患者 12 名中 10 名（83%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 16 名（89%）の計 26 名（87%）が治験を完了した。

表2.7.6.15.2-1 被験者の内訳

	Total		Pustular		Erythroderma	
Consented	32					
Ineligible/Dropout	2					
Reason for Dropout						
Exclusion Criterion 5[a]	1					
Exclusion Criterion 23[b]	1					
Enrolled	30		12		18	
Discontinued Prior to Study Drug	0		0		0	
Received Study Drug	30	(100.0%)	12	(100.0%)	18	(100.0%)
Discontinued	4	(13.3%)	2	(16.7%)	2	(11.1%)
Reason for Discontinuation						
An unacceptable AE	2		1		1	
Pregnancy	1		0		1	
Other	1		1		0	
Discontinuation by Study Period						
Day 1 - Week 12	0		0		0	
Week 13 - Week 24	2		0		2	
Week 25 - Week 36	1		1		0	
Week 37 - Week 52	1		1		0	
Completed	26	(86.7%)	10	(83.3%)	16	(88.9%)
Completion by Study Period						
Week 12	30		12		18	
Week 24	28		12		16	
Week 36	27		11		16	
Week 52	26		10		16	

Percentages are based on the number of subjects who were enrolled.
a: Subject had any active CTCAE grade 2 or higher infection (including localized infections) within 30 days prior to screening, at screening, or during screening period prior to first investigational product dose.
b: The investigator or subinvestigator decides that the subject should be withdrawn from the study.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団（同一集団）30 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.15.2-2に示した。

性別は、女性が 13 名（43%）及び男性が 17 名（57%）であった。膿疱性乾癬患者 12 名では、女性及び男性がそれぞれ 9 名（75%）及び 3 名（25%）で女性が多く、乾癬性紅皮症患者 18 名では、それぞれ 4 名（22%）及び 14 名（78%）で男性が多かった。年齢は、47.7±14.5 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、65 歳未満が 27 名（90%）、65 歳以上は 3 名（10%）のみであった。身長は 163.1±9.9 cm であった。体重は 62.9±14.3 kg であり、75 kg 以下が 25 名（83%）、75 kg 超 90 kg 以下が 3 名（10%）、90 kg 超 100 kg 以下が 2 名（7%）で多くが 75 kg 以下であった。BMI は 23.6±5.1 kg/m^2 であり、25 kg/m^2 未満が 22 名（73%）、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 5 名（17%）、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満が 1 名（3%）、35 kg/m^2 以上が 2 名（7%）であった。

関節症性乾癬と診断された被験者は、1 名（3%）のみであった。生物学的製剤の使用歴のある被験者は 8 名（27%）、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 28 名（93%）であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の罹病期間は、それぞれ 6.56±7.20 年及び 6.37±10.12 年であった。また、膿疱性乾癬患者では、尋常性乾癬の先行又は併発が「あり」及び「なし」の被験者は、それぞれ 7 名及び 4 名で、「不明」が 1 名であった。

本登録時の PASI スコアは 27.66±16.32 であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者別では、それぞれ 15.01±12.08 及び 36.10±13.11 であった。

表2.7.6.15.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

Characteristics (unit)		Total N = 30	Pustular N = 12	Erythroderma N = 18
Sex				
	Female	13 (43.3%)	9 (75.0%)	4 (22.2%)
	Male	17 (56.7%)	3 (25.0%)	14 (77.8%)
Age (years)				
	n	30	12	18
	Mean	47.7	43.1	50.8
	SD	14.5	16.8	12.2
	Min	19	19	27
	Median	45.0	39.0	54.5
	Max	76	76	74
	< 65	27 (90.0%)	10 (83.3%)	17 (94.4%)
	65 =<	3 (10.0%)	2 (16.7%)	1 (5.6%)
Height (cm)				
	n	30	12	18
	Mean	163.07	160.74	164.62
	SD	9.87	11.21	8.86
	Min	138.5	138.5	144.6
	Median	166.35	164.05	167.85
	Max	177.3	177.3	174.0
Weight (kg)				
	n	30	12	18
	Mean	62.88	58.57	65.75
	SD	14.33	16.69	12.16
	Min	34.6	34.6	50.0
	Median	64.25	55.00	65.25
	Max	95.5	95.5	92.6
	=< 75	25 (83.3%)	10 (83.3%)	15 (83.3%)
	75 < and =< 90	3 (10.0%)	1 (8.3%)	2 (11.1%)
	90 < and =< 100	2 (6.7%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)
BMI (kg/m^2)				
	n	30	12	18
	Mean	23.62	22.54	24.33
	SD	5.11	5.46	4.89
	Min	15.3	15.3	17.8
	Median	22.75	22.25	23.40
	Max	39.8	35.3	39.8
	< 25	22 (73.3%)	9 (75.0%)	13 (72.2%)
	25 =< and < 30	5 (16.7%)	2 (16.7%)	3 (16.7%)
	30 =< and < 35	1 (3.3%)	0	1 (5.6%)
	35 =<	2 (6.7%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)
Psoriatic Arthritis				
	Yes	1 (3.3%)	0	1 (5.6%)
	No	29 (96.7%)	12 (100.0%)	17 (94.4%)
Prior Biologics				
	Yes	8 (26.7%)	6 (50.0%)	2 (11.1%)
	No	22 (73.3%)	6 (50.0%)	16 (88.9%)
Prior Systemic or Photo Therapies				
	Yes	28 (93.3%)	11 (91.7%)	17 (94.4%)
	No	2 (6.7%)	1 (8.3%)	1 (5.6%)

N: Number of subjects in the FAS.
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.6.15.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

Characteristics (unit)	Total N = 30	Pustular N = 12	Erythroderma N = 18
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)			
n	1		1
Mean	38.20		38.20
SD			
Min	38.2		38.2
Median	38.20		38.20
Max	38.2		38.2
Disease Duration of Pustular (years)			
n	12	12	
Mean	6.56	6.56	
SD	7.20	7.20	
Min	0.1	0.1	
Median	3.30	3.30	
Max	22.9	22.9	
Disease Duration of Erythroderma (years)			
n	18		18
Mean	6.37		6.37
SD	10.12		10.12
Min	0.0		0.0
Median	1.25		1.25
Max	38.2		38.2
PASI Score			
n	30	12	18
Mean	27.66	15.01	36.10
SD	16.32	12.08	13.11
Min	1.2	1.2	14.2
Median	25.20	12.20	39.80
Max	58.5	42.9	58.5

N: Number of subjects in the FAS.
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

2.7.6.15.3 試験結果

2.7.6.15.3.1 有効性

1）主要評価項目

（1）全般改善度

各評価時点の全般改善度について、全体及び原疾患ごとに各評価（寛解（Remission）、改善（Improved）、不変（No change）、悪化（Worsened））の被験者数及び割合を表 2.7.6.15.3.1-1 に示した。

全般改善度は、全体では Week 2 で「改善」が 30 名中 26 名（86.7%）に認められ、Week 6 で初めて「寛解」が 30 名中 2 名（6.7%）に認められた。Week 6 以降 Week 52 までの各評価時点で、継続して 90%以上の被験者で「改善」以上の全般改善度が得られた。最終評価時点（Week 52 又は中止時、以下同様）では、「改善」以上が 29 名（96.7%）であり、「寛解」が 19 名（63.3%）及び「改善」が 10 名（33.3%）であった。その他、「悪化」が 1 名（3.3%）であった。なお、最終評価時点の全般改善度が「悪化」であった 1 名は、Week 28（Day 198）の投与後 Day 201 に他の治療法へ移行するため治験を中止した。

疾患別では、膿疱性乾癬患者について、Week 28 で「悪化」と判断され中止された 1 名を除く 11 名で、Week 10 までに「改善」以上の全般改善度が得られた。また、Week 10 以降一時的に「悪化」した被験者があったものの、Week 52 までその効果が持続した。なお、Week 32 に全般改善度が「悪化」であった 1 名は、治験薬を 140 mg から 210 mg に増量しており、Week 40 以降の全般改善度は「改善」が得られた。最終評価時点は、12 名中、「寛解」が 7 名（58.3%）、「改善」が 4 名（33.3%）、「悪化」が 1 名（8.3%）であった。乾癬性紅皮症患者では、Week 2 で 18 名中 17 名（94.4%）が「改善」であり、Week 4 以降 Week 52 までの各評価時点では、すべての被験者が「改善」以上であった。最終評価時点では、18 名中、「寛解」が 12 名（66.7%）、「改善」が 6 名（33.3%）であった。

表2.7.6.15.3.1-1 各評価時点の全般改善度

Visit	Score	Total n/N (%)	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Clinical Global Impression				
Week 2	Remission	0/30	0/12	0/18
	Improved	26/30 (86.7%)	9/12 (75.0%)	17/18 (94.4%)
	No change	4/30 (13.3%)	3/12 (25.0%)	1/18 (5.6%)
	Worsened	0/30	0/12	0/18
Week 4	Remission	0/29	0/11	0/18
	Improved	26/29 (89.7%)	8/11 (72.7%)	18/18 (100.0%)
	No change	2/29 (6.9%)	2/11 (18.2%)	0/18
	Worsened	1/29 (3.4%)	1/11 (9.1%)	0/18
Week 6	Remission	2/30 (6.7%)	0/12	2/18 (11.1%)
	Improved	25/30 (83.3%)	9/12 (75.0%)	16/18 (88.9%)
	No change	2/30 (6.7%)	2/12 (16.7%)	0/18
	Worsened	1/30 (3.3%)	1/12 (8.3%)	0/18

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

表2.7.6.15.3.1-1 各評価時点の全般改善度（続き）

Visit	Score	Total n/N (%)	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Week 8	Remission	5/30 (16.7%)	3/12 (25.0%)	2/18 (11.1%)
	Improved	22/30 (73.3%)	6/12 (50.0%)	16/18 (88.9%)
	No change	2/30 (6.7%)	2/12 (16.7%)	0/18
	Worsened	1/30 (3.3%)	1/12 (8.3%)	0/18
Week 10	Remission	5/30 (16.7%)	3/12 (25.0%)	2/18 (11.1%)
	Improved	24/30 (80.0%)	8/12 (66.7%)	16/18 (88.9%)
	No change	0/30	0/12	0/18
	Worsened	1/30 (3.3%)	1/12 (8.3%)	0/18
Week 12	Remission	6/30 (20.0%)	3/12 (25.0%)	3/18 (16.7%)
	Improved	22/30 (73.3%)	7/12 (58.3%)	15/18 (83.3%)
	No change	1/30 (3.3%)	1/12 (8.3%)	0/18
	Worsened	1/30 (3.3%)	1/12 (8.3%)	0/18
Week 16	Remission	10/30 (33.3%)	6/12 (50.0%)	4/18 (22.2%)
	Improved	19/30 (63.3%)	5/12 (41.7%)	14/18 (77.8%)
	No change	1/30 (3.3%)	1/12 (8.3%)	0/18
	Worsened	0/30	0/12	0/18
Week 20	Remission	12/29 (41.4%)	5/12 (41.7%)	7/17 (41.2%)
	Improved	16/29 (55.2%)	6/12 (50.0%)	10/17 (58.8%)
	No change	1/29 (3.4%)	1/12 (8.3%)	0/17
	Worsened	0/29	0/12	0/17
Week 24	Remission	10/27 (37.0%)	3/11 (27.3%)	7/16 (43.8%)
	Improved	16/27 (59.3%)	7/11 (63.6%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/27	0/11	0/16
	Worsened	1/27 (3.7%)	1/11 (9.1%)	0/16
Week 28	Remission	11/28 (39.3%)	4/12 (33.3%)	7/16 (43.8%)
	Improved	16/28 (57.1%)	7/12 (58.3%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/28	0/12	0/16
	Worsened	1/28 (3.6%)	1/12 (8.3%)	0/16
Week 32	Remission	12/27 (44.4%)	5/11 (45.5%)	7/16 (43.8%)
	Improved	14/27 (51.9%)	5/11 (45.5%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/27	0/11	0/16
	Worsened	1/27 (3.7%)	1/11 (9.1%)	0/16
Week 36	Remission	15/26 (57.7%)	7/11 (63.6%)	8/15 (53.3%)
	Improved	10/26 (38.5%)	3/11 (27.3%)	7/15 (46.7%)
	No change	1/26 (3.8%)	1/11 (9.1%)	0/15
	Worsened	0/26	0/11	0/15
Week 40	Remission	16/25 (64.0%)	6/10 (60.0%)	10/15 (66.7%)
	Improved	8/25 (32.0%)	3/10 (30.0%)	5/15 (33.3%)
	No change	1/25 (4.0%)	1/10 (10.0%)	0/15
	Worsened	0/25	0/10	0/15
Week 44	Remission	17/26 (65.4%)	6/10 (60.0%)	11/16 (68.8%)
	Improved	9/26 (34.6%)	4/10 (40.0%)	5/16 (31.3%)
	No change	0/26	0/10	0/16
	Worsened	0/26	0/10	0/16
Week 48	Remission	18/26 (69.2%)	6/10 (60.0%)	12/16 (75.0%)
	Improved	8/26 (30.8%)	4/10 (40.0%)	4/16 (25.0%)
	No change	0/26	0/10	0/16
	Worsened	0/26	0/10	0/16
Week 52	Remission	17/26 (65.4%)	6/10 (60.0%)	11/16 (68.8%)
	Improved	9/26 (34.6%)	4/10 (40.0%)	5/16 (31.3%)
	No change	0/26	0/10	0/16
	Worsened	0/26	0/10	0/16
EOS	Remission	19/30 (63.3%)	7/12 (58.3%)	12/18 (66.7%)
	Improved	10/30 (33.3%)	4/12 (33.3%)	6/18 (33.3%)
	No change	0/30	0/12	0/18
	Worsened	1/30 (3.3%)	1/12 (8.3%)	0/18

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

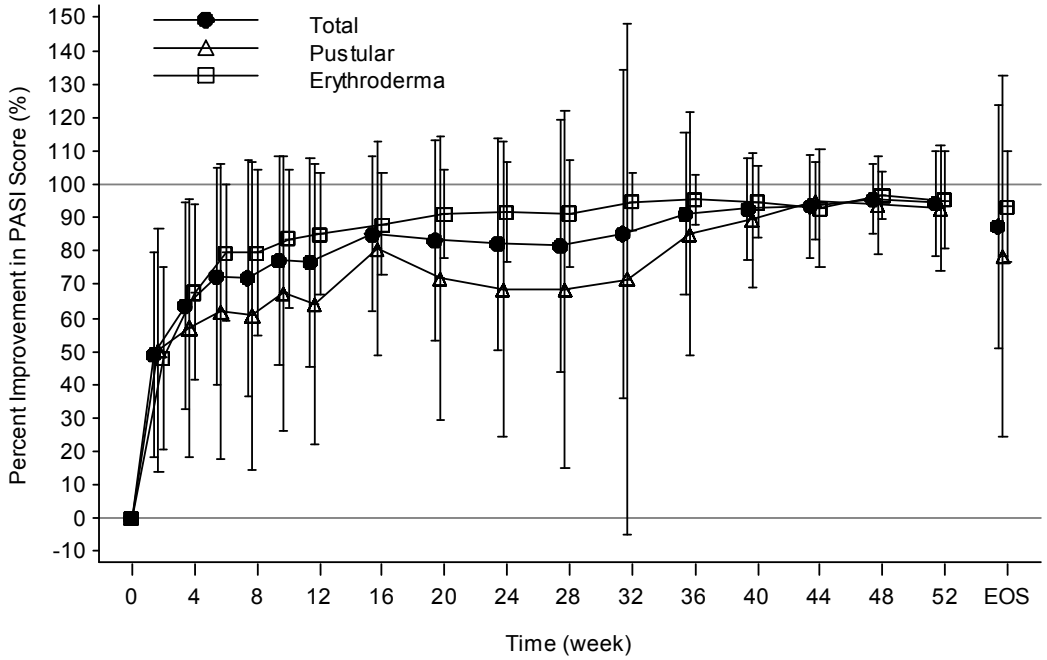
2）副次評価項目

（1）PASI スコア改善率

全体及び原疾患ごとに、各評価時点の PASI スコア改善率の推移を図 2.7.6.15.3.1-1に示した。

各評価時点の PASI スコア改善率は、全体では Week 2 で 48.97±30.58%（平均値±標準偏差、以下同様）、Week 10 以降は 75%以上、Week 36 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 26 名）では 94.28±15.94%、最終評価時点では 87.45±36.43%であった。疾患別では、膿疱性乾癬患者について、Week 2 で 50.38±36.19%、Week 36 で 85%以上となり、Week 44 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 10 名）では 92.70±18.75%、最終評価時点は 78.52±54.20%であった。乾癬性紅皮症患者では、Week 2 で 48.03±27.30%、Week 6 以降は 75%以上、Week 20 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 16 名）では 95.28±14.48%、最終評価時点では 93.41±16.40%であり、中止した 2 名の中止時点を加えても大きく変わることはなかった。また、増量基準に合致し、Week 4 以降に 140 mg から 210 mg に増量した被験者は 8 名（膿疱性乾癬患者 3 名、乾癬性紅皮症患者 5 名）認められた。すべての被験者で増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

図2.7.6.15.3.1-1 各評価時点の PASI スコア改善率（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

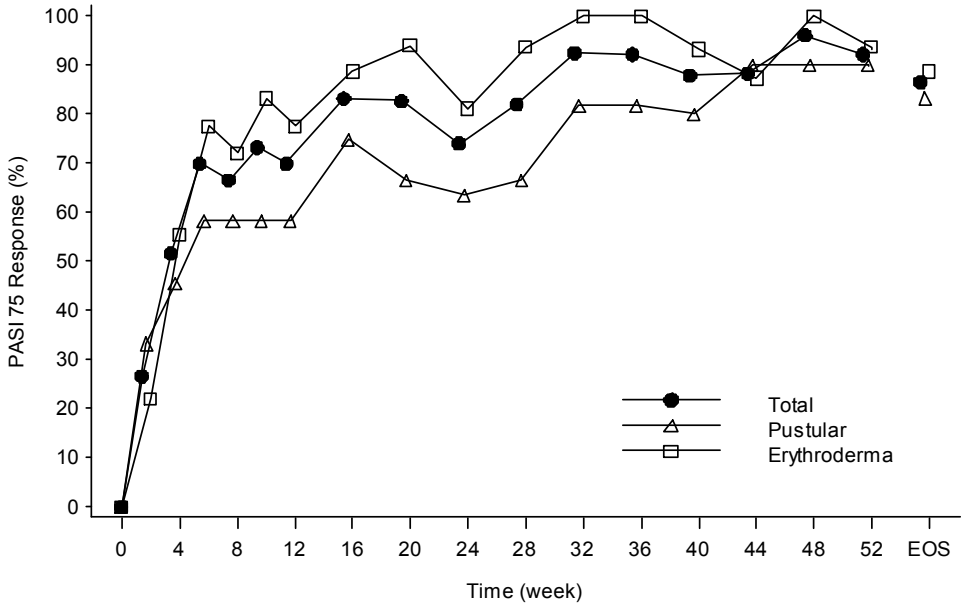
各評価時点の PASI 75、PASI 90、PASI 100 の反応割合の推移を、それぞれ図 2.7.6.15.3.1-2、図 2.7.6.15.3.1-3、図 2.7.6.15.3.1-4に示した。

全体では、PASI 50 反応割合は、Week 2 に 56.7%を示し、Week 6 以降は 80%以上となり、Week 32 以降は 90%以上で推移した。最終評価時点は 90.0%であった。PASI 75 反応割合は、Week 2 に 26.7%を示し、Week 6 以降 70%前後、Week 16 以降 80%前後で推移し、Week 32 以降は 88~96%で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 75 を達成した被験者は 30 名中 28 名（93.3%）で、最終評価時点の PASI 75 反応割合は 86.7%であった。PASI 90 反応割合は、Week 2 では 0%、Week 4 に 24.1%を示し、Week 16 以降は 60%台で推移し、Week 32 以降は 80~92%で推移した。少なく

とも 1 時点で PASI 90 を達成した被験者は 30 名中 27 名（90.0%）で、最終評価時点の PASI 90 反応割合は 86.7%であった。PASI 100 反応割合は、Week 2 では 0%、Week 4 に 3.4%を示し、その後徐々に増加し、Week 16 に 30%超、Week 32 に 50%超となり、Week 40 以降は 60%台で推移した。少なくとも 1 時点で PASI 100 を達成した被験者は 30 名中 22 名（73.3%）で、最終評価時点の PASI 100 反応割合は 60.0%であった。

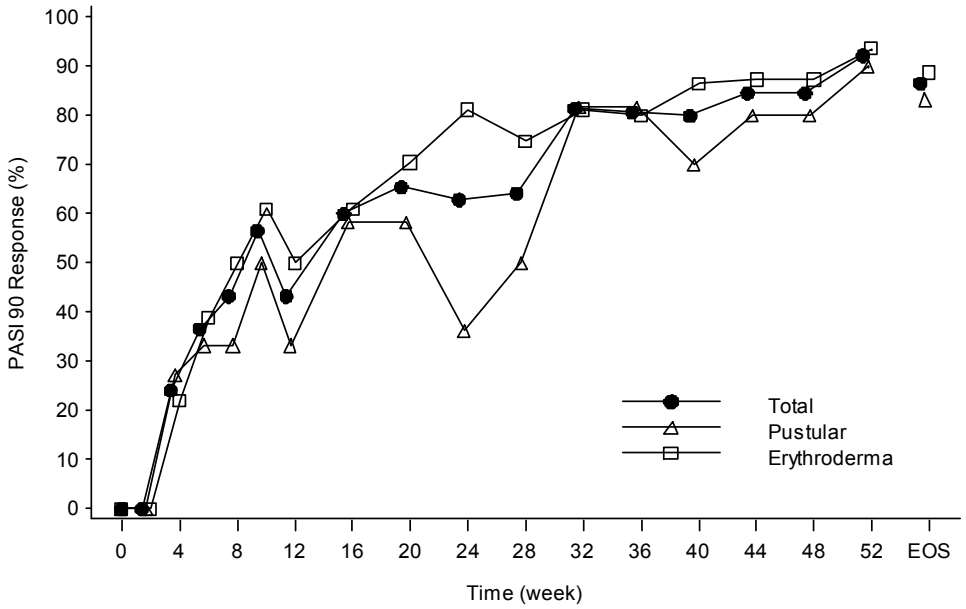
疾患別では、膿疱性乾癬患者での PASI 50 反応割合は Week 2 に 58.3%を示し、Week 10 に 75.0%となり、Week 32 以降は 90%以上で推移した。最終評価時点は 83.3%であった。PASI 75 反応割合は、Week 2 に 33.3%を示し、Week 6 以降 60%前後、Week 32~40 は 80%前後、Week 44~52 は 90%で推移した。PASI 90 反応割合は Week 4 に 27.3%を示し、Week 6 以降 30~50%、Week 32 に 80%超となり、Week 52 では 90.0%であった。PASI 75 及び PASI 90 反応割合の最終評価時点はいずれも 83.3%であった。また、PASI 100 反応割合は Week 4 に 9.1%を示し、その後徐々に増加し、Week 32 以降は 60~70%で推移した。最終評価時点は 58.3%であった。同様に、乾癬性紅皮症患者での PASI 50 反応割合は Week 2 に 55.6%を示し、Week 4 で 77.8%、Week 6 以降は 88.9%となり、Week 12 以降は 90%以上で推移した。最終評価時点は 94.4%であった。PASI 75 反応割合は、Week 2 に 22.2%を示し、Week 6 に 70%超となり、Week 10 以降は 80~90%前後で推移した。Week 32、Week 36、Week 48 では 100%を示した。PASI 90 反応割合は Week 4 に 22.2%を示し、Week 8~16 は 50~60%、Week 20 に 70%超となり、その後徐々に増加し、Week 52 では 93.8%であった。PASI 75 及び PASI 90 反応割合の最終評価時点はいずれも 88.9%であった。また、PASI 100 反応割合は Week 6 に 5.6%を示し、その後徐々に増加し、Week 20~36 は 40%前後、Week 40 以降は 60%台で推移した。最終評価時点は 61.1%であった。

図2.7.6.15.3.1-2 PASI 75 反応割合の推移



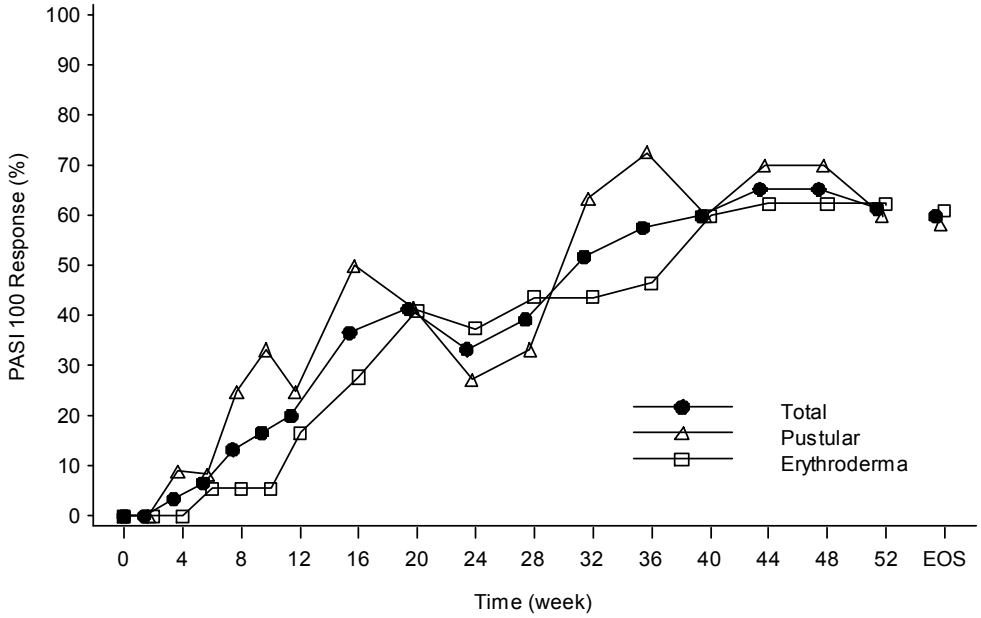
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.15.3.1-3 PASI 90 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.15.3.1-4 PASI 100 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

（2）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）

関節症性乾癬と診断された被験者 1 名について、本登録時に ACR を評価した。しかし、当該被験者は ACR の評価基準の一つである「腫脹関節痛」が本登録時に 0 であったため、治験薬投与開始後の ACR 20 が算出できなかった。したがって、本治験では ACR 20 の評価は実施しなかった。

（3）膿疱の程度スコア（膿疱性乾癬患者のみ）

膿疱性乾癬患者を対象に膿疱の程度スコアについて、評価時点ごとに膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010 に基づく各重症度分類（軽症: Mild、中等症: Moderate、重症: Severe）の被験者数及び割合を算出した。各評価時点のスコア別（0~6 の各スコア（軽症）、7~10（中等症）、11~17（重症））の被験者数及び割合を算出し、表 2.7.6.15.3.1-2に示した。

本登録時の膿疱の程度スコアの重症度は、12 名中 10 名（83.3%）が「軽症」、2 名（16.7%）が「中等症」で、「重症」であった被験者はいなかった。Week 12 に「中等症」が 12 名中 1 名（8.3%）、Week 32 に「重症」が 10 名中 1 名（10.0%）で認められたのを除き、Week 2 以降、各評価時点で評価された被験者はすべて「軽症」であった。なお、Week 32 に「重症」であった 1 名は、増量基準に合致したため Week 32 以降 210 mg に増量して投与を継続し、Week 36 以降の評価では「軽症」に改善した。

本登録時の膿疱の程度スコアが「軽症」であった被験者のスコア別の内訳は、スコア 0 及び 1 はいずれも 12 名中 0 名、スコア 2 が 3 名、スコア 3、4、5 が各 2 名、スコア 6 が 1 名であった。治験薬投与開始後、Week 2 でスコア 1 が 4 名（33.3%）に認められ、Week 6 にスコア 0 が初めて 2 名（16.7%）に認められた。スコア 0 の割合は Week 6~24 では 8~33%、Week 28 以降は 40~60%で推移し、Week 52 では 10 名中 5 名（50.0%）であった。最終評価時点では、スコア 0 が 12 名中 6 名（50.0%）、スコア 1 が 5 名（41.7%）、スコア 5 が 1 名（8.3%）であった。

表2.7.6.15.3.1-2 各評価時点の膿疱の程度スコア別被験者数及びその割合

Visit	Mild							Moderate	Severe
	0 n/N (%)	1 n/N (%)	2 n/N (%)	3 n/N (%)	4 n/N (%)	5 n/N (%)	6 n/N (%)	7 - 10 n/N (%)	11 - 17 n/N (%)
Baseline	0/12	0/12	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	0/12
Week 2	0/12	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	3/12 (25.0)	0/12	0/12	0/12
Week 4	0/11	5/11 (45.5)	0/11	3/11 (27.3)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	0/11	0/11	0/11
Week 6	2/12 (16.7)	4/12 (33.3)	0/12	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12
Week 8	2/12 (16.7)	5/12 (41.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 10	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 12	3/12 (25.0)	5/12 (41.7)	0/12	3/12 (25.0)	0/12	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12
Week 16	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
Week 20	1/12 (8.3)	7/12 (58.3)	0/12	3/12 (25.0)	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 24	2/11 (18.2)	6/11 (54.5)	1/11 (9.1)	2/11 (18.2)	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Week 28	5/12 (41.7)	4/12 (33.3)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12
Week 32	4/10 (40.0)	4/10 (40.0)	1/10 (10.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)
Week 36	6/11 (54.5)	3/11 (27.3)	1/11 (9.1)	0/11	0/11	0/11	1/11 (9.1)	0/11	0/11
Week 40	4/10 (40.0)	4/10 (40.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS. n: Number of subjects in each score.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Severity is assessed according to the guidelines for diagnosis and treatment of generalized pustular psoriasis 2010 (Iwatsuki K, Terui T, Ozawa A et al, 2010).

表2.7.6.15.3.1-2 各評価時点の膿疱の程度スコア別被験者数及びその割合（続き）

Visit	Mild							Moderate	Severe
	0 n/N (%)	1 n/N (%)	2 n/N (%)	3 n/N (%)	4 n/N (%)	5 n/N (%)	6 n/N (%)	7 - 10 n/N (%)	11 - 17 n/N (%)
Week 44	6/10 (60.0)	4/10 (40.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 48	5/10 (50.0)	3/10 (30.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 52	5/10 (50.0)	5/10 (50.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
EOS	6/12 (50.0)	5/12 (41.7)	0/12	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12

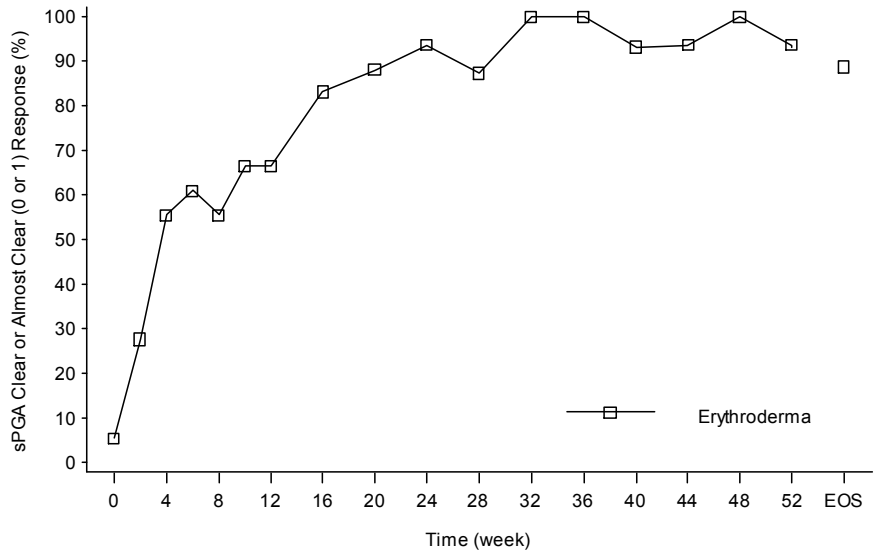
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS. n: Number of subjects in each score.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Severity is assessed according to the guidelines for diagnosis and treatment of generalized pustular psoriasis 2010 (Iwatsuki K, Terui T, Ozawa A et al, 2010).

（4）sPGA（乾癬性紅皮症患者のみ）

乾癬性紅皮症患者を対象に sPGA について、各スコア（0: Clear、1: Almost Clear、2: Mild、3: Moderate、4: Severe、5: Very Severe）のうち、各評価時点の sPGA が 0 又は 1 であった被験者数及び割合を算出した。sPGA が 0 又は 1 であった被験者割合の推移を図 2.7.6.15.3.1-5に示した。

本登録時では、sPGA 0 の被験者は認められず、sPGA 1 が 18 名中 1 名（5.6%）、sPGA 2 が 5 名（27.8%）、sPGA 3 及び sPGA 4 が各 3 名（16.7%）、sPGA 5 が 6 名（33.3%）であった。各評価時点では、sPGA 0 又は 1 の割合は、Week 2 で 27.8%、Week 4~8 は 60%前後で推移し、Week 12 には 66.7%を示した。Week 16 以降は 80%超で推移し、Week 32、Week 36、Week 48 では 100%を示した。Week 52 では 93.8%、最終評価時点では 88.9%であった。sPGA 0 の被験者は Week 6 で 1 名（5.6%）に認められ、Week 12 に 4 名（22.2%）、Week 16~32 には 7~8 名（39~50%）に増加し、Week 36 以降の被験者の割合は 60~75%で推移した。一方で、sPGA 3~5 の被験者は Week 2 以降徐々に減少し、Week 24~52 では 0 名であった。なお、本登録時に 6 名（33.3%）に認められた sPGA 5 は、Week 2 以降は 0 名であった。最終評価時点では、sPGA 0 が 12 名（66.7%）、sPGA 1 が 4 名（22.2%）、sPGA 2 及び sPGA 3 が各 1 名（5.6%）であった。

図2.7.6.15.3.1-5 sPGA 0/1 の被験者割合の推移



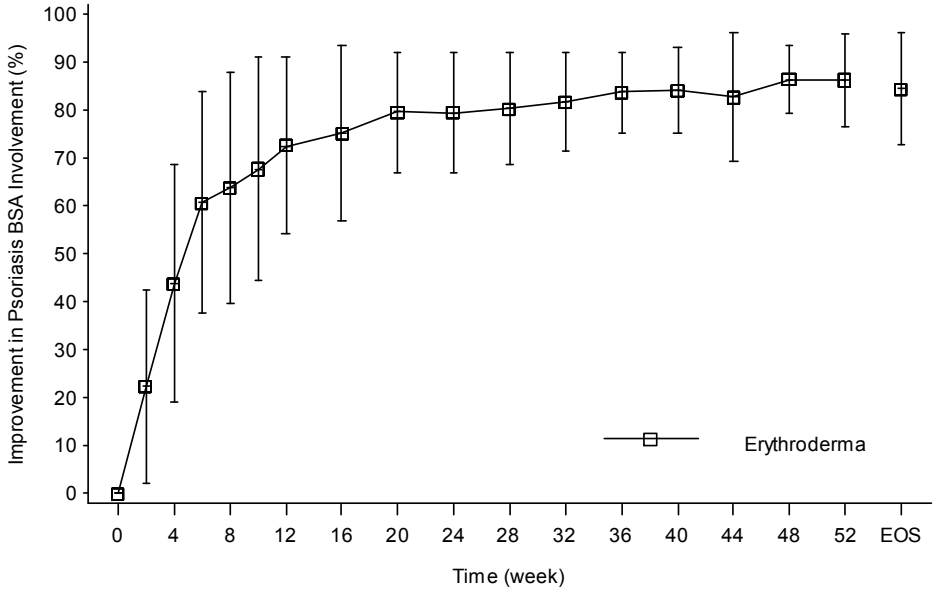
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

（5）BSA 変化量（乾癬性紅皮症患者のみ）

乾癬性紅皮症患者を対象に、各評価時点の本登録時からの BSA 変化量（改善度）の推移を図2.7.6.15.3.1-6に示した。

本登録時の BSA は 87.94±4.60%であった。本登録時からの BSA 変化量は、Week 2 で 22.44±20.11%、Week 6 で 60.82±23.00%で 60%超となり、その後徐々に増加し、Week 20 以降は 80%前後で推移した。Week 52 では 86.44±9.58%、最終評価時点では 84.61±11.65%であった。

図2.7.6.15.3.1-6 各評価時点の BSA（乾癬症部位）変化量（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Improvement in Psoriasis BSA = BSA at baseline − BSA at each visit

3）探索的評価項目

（1）NAPSI（登録時に爪症状を有する被験者のみ）

本登録時に爪症状を有する被験者 17 名（膿疱性乾癬患者 4 名、乾癬性紅皮症患者 13 名）について、全体及び原疾患ごとに本登録時からの NAPSI スコアの変化率の基本統計量を算出した。

本登録時の NAPSI スコアは、全体で 7.2±4.9、膿疱性乾癬患者で 10.8±7.9、乾癬性紅皮症患者で 6.2±3.3 であった。NAPSI スコアの変化率は、全体では Week 12 で−46.0±30.6%を示し、その後経時的に変化は大きくなり、最終評価時点では−80.7±29.7%であった。疾患別でも同様であり、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の NAPSI スコアの変化率は、Week 12 で、それぞれ−47.6±36.2%及び−45.5±30.4%を示し、最終評価時点ではそれぞれ−67.5±39.5%及び−84.7±26.7%であった。本登録時と比較して各評価時点での NAPSI スコアは顕著に低下した。

（2）PSSI（登録時に頭皮症状を有する被験者のみ）

本登録時に頭皮症状を有する被験者 27 名（膿疱性乾癬患者 9 名、乾癬性紅皮症患者 18 名）について、全体及び原疾患ごとに本登録時からの PSSI スコアの変化率の基本統計量を算出した。

本登録時の PSSI スコアは、全体で 29.1±18.7、膿疱性乾癬患者で 16.7±13.0、乾癬性紅皮症患者で 35.4±18.2 であった。PSSI スコアの変化率は、全体では Week 12 で−80.9±33.5%を示し、その後経時的に変化は大きくなり、最終評価時点では−90.9±27.9%であった。疾患別でも同様であり、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の PSSI スコアの変化率は、Week 12 でそれぞれ

−77.7±25.5%及び−82.5±37.4%を示し、最終評価時点ではそれぞれ−82.1±43.7%及び−95.3±15.2%であった。本登録時と比較して各評価時点での PSSI スコアは顕著に低下した。

（3）SF-36

各評価時点の SF-36 のサマリースコア（Physical Component Summary、Mental Component Summary）について、全体及び原疾患ごとに本登録時からの変化量の基本統計量を算出した。

本登録時の SF-36 の Physical Component Summary は、全体で 47.46±13.02、膿疱性乾癬患者で 45.16±14.62、乾癬性紅皮症患者で 48.99±12.03 であった。全体では、Week 4 から Week 52 の本登録時からの変化量は−1.91±7.26~3.72±11.90（最小~最大、以下同様）、最終評価時点では 2.33±13.11 であった。同様に、膿疱性乾癬患者ではそれぞれ−1.53±7.58~3.71±10.87 及び 0.93±14.29、乾癬性紅皮症患者ではそれぞれ−2.54±8.18~5.59±11.70 及び 3.26±12.60 であった。

本登録時の SF-36 の Mental Component Summary は、全体で 48.20±10.54、膿疱性乾癬患者で 48.60±9.96、乾癬性紅皮症患者で 47.94±11.19 であった。全体では、Week 4 から Week 52 の本登録時からの変化量は 1.63±9.99~5.10±6.28、最終評価時点での変化量は 4.99±6.81 であった。同様に、膿疱性乾癬患者ではそれぞれ−1.99±12.49~6.27±4.01 及び 3.13±6.15、乾癬性紅皮症患者でそれぞれ 3.86±7.73~5.59±7.17 及び 6.23±7.11 であった。

（4）DLQI

各評価時点の DLQI 総合得点（Total Score）について、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割合を算出した。

本登録時の DLQI 総合得点は、全体で 7.4±6.2、膿疱性乾癬患者で 7.9±5.5、乾癬性紅皮症患者で 7.1±6.8 であった。全体では、Week 4 から Week 52 の DLQI 総合得点の本登録時からの変化量は−3.9±4.5~−6.1±5.7、最終評価時点では−5.8±6.3 であった。同様に、膿疱性乾癬患者ではそれぞれ−2.8±5.5~−6.6±5.5 及び−5.5±6.6、乾癬性紅皮症患者ではそれぞれ−4.2±5.2~−5.8±6.0 及び−6.1±6.3 であった。

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 点になった被験者の割合は、膿疱性乾癬患者では Week 4~24 は 50%前後、Week 36 以降 80%超で推移し、乾癬性紅皮症患者では Week 4~12 は 66.7%、Week 24 以降 70%超で推移した。最終評価時点では、全体で 76.7%、膿疱性乾癬患者で 75.0%、乾癬性紅皮症患者で 77.8%であった。

（5）PDI

各評価時点の PDI 総合得点（Total Score）について、全体及び原疾患ごとに本登録時からの変化量の基本統計量を算出した。

本登録時の PDI 総合得点は、全体で 13.0±8.5、膿疱性乾癬患者で 11.2±8.8、乾癬性紅皮症患者で 14.2±8.4 であった。全体では、Week 4 から Week 52 の本登録からの変化量は−5.0±5.5~−10.9±6.8 であり、経時的にスコアが減少（改善）した。最終評価時点では−10.2±7.8 であった。疾患別では、膿疱性乾癬患者では Week 4 から Week 52 の本登録からの変化量は−4.4±8.2~−9.6±8.5、最終評価時点では−7.8±9.9 であった。同様に、乾癬性紅皮症患者ではそれぞれ−4.9±5.9~−12.3±6.5 及び−11.8±5.9 であった。膿疱性乾癬患者では Week 36 以降、乾癬性紅皮症患者では Week 8 以降に本登録から 9 点以上の減少（改善）を認めた。

（6）部分集団の検討

各評価時点の全般改善度及び PASI スコア改善率について、性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、生物学的製剤投与歴の有無、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。

本登録時の体重では、75 kg 以下が 30 名中 25 名、75 kg 超 90 kg 以下が 3 名、90 kg 超 100 kg 以下が 2 名で、75 kg 以下が多かった。体重と同様、本登録時の BMI は、30 名中 22 名が 25 kg/m^2 未満であり、他のカテゴリからの偏りがあった。また、2 分類で層別した項目のうち年齢及び原疾患に対する前治療（全身療法又は光線療法）の有無については、層別したカテゴリの被験者数に大きく偏りがあった。

全般改善度に関する部分集団解析では特筆すべき差は認められなかった。

PASI スコア改善率に関する部分集団解析については、全体及び膿疱性乾癬患者では、膿疱性乾癬の悪化を認めた 2 名が属するカテゴリで PASI スコア改善率が低かった。乾癬性紅皮症患者では特筆すべき差は認められなかった。

その他、治験薬を増量した被験者では、増量後の早期に全般改善度の改善及び PASI スコア改善率の上昇が認められ、その効果が維持された。

2.7.6.15.3.2 薬物動態

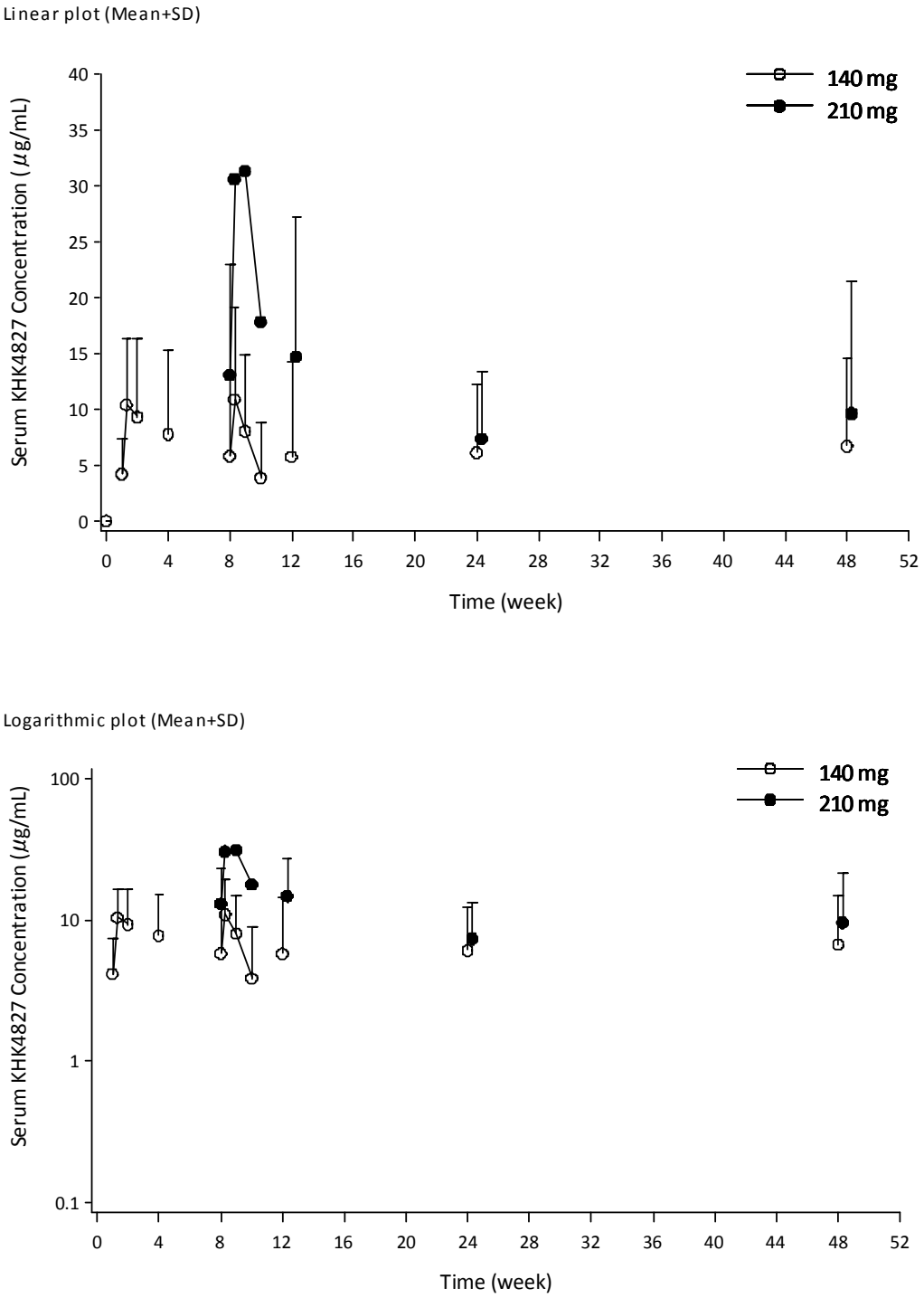
KHK4827 が投与された被験者 30 名（膿疱性乾癬患者：12 名、乾癬性紅皮症患者：18 名）を薬物動態解析対象集団とし、薬物動態を検討した。薬物動態解析対象集団のうち 9 名（膿疱性乾癬患者：4 名、乾癬性紅皮症患者：5 名）で薬物動態パラメータを算出した。

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 を膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.15.3.2-1に示した。

Week 2 までは 1 週間ごとに、それ以降は 2 週間ごとに KHK4827 140 mg を反復 SC 投与したとき、Week 8 以降の血清中 KHK4827 トラフ濃度はほぼ一定となり定常状態に到達した。また、Week 4 以降に 210 mg に増量した被験者の血清中 KHK4827 濃度は、増量していない被験者と比べて高い値で推移した。

図2.7.6.15.3.2-1 血清中 KHK4827 濃度推移



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 2.7.6.15.3.2-1 に示した。

Week 8 に KHK4827 140 mg を投与したときの Week 8~10 における血清中 KHK4827 濃度推移は、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者で顕著な差異はなかった。C_{max} は膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者でそれぞれ 10.1±9.1 及び 11.8±8.6 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 92.0±89.9 及び

125±108 μg·d/mL であった。また、Week 8 に KHK4827 140 mg を投与したときの t_{max}（中央値（最小値, 最大値））は 2.49（1.91, 6.91）日であった。

以上より、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に KHK4827 を反復 SC 投与したとき、Week 8 以降の血清中 KHK4827 トラフ濃度はほぼ一定となり定常状態に到達した。また、両疾患患者間の薬物動態に差異はなかった。

表2.7.6.15.3.2-1 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

Disease	Dose	Pharmacokinetic Parameter	Summary Statistics							
			n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
Total	140 mg	t_{max}(d)	8	2.99	1.67	55.8	1.91	2.49	6.91	2.71
		C_{max}(μg/mL)	8	10.9	8.3	75.6	0.318	10.9	20.5	6.26
		$AUC_{0-\tau}$(μg･d/mL)	8	109	94	86.1	1.11	112	260	49.7
	210 mg	t_{max}(d)	1	6.90	-	-	6.90	6.90	6.90	6.90
		C_{max}(μg/mL)	1	31.3	-	-	31.3	31.3	31.3	31.3
		$AUC_{0-\tau}$(μg･d/mL)	1	364	-	-	364	364	364	364
Pustular	140 mg	t_{max}(d)	4	2.78	0.50	18.1	2.03	2.97	3.13	2.74
		C_{max}(μg/mL)	4	10.1	9.1	90.4	0.318	9.76	20.5	4.66
		$AUC_{0-\tau}$(μg･d/mL)	4	92.0	89.9	97.7	1.11	92.0	183	31.1
Erythroderma	140 mg	t_{max}(d)	4	3.20	2.47	77.3	1.91	1.99	6.91	2.69
		C_{max}(μg/mL)	4	11.8	8.6	73.2	1.91	12.7	19.9	8.41
		$AUC_{0-\tau}$(μg･d/mL)	4	125	108	85.9	13.9	114	260	79.3
	210 mg	t_{max}(d)	1	6.90	-	-	6.90	6.90	6.90	6.90
		C_{max}(μg/mL)	1	31.3	-	-	31.3	31.3	31.3	31.3
		$AUC_{0-\tau}$(μg･d/mL)	1	364	-	-	364	364	364	364

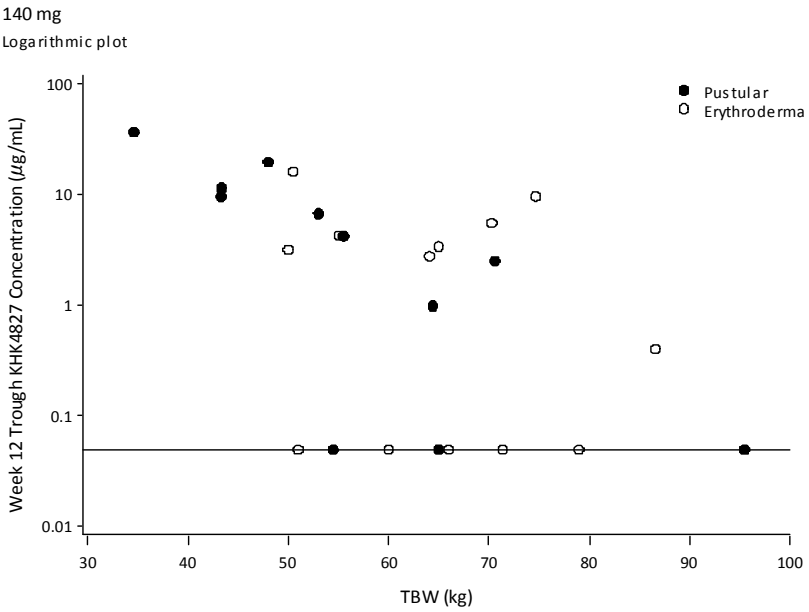
n: Number of subjects used to calculate summary statistics for each parameter.
Geo Mean: Geometric mean

2）体重と血清中 KHK4827 トラフ濃度の関係

横軸に本登録時の体重、縦軸に Week 12 における対数スケールによる血清中 KHK4827 トラフ濃度をプロットした散布図を図 2.7.6.15.3.2-2に示した。

体重の重い被験者では、血清中 KHK4827 トラフ濃度は低い傾向にあり、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2.7.6.15.3.2-2 体重と Week 12 における血清中 KHK4827 濃度の散布図



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 0.0500 μg/mL.

2.7.6.15.3.3 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、全体及び原疾患ごとにそれぞれ表 2.7.6.15.3.3-1及び表 2.7.6.15.3.3-2に示した。

有害事象は、全体で 30 名中 28 名（93%）に発現した。疾患別では、膿疱性乾癬患者で 12 名中 11 名（92%）、乾癬性紅皮症患者で 18 名中 17 名（94%）に発現した。

事象別では、全体で「鼻咽頭炎」が最も多く、10 名（33%）に発現した。次いで、「下痢」、「毛包炎」、「関節周囲炎」、「皮膚乳頭腫」、「皮膚乾燥」が各 3 名（10%）、「齲歯」、「歯牙破折」、「関節痛」、「頚部痛」、「変形性脊椎症」、「接触性皮膚炎」、「蕁麻疹」、「皮脂欠乏症」が各 2 名（7%）に発現した。その他の事象はいずれも 1 名（3%）に発現した。疾患別で複数名に発現した事象は、膿疱性乾癬患者では、「鼻咽頭炎」が最も多く 12 名中 4 名（33%）、「下痢」、「毛包炎」、「皮膚乳頭腫」、「皮膚乾燥」が各 2 名（17%）であった。また、乾癬性紅皮症患者では、「鼻咽頭炎」が最も多く 18 名中 6 名（33%）、「齲歯」、「歯牙破折」、「関節周囲炎」が各 2 名（11%）であった。

副作用は、全体で 16 名（53%）に発現した。疾患別では、膿疱性乾癬患者で 12 名中 8 名（67%）、乾癬性紅皮症患者で 18 名中 8 名（44%）に発現した。

事象別では、全体で「鼻咽頭炎」が最も多く、5 名（17%）に発現した。次いで、「毛包炎」及び「蕁麻疹」が各 2 名（7%）に発現した。その他の事象はいずれも 1 名（3%）に発現した。疾患別で複数名に発現した事象は、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても「鼻咽頭炎」で、それぞれ 12 名中 2 名（17%）及び 18 名中 3 名（17%）に発現した。

多くの事象は Grade 1 又は 2 であったが、Grade 4 の事象として、「肝細胞癌」が膿疱性乾癬患者の 1 名に発現した。また、Grade 3 の事象として、「腰椎骨折」、「好中球数減少」、「膿疱性乾癬」が膿疱性乾癬患者で各 1 名、「前立腺癌」及び「異所性妊娠」が乾癬性紅皮症患者で各 1 名に発現した。これらの事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。そのうち「肝細胞癌」及び「前立腺癌」は治験薬投与が中止された。「腰椎骨折」及び「異所性妊娠」は他剤及び他の療法で処置することによりそれぞれ軽快及び消失した。「膿疱性乾癬」は原疾患の悪化により入院したため重篤な有害事象となったが、治験薬の増量及び他剤処方により回復した。

表2.7.6.15.3.3-1 有害事象発現状況

[SOC] PT	Total N = 30		Pustular N = 12		Erythroderma N = 18	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Any Adverse Events	28	93.3	11	91.7	17	94.4
[血液およびリンパ系障害]	2	6.7	2	16.7	0	
鉄欠乏性貧血	1	3.3	1	8.3	0	
正色素性正球性貧血	1	3.3	1	8.3	0	
[心臓障害]	2	6.7	1	8.3	1	5.6
動悸	1	3.3	1	8.3	0	
心室性期外収縮	1	3.3	0		1	5.6
[先天性、家族性および遺伝性障害]	1	3.3	0		1	5.6
発育性股関節形成不全	1	3.3	0		1	5.6
[内分泌障害]	1	3.3	1	8.3	0	
亜急性甲状腺炎	1	3.3	1	8.3	0	
[眼障害]	4	13.3	1	8.3	3	16.7
眼精疲労	1	3.3	0		1	5.6
眼瞼炎	1	3.3	0		1	5.6
結膜出血	1	3.3	0		1	5.6
アレルギー性結膜炎	1	3.3	1	8.3	0	
網膜裂孔	1	3.3	0		1	5.6
[胃腸障害]	8	26.7	4	33.3	4	22.2
下痢	3	10.0	2	16.7	1	5.6
齲歯	2	6.7	0		2	11.1
腹部不快感	1	3.3	1	8.3	0	
上腹部痛	1	3.3	0		1	5.6
悪心	1	3.3	1	8.3	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	7	23.3	5	41.7	2	11.1
医療機器破損	1	3.3	0		1	5.6
冷感	1	3.3	0		1	5.6
注射部位刺激感	1	3.3	1	8.3	0	
倦怠感	1	3.3	1	8.3	0	
発熱	1	3.3	1	8.3	0	
注射部位腫脹	1	3.3	1	8.3	0	
注射部位斑	1	3.3	1	8.3	0	
[肝胆道系障害]	1	3.3	0		1	5.6
肝機能異常	1	3.3	0		1	5.6
[免疫系障害]	1	3.3	1	8.3	0	
季節性アレルギー	1	3.3	1	8.3	0	
[感染症および寄生虫症]	15	50.0	6	50.0	9	50.0
鼻咽頭炎	10	33.3	4	33.3	6	33.3
毛包炎	3	10.0	2	16.7	1	5.6
蜂巣炎	1	3.3	1	8.3	0	
結膜炎	1	3.3	0		1	5.6
胃腸炎	1	3.3	0		1	5.6
帯状疱疹	1	3.3	1	8.3	0	
咬傷感染	1	3.3	0		1	5.6
インフルエンザ	1	3.3	1	8.3	0	
伝染性軟属腫	1	3.3	1	8.3	0	
食道カンジダ症	1	3.3	0		1	5.6
口腔カンジダ症	1	3.3	1	8.3	0	
皮膚感染	1	3.3	0		1	5.6
レンサ球菌感染	1	3.3	1	8.3	0	
口腔ヘルペス	1	3.3	1	8.3	0	

N: Number of subjects in the safety analysis set.
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.15.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Total N = 30		Pustular N = 12		Erythroderma N = 18	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[傷害、中毒および処置合併症]	7	23.3	2	16.7	5	27.8
歯牙破折	2	6.7	0		2	11.1
動物咬傷	1	3.3	0		1	5.6
節足動物刺傷	1	3.3	0		1	5.6
第 2 度熱傷	1	3.3	0		1	5.6
角膜擦過傷	1	3.3	1	8.3	0	
肋骨骨折	1	3.3	0		1	5.6
腰椎骨折	1	3.3	1	8.3	0	
[臨床検査]	5	16.7	2	16.7	3	16.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	3.3	0		1	5.6
C-反応性蛋白増加	1	3.3	1	8.3	0	
尿中血陽性	1	3.3	1	8.3	0	
肝機能検査異常	1	3.3	0		1	5.6
好中球数減少	1	3.3	1	8.3	0	
白血球数減少	1	3.3	0		1	5.6
[代謝および栄養障害]	2	6.7	2	16.7	0	
糖尿病	1	3.3	1	8.3	0	
高尿酸血症	1	3.3	1	8.3	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	10	33.3	5	41.7	5	27.8
関節周囲炎	3	10.0	1	8.3	2	11.1
関節痛	2	6.7	1	8.3	1	5.6
頚部痛	2	6.7	1	8.3	1	5.6
変形性脊椎症	2	6.7	1	8.3	1	5.6
関節炎	1	3.3	1	8.3	0	
背部痛	1	3.3	0		1	5.6
変形性関節症	1	3.3	1	8.3	0	
骨粗鬆症性骨折	1	3.3	1	8.3	0	
足底筋膜炎	1	3.3	1	8.3	0	
筋骨格硬直	1	3.3	1	8.3	0	
足変形	1	3.3	1	8.3	0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	6	20.0	3	25.0	3	16.7
皮膚乳頭腫	3	10.0	2	16.7	1	5.6
神経線維腫	1	3.3	1	8.3	0	
化膿性肉芽腫	1	3.3	0		1	5.6
前立腺癌	1	3.3	0		1	5.6
肝細胞癌	1	3.3	1	8.3	0	
[神経系障害]	2	6.7	0		2	11.1
浮動性めまい	1	3.3	0		1	5.6
頭痛	1	3.3	0		1	5.6
[妊娠、産褥および周産期の状態]	1	3.3	0		1	5.6
異所性妊娠	1	3.3	0		1	5.6
[腎および尿路障害]	1	3.3	1	8.3	0	
腎嚢胞	1	3.3	1	8.3	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	4	13.3	2	16.7	2	11.1
咳嗽	1	3.3	0		1	5.6
湿性咳嗽	1	3.3	1	8.3	0	
上気道の炎症	1	3.3	1	8.3	0	
口腔咽頭痛	1	3.3	0		1	5.6

N: Number of subjects in the safety analysis set.
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.15.3.3-1 有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Total N = 30		Pustular N = 12		Erythroderma N = 18	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[皮膚および皮下組織障害]	14	46.7	9	75.0	5	27.8
皮膚乾燥	3	10.0	2	16.7	1	5.6
接触性皮膚炎	2	6.7	1	8.3	1	5.6
蕁麻疹	2	6.7	1	8.3	1	5.6
皮脂欠乏症	2	6.7	1	8.3	1	5.6
脱毛症	1	3.3	1	8.3	0	
全頭脱毛症	1	3.3	1	8.3	0	
間擦疹	1	3.3	0		1	5.6
そう痒症	1	3.3	0		1	5.6
膿疱性乾癬	1	3.3	1	8.3	0	
痂皮	1	3.3	1	8.3	0	
脂漏性皮膚炎	1	3.3	1	8.3	0	
皮膚びらん	1	3.3	1	8.3	0	
乾皮症	1	3.3	0		1	5.6
[血管障害]	2	6.7	1	8.3	1	5.6
血管石灰化	1	3.3	1	8.3	0	
ほてり	1	3.3	0		1	5.6

N: Number of subjects in the safety analysis set.
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.15.3.3-2 副作用発現状況

[SOC] PT	Total N = 30		Pustular N = 12		Erythroderma N = 18	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Any Treatment Related Adverse Events	16	53.3	8	66.7	8	44.4
[血液およびリンパ系障害]	1	3.3	1	8.3	0	
正色素性正球性貧血	1	3.3	1	8.3	0	
[内分泌障害]	1	3.3	1	8.3	0	
亜急性甲状腺炎	1	3.3	1	8.3	0	
[胃腸障害]	1	3.3	0		1	5.6
下痢	1	3.3	0		1	5.6
[一般・全身障害および投与部位の状態]	3	10.0	2	16.7	1	5.6
冷感	1	3.3	0		1	5.6
注射部位刺激感	1	3.3	1	8.3	0	
注射部位腫脹	1	3.3	1	8.3	0	
[肝胆道系障害]	1	3.3	0		1	5.6
肝機能異常	1	3.3	0		1	5.6
[感染症および寄生虫症]	10	33.3	6	50.0	4	22.2
鼻咽頭炎	5	16.7	2	16.7	3	16.7
毛包炎	2	6.7	1	8.3	1	5.6
帯状疱疹	1	3.3	1	8.3	0	
食道カンジダ症	1	3.3	0		1	5.6
口腔カンジダ症	1	3.3	1	8.3	0	
口腔ヘルペス	1	3.3	1	8.3	0	
[臨床検査]	4	13.3	1	8.3	3	16.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	3.3	0		1	5.6
尿中血陽性	1	3.3	1	8.3	0	
肝機能検査異常	1	3.3	0		1	5.6
白血球数減少	1	3.3	0		1	5.6
[代謝および栄養障害]	1	3.3	1	8.3	0	
高尿酸血症	1	3.3	1	8.3	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	1	3.3	0		1	5.6
背部痛	1	3.3	0		1	5.6
[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	3.3	0		1	5.6
化膿性肉芽腫	1	3.3	0		1	5.6
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	3.3	0		1	5.6
口腔咽頭痛	1	3.3	0		1	5.6
[皮膚および皮下組織障害]	6	20.0	3	25.0	3	16.7
蕁麻疹	2	6.7	1	8.3	1	5.6
脱毛症	1	3.3	1	8.3	0	
全頭脱毛症	1	3.3	1	8.3	0	
皮膚乾燥	1	3.3	0		1	5.6
乾皮症	1	3.3	0		1	5.6
[血管障害]	1	3.3	0		1	5.6
ほてり	1	3.3	0		1	5.6

N: Number of subjects in the safety analysis set.
MedDRA/J version 17.0

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全体で 30 名中 5 名に発現し、事象別では、膿疱性乾癬患者で「肝細胞癌」、「腰椎骨折」、「膿疱性乾癬」が各 1 名、乾癬性紅皮症患者で「異所性妊娠」及び「前立腺癌」が各 1 名に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 17.0 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」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）を記載し、「医師コメント」は「eCRF」又は「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-01

有害事象名	：	異所性妊娠（子宮外妊娠）
性別	：	女性
年齢	：	35 歳（同意取得時）
原疾患	：	乾癬性紅皮症
合併症	：	脂肪肝、慢性副鼻腔炎、花粉症、肝機能障害
既往歴	：	喘息、左肩関節脱臼、足白癬、子宮外妊娠、急性胃炎、急性ウイルス性腸炎
併用薬	：	ボルタレン SR、レバミピド、ムコスタ、ウルソ、ネオファーゲン C、タリオン、アレグラ
治験薬投与	：	2013-03-27（Day 1）140 mg 2013-04-03（Week 1 [Day 8] ）140 mg 2013-04-10（Week 2 [Day 15] ）140 mg 2013-04-24~2013-06-19（Week 4 [Day 29] ~ Week 12 [Day 85] ）210 mg Q2W 2013-07-03（Week 14 [Day 99] ）140 mg 2013-07-17（Week 16 [Day 113] ）140 mg
経過	：	2013/03/27　KHK4827 投与開始 2013/07/17（Week 16）KHK4827 投与 2013/07/19　妊娠のため治験中止、中止時検査実施 2013/08/05「異所性妊娠」発現 腹腔鏡下子宮外妊娠手術施行 2013/08/12　転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	：	Grade 3
治験薬の処置	：	該当せず
対策としてとられた処置	：	腹腔鏡下子宮外妊娠手術
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	子宮外妊娠は、子宮外妊娠の既往や 36 歳という好発しやすい年齢であることからハイリスクであり偶発的事象と捉え、治験薬との因果関係は否定できる。

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
両臼蓋形成不全 (発育性股関節形成不全) [先天性、家族性および遺伝性障害]	2013-04-03 (8) 2013-07-17 (113) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤処方	軽快	両臼蓋形成不全による痛みと診断。先天性疾患によるものであるため、治験薬との因果関係はない。

MedDRA/J version 17.0
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：FO-01

有害事象名 ： 肝細胞癌（肝細胞癌）
性別 ： 女性
年齢 ： 70 歳（同意取得時）
原疾患 ： 膿疱性乾癬
合併症 ： II 型糖尿病、高脂血症、HBc/HBs 抗体陽性、クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査陽性、白内障、緑内障、胃ポリープ、胆石、腎のう胞、ターナー症候群、認知症（軽度）、骨粗鬆症、高血圧
既往歴 ： 虫垂炎（手術）、慢性肝炎、脛腓骨骨折（左）、脳梗塞
併用薬 ： アリセプト、フルメトロン、クラビット、パタノール、ルミガン、アイファガン、コソプト、アルダクトン、ディオバン、リピトール、ガスター、マイザー、ドボネックス、ケーワン、アクトス、リカルボン、アレジオン、イスコチン
治験薬投与 ： 2013-03-12（Day 1）140 mg
2013-03-19（Week 1 [Day 8] ）140 mg
2013-03-26~2013-11-19（Week 2 [Day 15] ~ Week 36 [Day 253] ）140 mg Q2W
経過 ： 2013/03/12　KHK4827 投与開始
2013/11/19（Week 36）KHK4827 投与
2013/11/27「肝細胞癌」発現
2013/11/28　治験中止
2014/02/05　転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由 ： 他に準じて重篤
重症度 ： Grade 4
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
医師コメント（eCRF） ： B 型肝炎の既往をもつ被験者であり、肝炎から肝硬変、肝癌に至った可能性が高いと考える。また、併用薬剤の長期投与や高齢であることなど、その他の患者背景も考慮すると、元々肝細胞癌発生リスクの高い被験者であったと考える。さらに、これまでの本剤における癌発生率を考慮すると、治験薬との関連性は否定的

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
正球性貧血 (正色素性正球性貧血) [血液およびリンパ系障害]	2013-04-12 (32) 2014-02-03 (329) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連あり	変更せず／該当せず なし	軽快	

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（3）被験者番号：HI-01

有害事象名 ： 前立腺癌（前立腺癌）
性別 ： 男性
年齢 ： 74 歳（同意取得時）
原疾患 ： 乾癬性紅皮症
合併症 ： 高血圧、高脂血症、HBc/HBs 抗体陽性、高尿酸血症、心房細動、左心肥大
既往歴 ： 脳梗塞、咽頭良性腫瘍、大腸ポリープ
併用薬 ： 活蔘力、キシロカイン、フルイトラン、セタプリル、アダラート、ベザトール SR、ガスター、アプレース、ネリプロクト、ピドキサール、大塚生食、トランサミン、パナルジン、セフトリアキソン Na、イスコチン、クラビット
治験薬投与 ： 2013-02-28（Day 1）140 mg
2013-03-07（Week 1 [Day 8] ）140 mg
2013-03-14~2013-07-18（Week 2 [Day 15] ~ Week 20 [Day 141] ）140 mg Q2W
経過 ： 2013/02/28　KHK4827 投与開始
2013/07/18（Week 20）KHK4827 投与
2013/07/25「前立腺癌」発現、治験中止
2013/09/12　CAB 療法（カソデックス、ゴナックス）開始
2013/10/17　転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由 ： 他に準じて重篤
重症度 ： Grade 3
治験薬の処置 ： 中止
対策としてとられた処置 ： 他剤処方（カソデックス、ゴナックス）
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 治験薬投与中に発現した事象であるが、治験薬により「前立腺癌」を発症したとは考えにくく、当該疾患の好発年齢（75 歳）であることや食生活を考慮すると自然発生した可能性が高く、本事象と治験薬との因果関係は否定できると考える。

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)] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
じんましん (蕁麻疹) [皮膚および皮下組織障害]	2013-07-11 (113) 2014-03-19 (364) 140 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	
帯状疱疹 (帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	2014-01-11 (297) 2014-02-05 (322) 140 mg	Grade 2 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	

MedDRA/J version 17.0
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：TH-01

有害事象名 ： 腰椎骨折（腰椎第一骨折）
性別 ： 男性
年齢 ： 39 歳（同意取得時）
原疾患 ： 膿疱性乾癬
合併症 ： 便秘、圧迫骨折、II 型糖尿病、高血圧、高脂血症、脂肪肝、食道裂孔ヘルニア、

委縮性胃炎、骨粗鬆症

既往歴 : 薬疹、敗血症、下腿蜂窩織炎、扁桃腺摘出

併用薬 : ロキソニン、ソレトン、フルイトラン、タナトリル、オルメテック、アムロジン、クレストール、ムコスタ、マグミット、プルゼニド、プレドニン、ノボラピット、リンデロン、キンダベート、マイザー、アマリール、メトグルコ、ジャヌビア、プロペト

治験薬投与 : 2013-03-06（Day 1）140 mg
2013-03-13（Week 1 [Day 8] ）140 mg
2013-03-19（Week 2 [Day 14] ）140 mg
「腰椎骨折」発現により Week 4 の投与は未実施。
2013-04-17~2013-05-15（Week 6 [Day 43] ~ Week 10 [Day 71] ）140 mg Q2W
2013-05-29~2014-02-19（Week 12[Day 85] ~ Week 50[Day 351] ）210 mg Q2W

経過 : 2013/03/06 KHK4827 投与開始
2013/03/13（Week 1）KHK4827 投与
2013/03/19（Week 2）KHK4827 投与
2013/03/28「腰椎骨折」発現、Week 4 の KHK4827 投与は未実施
メジェイド筋注（~4/5）
2013/04/01 エリンダシン注（~4/8）
2013/04/04 ボナロン点滴静注
2013/04/17（Week 6）KHK4827 投与、以降 2 週に 1 回 140 mg 投与継続
2013/05/29（Week 12）KHK4827 210 mg 投与（増量基準に合致したため増量）、以降 2 週に 1 回 210 mg 投与継続
2014/03/05（Week 52）転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされたため

重症度 : Grade 3

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（エリンダシン、ボナロン、メジェイド）

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 乾癬の治療のため、ステロイド薬の外用・内服を行っていたことによる、骨粗鬆症の関与が強く疑われるため。

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
CRP高値 (C-反応性蛋白増加) [臨床検査]	2013-05-01 (57) 2013-05-15 (71) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	治験薬を継続し、抗生剤内服で CRP の改善を認めたため、治験薬との因果関係はないと判断した。
伝染性軟属腫 (伝染性軟属腫) [感染症および寄生虫症]	2013-06-13 (100) 2013-08-07 (155) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 併用療法施行	回復	ステロイドの内服もされており、他に易感染性を来たす要素があるため。また治験薬変更せずに改善しているため、因果関係はないと判断した。
水疱痂皮（前腕） (痂皮) [皮膚および皮下組織障害]	2013-08-07 (155) 2013-08-21 (169) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	経過より線状皮膚炎もしくは虫刺症が考えられた。数年前にも同様の症状出現したことがあったとの患者申告もある。

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a] 転帰日(経過日数)[a] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
多発性骨粗鬆性骨折 (骨粗鬆症性骨折) [筋骨格系および結合組織障害]	2013-04-16 (42) 2014-03-05 (365) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 併用療法施行	軽快	乾癬（膿疱性）の治療のため、ステロイド薬の外用、内服を行っていたことによる骨粗鬆症の関与が強く疑われる。
高尿酸血症 (高尿酸血症) [代謝および栄養障害]	2013-05-01 (57) 2014-03-05 (365) 140 mg	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	
湿性咳嗽 (湿性咳嗽) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2013-08-03 (151) 2014-03-05 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	喫煙によるものと考えたため
血管石灰沈着 (血管石灰化) [血管障害]	2013-08-30 (178) 2014-03-05 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	糖尿病や骨粗鬆症による影響と考えられるため
尋常性疣贅 (皮膚乳頭腫) [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）]	2013-09-18 (197) 2013-10-16 (225) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 併用療法施行	回復	もともと疣贅を時々発生していた模様。ステロイド外用剤、内服の影響が考えられる。
左腎のう胞 (腎嚢胞) [腎および尿路障害]	2013-10-02 (211) 2014-03-05 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	湿性咳嗽と肋骨骨折の確認のためにCTをとったところ、左腎のう胞が写り込んでいた。治験開始以前よりあったものと推定されるが、それ以前に検査記録がないため、比較はできない。
右下腿びらん (皮膚びらん) [皮膚および皮下組織障害]	2013-10-27 (236) 2013-11-13 (253) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	外傷機転によると思われる変化を認めた。
毛のう炎（下顎） (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2013-10-30 (239) 2013-11-13 (253) 210 mg	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	
神経線維種 (神経線維腫) [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）]	2013-11-27 (267) 2014-03-05 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 併用療法施行、他剤使用	未回復	治験薬の開始前より存在していたと考えたため、因果関係なしと判断した。
両側凍結肩 (関節周囲炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2013-12-05 (275) 2014-03-05 (365) 210 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	職業・業務上で重いものをもつことがあり、肩が痛くなることがあるとの患者の言葉があるため。
尿潜血陽性 (尿中血陽性) [臨床検査]	2013-12-11 (281) 2014-03-05 (365) 210 mg	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	
吐気 (悪心) [胃腸障害]	2014-01-26 (327) 2014-03-05 (365) 210 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	治験薬の継続によっての増悪なく、症状の改善をみたため。

MedDRA/J version 17.0

a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

（5）被験者番号：YG-01

有害事象名 ： 膿疱性乾癬（膿疱性乾癬の悪化）

性別 ： 男性

年齢 ： 36 歳（同意取得時）

原疾患 : 膿疱性乾癬
合併症 : 逆流性食道炎、胃部不快感
既往歴 : 多血症、ウイルス性胃腸炎、十二指腸潰瘍
併用薬 : ロキソニン、ビオフェルミン、ネキシウム、タフマック E、ガスモチン、デルモベート、サリチル酸ワセリン、ドボネックス、タリオン
治験薬投与 : 2013-02-22（Day 1）140 mg
2013-03-01（Week 1 [Day 8] ）140 mg
2013-03-08~2013-09-18（Week 2 [Day 15] ~ Week 30 [Day 209] ）140 mg Q2W
2013-10-04~2014-02-07（Week 32 [Day 225] ~ Week 50[Day 351] ）210 mg Q2W
経過 : 2013/02/22 KHK4827 投与開始
2013/03/01（Week 1）KHK4827 投与
2013/03/08（Week 2）KHK4827 投与、以降 2 週に 1 回 140 mg 投与継続
2013/09/18（Week 30）KHK4827 投与
2013/10/04（Week 32）「膿疱性乾癬」発現
KHK4827 210 mg 投与（増量基準に合致したため増量）
2013/10/18（Week 34）KHK4827 210 mg 投与
2013/10/21 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 増量
対策としてとられた処置 : 他剤処方（アンテベート、ロキソニン、ロコイド、白色ワセリン）
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 膿疱性乾癬の病態として、寛解と増悪をくり返す疾患であり、治験薬によらず増悪期に該当したと考える。

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] 投与量	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
下痢 (下痢) [胃腸障害]	2013-08-01 (161) 2013-08-21 (181) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	治験薬を 6 ヵ月投与し、胃腸障害を起こしていない。発現時に疲労を訴えていたため、疲労の影響で発現したと考える。
感冒 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2013-09-04 (195) 2013-09-18 (209) 140 mg	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	職場で流行しており、そのためと考えられる。
下痢 (下痢) [胃腸障害]	2013-10-04 (225) 2014-12-17 (299) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	治験薬投与に関連なく症状の出没あるため
口腔カンジダ症 (口腔カンジダ症) [感染症および寄生虫症]	2013-11-01 (253) 2014-02-21 (365) 210 mg	Grade 2 非重篤 関連あり	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	
アレルギー性結膜炎 (アレルギー性結膜炎) [眼障害]	2013-11-25 (277) 2014-02-07 (351) 140 mg	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	季節性のものである。

MedDRA/J version 17.0
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−治験薬初回投与日+1

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、治験を中止又は治験薬を休薬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 2.7.6.15.3.3-3に示し、他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.15.3.3-4に示した。

他の重要な有害事象は 6 名（20%）に発現し、副作用は 4 名（13%）に発現した。疾患別では、膿疱性乾癬患者で有害事象及び副作用がそれぞれ 12 名中 3 名（25%）及び 2 名（17%）、乾癬性紅皮症患者でそれぞれ 18 名中 3 名（17%）及び 2 名（11%）に発現した。

表2.7.6.15.3.3-3 他の重要な有害事象の発現状況

[SOC] PT	Total N = 30		Pustular N = 12		Erythroderma N = 18	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Any Adverse Events	6	20.0	3	25.0	3	16.7
[心臓障害]	1	3.3	0		1	5.6
心室性期外収縮	1	3.3	0		1	5.6
[感染症および寄生虫症]	2	6.7	0		2	11.1
鼻咽頭炎	1	3.3	0		1	5.6
食道カンジダ症	1	3.3	0		1	5.6
[臨床検査]	3	10.0	1	8.3	2	11.1
肝機能検査異常	1	3.3	0		1	5.6
好中球数減少	1	3.3	1	8.3	0	
白血球数減少	1	3.3	0		1	5.6
[神経系障害]	1	3.3	0		1	5.6
頭痛	1	3.3	0		1	5.6
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	3.3	0		1	5.6
口腔咽頭痛	1	3.3	0		1	5.6
[皮膚および皮下組織障害]	2	6.7	2	16.7	0	
脱毛症	1	3.3	1	8.3	0	
全頭脱毛症	1	3.3	1	8.3	0	

N: Number of subjects in the safety analysis set.
MedDRA/J version 17.0

表2.7.6.15.3.3-4 他の重要な有害事象一覧

被験者番号 原疾患	性別 年齢 （歳）	有害事象名 （PT）	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)] 投与量	重症度	重篤性	治験薬の処置	転帰	因果関係
KA-01 乾癬性紅皮症	男 60	心室性期外収縮	2013-03-29 (43) 2014-02-14 (365) 140 mg	Grade 1	非重篤	休薬	軽快	関連なし
		その他の有害事象：関節周囲炎						
KZ-01 膿疱性乾癬	女 34	好中球数減少	2013-07-30 (85) 2013-08-13 (99) 140 mg	Grade 3	非重篤	休薬	回復	関連なし
		その他の有害事象：上気道の炎症、接触性皮膚炎、関節炎、口腔ヘルペス、鼻咽頭炎、蜂巣炎、皮膚乳頭腫						
NS-01 乾癬性紅皮症	男 55	白血球数減少	2013-04-22 (29) 2013-05-07 (44) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連あり
		白血球数減少	2013-05-20 (57) 2013-06-17 (85) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連あり
		食道カンジダ症	2013-12-17 (268) 2014-03-24 (365) 210 mg	Grade 2	非重篤	休薬	未回復	関連あり
		口腔咽頭痛	2014-01-25 (307) 2014-01-29 (311) 210 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	関連あり
		その他の有害事象： 鼻咽頭炎、関節痛、齲歯						
NS-02 乾癬性紅皮症	男 37	鼻咽頭炎	2013-08-09 (82) 2013-08-26 (99) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	回復	関連あり
		頭痛	2013-10-21 (155) 2013-10-21 (155) 140 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	関連なし
		肝機能検査異常	2014-01-15 (241) 2014-05-21 (367) 140 mg	Grade 1	非重篤	休薬	未回復	どちらとも言えない
		鼻咽頭炎	2014-03-14 (299) 2014-03-27 (312) 140 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	関連あり
		その他の有害事象：そう痒症、乾皮症、化膿性肉芽腫、下痢、歯牙破折、鼻咽頭炎、頚部痛						
TI-01 膿疱性乾癬	女 76	全頭脱毛症	2013-08-20 (106) 2013-12-17 (225) 140 mg	Grade 1	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：注射部位刺激感、皮膚乾燥、変形性関節症、筋骨格硬直、変形性脊椎症、腹部不快感						
YS-01 膿疱性乾癬	女 38	脱毛症	2013-07-17 (106) 2014-04-02 (365) 140 mg	Grade 2	非重篤	休薬	軽快	関連あり
		その他の有害事象：注射部位腫脹、レンサ球菌感染、鼻咽頭炎、毛包炎、下痢、角膜擦過傷、インフルエンザ、亜急性甲状腺炎						

MedDRA/J version 17.0
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、治験薬投与前と比較して治験期間中又は最終検査で測定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、全体で好中球数の特筆すべき変動は認められなかった。個々の被験者では、他の重要な有害事象として、「好中球数減少」が 1 名（3%）に発現した。

本治験では、臨床検査に関連する死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。臨床検査に関連する他の重要な有害事象として、「肝機能検査異常」、「好中球数減少」、「白血球

数減少」が各 1 名（3%）に発現した。標準 12 誘導心電図では、乾癬性紅皮症患者の 1 名で、Week 8 以降の規定検査（Week 8、12、24、36）で、投与前の Normal/Not CS から投与後に CS にシフトした。当該被験者の CS と判断された規定検査では、異常波形として心室性期外収縮が認められ、「心室性期外収縮」は他の重要な有害事象とされた。バイタルサイン関連の死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

治験期間中、抗 KHK4827 結合抗体が 30 名中 1 名（3%）に認められたが、当該被験者における抗 KHK4827 中和抗体は検出されなかった。

2.7.6.15.4 結論

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象として、KHK4827（140 又は 210 mg）を SC 投与したときの有効性及び安全性を検討した。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全般改善度では、最終評価時点（Week 52 又は中止時）で「改善」以上が 96.7%、そのうち「寛解」は 63.3%で、Week 52 までの KHK4827 投与における症状の改善効果が認められた。副次評価項目に設定したいずれの項目でも、KHK4827 投与開始後、早期に症状の改善が認められ、治験期間を通じて症状が改善した状態が維持された。疾患別でも同様の結果であった。また、治験期間中の 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、Week 8 以降の血清中 KHK4827 トラフ濃度はほぼ一定となり定常状態に到達し、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者で顕著な差異はなかった。C_{max} は膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者でそれぞれ 10.1±9.1 及び 11.8±8.6 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 92.0±89.9 及び 125±108 μg·d/mL であった。また、Week 8 に KHK4827 140 mg を投与したときの t_{max}（中央値（最小値, 最大値））は 2.49（1.91, 6.91）日であった。なお、体重の重い被験者では、血清中 KHK4827 トラフ濃度は低い傾向にあった。

安全性に関して、本治験で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、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象（治験を中止又は治験薬を休薬したすべての事象）で複数の被験者に発現した事象は認められなかった。また、遅発性の有害事象として懸念されるような特定の事象は認められなかった。抗 KHK4827 結合抗体が 30 名中 1 名（3%）で陽性であったものの、本被験者における抗 KHK4827 中和抗体は検出されなかった。

以上、本治験の結果から膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に KHK4827 140 又は 210 mg を Week 52 まで SC 投与したときの有効性及び安全性が確認された。

2.7.6.16 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）

2.7.6.16.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK4827 第 III 相臨床試験 ―局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした継続長期投与試験―
実施国（施設数）	日本（52）
治験期間	2014 年 1 月 17 日～2015 年 1 月 28 日
治験の目的	局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者を対象とした第 III 相長期投与試験（4827-003 試験（以下、003 試験））、膿疱性乾癬（汎発型）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（4827-004 試験（以下、004 試験））をそれぞれ完了した被験者を対象として、KHK4827 の投与間隔を 2 週に 1 回投与（Q2W）より延長して長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬（汎発型）患者（以下、膿疱性乾癬患者）、乾癬性紅皮症患者を対象とした非盲検、多施設共同、継続長期投与試験で実施した。 本治験は、003 試験、004 試験からの継続長期投与試験とした。003 試験又は 004 試験の Week 52 の規定検査が終了し、本治験での適格性が確認された被験者に対し、治験薬を SC 投与した。治験薬の投与は 003 試験又は 004 試験の Week 52 検査当日又は検査後 7 日以内に開始した（治験薬投与開始日を Day 1 とした）。 Day 1 にすべての被験者に対して KHK4827 140 mg を SC 投与し、それ以降 4 週間ごとに 140 mg を SC 投与した（140 mg Q4W）。ただし、004 試験で KHK4827 210 mg が SC 投与された被験者には、Day 1 に KHK4827 210 mg を SC 投与することを可とし、それ以降 2 週間ごとに 210 mg を SC 投与した（210 mg Q2W）。Day 1 に KHK4827 140 mg を投与された被験者では、Week 2~28 に投与頻度及び投与量の変更の基準に合致し、治験責任医師等が必要と判断した場合、140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W への変更を可とした。いずれの被験者も Week 28 以降は治験責任医師等の判断により適宜 140 mg Q2W、140 mg Q4W、140 mg Q8W、210 mg Q2W への変更を可とした。 なお、自己投与を希望する被験者に対しては、Day 1 から自己投与することを許容した。更に、在宅での自己投与に関する教育を実施し、適切に在宅での自己投与が可能であると判断された被験者又は家族は、在宅での投与を可とした。 登録されたすべての被験者が Week 28 までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点でデータカットオフし、各被験者の Week 28（又は中止時）までのデータを用いて中間解析を実施した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：未設定（最大被験者数は 003 試験又は 004 試験を完了した被験者数） **設定根拠** 本治験は 003 試験又は 004 試験の Week 52 を完了した被験者を対象とした継続長期投与試験であるため、本治験としての目標被験者数は設定しなかった。 **解析時** FAS：155 名（140 mg Q4W 群 148 名、210 mg Q2W 群 7 名） 安全性解析対象集団 ：155 名（140 mg Q4W 群 148 名、210 mg Q2W 群

項目	内容
	7名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 003 試験から移行した局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、004 試験から移行した膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者 **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被験者 2） 003 試験又は 004 試験の Week 52 を完了した被験者 3） 妊娠可能な女性被験者（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、003 試験又は 004 試験の Week 52 の尿妊娠検査結果が陰性であった被験者 4） 003 試験又は 004 試験で HBV-DNA を測定した被験者では、それぞれの試験の Week 48 以降の HBV-DNA が検出感度未満であった被験者 5） 003 試験又は 004 試験の Week 52 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なかった被験者 **除外基準** 1） 抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する重大な感染症に罹患している被験者 2） 本治験実施計画書に定められたスケジュールどおりに来院することができない被験者 3） 治験期間中に挙児希望の被験者 4） 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 5） Day 1 の治験薬投与開始前に実施する C-SSRS 評価において、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相二重盲検比較試験（4827-002 試験（以下、002 試験））又は 004 試験の治験薬投与後に自殺念慮の深刻度が 4 若しくは 5 又はいずれかの自殺行動が認められ、自殺の危険性が高いと判断された被験者 6） 治験責任医師等により試験の実施及び評価に影響を及ぼすと判断された精神疾患を有する被験者、又は既往を有する被験者 7） Day 1 の治験薬投与開始前に実施する PHQ-8 スコアが 15 点以上の重度のうつ状態である被験者 8） 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被験者
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]、[redacted]
用法・用量、 投与期間	**用法・用量、投与期間** 003 試験又は 004 試験の Week 52 の規定検査が終了し、本治験での適格性が確認された被験者に対し、治験薬を SC 投与した。治験薬の投与は 003 試験又は 004 試験の Week 52 検査当日又は検査後 7 日以内に開始した（治験薬投与開始日を

項目	内容
	Day 1 とした）。投与期間は KHK4827 の製造販売承認日までとした。 Day 1 にすべての被験者に対して KHK4827 140 mg を SC 投与し、それ以降 4 週間ごとに 140 mg を SC 投与した（140 mg Q4W）。ただし、004 試験で KHK4827 210 mg が SC 投与された被験者には、Day 1 に KHK4827 210 mg を SC 投与することを可とし、それ以降 2 週間ごとに 210 mg を SC 投与した（210 mg Q2W）。Day 1 に KHK4827 140 mg を投与された被験者では、Week 2~28 に投与頻度及び投与量の変更の基準に合致し、治験責任医師等が必要と判断した場合、140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W への変更を可とした。いずれの被験者も Week 28 以降は治験責任医師等の判断により適宜 140 mg Q2W、140 mg Q4W、140 mg Q8W、210 mg Q2W への変更を可とした。投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とした。なお、自己投与を希望する被験者に対しては、Day 1 から自己投与することを許容した。 【休薬／再開】 休薬基準：以下に該当する場合は、治験薬の休薬を行った。 • 感染症等の有害事象が発現し治験薬の休薬が必要と判断された場合 • 好中球数が 1000/μL 未満に低下した場合 • Week 28 以降では、上記以外に治験責任医師等が休薬を必要と判断した場合 休薬期間：治験薬投与開始から Week 28 では最大 4 週間としたが、Week 28 以降では休薬期間の上限を設定しなかった。 また、上記の休薬基準により休薬した被験者は、以下に該当する場合に治験薬投与を再開した。なお、治験薬投与開始から Week 28 において、4 週間以内に投与を再開できない場合は中止とした。 • 感染症等の有害事象が発現し休薬した場合は、治験責任医師等が治験薬投与再開可能と判断された後、治験薬投与を再開。 • 好中球数が 1000/μL 未満に低下し休薬した場合は、好中球数が 1000/μL 以上に回復した後、治験薬投与を再開。なお、Week 28 までに再度好中球数が 1000/μL 未満に低下した場合は、中止。 【自己投与】 本治験では、治験薬投与開始日の Day 1 から自己投与することを許容した。 自己投与を希望する被験者では、被験者本人及び投与を希望する家族を対象に、治験責任医師等が KHK4827 の投与方法等の教育及びトレーニングを実施し、適切に投与することが可能であると判断された被験者又は家族が投与することを許可した。 ただし、003 試験又は 004 試験で既に自己投与している被験者では、本治験での教育は不要とした。 更に、在宅での自己投与に関する教育を実施し、適切に在宅での自己投与が可能であると判断された被験者又は家族は、在宅での投与を可とした。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.16.1-1に示す。
評価項目	**安全性の評価**： • 有害事象及び副作用の有無とその内容 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 抗 KHK4827 抗体 **有効性の評価**： 1） すべての被験者で実施する評価項目 • 本治験の治験薬投与開始前からの PASI スコア変化量及び変化率

項目	内容
	• PASI スコア改善率 • PASI 50/75/90/100 反応 • DLQI 2） 003 試験から移行した被験者、004 試験から移行した乾癬性紅皮症患者で実施する評価項目 • sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」 • sPGA スコアが「0（解消）」 • BSA 変化量 3） 004 試験から移行した被験者で実施する評価項目 • 全般改善度 4） 002 試験又は 004 試験で関節症性乾癬と診断された被験者で実施する評価項目 • ACR 20 5） 004 試験から移行した膿疱性乾癬患者で実施する評価項目 • 膿疱の程度スコア 6） その他 • NAPSI スコア（003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者のみ） • PSSI スコア（003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者のみ） **薬物動態の評価**： • 血清中 KHK4827 濃度
統計手法	安全性、有効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。ベースラインは、003 試験から移行した被験者では 002 試験の治験薬投与開始前、004 試験から移行した被験者では 004 試験の治験薬投与開始時とした。なお、有効性の集計については、本治験開始時の治験薬投与頻度及び投与量別（140 mg Q4W、210 mg Q2W）並びに投与期間中の治験薬投与頻度及び投与量の変更有無別（維持、変更）を投与群（140 mg Q4W（変更）群、140 mg Q4W（維持）群、210 mg Q2W 群）とした。 **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、内容別の頻度を集計した。内容別の頻度集計は、MedDRA/J version 17.1 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」又は「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」、重篤な有害事象以外で、治験を中止又は治験薬を休薬若しくは減量した有害事象を「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、バイタルサインの計量値検査項目については、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。 C-SSRS の自殺念慮について、最大の重症度（自殺念慮の深刻度）別に時期ごとの被験者数及び割合を算出した。PHQ-8 の合計スコアについて、検査時期別に、

項目	内容
	重症度別の被験者数及び割合を算出した。また、測定されたすべての C-SSRS 及び PHQ-8 を被験者ごとに一覧表にまとめた。 有効性の解析： • PASI スコア改善率について、評価時点別に基本統計量を算出した。原疾患別に同様の集計を実施した。 • 本治験の治験薬投与開始時の PASI スコアをベースラインとした PASI スコア変化量について評価時点別に基本統計量を算出した。 • PASI 50/75/90/100 反応について被験者数及び割合を投与群、評価時点別に算出した。 • 各評価時点の sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」であった被験者数及び割合を評価時点別に算出した。sPGA スコアが「0（解消）」についても同様の集計を実施した。 • BSA 及び BSA 変化量について評価時点別に基本統計量を算出した。 • ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 それぞれについて、投与群、評価時点ごとに被験者数及び割合を算出した。 • 各評価時点の全般改善度について、被験者数及び割合を算出した。加えて、「改善」以上の被験者数及び割合も算出した。 • 各評価時点の膿疱の程度スコアは、「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010」に基づく重症度分類、評価時点別に被験者数及び割合を算出した。 • NAPSI スコアについて、投与群、評価時点ごとに基本統計量を算出した。また、変化率について、投与群、評価時点ごとに基本統計量を算出した。 • PSSI スコアについて、投与群、評価時点ごとに基本統計量を算出した。また、変化率について、投与群、評価時点ごとに基本統計量を算出した。 • DLQI の総合得点（Total Score）について、投与群、評価時点ごとに基本統計量を算出した。また、変化量について、投与群、評価時点ごとに基本統計量を算出した。 薬物動態の解析： 血清中 KHK4827 濃度の測定値が得られた被験者を対象として、血清中 KHK4827 濃度の一覧を作成した。

表2.7.6.16.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

1）治験薬投与開始（Week 0）～Week 28 まで

Study Visit-Week	0[a)] (Day 1)	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	終了／中止
同意取得	○[b)]															
来院[c)]	○	○[c)]	○	○[c)]	○	○[c)]	○	○[c)]	○	○[c)]	○	○[c)]	○	○[c)]	○	○
治験薬投与（投与日は被験者により異なる）	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	
注射日誌の記録（在宅自己投与被験者のみ）	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	○[k)]	○	
注射日誌の確認			○		○		○		○		○		○		○	○
身体的所見		○[l)]	○	○[l)]	○	○[l)]	○	○[l)]	○	○[l)]	○	○[l)]	○	○[l)]	○	○
体重							○								○	○
バイタルサイン			○		○		○		○		○		○		○	○
有害事象																
心電図（12 誘導）							○								○	○
血液学的検査			○		○		○		○		○		○		○	○
血液生化学検査			○				○				○				○	○
尿検査			○				○				○				○	○
尿妊娠検査			○				○				○				○	○
HBV-DNA 測定[d)]			○				○				○				○	○
結核検査（胸部画像診断）							○								○	○
全般改善度[e)]		○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○
膿疱の程度スコア[f)]			○		○		○		○		○		○		○	○
PASI スコア			○		○		○		○		○		○		○	○
sPGA スコア[g)]		○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○
BSA[g)]			○		○		○		○		○		○		○	○
ACR 基準評価[h)]							○								○	○
NAPSI スコア[j)]							○								○	○
PSSI スコア[j)]							○								○	○
DLQI							○								○	○
C-SSRS、PHQ-8	○[n)]	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○[m)]	○	○
血清中 KHK4827 濃度測定							○								○	○
抗 KHK4827 抗体測定							○								○	○

a）003 試験又は 004 試験の Week 52 の検査値を用いた。b）003 試験又は 004 試験の Week 48 から Week 52 までに文書にて同意取得した。c）院内での治験薬投与又は検査がない場合は来院不要とした。d）003 試験又は 004 試験で HBV-DNA を測定した被験者で実施した。e）004 試験から移行した膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者で実施した。f）004 試験から移行した膿疱性乾癬患者を対象に、皮膚症状（紅斑面積（全体）、膿疱を伴う紅斑面積及び浮腫の面積）及び全身症状・検査所見（発熱、白血球数、CRP 及び血清アルブミン）を評価した。g）003 試験から移行した被験者、004 試験から移行した乾癬性紅皮症患者で実施した。h）002 試験又は 004 試験で関節症性乾癬と診断された被験者で実施した。j）003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者で実施した。k）Q2W の被験者のみとした。l）被験者が来院した場合に実施した。m）治験責任医師等が必要と判断した場合に実施した。n）治験薬投与前に実施した。

表2.7.6.16.1-1 観察・調査・検査スケジュール（続き）

2）Week 28 以降

Study Visit-Week	28	30 62 94 126 …	32 64 96 128 …	34 66 98 130 …	36 68 100 132 …	38 70 102 134 …	40 72 104 136 …	42 74 106 138 …	44 76 108 140 …	46 78 110 142 …	48 80 112 144 …	50 82 114 146 …	52 84 116 148 …	54 86 118 150 …	56 88 120 152 …	58 90 122 154 …	60 92 124 156 …	終了／中止
来院 a)	○	○a)	○	○a)	○	○a)	○	○a)	○	○a)	○	○a)	○	○a)	○	○a)	○	○
治験薬投与 （投与日は被験者により異なる）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
注射日誌の記録 （在宅自己投与被験者のみ）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
注射日誌の確認	○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
身体的所見	○	○h)	○	○h)	○	○h)	○	○h)	○	○h)	○	○h)	○	○h)	○	○h)	○	○
体重	○								○								○	○
バイタルサイン	○				○				○				○				○	○
有害事象																		
心電図（12 誘導）	○								○								○	○
血液学的検査	○				○				○				○				○	○
血液生化学検査	○				○				○				○				○	○
尿検査	○				○				○				○				○	○
尿妊娠検査	○				○				○				○				○	○
HBV-DNA 測定 b)	○				○				○				○				○	○
結核検査（胸部画像診断）	○								○								○	○
全般改善度 c)	○				○				○				○				○	○
膿疱の程度スコア d)	○				○				○				○				○	○
PASI スコア	○				○				○				○				○	○
sPGA スコア e)	○				○				○				○				○	○
BSA e)	○				○				○				○				○	○
ACR 基準評価 f)	○								○								○	○
NAPSI スコア g)	○								○								○	○
PSSI スコア g)	○								○								○	○
DLQI	○								○								○	○
C-SSRS、PHQ-8	○	○j)	○	○j)	○	○j)	○	○j)	○	○j)	○	○j)	○	○j)	○	○j)	○	○
血清中 KHK4827 濃度測定	○								○								○	○
抗 KHK4827 抗体測定	○								○								○	○

a）院内での治験薬投与又は検査がない場合は来院不要とした。b）003 試験又は 004 試験で HBV-DNA を測定した被験者で実施した。c）004 試験から移行した膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者で実施した。d）004 試験から移行した膿疱性乾癬患者を対象に、皮膚症状（紅斑面積（全体）、膿疱を伴う紅斑面積及び浮腫の面積）及び全身症状・検査所見（発熱、白血球数、CRP 及び血清アルブミン）を評価した。e）003 試験から移行した被験者、004 試験から移行した乾癬性紅皮症患者で実施した。f）002 試験又は 004 試験で関節症性乾癬と診断された被験者で実施した。g）003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者で実施した。h）被験者が来院した場合に実施した。j）治験責任医師等が必要と判断した場合に実施した。

2.7.6.16.2 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 2.7.6.16.2-1に示した。

003 試験又は 004 試験の Week 52 の規定検査が終了した 156 名から本治験参加の同意を取得し、除外基準に抵触した 1 名を除く 155 名が本治験に登録された。このうち、148 名が 140 mg Q4W、7 名が 210 mg Q2W で治験薬の投与を開始した。以降、投与群として 140 mg Q4W で開始した 148 名を 140 mg Q4W 群、210 mg Q2W で開始した 7 名を 210 mg Q2W 群とした。

治験薬投与開始後、140 mg Q4W 群の 2 名（1.4%）が治験を中止した。中止理由は、1 名が自殺行動（自殺企図）を認めたため、他の 1 名がその他（治験責任医師等が中止すべきと判断したため）であった。140 mg Q4W 群の 146 名（98.6%）及び 210 mg Q2W 群の 7 名（100%）が Week 28 を完了した。

表2.7.6.16.2-1 被験者の内訳

	Total		140 mg Q4W		210 mg Q2W	
Consented	156					
Ineligible/Dropout	1					
Exclusion Criterion 8	1					
Enrolled	155		148		7	
Discontinued Prior to Study Drug	0		0		0	
Received Study Drug	155	(100.0%)	148	(100.0%)	7	(100.0%)
Discontinued	2	(1.3%)	2	(1.4%)	0	(0.0%)
Reason for Discontinuation						
Suicidal ideation or behavior	1		1		0	
Other	1		1		0	
Discontinuation by Study Period						
Day 1 - Week 28	2		2		0	
Completed	153	(98.7%)	146	(98.6%)	7	(100.0%)
Completion by Study Period						
Week 28	153		146		7	

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment.
Percentages are based on the number of subjects who were enrolled.

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS 155 名における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.16.2-2に示した。特に断りのない限り、ベースラインは、003 試験から移行した被験者では 002 試験の治験薬投与開始前、004 試験から移行した被験者では 004 試験の治験薬投与開始時のデータを用いた。投与群は、本治験開始時の治験薬投与頻度及び投与量別（140 mg Q4W、210 mg Q2W）並びに投与期間中の治験薬投与頻度及び投与量変更有無別（維持、変更）とした。

003 試験から移行した被験者は 129 名であり、すべてが 140 mg Q4W で治験薬の投与を開始した。そのうち、治験期間中に治験薬投与頻度及び投与量を変更した被験者は 81 名であり、投与頻度及び投与量を変更せずに 140 mg Q4W を維持した被験者は 48 名であった。004 試験から移行した被験者は 26 名であり、19 名が 140 mg Q4W、7 名が 210 mg Q2W で治験薬の投与を開始した。140 mg Q4W で治験薬投与を開始した被験者のうち、治験期間中に治験薬投与頻度及び投与量を変更した被験者は 16 名であり、投与頻度及び投与量を変更せずに 140 mg Q4W を維持した被験者は 3 名であった。

全体で、性別は女性が 35 名（22.6%）、男性が 120 名（77.4%）であった。年齢は 46.1±11.9 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、65 歳以上の被験者は 12 名（7.7%）であった。身長は 166.5±8.4 cm、体重は 71.5±16.6 kg であり、75 kg 以下が 99 名（63.9%）、75 kg 超 90 kg 以下が 35 名（22.6%）、90 kg 超 100 kg 以下が 13 名（8.4%）、100 kg 超が 8 名（5.2%）であった。BMI は 25.7±5.3 kg/m^2 であり、25 kg/m^2 未満が 77 名（49.7%）、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 53 名（34.2%）、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満が 16 名（10.3%）、35 kg/m^2 以上が 9 名（5.8%）であった。原疾患別では、尋常性乾癬が 129 名（83.2%）、関節症性乾癬が 18 名（11.6%）、膿疱性乾癬が 10 名（6.5%）、乾癬性紅皮症が 16 名（10.3%）であった。生物学的製剤の使用歴のある被験者は 23 名（14.8%）、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 130 名（83.9%）であった。罹患期間は、尋常性乾癬が 14.50±9.74 年、関節症性乾癬が 5.57±9.05 年、膿疱性乾癬が 5.43±7.27 年、乾癬性紅皮症が 6.86±10.65 年であった。

なお、原疾患別の人口統計学的及び他の基準値の特性で全体との差が認められた項目として、膿疱性乾癬では女性が 7 名（70%）及び男性が 3 名（30%）、体重は 55.9±13.0 kg、生物学的製剤の使用歴のある被験者は 5 名（50%）であった。その他、原疾患別で特筆すべき差は認められなかった。

表2.7.6.16.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

		140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
		Constant	Variable		
		N = 51	N = 97	N = 7	N = 155
Prior Study of 4827-005					
	4827-003	48 (94.1%)	81 (83.5%)	0	129 (83.2%)
	4827-004	3 (5.9%)	16 (16.5%)	7 (100.0%)	26 (16.8%)
Sex					
	Female	13 (25.5%)	20 (20.6%)	2 (28.6%)	35 (22.6%)
	Male	38 (74.5%)	77 (79.4%)	5 (71.4%)	120 (77.4%)
Age (years)					
	n	51	97	7	155
	Mean	45.2	46.3	49.0	46.1
	SD	11.6	12.2	12.5	11.9
	Min	23	19	34	19
	Median	43.0	45.0	55.0	44.0
	Max	69	76	64	76
	< 65	46 (90.2%)	90 (92.8%)	7 (100.0%)	143 (92.3%)
	65 =<	5 (9.8%)	7 (7.2%)	0	12 (7.7%)
Height (cm)					
	n	51	97	7	155
	Mean	165.23	167.23	166.66	166.54
	SD	9.20	7.79	10.35	8.39
	Min	144.2	144.3	144.6	144.2
	Median	165.50	168.20	171.70	168.20
	Max	182.2	181.8	174.0	182.2
Weight (kg)					
	n	51	97	7	155
	Mean	67.17	74.27	63.97	71.47
	SD	16.32	16.65	8.93	16.61
	Min	38.6	34.6	51.7	34.6
	Median	67.00	71.50	65.50	70.30
	Max	106.0	144.3	79.0	144.3
	=< 75	38 (74.5%)	55 (56.7%)	6 (85.7%)	99 (63.9%)
	75 < and =< 90	7 (13.7%)	27 (27.8%)	1 (14.3%)	35 (22.6%)
	90 < and =< 100	4 (7.8%)	9 (9.3%)	0	13 (8.4%)
	100 <	2 (3.9%)	6 (6.2%)	0	8 (5.2%)
BMI (kg/m^2)					
	n	51	97	7	155
	Mean	24.50	26.48	22.99	25.67
	SD	5.23	5.37	1.95	5.31
	Min	15.7	15.3	20.3	15.3
	Median	23.40	25.80	22.10	25.00
	Max	38.1	49.9	26.1	49.9
	< 25	31 (60.8%)	40 (41.2%)	6 (85.7%)	77 (49.7%)
	25 =< and < 30	13 (25.5%)	39 (40.2%)	1 (14.3%)	53 (34.2%)
	30 =< and < 35	4 (7.8%)	12 (12.4%)	0	16 (10.3%)
	35 =<	3 (5.9%)	6 (6.2%)	0	9 (5.8%)
Disease Category					
	Psoriasis	48 (94.1%)	81 (83.5%)	0	129 (83.2%)
	Psoriatic Arthritis	7 (13.7%)	11 (11.3%)	0	18 (11.6%)
	Pustular	2 (3.9%)	6 (6.2%)	2 (28.6%)	10 (6.5%)
	Erythroderma	1 (2.0%)	10 (10.3%)	5 (71.4%)	16 (10.3%)
Prior Biologics					
	Yes	3 (5.9%)	18 (18.6%)	2 (28.6%)	23 (14.8%)
	No	48 (94.1%)	79 (81.4%)	5 (71.4%)	132 (85.2%)
Prior Systemic or Photo Therapies					
	Yes	34 (66.7%)	90 (92.8%)	6 (85.7%)	130 (83.9%)
	No	17 (33.3%)	7 (7.2%)	1 (14.3%)	25 (16.1%)

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment. ; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study.
N: Number of subjects in the analysis set
BMI [kg/m^2] = Weight [kg] / (Height [m])^2

表2.7.6.16.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
	Constant	Variable		
	N = 51	N = 97	N = 7	N = 155
Disease Duration of Psoriasis (years)				
n	48	81	0	129
Mean	13.10	15.33		14.50
SD	9.60	9.78		9.74
Min	0.9	1.2		0.9
Median	10.20	15.10		12.30
Max	42.1	43.3		43.3
Disease Duration of Psoriatic Arthritis (years)				
n	7	11	0	18
Mean	7.07	4.61		5.57
SD	13.94	4.50		9.05
Min	0.1	0.0		0.0
Median	0.90	2.90		2.40
Max	38.2	13.0		38.2
Disease Duration of Pustular (years)				
n	2	6	2	10
Mean	1.00	5.45	9.80	5.43
SD	0.85	8.67	4.67	7.27
Min	0.4	0.1	6.5	0.1
Median	1.00	2.70	9.80	2.70
Max	1.6	22.9	13.1	22.9
Disease Duration of Erythroderma (years)				
n	1	10	5	16
Mean	38.20	5.28	3.74	6.86
SD		7.58	5.65	10.65
Min	38.2	0.1	0.0	0.0
Median	38.20	1.10	0.40	1.10
Max	38.2	19.2	13.2	38.2

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment. ; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study.
N: Number of subjects in the analysis set

2.7.6.16.3 試験結果

2.7.6.16.3.1 有効性

本治験では、FAS に採用された 155 名（140 mg Q4W 群 148 名、210 mg Q2W 群 7 名）を対象に有効性を評価した。なお、有効性評価においてベースラインは 003 試験から移行した被験者では 002 試験の治験薬投与開始前、004 試験から移行した被験者では 004 試験の治験薬投与開始時とした。

1）治験薬処方変更までの期間

FAS のうち 140 mg Q4W で本治験を開始した被験者を対象に、140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W への処方変更日のいずれか早い日付までの日数を 140 mg Q4W 維持期間とし、Kaplan-Meier 法により推定したパーセント点（25%点、50%点、75%点）を表 2.7.6.16.3.1-1に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.16.3.1-1に示した。なお、140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W への変更が発生しなかった被験者は最終の評価時期（Week 28 来院日又は中止日）での打切りデータとした。

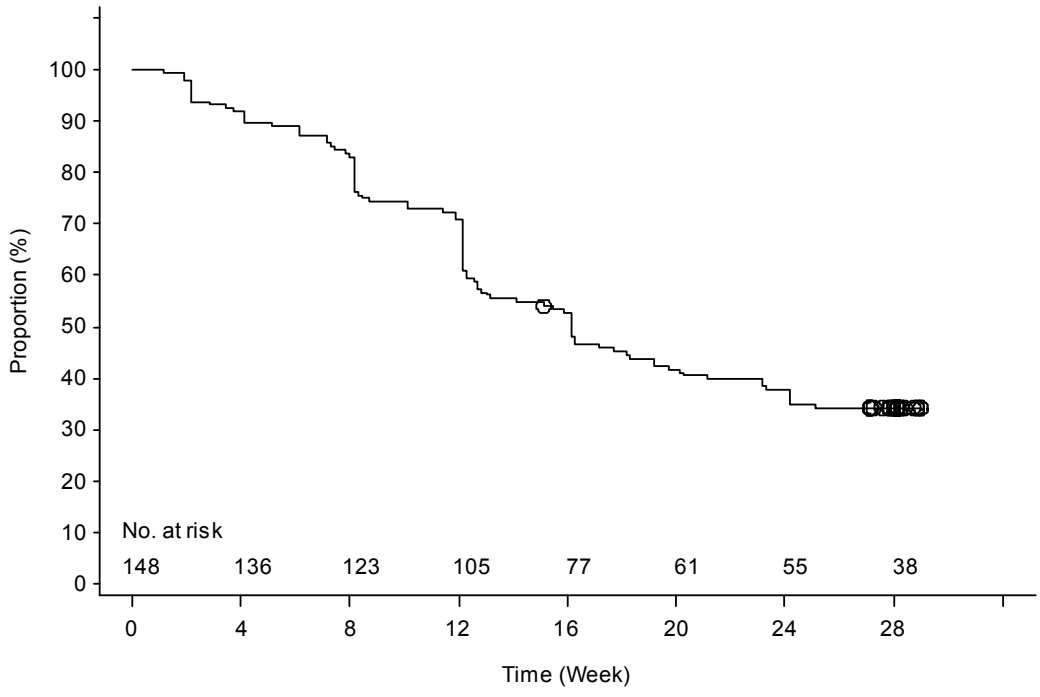
140 mg Q4W で本治験を開始した 148 名のうち 97 名が 140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W への処方変更を行った。Kaplan-Meier 曲線から推定した 140 mg Q4W 維持期間の 25%点及び 50%点はそれぞれ 60.0 日及び 113.0 日であった。

表2.7.6.16.3.1-1 140 mg Q4W 維持期間の要約

	140 mg Q4W N = 148
Number of Events	97
Number of Censored	51
25%	60.0
50%	113.0
75%	-

N: Number of subjects who were 140 mg Q4W at Day 1 in the FAS

図2.7.6.16.3.1-1 140 mg Q4W 維持期間の Kaplan-Meier 曲線

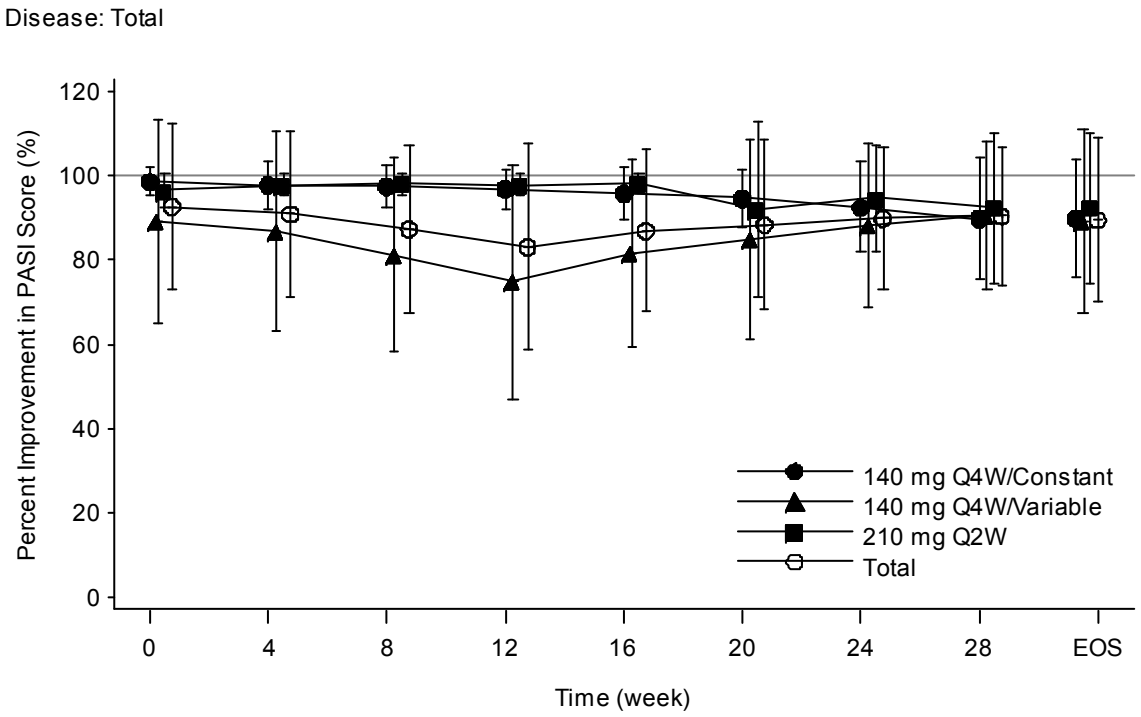


2）PASI スコア改善率

投与群ごとに、各評価時点のベースラインからの PASI スコア改善率の推移を図 2.7.6.16.3.1-2 に示した。

FAS 155 名（140 mg Q4W 群 148 名、210 mg Q2W 群 7 名）の各評価時点の PASI スコア改善率は、全体では Week 0 で 92.66±19.73%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、Week 12 で 83.13±24.48%に若干低下したが、Week 28 では 90.39±16.33%に上昇した。最終評価時点は 89.54±19.47%であった。投与群別では、140 mg Q4W（維持）群 51 名の PASI スコア改善率は Week 0 で 98.59±3.30%であり、Week 24 まで 90%以上で推移した。Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ 89.81±14.29%及び 89.84±14.15%であった。140 mg Q4W（変更）群 97 名では、Week 0 で 89.27±24.22%であり、Week 12 で 74.85±27.65%に低下したが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い Week 16 以降経時的に上昇し、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ 90.55±17.35%及び 89.16±21.99%であった。210 mg Q2W 群 7 名では、Week 0 で 96.51±3.98%であり、その後も改善率は高値で推移し、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも 92.44±17.77%であった。

図2.7.6.16.3.1-2　各評価時点における PASI スコア改善率（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

3）本治験の治験薬投与開始前からの PASI スコア変化量

本治験（005 試験）の治験薬投与開始時の PASI スコアをベースラインとした各評価時点及び最終評価時点の PASI スコア変化量について、全体の基本統計量を投与群ごとに表 2.7.6.16.3.1-2 に示した。

FAS 155 名（140 mg Q4W 群 148 名、210 mg Q2W 群 7 名）全体では、本治験の治験薬投与開始前からの PASI スコア変化量は、Week 4 から Week 28 で−2.53±6.34~−0.37±3.05（最小~最大、以下同様）であり、最終評価時点では−0.64±4.08 であった。投与群別では、Week 4 から Week 28 及び最終評価時点の順に、140 mg Q4W（維持）群 51 名で−1.80±2.84~−0.12±0.67 及び−1.80±2.81、140 mg Q4W（変更）群 97 名で−3.89±7.67~0.08±4.45 及び−0.03±4.56、210 mg Q2W 群 7 名で−0.74±4.09~0.34±0.64 及び−0.69±3.48 であった。

表2.7.6.16.3.1-2 本治験の治験薬投与開始前からの各評価時点の PASI スコア変化量

	Visit		140 mg Q4W Constant N = 51	140 mg Q4W Variable N = 97	210 mg Q2W N = 7	Total N = 155
Change in PASI Score from Day 1						
Total	Week 4	n	51	97	7	155
		Mean	-0.12	-0.55	0.27	-0.37
		SD	0.67	3.81	0.72	3.05
		Min	-3.5	-28.2	-0.4	-28.2
		Median	0.00	0.00	0.00	0.00
		Max	0.9	16.0	1.8	16.0
	Week 8	n	51	97	7	155
		Mean	-0.21	-2.59	0.30	-1.67
		SD	0.85	5.82	0.69	4.78
		Min	-3.5	-28.3	-0.3	-28.3
		Median	0.00	-1.10	0.00	-0.40
		Max	1.5	13.5	1.8	13.5
	Week 12	n	51	97	7	155
		Mean	-0.33	-3.89	0.27	-2.53
		SD	0.95	7.67	0.72	6.34
		Min	-2.5	-41.6	-0.7	-41.6
		Median	0.00	-2.50	0.00	-0.70
		Max	2.2	12.6	1.6	12.6
	Week 16	n	50	96	7	153
		Mean	-0.58	-1.90	0.34	-1.37
		SD	1.30	5.08	0.64	4.15
		Min	-6.2	-18.9	-0.4	-18.9
		Median	0.00	-1.20	0.00	-0.70
		Max	2.8	13.1	1.5	13.1
	Week 20	n	49	96	7	152
		Mean	-0.80	-1.36	-0.74	-1.15
		SD	1.43	5.51	4.09	4.53
		Min	-6.7	-30.1	-9.8	-30.1
		Median	-0.50	-0.65	0.00	-0.40
		Max	1.8	13.9	2.1	13.9
	Week 24	n	50	96	7	153
		Mean	-1.20	-0.38	-0.39	-0.65
		SD	1.99	4.38	2.67	3.70
		Min	-6.8	-15.7	-5.9	-15.7
		Median	-0.70	0.00	0.00	-0.10
		Max	1.8	14.3	2.1	14.3

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week

表2.7.6.16.3.1-2 本治験の治験薬投与開始前からの各評価時点の PASI スコア変化量（続き）

Visit		140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
		Constant	Variable		
		N = 51	N = 97	N = 7	N = 155
Week 28	n	50	96	7	153
	Mean	-1.80	0.08	-0.69	-0.57
	SD	2.84	4.45	3.48	4.03
	Min	-10.8	-10.5	-8.4	-10.8
	Median	-1.20	0.00	0.00	-0.10
	Max	2.0	21.5	2.1	21.5
EOS	n	51	97	7	155
	Mean	-1.80	-0.03	-0.69	-0.64
	SD	2.81	4.56	3.48	4.08
	Min	-10.8	-10.6	-8.4	-10.8
	Median	-1.20	0.00	0.00	-0.10
	Max	2.0	21.5	2.1	21.5

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

4）PASI 50/75/90/100 反応

各評価時点の PASI 75、PASI 90、PASI 100 反応割合の推移を、それぞれ図 2.7.6.16.3.1-3、図 2.7.6.16.3.1-4、図 2.7.6.16.3.1-5に示した。

FAS 155 名（140 mg Q4W 群 148 名、210 mg Q2W 群 7 名）全体では、PASI 50 反応割合は Week 0 で 95.5%であり、Week 12 で 89.7%に低下したが、以降は Week 28 まで 90%台で推移し、最終評価時点は 94.8%であった。PASI 75 反応割合は、Week 0 で 91.6%であり、Week 12 で 78.7%に低下したが、以降は Week 28 まで 85.6~89.5%で推移し、最終評価時点は 88.4%であった。PASI 90 反応割合は、Week 0 で 85.8%であり、Week 12 で 58.1%に低下したが、Week 24 以降は 70%台で推移し、最終評価時点は 72.9%であった。PASI 100 反応割合は、Week 0 で 53.5%であったが、Week 12 で 23.2%に低下し、以降は Week 28 まで 25.5~33.3%で推移し、最終評価時点は 32.9%であった。

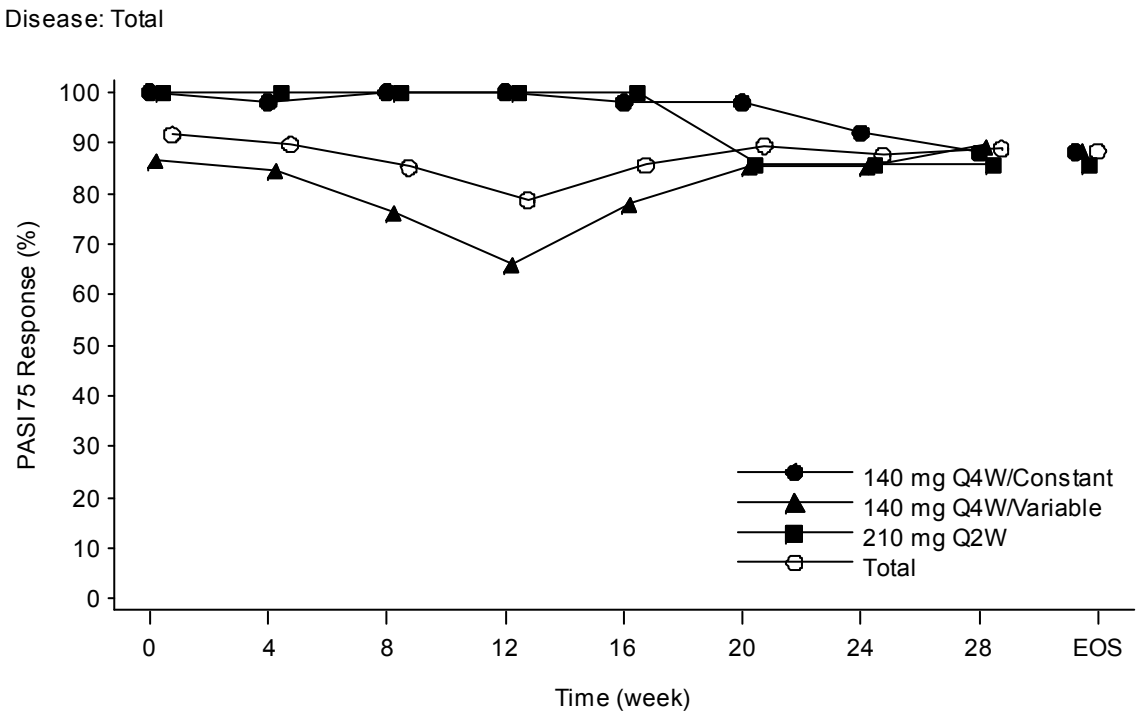
投与群別では、140 mg Q4W（維持）群 51 名の PASI 50 反応割合は Week 0 から Week 24 まで 100%であり、Week 28 及び最終評価時点はそれぞれ 96.0%及び 96.1%であった。PASI 75 反応割合は Week 0 から Week 20 まで 98.0~100%で推移し、Week 24 は 92.0%、Week 28 及び最終評価時点はそれぞれ 88.0%及び 88.2%であった。PASI 90 反応割合は、Week 0 で 96.1%であり、以降 Week 24 まで 80~90%台で推移した。Week 28 及び最終評価時点はそれぞれ 70.0%及び 70.6%であった。PASI 100 反応割合は、Week 0 で 72.5%であったが、Week 4 から Week 12 までは 50~60%前後で推移し、以降 Week 28 まで 20~30%前後であった。最終評価時点は 25.5%であった。

140 mg Q4W（変更）群 97 名の PASI 50 反応割合は、Week 0 で 92.8%であり、Week 12 で 83.5%に低下したが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い、Week 16 以降 Week 28 まで 90%台で推移した。最終評価時点は 93.8%であった。PASI 75 反応割合は、Week 0 で 86.6%であり、Week 12 で 66.0%に低下したが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い、Week 16 以降 Week 28 まで 80%前後で推移した。最終評価時点は 88.7%であった。PASI 90 反応割合は Week 0 で 79.4%であり、Week 12 で 40.2%に低下したが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い Week 16 以降経時的に上昇し、Week 28 及び最終評価時点はそれぞれ 74.0%及び 73.2%であった。PASI 100 反応割合は、Week 0 で 44.3%であり、Week 12 で 6.2%に

低下したが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い Week 16 以降経時的に上昇し、Week 28 及び最終評価時点はそれぞれ 34.4%及び 34.0%であった。

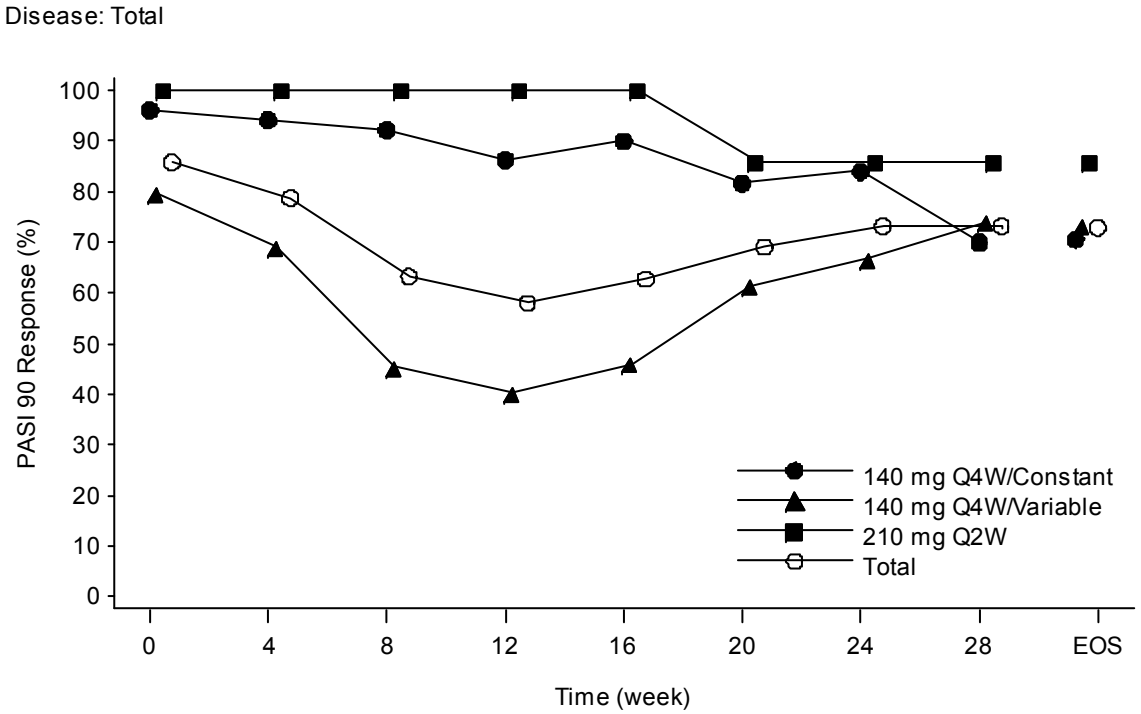
210 mg Q2W 群 7 名の PASI 50 反応割合は、Week 0 で 100%であり、以降 Week 20 で 85.7%であったのを除き Week 28 まで 100%で推移した。PASI 75/90 反応割合は、いずれも Week 0 以降 Week 16 まで 100%で推移し、Week 20 以降最終評価時点まで 85.7%であった。PASI 100 反応割合は、Week 0 で 42.9%であり、以降 Week 16 まで 40~50%前後で推移した。Week 20 で 85.7%に上昇し、Week 28 及び最終評価時点はいずれも 71.4%であった。

図2.7.6.16.3.1-3　PASI 75 反応割合の推移



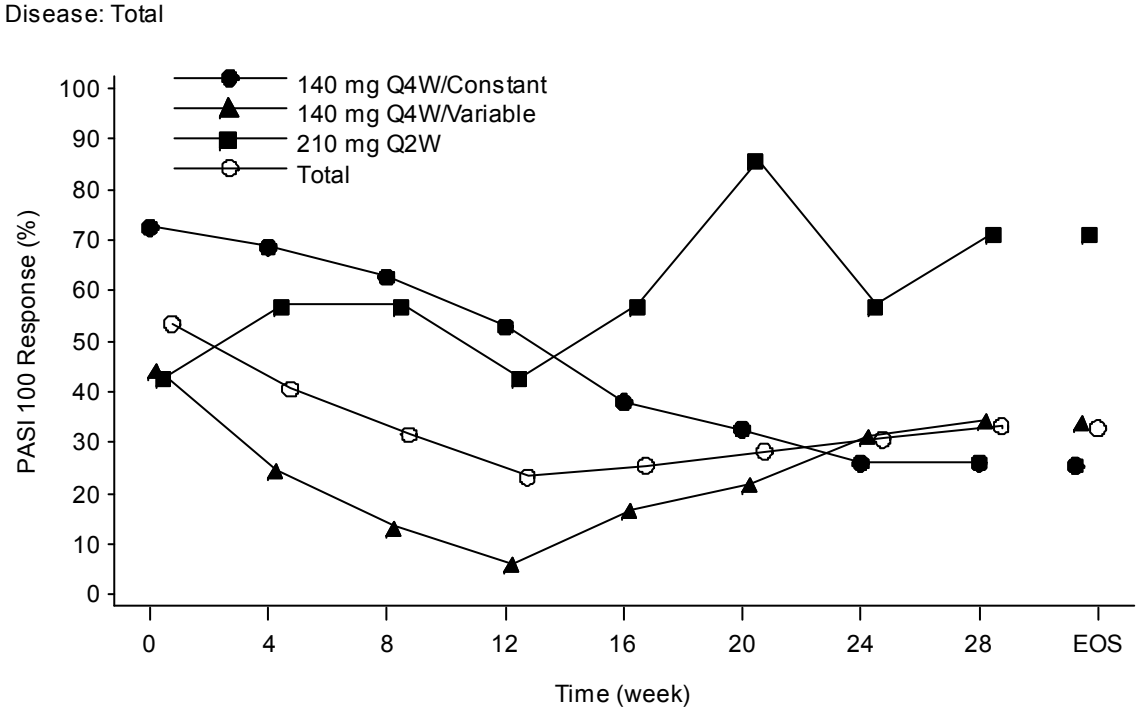
End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.16.3.1-4 PASI 90 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.16.3.1-5 PASI 100 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

5）sPGA（003 試験から移行した被験者、004 試験から移行した乾癬性紅皮症患者）

各評価時点及び最終評価時点の sPGA スコアが 0 又は 1（Clear or Almost Clear）であった全体の被験者数及び割合を投与群ごとに表 2.7.6.16.3.1-3に示し、sPGA が 0 又は 1 であった被験者割合の推移を図 2.7.6.16.3.1-6に示した。

003 試験から移行した被験者 129 名及び 004 試験から移行した乾癬性紅皮症患者 16 名を対象に sPGA を評価した。

ベースラインでは、sPGA が 0 の被験者は 140 mg Q4W 群では認められず、210 mg Q2W 群で 1 名であった。

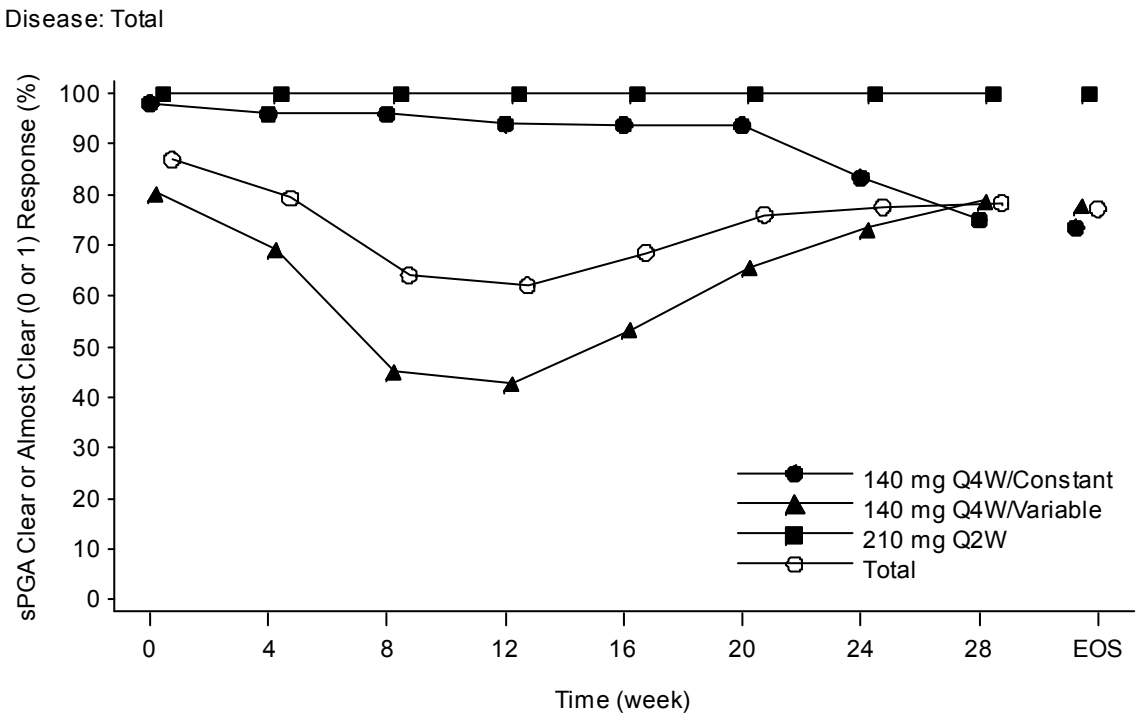
145 名全体で、sPGA 0 又は 1 の割合は、Week 0 で 86.9%であり、以降 Week 28 まで 60~70%台で推移した。最終評価時点では 77.2%であった。投与群別では、140 mg Q4W（維持）群 49 名の sPGA 0 又は 1 の割合は、Week 0 から Week 20 まで 90%台で推移し、Week 24 で 83.3%、Week 28 で 75.0%、最終評価時点で 73.5%であった。140 mg Q4W（変更）群 91 名では、Week 0 で 80.2%であり、Week 12 で 42.9%に低下したが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い Week 16 以降経時的に上昇し、Week 28 及び最終評価時点はそれぞれ 78.9%及び 78.0%であった。210 mg Q2W 群 5 名では、Week 0 から最終評価時点まで 100%を維持した。

表2.7.6.16.3.1-3　各評価時点における sPGA 0/1 の被験者数及びその割合

	Visit	140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
		Constant n/N (%)	Variable n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
sPGA Clear or Almost Clear (0 or 1)					
Total	Baseline	0/49	0/91	1/5 (20.0%)	1/145 (0.7%)
	Week 0	48/49 (98.0%)	73/91 (80.2%)	5/5 (100.0%)	126/145 (86.9%)
	Week 4	47/49 (95.9%)	63/91 (69.2%)	5/5 (100.0%)	115/145 (79.3%)
	Week 8	47/49 (95.9%)	41/91 (45.1%)	5/5 (100.0%)	93/145 (64.1%)
	Week 12	46/49 (93.9%)	39/91 (42.9%)	5/5 (100.0%)	90/145 (62.1%)
	Week 16	45/48 (93.8%)	48/90 (53.3%)	5/5 (100.0%)	98/143 (68.5%)
	Week 20	44/47 (93.6%)	59/90 (65.6%)	5/5 (100.0%)	108/142 (76.1%)
	Week 24	40/48 (83.3%)	66/90 (73.3%)	5/5 (100.0%)	111/143 (77.6%)
	Week 28	36/48 (75.0%)	71/90 (78.9%)	5/5 (100.0%)	112/143 (78.3%)
	EOS	36/49 (73.5%)	71/91 (78.0%)	5/5 (100.0%)	112/145 (77.2%)

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of Study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

図2.7.6.16.3.1-6　sPGA 0/1 の被験者割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

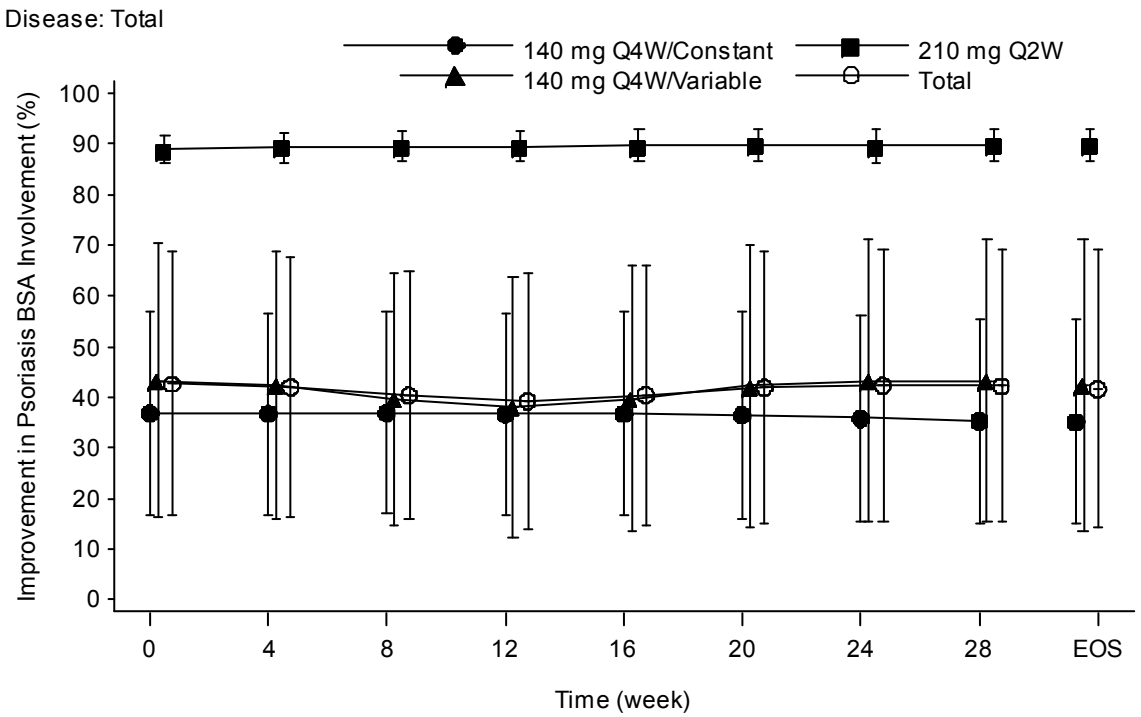
6）BSA 変化量（003 試験から移行した被験者、004 試験から移行した乾癬性紅皮症患者）

各評価時点のベースラインからの BSA 変化量を図 2.7.6.16.3.1-7に示した。

003 試験から移行した被験者 129 名及び 004 試験から移行した乾癬性紅皮症患者 16 名を対象に BSA 変化量を評価した。

ベースラインからの BSA 変化量は、145 名全体では Week 0 に 42.61±25.99%であり、以降 Week 28 まで40%前後で推移した。最終評価時点は41.63±27.37%であった。投与群別では、140 mg Q4W（維持）群 49 名の Week 0 は 36.83±20.06%であり、以降 Week 28 まで 35~36%で推移した。最終評価時点は 35.14±20.07%であった。140 mg Q4W（変更）群 91 名では、Week 0 に 43.18±27.00%であり、以降 Week 28 まで 40%前後で推移した。最終評価時点は 42.49±28.83%であった。210 mg Q2W 群 5 名では、Week 0 に 88.80±2.75%であり、以降 Week 28 まで 89%で推移した。最終評価時点は 89.60±3.21%であった。

図2.7.6.16.3.1-7　各評価時点の BSA 変化量（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

7）ACR 20（関節症性乾癬患者のみ）

FAS のうち関節症性乾癬と診断された被験者 13 名（ベースライン時の疼痛（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、ACR 20 を達成した被験者数及び割合を表 2.7.6.16.3.1-4に示した。

ACR 20 を達成した被験者数は、13 名全体では Week 0 で 9 名（69.2%）であり、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも 7 名（53.8%）であった。投与群別では、140 mg Q4W（維持）群 3 名の Week 0 に 1 名（33.3%）であったが、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも 3 名（100%）であった。140 mg Q4W（変更）群 10 名では、Week 0 に 8 名（80.0%）であり、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも 4 名（40.0%）であった。

なお、ACR 50/70 を達成した被験者数及び割合について、140 mg Q4W（維持）群 3 名では Week 0 には認められなかったが、ACR 50 は Week 12 で 1 名（33.3%）、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも 2 名（66.7%）に認められ、ACR 70 は Week 28 及び最終評価時点でいずれも 1 名（33.3%）に認められた。140 mg Q4W（変更）群 10 名では、ACR 50/70 を達成した被験者は Week 0 でいずれも 6 名（60.0%）であり、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ 4 名（40.0%）及び 3 名（30.0%）であった。

表2.7.6.16.3.1-4　関節症性乾癬と診断された被験者における各評価時点の ACR 20

	Disease Category	Visit	140 mg Q4W		Total
			Constant n/N (%)	Variable n/N (%)	n/N (%)
ACR 20					
	Psoriatic Arthritis	Week 0	1/3 (33.3%)	8/10 (80.0%)	9/13 (69.2%)
		Week 12	1/3 (33.3%)	3/10 (30.0%)	4/13 (30.8%)
		Week 28	3/3 (100.0%)	4/10 (40.0%)	7/13 (53.8%)
		EOS	3/3 (100.0%)	4/10 (40.0%)	7/13 (53.8%)

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of Study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

8）全般改善度（004 試験から移行した被験者）

FAS のうち 004 試験から移行した被験者 26 名を対象に、各評価時点及び最終評価時点の全般改善度について、全体の各評価（寛解（Remission）、改善（Improved）、不変（No change）、悪化（Worsened））の被験者数及び割合を表 2.7.6.16.3.1-5に示した。

全般改善度は 004 試験の Week 52 の評価をベースラインとして、各評価日の PASI スコアや乾癬所見の推移から、治験責任医師等が「寛解」、「改善」、「不変」、「悪化」の 4 段階で評価しており、Week 4 ではそれぞれ 2 名（7.7%）、2 名（7.7%）、15 名（57.7%）、7 名（26.9%）であった。Week 8、Week 12 で Week 4 に比べて「悪化」がそれぞれ 4 名、6 名増加したが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い Week 16 以降「悪化」が減少し、Week 28 では「寛解」、「改善」、「不変」、「悪化」がそれぞれ 3 名（11.5%）、2 名（7.7%）、14 名（53.8%）、7 名（26.9%）と Week 4 と比較し、「寛解」が 1 名増加し、「不変」が 1 名減少した。

投与群別では、140 mg Q4W（維持）群 3 名では Week 28 まで「不変」又は「悪化」で推移した。140 mg Q4W（変更）群 16 名では、Week 28 までの各評価時点で 1~2 名が「改善」以上であった。「不変」及び「悪化」は Week 4 でそれぞれ 9 名（56.3%）及び 6 名（37.5%）であり、Week 12 にかけて「悪化」が増加傾向であったが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い Week 16 以降「悪化」が減少し、最終評価時点では「不変」が 10 名（62.5%）及び「悪化」が 4 名（25.0%）であった。210 mg Q2W 群 7 名では、Week 28 までの各評価時点で 2~3 名が「改善」以上であった。「悪化」は Week 20 で初めて 1 名（14.3%）に認められ、最終評価時点においても 1 名であった。

表2.7.6.16.3.1-5 各評価時点の全般改善度

	Visit	Score	140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
			Constant n/N (%)	Variable n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Clinical Global Impression						
Total	Week 4	Remission	0/3	1/16 (6.3%)	1/7 (14.3%)	2/26 (7.7%)
		Improved	0/3	0/16	2/7 (28.6%)	2/26 (7.7%)
		No change	2/3 (66.7%)	9/16 (56.3%)	4/7 (57.1%)	15/26 (57.7%)
		Worsened	1/3 (33.3%)	6/16 (37.5%)	0/7	7/26 (26.9%)
	Week 8	Remission	0/3	0/16	2/7 (28.6%)	2/26 (7.7%)
		Improved	0/3	1/16 (6.3%)	0/7	1/26 (3.8%)
		No change	2/3 (66.7%)	5/16 (31.3%)	5/7 (71.4%)	12/26 (46.2%)
		Worsened	1/3 (33.3%)	10/16 (62.5%)	0/7	11/26 (42.3%)
	Week 12	Remission	0/3	0/16	2/7 (28.6%)	2/26 (7.7%)
		Improved	0/3	1/16 (6.3%)	0/7	1/26 (3.8%)
		No change	2/3 (66.7%)	3/16 (18.8%)	5/7 (71.4%)	10/26 (38.5%)
		Worsened	1/3 (33.3%)	12/16 (75.0%)	0/7	13/26 (50.0%)
	Week 16	Remission	0/3	0/16	2/7 (28.6%)	2/26 (7.7%)
		Improved	0/3	1/16 (6.3%)	1/7 (14.3%)	2/26 (7.7%)
		No change	3/3 (100.0%)	6/16 (37.5%)	4/7 (57.1%)	13/26 (50.0%)
		Worsened	0/3	9/16 (56.3%)	0/7	9/26 (34.6%)
	Week 20	Remission	0/3	1/16 (6.3%)	3/7 (42.9%)	4/26 (15.4%)
		Improved	0/3	1/16 (6.3%)	0/7	1/26 (3.8%)
		No change	2/3 (66.7%)	7/16 (43.8%)	3/7 (42.9%)	12/26 (46.2%)
		Worsened	1/3 (33.3%)	7/16 (43.8%)	1/7 (14.3%)	9/26 (34.6%)
	Week 24	Remission	0/3	1/16 (6.3%)	3/7 (42.9%)	4/26 (15.4%)
		Improved	0/3	1/16 (6.3%)	0/7	1/26 (3.8%)
		No change	1/3 (33.3%)	9/16 (56.3%)	2/7 (28.6%)	12/26 (46.2%)
		Worsened	2/3 (66.7%)	5/16 (31.3%)	2/7 (28.6%)	9/26 (34.6%)
	Week 28	Remission	0/3	1/16 (6.3%)	2/7 (28.6%)	3/26 (11.5%)
		Improved	0/3	1/16 (6.3%)	1/7 (14.3%)	2/26 (7.7%)
		No change	1/3 (33.3%)	10/16 (62.5%)	3/7 (42.9%)	14/26 (53.8%)
		Worsened	2/3 (66.7%)	4/16 (25.0%)	1/7 (14.3%)	7/26 (26.9%)
	EOS	Remission	0/3	1/16 (6.3%)	2/7 (28.6%)	3/26 (11.5%)
		Improved	0/3	1/16 (6.3%)	1/7 (14.3%)	2/26 (7.7%)
		No change	1/3 (33.3%)	10/16 (62.5%)	3/7 (42.9%)	14/26 (53.8%)
		Worsened	2/3 (66.7%)	4/16 (25.0%)	1/7 (14.3%)	7/26 (26.9%)

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of subjects in each score
End of Study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

9）膿疱の程度スコア（膿疱性乾癬患者のみ）

FAS のうち膿疱性乾癬患者 10 名を対象に膿疱の程度スコアについて、評価時点ごとに「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010」に基づく各重症度分類（軽症：Mild、中等症：Moderate、重症：Severe）の被験者数及び割合を表 2.7.6.16.3.1-6に示した。なお、軽症の場合はスコア別（0~6）の被験者数及び割合も算出した。

ベースライン時の膿疱の程度スコアの重症度は、10 名中 8 名（80.0%）が「軽症」、2 名（20.0%）が「中等症」で、「重症」の被験者はいなかった。また、「軽症」であった被験者のスコア別の内訳は、スコア 0 又は 1 の被験者はなく、スコア 2~6 が 1~3 名であった。Week 0 では 10 名すべての被験者が「軽症」であり、そのうちスコア 0 及び 1 が各 5 名（50.0%）であった。以降 Week 28 まで「軽症」が 10 名（100%）で推移した。最終評価時点では「軽症」が 10 名（100%）であり、そのうちスコア 0 が 2 名、スコア 1 が 5 名、スコア 2 が 3 名であった。

表2.7.6.16.3.1-6 各評価時点の膿疱の程度スコア別被験者数及びその割合

Disease Category	Visit	Score		140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
				Constant	Variable		
				n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Severity of Pustular							
Pustular	Baseline	Mild	0	0/2	0/6	0/2	0/10
			1	0/2	0/6	0/2	0/10
			2	0/2	3/6 (50.0%)	0/2	3/10 (30.0%)
			3	0/2	1/6 (16.7%)	1/2 (50.0%)	2/10 (20.0%)
			4	1/2 (50.0%)	0/6	0/2	1/10 (10.0%)
			5	0/2	1/6 (16.7%)	0/2	1/10 (10.0%)
			6	0/2	0/6	1/2 (50.0%)	1/10 (10.0%)
			0-6	1/2 (50.0%)	5/6 (83.3%)	2/2 (100.0%)	8/10 (80.0%)
		Moderate	7-10	1/2 (50.0%)	1/6 (16.7%)	0/2	2/10 (20.0%)
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10
	Week 0	Mild	0	2/2 (100.0%)	3/6 (50.0%)	0/2	5/10 (50.0%)
			1	0/2	3/6 (50.0%)	2/2 (100.0%)	5/10 (50.0%)
			2	0/2	0/6	0/2	0/10
			3	0/2	0/6	0/2	0/10
			4	0/2	0/6	0/2	0/10
			5	0/2	0/6	0/2	0/10
			6	0/2	0/6	0/2	0/10
			0-6	2/2 (100.0%)	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	10/10 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/2	0/6	0/2	0/10
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10
	Week 4	Mild	0	1/2 (50.0%)	2/6 (33.3%)	2/2 (100.0%)	5/10 (50.0%)
			1	1/2 (50.0%)	3/6 (50.0%)	0/2	4/10 (40.0%)
			2	0/2	0/6	0/2	0/10
			3	0/2	1/6 (16.7%)	0/2	1/10 (10.0%)
			4	0/2	0/6	0/2	0/10
			5	0/2	0/6	0/2	0/10
			6	0/2	0/6	0/2	0/10
			0-6	2/2 (100.0%)	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	10/10 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/2	0/6	0/2	0/10
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10
	Week 8	Mild	0		1/2 (50.0%)		1/2 (50.0%)
			1		0/2		0/2
			2		0/2		0/2
			3		0/2		0/2
			4		1/2 (50.0%)		1/2 (50.0%)
			5		0/2		0/2
			6		0/2		0/2
			0-6		2/2 (100.0%)		2/2 (100.0%)
		Moderate	7-10		0/2		0/2
		Severe	11-17		0/2		0/2
	Week 12	Mild	0	2/2 (100.0%)	1/6 (16.7%)	0/2	3/10 (30.0%)
			1	0/2	4/6 (66.7%)	2/2 (100.0%)	6/10 (60.0%)
			2	0/2	1/6 (16.7%)	0/2	1/10 (10.0%)
			3	0/2	0/6	0/2	0/10
			4	0/2	0/6	0/2	0/10
			5	0/2	0/6	0/2	0/10
			6	0/2	0/6	0/2	0/10
			0-6	2/2 (100.0%)	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	10/10 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/2	0/6	0/2	0/10
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of subjects in each score
End of Study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

表2.7.6.16.3.1-6 各評価時点の膿疱の程度スコア別被験者数及びその割合（続き）

Disease Category	Visit	Score		140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
				Constant	Variable		
				n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	Week 16	Mild	0	1/1 (100.0%)	2/6 (33.3%)	0/1	3/8 (37.5%)
			1	0/1	2/6 (33.3%)	1/1 (100.0%)	3/8 (37.5%)
			2	0/1	0/6	0/1	0/8
			3	0/1	1/6 (16.7%)	0/1	1/8 (12.5%)
			4	0/1	1/6 (16.7%)	0/1	1/8 (12.5%)
			5	0/1	0/6	0/1	0/8
			6	0/1	0/6	0/1	0/8
			0-6	1/1 (100.0%)	6/6 (100.0%)	1/1 (100.0%)	8/8 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/1	0/6	0/1	0/8
		Severe	11-17	0/1	0/6	0/1	0/8
	Week 20	Mild	0	2/2 (100.0%)	2/6 (33.3%)	1/2 (50.0%)	5/10 (50.0%)
			1	0/2	3/6 (50.0%)	0/2	3/10 (30.0%)
			2	0/2	0/6	1/2 (50.0%)	1/10 (10.0%)
			3	0/2	1/6 (16.7%)	0/2	1/10 (10.0%)
			4	0/2	0/6	0/2	0/10
			5	0/2	0/6	0/2	0/10
			6	0/2	0/6	0/2	0/10
			0-6	2/2 (100.0%)	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	10/10 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/2	0/6	0/2	0/10
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10
	Week 24	Mild	0	2/2 (100.0%)	1/6 (16.7%)	0/2	3/10 (30.0%)
			1	0/2	3/6 (50.0%)	1/2 (50.0%)	4/10 (40.0%)
			2	0/2	2/6 (33.3%)	1/2 (50.0%)	3/10 (30.0%)
			3	0/2	0/6	0/2	0/10
			4	0/2	0/6	0/2	0/10
			5	0/2	0/6	0/2	0/10
			6	0/2	0/6	0/2	0/10
			0-6	2/2 (100.0%)	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	10/10 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/2	0/6	0/2	0/10
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10
	Week 28	Mild	0	1/2 (50.0%)	1/6 (16.7%)	0/2	2/10 (20.0%)
			1	1/2 (50.0%)	3/6 (50.0%)	1/2 (50.0%)	5/10 (50.0%)
			2	0/2	2/6 (33.3%)	1/2 (50.0%)	3/10 (30.0%)
			3	0/2	0/6	0/2	0/10
			4	0/2	0/6	0/2	0/10
			5	0/2	0/6	0/2	0/10
			6	0/2	0/6	0/2	0/10
			0-6	2/2 (100.0%)	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	10/10 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/2	0/6	0/2	0/10
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10
	EOS	Mild	0	1/2 (50.0%)	1/6 (16.7%)	0/2	2/10 (20.0%)
			1	1/2 (50.0%)	3/6 (50.0%)	1/2 (50.0%)	5/10 (50.0%)
			2	0/2	2/6 (33.3%)	1/2 (50.0%)	3/10 (30.0%)
			3	0/2	0/6	0/2	0/10
			4	0/2	0/6	0/2	0/10
			5	0/2	0/6	0/2	0/10
			6	0/2	0/6	0/2	0/10
			0-6	2/2 (100.0%)	6/6 (100.0%)	2/2 (100.0%)	10/10 (100.0%)
		Moderate	7-10	0/2	0/6	0/2	0/10
		Severe	11-17	0/2	0/6	0/2	0/10

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of subjects in each score
End of Study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

10）NAPSI スコア（003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者のみ）

FAS のうち 003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者 97 名を対象に、投与群ごとに各評価時点の NAPSI スコアのベースラインからの変化率の基本統計量を表 2.7.6.16.3.1-7に示した。

NAPSI スコアの変化率は 97 名全体では Week 0 に−80.8±33.7%であり、Week 12 で−72.1±38.2%、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも−61.6±45.6%であった。140 mg Q4W（維持）群 30 名では、Week 0 で−87.0±34.5%であり、Week 12 で−80.8±36.9%、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも−72.1±43.6%であった。140 mg Q4W（変更）群 62 名では、Week 0 で−79.5±32.6%であり、Week 12 で−68.0±38.5%、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも−56.5±47.1%であった。210 mg Q2W 群 5 名では、Week 0 で−59.3±38.8%であり、Week 12 で−70.7±40.4%、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも−62.3±35.3%であった。

表2.7.6.16.3.1-7　各評価時点の NAPSI スコア変化率

Disease Category	Visit		140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
			Constant	Variable		
			N = 30	N = 62	N = 5	N = 97
Percent Change in NAPSI Score (%)						
Total	Week 0	n	30	62	5	97
		Mean	-87.0	-79.5	-59.3	-80.8
		SD	34.5	32.6	38.8	33.7
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-100.0	-50.0	-100.0
		Max	33	33	-20	33
	Week 12	n	30	62	5	97
		Mean	-80.8	-68.0	-70.7	-72.1
		SD	36.9	38.5	40.4	38.2
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-80.0	-100.0	-85.7
		Max	50	50	-20	50
	Week 28	n	30	62	5	97
		Mean	-72.1	-56.5	-62.3	-61.6
		SD	43.6	47.1	35.3	45.6
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-66.7	-46.7	-80.0
		Max	50	100	-25	100
	EOS	n	30	62	5	97
		Mean	-72.1	-56.5	-62.3	-61.6
		SD	43.6	47.1	35.3	45.6
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-66.7	-46.7	-80.0
		Max	50	100	-25	100

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

11）PSSI スコア（003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者のみ）

FAS のうち 003 試験又は 004 試験で本スコアを評価した被験者 144 名を対象に、投与群ごとに各評価時点の PSSI スコアのベースラインからの変化率の基本統計量を表 2.7.6.16.3.1-8に示した。

PSSI スコアの変化率は 144 名全体では Week 0 に−85.1±55.1%であり、Week 12 で−70.6±68.7%、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ−85.8±31.4%及び−85.6±31.4%であった。140 mg Q4W（維持）群 43 名では、Week 0 で−96.6±11.4%であり、Week 12 で−94.5±12.9%、Week 28 及び最終評

価時点ではそれぞれ−87.2±27.2%及び−87.5±27.0%であった。140 mg Q4W（変更）群 94 名では、Week 0 で−78.8±67.0%であり、Week 12 で−57.7±81.8%、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ−84.8±34.0%及び−84.4±34.1%であった。210 mg Q2W 群 7 名では、Week 0 で−98.5±3.1%であり、Week 12 で−97.6±6.3%、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも−90.5±18.9%であった。

表2.7.6.16.3.1-8　各評価時点の PSSI スコア変化率

Disease Category	Visit		140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
			Constant	Variable		
			N = 43	N = 94	N = 7	N = 144
Percent Change in PSSI Score (%)						
Total	Week 0	n	43	94	7	144
		Mean	-96.6	-78.8	-98.5	-85.1
		SD	11.4	67.0	3.1	55.1
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
		Max	-44	500	-92	500
	Week 12	n	43	94	7	144
		Mean	-94.5	-57.7	-97.6	-70.6
		SD	12.9	81.8	6.3	68.7
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-83.3	-100.0	-93.1
		Max	-44	483	-83	483
	Week 28	n	42	93	7	142
		Mean	-87.2	-84.8	-90.5	-85.8
		SD	27.2	34.0	18.9	31.4
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
		Max	46	140	-50	140
	EOS	n	43	94	7	144
		Mean	-87.5	-84.4	-90.5	-85.6
		SD	27.0	34.1	18.9	31.4
		Min	-100	-100	-100	-100
		Median	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
		Max	46	140	-50	140

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

12）DLQI

各評価時点の DLQI の総合得点（Total Score）に関して、投与群ごとに各評価時点のベースラインからの変化率の基本統計量を表 2.7.6.16.3.1-9に示し、ベースラインから少なくとも 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 2.7.6.16.3.1-10に示した。

FAS 155 名（140 mg Q4W 群 148 名、210 mg Q2W 群 7 名）を対象として、DLQI を指標に、各被験者の QOL を評価した。

DLQI の変化量は、155 名全体では Week 0 に−8.3±6.8 であり、Week 12 で−6.9±6.8、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ−8.3±6.8 及び−8.2±6.9 であった。140 mg Q4W（維持）群 51 名では、Week 0 で−7.5±5.5 であり、Week 12 で−7.2±5.6、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ−6.9±5.9 及び−6.8±5.9 であった。140 mg Q4W（変更）群 97 名では、Week 0 で−9.0±7.4 であり、Week 12 で−6.8±7.5、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ−9.3±7.2 及び−9.1±7.3 であった。210 mg Q2W 群 7 名では、Week 0 で−5.4±5.8 であり、Week 12 で−6.5±5.9、Week 28 及び最終評価時点ではいずれも−5.4±5.9 であった。

ベースラインから 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、全体では Week 0 に 81.3%であり、Week 12 で 76.0%、Week 28 及び最終評価時点ではそれぞれ 77.8%及び 76.8%であった。140 mg Q4W 群では維持群及び変更群のいずれにおいても Week 0 から 80%前後を維持した。210 mg Q2W 群では Week 0 に 57.1%であったが、Week 12 以降は 80%以上であった。

表2.7.6.16.3.1-9 DLQI 総合得点の変化量

Disease Category	Visit		140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
			Constant	Variable		
			N = 51	N = 97	N = 7	N = 155
DLQI Total Score						
Total	Week 0	n	51	96	7	154
		Mean	-7.5	-9.0	-5.4	-8.3
		SD	5.5	7.4	5.8	6.8
		Min	-24	-30	-16	-30
		Median	-6.0	-8.0	-3.0	-7.0
		Max	0	2	-1	2
	Week 12	n	51	96	6	153
		Mean	-7.2	-6.8	-6.5	-6.9
		SD	5.6	7.5	5.9	6.8
		Min	-24	-23	-17	-24
		Median	-6.0	-6.0	-3.5	-6.0
		Max	2	20	-2	20
	Week 28	n	50	95	7	152
		Mean	-6.9	-9.3	-5.4	-8.3
		SD	5.9	7.2	5.9	6.8
		Min	-25	-30	-16	-30
		Median	-5.0	-8.0	-3.0	-7.0
		Max	5	4	0	5
	EOS	n	51	96	7	154
		Mean	-6.8	-9.1	-5.4	-8.2
		SD	5.9	7.3	5.9	6.9
		Min	-25	-30	-16	-30
		Median	-5.0	-8.0	-3.0	-7.0
		Max	5	5	0	5

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified week
End of study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

表2.7.6.16.3.1-10 各評価時点の DLQI 反応（5 点以上減少（改善）又は総合得点が 0 点）

Disease Category	Visit	140 mg Q4W		210 mg Q2W	Total
		Constant	Variable		
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
DLQI Total Score					
Total	Baseline	0/51	1/97 (1.0%)	0/7	1/155 (0.6%)
	Week 0	44/51 (86.3%)	78/97 (80.4%)	4/7 (57.1%)	126/155 (81.3%)
	Week 12	45/51 (88.2%)	67/97 (69.1%)	5/7 (83.3%)	117/155 (76.0%)
	Week 28	37/50 (74.0%)	76/96 (79.2%)	6/7 (85.7%)	119/153 (77.8%)
	EOS	37/51 (72.5%)	76/97 (78.4%)	6/7 (85.7%)	119/155 (76.8%)

Treatment group: 140 mg Q4W or 210 mg Q2W is Day 1 treatment; Constant is 140 mg Q4W in study; Variable is mixed dosing in study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
DLQI Response: Achieving at least a 5-point improvement from baseline or a 0 (best score)
End of Study (EOS) visit is to occur at Week 28 or at the early discontinuation visit.

2.7.6.16.3.2 薬物動態

本治験では、薬物濃度と反応の関係の解析は計画しなかった。

2.7.6.16.3.3 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 155 名における有害事象及び副作用の発現状況を SOC 別及び PT 別に集計し、投与群ごとに表 2.7.6.16.3.3-1に示した。

有害事象は 155 名中 124 名（80.0%）に発現した。

事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 26 名（16.8%）に発現した。次いで、「齲歯」が 10 名（6.5%）、「足部白癬」が 8 名（5.2%）、「節足動物刺傷」及び「背部痛」が各 7 名（4.5%）、「下痢」及び「歯周炎」が各 5 名（3.2%）に発現した。

副作用は 49 名（31.6%）に発現した。

事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 7 名（4.5%）に発現した。また、複数名に発現した事象として、「毛包炎」及び「上気道の炎症」が各 3 名（1.9%）、「肝機能異常」、「足部白癬」、「歯周炎」、「関節痛」、「湿疹」、「皮膚亀裂」が各 2 名（1.3%）に発現した。

本治験では Grade 4 以上の事象は発現せず、Grade 3 の事象が 7 名に発現した。Grade 3 の事象として、「ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群」、「網膜剥離」、「胆嚢炎」、「蜂巣炎」、「自殺企図」、「良性前立腺肥大症」、「子宮頚部上皮異形成」、「乾癬」が各 1 名に発現した。これらの事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。このうち、「ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群」、「網膜剥離」、「蜂巣炎」、「自殺企図」、「良性前立腺肥大症」、「乾癬」は重篤な有害事象であったが、いずれも回復した。なお、「蜂巣炎」は治験薬が休薬され、「自殺企図」は治験が中止された。

表2.7.6.16.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況

[SOC] PT	TEAE N = 155		Treatment Related TEAE N = 155	
	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Any TEAEs	124	80.0	49	31.6
［血液およびリンパ系障害］	1	0.6	1	0.6
好中球減少症	1	0.6	1	0.6
［心臓障害］	3	1.9	1	0.6
心室性期外収縮	2	1.3	1	0.6
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.6		
［耳および迷路障害］	1	0.6		
感音性難聴	1	0.6		
［眼障害］	4	2.6		
結膜出血	2	1.3		
アレルギー性結膜炎	1	0.6		
網膜剥離	1	0.6		
［胃腸障害］	33	21.3	9	5.8
齲歯	10	6.5	1	0.6
下痢	5	3.2		
歯周病	3	1.9		
歯痛	3	1.9	1	0.6
便秘	2	1.3		
口内炎	2	1.3	1	0.6
嘔吐	2	1.3	1	0.6
腹痛	1	0.6	1	0.6
上腹部痛	1	0.6		
慢性胃炎	1	0.6	1	0.6
十二指腸潰瘍	1	0.6		
胃食道逆流性疾患	1	0.6		
歯肉腫脹	1	0.6		
舌炎	1	0.6	1	0.6
舌痛	1	0.6	1	0.6
痔核	1	0.6		
肛門出血	1	0.6		
大腸ポリープ	1	0.6		
排便痛	1	0.6	1	0.6
唾液腺粘液嚢胞	1	0.6		
軟便	1	0.6	1	0.6

N: Number of subjects in the safety analysis set.
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA/J version 17.1

表2.7.6.16.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC] PT	TEAE N = 155		Treatment Related TEAE N = 155	
	n	(%)	n	(%)
［一般・全身障害および投与部位の状態］	7	4.5	3	1.9
発熱	3	1.9	1	0.6
胸痛	2	1.3	1	0.6
胸部不快感	1	0.6		
口渇	1	0.6	1	0.6
［肝胆道系障害］	5	3.2	4	2.6
肝機能異常	2	1.3	2	1.3
胆嚢炎	1	0.6		
肝嚢胞	1	0.6	1	0.6
脂肪肝	1	0.6	1	0.6
胆嚢ポリープ	1	0.6	1	0.6
［感染症および寄生虫症］	52	33.5	22	14.2
鼻咽頭炎	26	16.8	7	4.5
足部白癬	8	5.2	2	1.3
歯周炎	5	3.2	2	1.3
毛包炎	3	1.9	3	1.9
蜂巣炎	2	1.3	1	0.6
歯肉炎	2	1.3		
爪囲炎	2	1.3	1	0.6
咽頭炎	2	1.3	1	0.6
上気道感染	2	1.3	1	0.6
結膜炎	1	0.6		
膀胱炎	1	0.6	1	0.6
せつ	1	0.6		
胃腸炎	1	0.6		
陰部ヘルペス	1	0.6		
麦粒腫	1	0.6	1	0.6
外耳炎	1	0.6		
扁桃炎	1	0.6	1	0.6
尿路感染	1	0.6	1	0.6
細菌性肺炎	1	0.6	1	0.6
細菌性結膜炎	1	0.6	1	0.6
口腔ヘルペス	1	0.6		
［傷害、中毒および処置合併症］	18	11.6		
節足動物刺傷	7	4.5		
挫傷	3	1.9		
擦過傷	2	1.3		
創傷	2	1.3		
第 2 度熱傷	1	0.6		
眼内異物	1	0.6		
肋骨骨折	1	0.6		
熱傷	1	0.6		
歯牙破折	1	0.6		
眼挫傷	1	0.6		

N: Number of subjects in the safety analysis set.
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA/J version 17.1

表2.7.6.16.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC] PT	TEAE N = 155		Treatment Related TEAE N = 155	
	n	(%)	n	(%)
［臨床検査］	10	6.5	4	2.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.3	1	0.6
血圧上昇	1	0.6	1	0.6
血中トリグリセリド増加	1	0.6		
血中尿酸増加	1	0.6		
心電図 T 波逆転	1	0.6		
好酸球数増加	1	0.6	1	0.6
尿中ブドウ糖陽性	1	0.6		
尿中血陽性	1	0.6	1	0.6
白血球数増加	1	0.6		
尿中蛋白陽性	1	0.6		
［代謝および栄養障害］	7	4.5	3	1.9
高尿酸血症	2	1.3	1	0.6
糖尿病	1	0.6		
痛風	1	0.6		
脂質異常症	1	0.6	1	0.6
食欲減退	1	0.6		
2 型糖尿病	1	0.6	1	0.6
［筋骨格系および結合組織障害］	31	20.0	7	4.5
背部痛	7	4.5	1	0.6
関節周囲炎	4	2.6		
関節痛	3	1.9	2	1.3
乾癬性関節症	3	1.9	1	0.6
関節炎	2	1.3		
筋肉痛	2	1.3		
変形性関節症	2	1.3		
四肢痛	2	1.3	1	0.6
関節滲出液	1	0.6		
筋骨格痛	1	0.6	1	0.6
頚部痛	1	0.6		
足底筋膜炎	1	0.6		
多発性関節炎	1	0.6		
肩回旋筋腱板症候群	1	0.6	1	0.6
筋骨格硬直	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）］	6	3.9	1	0.6
皮膚乳頭腫	4	2.6	1	0.6
脂漏性角化症	2	1.3		
［神経系障害］	7	4.5		
頭痛	3	1.9		
浮動性めまい	2	1.3		
自律神経失調	1	0.6		
緊張性頭痛	1	0.6		
［精神障害］	4	2.6		
不眠症	3	1.9		
気分変調性障害	1	0.6		
自殺企図	1	0.6		
［腎および尿路障害］	2	1.3	1	0.6
慢性糸球体腎炎	1	0.6		
腎嚢胞	1	0.6	1	0.6
腎機能障害	1	0.6		

N: Number of subjects in the safety analysis set.
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA/J version 17.1

表2.7.6.16.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC] PT	TEAE N = 155		Treatment Related TEAE N = 155	
	n	(%)	n	(%)
［生殖系および乳房障害］	2	1.3		
良性前立腺肥大症	1	0.6		
子宮頚部上皮異形成	1	0.6		
［呼吸器、胸郭および縦隔障害］	8	5.2	4	2.6
上気道の炎症	4	2.6	3	1.9
口腔咽頭痛	3	1.9	1	0.6
咳嗽	1	0.6		
鼻出血	1	0.6	1	0.6
［皮膚および皮下組織障害］	34	21.9	9	5.8
接触性皮膚炎	4	2.6		
湿疹	4	2.6	2	1.3
ざ瘡	3	1.9		
皮膚炎	3	1.9		
掌蹠角皮症	3	1.9		
脂漏性皮膚炎	3	1.9	1	0.6
過角化	2	1.3		
汗疹	2	1.3		
そう痒症	2	1.3	1	0.6
皮膚亀裂	2	1.3	2	1.3
円形脱毛症	1	0.6	1	0.6
薬疹	1	0.6		
皮膚乾燥	1	0.6		
異汗性湿疹	1	0.6	1	0.6
皮脂欠乏性湿疹	1	0.6		
稗粒腫	1	0.6		
丘疹	1	0.6	1	0.6
乾癬	1	0.6		
皮膚びらん	1	0.6	1	0.6
乾皮症	1	0.6		

N: Number of subjects in the safety analysis set.
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA/J version 17.1

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

本治験で発現したその他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.16.3.3-2に示した。

その他の重篤な有害事象は全体で 155 名中 6 名（3.9%）に発現し、事象別では、「ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群」、「網膜剥離」、「蜂巣炎」、「自殺企図」、「良性前立腺肥大症」、「乾癬」が各 1 名（0.6%）に発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、その他の重篤な有害事象として、003 試験より「心筋虚血」が 1 名、004 試験より「腰椎骨折」が 1 名で本治験開始時に継続していた。

表2.7.6.16.3.3-2　その他の重篤な有害事象及び副作用発現状況

[SOC] PT	TEAE N = 155		Treatment Related TEAE N = 155	
	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Any TEAEs	6	3.9	0	
［心臓障害］	1	0.6		
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.6		
［眼障害］	1	0.6		
網膜剥離	1	0.6		
［感染症および寄生虫症］	1	0.6		
蜂巣炎	1	0.6		
［精神障害］	1	0.6		
自殺企図	1	0.6		
［生殖系および乳房障害］	1	0.6		
良性前立腺肥大症	1	0.6		
［皮膚および皮下組織障害］	1	0.6		
乾癬	1	0.6		

N: Number of subjects in the safety analysis set
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event
MedDRA/J version 17.1

当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 17.1 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」欄には有害事象発現日前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載し、「医師コメント」は「eCRF」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：003-IB-03

有害事象名	：	良性前立腺肥大症（前立腺肥大の悪化）
投与群	：	140 mg Q4W Variable
性別	：	男性
年齢	：	67 歳（同意取得時）
原疾患	：	尋常性乾癬
合併症	：	高血圧、高脂血症、前立腺肥大、難聴、脂肪肝、大腸ポリープ
既往歴	：	胆石、急性胆のう炎
併用薬	：	ウブレチド、アムロジピン、アトルバスタチン、プロスタール L、アボルブ、ユリーフ、ウレパール、ヒルドイドソフト、アレロック
治験薬投与	：	2014-06-24（Day 1）140 mg Q4W 投与開始 2014-09-16（Week 12 [Day 85]）210 mg Q2W に増量

2014-09-30（Week 14 [Day 99]）210 mg Q2W 自己投与開始

経過 : 2014-06-24（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-07-10（Day 17）「良性前立腺肥大症」発現
2014-07-22（Day 29） 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象

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 : 経尿道的前立腺切除術

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 合併症であり、加齢に伴う事象

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：003-KZ-02

有害事象名 : 網膜剥離（左裂孔原性網膜剥離）

投与群 : 140 mg Q4W Variable

性別 : 男性

年齢 : 59 歳（同意取得時）

原疾患 : 尋常性乾癬

合併症 : 高血圧、HBs 抗体検査陽性、HBc 抗体検査陽性、切創（上腕）

既往歴 : 足爪白癬、尋常性疣贅、鶏眼、白内障

併用薬 : ロキソニン、ディオバン、サリチル酸ワセリン、ルリコン、メイアクト MS

治験薬投与 : 2014-05-28（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-09-17（Week 16 [Day 113]）140 mg Q2W に増量
2014-11-12（Week 24 [Day 169]）140 mg Q2W 自己投与開始

経過 : 2014-05-28（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-07-22（Day 56）「網膜剥離」発現
2014-07-31（Day 65） 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象

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 : 手術
アナペイン、ガチフロ、キシロカイン、クラビット、セファメジン α、タリビッド、デキサート、ネオシネジン、ブロナック、ベノキシール、ミドリン P、リンデロン、リンデロン A

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 網膜剥離は典型的な中高年におきる生理変化の硝子体牽引によるため

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)] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
爪白癬 (爪真菌症) [感染症および寄生虫症]	2014-04-16 (−42) 2014-12-10 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	もともと既往症として有しており、一般的に起こりうる症状であるため
う歯 (齲歯) [胃腸障害]	2014-07-15 (49) 2014-09-08 (104) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 併用療法施行	回復	一般生活の上でも起こりえるもの。偶発的事象と判断する。
歯槽膿漏 (歯周炎) [感染症および寄生虫症]	2014-07-15 (49) 2014-09-08 (104) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	加齢に伴い発現した。
頭痛 (頭痛) [神経系障害]	2014-07-24 (58) 2014-07-30 (64) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	術後の影響と考えられるため
便秘 (便秘) [胃腸障害]	2014-07-28 (62) 2014-07-29 (63) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	術後床上安静が続いたためと考えられる
感冒 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2014-12-05 (192) 2014-12-07 (194) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	季節的なものと考える

MedDRA/J version 17.1、a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

（3）被験者番号：003-TB-03

有害事象名 ： 自殺企図（自殺企図）
投与群 ： 140 mg Q4W Constant
性別 ： 男性
年齢 ： 61 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬
合併症 ： 腰椎ヘルニア、高血圧、肝機能障害、尿糖陽性、尿潜血陽性
既往歴 ： 頭部打撲、左第 6 肋骨骨折
併用薬 ： クエチアピン、ロゼレム、ミカムロ配合、モーラス、10%サリチル酸ワセリン、ヒルドイドソフト
治験薬投与 ： 2014-05-13（Day 1）140 mg Q4W 投与開始（自己投与）
経過 ： 2014-05-13（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-08-02（Day 82）「自殺企図」発現、転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 他に準じて重篤
重症度 ： Grade 3
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
医師コメント（eCRF） ： 治験を開始してから気分変調性障害が出現しているが、家庭内の経済的トラブルなど合理的な発症理由があること、精神科での治療により治験を継続しながらも症状が軽快していたことから、気分変調性障害と治験薬の因果関係は否定できると考えた。精神状態は安定していたが、新たなトラブルが生じたことにより気分変調性障害が悪化し、突発的に自傷に至ったものと考えた。8/5 の診察時には、自傷行為は認めたものの希死念慮は明確に否定しており、

C-SSRS・PHQ-8 も除外基準・中止基準にあてはまらないために、自殺企図ではなく気分変調性障害の一症状として捉えて治験を継続した。しかし精神科医から「最悪の事態も考え」との意見もあり、8/25 になってこの自傷行為を自殺企図として扱うことと再考し、治験を中止した。上記の経過より、自殺企図と治験薬の因果関係はないと考えた。

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] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
皮下硬結 (皮膚硬結) [皮膚および皮下組織障害]	2013-05-07 (−371) 2014-08-26 (106) 140 mg Q4W Constant	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	MRI で炎症所見なく、投与継続しても増悪しなかったため
気分変調性障害 (気分変調性障害) [精神障害]	2013-10-29 (−196) 2014-08-01 (81) 140 mg Q4W Constant	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	合理的理由（家族内トラブル）あるため
歯周炎 (歯周炎) [感染症および寄生虫症]	2014-05-18 (6) 2014-07-08 (57) 140 mg Q4W Constant	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	継続しても消失したため
接触皮膚炎（右前腕） (接触性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2014-06-28 (47) 2014-08-26 (106) 140 mg Q4W Constant	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	農薬が偶発的にかかったものであるため
気分変調性障害の悪化 (気分変調性障害) [精神障害]	2014-08-02 (82) 2015-01-13 (246) 140 mg Q4W Constant	Grade 2 非重篤 関連なし	中止 他剤使用	回復	新たな家庭内トラブル

MedDRA/J version 17.1、a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

（4）被験者番号：003-TS-02

有害事象名 ： 蜂巣炎（下肢蜂窩織炎）
投与群 ： 140 mg Q4W Variable
性別 ： 男性
年齢 ： 38 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬
合併症 ： 尿蛋白異常、高脂血症
既往歴 ： なし
併用薬 ： なし
治験薬投与 ： 2014-05-29（Day 1）140 mg Q4W 投与開始（自己投与）
2014-08-27（Week 12 [Day 91]）210 mg Q2W に増量
経過 ： 2014-05-29（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-08-18（Day 82）「蜂巣炎」発現
2014-09-11（Day 106） 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 ： クラビット、バラマイシン、フロモックス、ユナシン S、ロキソニン
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 乾癬の皮疹の亀裂、掻破から二次感染を起こし、下肢蜂窩織炎を来したものと思われるため、治験薬との因果関係は否定できると考える。

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] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2014-08-14 (78) 2014-08-14 (78) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	原疾患による全身状態の悪化によるものが考えられる。
慢性糸球体腎炎 (慢性糸球体腎炎) [腎および尿路障害]	2014-08-22 (86) 2014-12-11 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	治験薬投与前より尿蛋白がみられており、投与による悪化もないため、関連なしと思われる。
ふらつき (浮動性めまい) [神経系障害]	2014-08-27 (91) 2014-08-27 (91) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	回復	降圧剤投与による血圧低下によるものを考えられる。なお、血圧低下は降圧剤投与の規定範囲内のため、有害事象とは判断しない。
感冒 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2014-11-10 (166) 2014-11-19 (175) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	季節的な流行性の感染と考えられた。

MedDRA/J version 17.1、a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

（5）被験者番号：003-YS-01

有害事象名 : 乾癬（尋常性乾癬の悪化）
投与群 : 140 mg Q4W Variable
性別 : 男性
年齢 : 37 歳（同意取得時）
原疾患 : 尋常性乾癬
合併症 : なし
既往歴 : なし
併用薬 : ニゾラールクリーム 2%、ゼフナートクリーム 2%、ヒルドイドソフト
治験薬投与 : 2014-05-28（Day 1）140 mg Q4W 投与開始（自己投与）
2014-07-23（Week 8 [Day 57]）210 mg Q2W に増量
経過 : 2014-05-28（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-07-26（Day 60）「乾癬」発現
2014-08-10（Day 75） 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 : ヒルドイド、フェキソフェナジン塩酸塩、ロキソプロフェン、親水クリーム
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験薬の減量および投与間隔延長に伴う悪化と考えるため、因果関係は否定する

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] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
足白癬 (足部白癬) [感染症および寄生虫症]	2013-04-03 (−420) 2014-12-03 (190) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	治験薬継続投与中だが軽快しているため

MedDRA/J version 17.1
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a] 転帰日(経過日数)[a] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
剥脱性皮膚炎（手掌、足底） (剥脱性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2013-07-10 (−322) 2014-12-03 (190) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	
脂漏性皮疹（外耳） (脂漏性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2013-10-02 (−238) 2014-12-03 (190) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	皮脂分泌が多いため

MedDRA/J version 17.1
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

（6）被験者番号：004-TS-01

有害事象名 : ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW 症候群の悪化）
投与群 : 140 mg Q4W Variable
性別 : 男性
年齢 : 57 歳（同意取得時）
原疾患 : 乾癬性紅皮症
合併症 : 高尿酸血症、WPW 症候群、貧血、HBs 抗体検査陽性、HBc 抗体検査陽性
既往歴 : 白内障、大腸ポリープ、胃潰瘍、十二指腸潰瘍
併用薬 : ワソラン、アクアチム
治験薬投与 : 2014-03-06（Day 1）140 mg Q4W 投与開始（自己投与）
2014-05-01（Week 8 [Day 57]）140 mg Q2W に増量
経過 : 2014-03-06（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-06-19（Day 106）「ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群」発現
2014-06-22（Day 109） 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 : カテーテルアブレーション
サンリズム、セファゾリン Na、ワソラン
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 他院医師の判断と患者希望により入院、加療したが治験薬投与前より ECG 変化はなく、また PSVT（発作性上室頻拍）発現頻度および症状の増悪はみられないため治験薬との因果関係は否定できる。

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] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
尋常性ざ瘡 (ざ瘡) [皮膚および皮下組織障害]	2014-04-03 (29) 2014-09-25 (204) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	治験薬治療以前にも発症していたことあり

MedDRA/J version 17.1
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

（7）被験者番号：003-KM-03

有害事象名 ： 心筋虚血（無症候性心筋虚血）（003 試験より継続）
投与群 ： 140 mg Q4W Variable
性別 ： 男性
年齢 ： 43 歳（同意取得時）
原疾患 ： 尋常性乾癬
合併症 ： 仙腸関節炎
既往歴 ： 尿管結石
併用薬 ： リドメックス、プロペト
治験薬投与 ： 2014-05-28（Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-11-12（Week 24 [Day 169]）140 mg Q2W に増量
経過 ： 2013-05-31（003 試験 Day 1）KHK4827 210 mg 投与開始
2013-07-12（Day −320）「心筋虚血」発現
2014-05-28（005 試験 Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-11-12（Week 24 [Day 169]）140 mg Q2W に増量
2014-12-10（Day 197）転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 ： 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 ： 冠動脈ステント留置
クレストール、コンプラビン、バイアスピリン、プラビックス、ヘルベッサー、メインテート、レニベース、クレストール、バイアスピリン
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 治験薬投与前から直近までの心電図所見に変化がなく、治験薬投与期間中に悪化したものとは考えない。治験薬との因果関係はないと考える。

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] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
KL-6 上昇 (細胞マーカー増加) [臨床検査]	2013-10-18 (−222) 2014-09-17 (113) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	休薬 なし	回復	
胸部 CT すりガラス影 (胸部コンピュータ断層撮影異常) [臨床検査]	2014-04-02 (−56) 2014-12-10 (197) 140 mg Q4W Variable	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	
脂漏性皮膚炎 (脂漏性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2014-05-28 (1) 2014-08-20 (85) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	乾癬とは異なる皮疹であり、偶発的事象のため
関節炎 (関節炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2014-08-06 (71) 2014-12-10 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	乾癬性関節炎の既往あり、乾癬に伴うものと考えられる

MedDRA/J version 17.1
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

（8）被験者番号：004-TH-01

有害事象名 ： 腰椎骨折（腰椎第一骨折）（004 試験より継続）
投与群 ： 140 mg Q4W Variable
性別 ： 男性
年齢 ： 39 歳（同意取得時）
原疾患 ： 膿疱性乾癬
合併症 ： 便秘、圧迫骨折、II 型糖尿病、高血圧、高脂血症、脂肪肝、食道裂孔ヘルニア、委縮性胃炎、骨粗鬆症
既往歴 ： 薬疹、敗血症、下腿蜂窩織炎、扁桃腺摘出
併用薬 ： ロキソニン、ソレトン、フルイトラン、タナトリル、オルメテック、アムロジン、クレストール、ムコスタ、マグミット、プルゼニド、プレドニン、ノボラピット、リンデロン、キンダベート、マイザー、アマリール、メトグルコ、ジャヌビア、プロペト
治験薬投与 ： 2014-03-05（Day 1）140 mg Q4W 投与開始（自己投与）
2014-04-30（Week 8 [Day 57]）210 mg Q2W に増量
2014-09-03（Week 26）他院にて実施予定の腎生検に伴う感染予防のため休薬
経過 ： 2013-03-06（004 試験 Day 1）KHK4827 140 mg 投与開始
2013-03-28（Day −342）「腰椎骨折」発現
2014-03-05（005 試験 Day 1）140 mg Q4W 投与開始
2014-09-17（Day 197）転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 ： 治療のために病院、診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
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 ： エリンダシン、ボナロン、メジェイド
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 乾癬の治療のため、ステロイド薬の外用・内服を行っていたことによる、骨粗鬆症の関与が強く疑われるため。

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] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
多発性骨粗鬆性骨折 (骨粗鬆症性骨折) [筋骨格系および結合組織障害]	2013-04-16 (−323) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 併用療法施行	軽快	乾癬（膿疱性）の治療のため、ステロイド薬の外用、内服を行っていたことによる骨粗鬆症の関与が強く疑われる。
高尿酸血症 (高尿酸血症) [代謝および栄養障害]	2013-05-01 (−308) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 どちらとも言えない	変更せず／該当せず なし	軽快	
血管石灰沈着 (血管石灰化) [血管障害]	2013-08-30 (−187) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	糖尿病や骨粗鬆症による影響と考えられるため

MedDRA/J version 17.1
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

当該被験者で発現したその他の有害事象（続き）

医師記載名 (PT) [SOC]	発現日(経過日数)[a] 転帰日(経過日数)[a] 投与群	重症度 重篤性 因果関係	処置 治験薬 その他	転帰	コメント
左腎のう胞 (腎嚢胞) [腎および尿路障害]	2013-10-02 (−154) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	湿性咳嗽と肋骨骨折の確認のためにCTをとったところ、左腎のう胞が写り込んでいた。治験開始以前よりあったものと推定されるが、それ以前に検査記録がないため、比較はできない。
皮膚腫瘍 (皮膚の新生物) [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）]	2013-11-27 (−98) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 併用療法施行、他剤使用	未回復	治験薬の開始前より存在していたと考えたため、因果関係なしと判断した。
両側凍結肩 (関節周囲炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2013-12-05 (−90) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 2 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	未回復	職業・業務上で重いものをもつことがあり、肩が痛くなることがあるとの患者の言葉があるため。
糖尿病性糸球体硬化症 (糸球体硬化症) [腎および尿路障害]	2013-12-11 (−84) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	2014.09.02に施行された腎生検にて、糖尿病性糸球体硬化症と病理診断された。2013.12.11から確認されていた尿潜血は糖尿病性糸球体硬化症によるものであり、治験薬との関連なしと判断した。糖尿病性糸球体硬化症は合併症の糖尿病に起因し、治験薬との関連なしと判断した。
逆流性食道炎 (胃食道逆流性疾患) [胃腸障害]	2014-01-26 (−38) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	軽快	治験薬の継続によっての増悪なく、症状改善をみたため。
感冒 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2014-05-21 (78) 2014-05-28 (85) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず 他剤使用	回復	治験薬剤を継続しても再燃がみられなかったため。
多発関節炎 (多発性関節炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2014-08-06 (155) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	原疾患に伴う乾癬性関節炎を疑い、検査中である。骨シンチの集積パターンよりは、治験薬の作用よりも乾癬性関節炎を考える。
ざ瘡 (ざ瘡) [皮膚および皮下組織障害]	2014-09-17 (197) 2014-09-17 (197) 140 mg Q4W Variable	Grade 1 非重篤 関連なし	変更せず／該当せず なし	未回復	ビニールハウスでの作業で汗をかいたあとにざ瘡を発症したことがあり、年齢的にもざ瘡が発症しやすい年代であるので、治験薬との関連はないと判断した。

MedDRA/J version 17.1
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+1

4）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外で治験を中止、治験薬を休薬又は減量した有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.16.3.3-3に示し、他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.16.3.3-4に示した。

他の重要な有害事象は、155 名中 3 名（1.9%）に発現した。事象別では、「蜂巣炎」、「細菌性肺炎」、「気分変調性障害」が各 1 名（0.6%）に発現した。「蜂巣炎」及び「細菌性肺炎」

は治験薬を休薬した事象であり、「気分変調性障害」は治験を中止した事象であった。このうち、「蜂巣炎」及び「細菌性肺炎」は副作用とされた。

表2.7.6.16.3.3-3 他の重要な有害事象の発現状況

[SOC] PT	TEAE N = 155		Treatment Related TEAE N = 155	
	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Any TEAEs	3	1.9	2	1.3
［感染症および寄生虫症］	2	1.3	2	1.3
蜂巣炎	1	0.6	1	0.6
細菌性肺炎	1	0.6	1	0.6
［精神障害］	1	0.6		
気分変調性障害	1	0.6		

N: Number of subjects in the safety analysis set
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event
MedDRA/J version 17.1

表2.7.6.16.3.3-4 他の重要な有害事象一覧

被験者番号 原疾患	性別 年齢 （歳）	有害事象名 （PT）	発現日(経過日数)[a)] 転帰日(経過日数)[a)] 投与群	重症度	重篤性	治験薬の処置	転帰	因果関係
003-KK-01 尋常性乾癬	女 48	細菌性肺炎	2014-06-20 (78) 2014-07-26 (114) 140 mg Q4W Variable	Grade 2	非重篤	休薬	回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：なし						
003-TB-03 尋常性乾癬	男 61	気分変調性障害	2014-08-02 (82) 2015-01-13 (246) 140 mg Q4W Constant	Grade 2	非重篤	中止	回復	関連なし
		その他の有害事象：皮膚硬結、気分変調性障害、歯周炎、接触性皮膚炎、自殺企図						
003-TJ-03 尋常性乾癬	男 35	蜂巣炎	2014-12-17 (184) 2015-01-06 (204) 140 mg Q4W Variable	Grade 2	非重篤	休薬	未回復	どちらとも言えない
		その他の有害事象：脂肪腫、脂肪壊死、皮膚乳頭腫、肝機能異常						

MedDRA/J version 17.1
a) 経過日数: 発現日（転帰日）−005 試験治験薬初回投与日+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、治験薬投与前と比較して治験期間中に測定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、全体で好中球数の特筆すべき変動は認められなかった。個々の被験者では、Grade 2 の「好中球減少症」が 1 名（0.6%）に発現し、副作用とされた。

本治験では、臨床検査関連のその他の重篤な有害事象は発現しなかったが、バイタルサイン関連のその他の重篤な有害事象として、「ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群」が 1 名（0.6%）に発現した。臨床検査及びバイタルサイン関連の他の重要な有害事象は発現しなかった。

本治験では、自殺の危険性の評価（C-SSRS 評価）及びうつ病評価（PHQ-8 評価）を実施した。002 又は 004 試験の治験薬投与後、Week 28 まで C-SSRS の評価を実施したほとんどの被験者で最大の重症度は 0 であり、治験薬投与後の評価時に重症度 2 が 1 名、Week 16 に重症度 1 が 1 名に認められた。自殺行動は 002 試験の治験薬投与開始後 1 名に認められ、当該被験者は治験を

中止した。また、PHQ-8 評価の結果、治験薬投与後 Week 28 まで約 85~90%の被験者の重症度は Minimal（スコア 0~4）であり、Week 28 までに PHQ-8 スコアが 15 点以上となった被験者は認められなかった。

抗 KHK4827 抗体測定を実施したすべての被験者で、Week 12 及び Week 28（又は中止時）のいずれの時点においても抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。

2.7.6.16.4 結論

003 試験及び 004 試験の Week 52 の規定検査が終了した局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象として、KHK4827 の投与間隔を 2 週に 1 回投与（Q2W）より延長して長期投与した際の安全性及び有効性を検討した。

有効性評価に関して、140 mg Q4W で投与を開始した 148 名のうち、Week 28 まで 140 mg Q4W を維持できた被験者は 51 名であった。これら被験者ではおおむね本治験（005 試験）の治験薬投与開始時の状態が維持されていたことが確認できた。治験期間中に治験薬投与頻度及び投与量を変更した被験者は 97 名であり、Week 12 にかけて有効性の低下傾向が認められたが、投与頻度及び投与量を変更した被験者の増加に伴い Week 16 以降経時的に上昇し、Week 28 及び最終評価時点では治験薬投与開始時の状態と同様の値まで回復したことが確認できた。210 mg Q2W で開始した 7 名では Week 0 の高値を Week 28 又は最終評価時点まで維持したことが確認できた。多くの被験者では 140 mg Q4W では効果が不十分であり、有効性が維持できなかったが、投与頻度・投与量を調整することにより、長期に有効性が維持できた。

安全性評価に関して、本治験で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、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象で複数の被験者に発現した事象は認められなかった。自殺関連の有害事象として、Grade 3 の「自殺企図」が 1 名に発現し治験薬の投与が中止されたが、当該事象は治験薬との因果関係は否定された。

抗 KHK4827 抗体測定を実施したすべての被験者で、Week 12 及び Week 28（又は中止時）のいずれの時点においても抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。

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）

2.7.6.17.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	コントロール不良の喘息患者を対象に KHK4827 の安全性及び有効性を検討する第 II 相無作為化プラセボ対照二重盲検試験
実施国（施設数）	オーストリア（1）、ベルギー（1）、カナダ（2）、フィンランド（2）、ハンガリー（4）、オランダ（1）、ポーランド（2）、ロシア（7）、韓国（3）、米国（24）
治験期間	2010 年 10 月 4 日～2011 年 12 月 21 日
治験の目的	**主要目的** ベースラインから Week 12 までの喘息コントロール質問票（ACQ）複合スコアの変化の測定により、KHK4827 の有効性を検討する。 **副次目的** 以下を検討することによって、KHK4827 の有効性を評価する。 • 気管支拡張薬投与前後の FEV_1 • 朝晩の最大呼気流量（PEFR） • レスキュー薬としての短時間作用型 β_2 刺激薬（SABA）の使用 • 日々の喘息症状（総スコア／夜間の喘息症状スコア、個々の喘息症状スコア、無症状日） • asthma quality of life questionnaire（AQLQ） • KHK4827 の薬物動態 **その他の目的** 以下を検討する。 • 喘息増悪率、総 IgE、呼気一酸化窒素濃度、MOS sleep scale、Patient global assessment、Patient global rating of change（PGRC） • 喀痰細胞数（サブスタディ） • 有効性及び／又は安全性について曝露反応関係の探索 • 喘息における新規の循環血中バイオマーカーに関する今後の検討の支援を目的とする血液サンプルの採取（サブスタディ） • 薬物代謝遺伝子、喘息遺伝子、自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患に対する薬物標的遺伝子における IL-17 の遺伝的変異の影響及び／又は KHK4827 に反応する患者の検討（サブスタディ）
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、コントロール不良の喘息患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検用量設定試験とし、KHK4827 を Q2W で 12 週間投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的とした。被験者を KHK4827 140、210、280 mg、又はプラセボに 1：1：1：1 の割合で無作為に割り付け、Week 2 までは 1 週間間隔、それ以降は 2 週間間隔で Week 12 まで SC 投与した。事前検査時のアトピー状態及び副腎皮質ステロイド吸入剤（ICS）の投与量（フルチカゾン粉末の投与量が 500 µg 未満、500 µg 以上）で層別した。事前検査後、4 週間の治験導入期を設定した。特定の喘息薬を使用している被験者については、導入期前に一定期間ウォッシュアウトした。長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）をウォッシュアウトした被験者は、配合剤に含まれる等価用量の ICS を継続して投与した。治験薬投与終了後の 4 週間のフォローアップ期間中に、治験薬の効果の持続性及び安全性を観察した。

項目	内容
被験者数	**計画時** 300 名 **設定根拠** 目標被験者数を 300 名とし、KHK4827 の 3 つの用量群のいずれか又はプラセボに 1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた場合、有意水準 0.05、対比係数（−3、−1、1、3）を用いて薬剤効果の線形傾向を検出する検出力は 80%を超える。プラセボ群と比較した場合の主要評価項目（ACQ 複合スコアのベースラインからの変化）の平均値の差は、KHK4827 140 mg 群で 0.3、210 mg 群で 0.4、280 mg 群で 0.5 と推定された。喘息患者における KHK4827 の効果についてのデータがないため、保守的に検出力を評価するためには、KHK4827 の最高用量群での主要評価項目の平均値の差である 0.5 が、ACQ 複合スコアについて臨床上重要な最小の差と推定された。ACQ 複合スコアの変化の分散は 1、脱落率は 15%と推定された。また、目標被験者数を 300 名とすると、Week 12 における FEV_1 の変化がプラセボ群といずれかの KHK4827 群との間で 0.18 L の差を検出する検出力も 80%となる。FEV_1 の変化の標準偏差は 0.36 と推定された。 **解析時** 登録被験者数：315 名 投与被験者数：302 名（KHK4827 226 名、プラセボ 76 名） FAS、安全性解析対象集団：302 名（KHK4827 140 mg 群 74 名、KHK4827 210 mg 群 76 名、KHK4827 280 mg 群 76 名、プラセボ群 76 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** コントロール不良の喘息患者 **組入れ基準** 1） 事前検査時に年齢が 18~65 歳の男性又は女性患者 2） 事前検査及びベースライン時の FEV_1 の予測値が 50%以上 80%以下であった患者 3） 事前検査中、診察室で SABA の吸入投与により気管支拡張薬投与前と比べて 12%以上の FEV_1 可逆性が得られた患者 4） 事前検査前 3 ヵ月以上の間、フルチカゾン粉末の 1 日総投与量として 200~1000 μg/日（又はその相当量）の ICS 投与を受けており、事前検査前 30 日以上、一定用量の投与を受けていた患者 5） 事前検査及びベースライン時に ACQ 複合スコアが 1.5 以上の喘息症状が認められた患者 6） 抗原特異的免疫療法を受けている患者では、事前検査前 3 ヵ月を超えて一定用量を受け、治験中も継続する患者 7） 非喫煙患者、又は 1 日の喫煙数（箱）×喫煙期間（年）が 10 年箱未満の元喫煙者で 1 年以上禁煙している患者 8） 無作為化前 6 週以内のツベルクリン反応が陰性で、事前検査前 6 ヵ月以内に活動性結核患者との接触がない患者。ツベルクリン反応が陽性であった場合、以下の基準を満たす場合治験への参加を可とする • 適切なワクチン接種を受けている • BCG ワクチン接種歴があり、クォンティフェロン検査結果が陰性 9） 本治験への参加に関し、本人から同意文書が得られている患者 **除外基準** **喘息関連**： 1） 事前検査前 2 ヵ月以内に救急室での治療若しくは入院を必要とする急性喘息増悪を発現した患者、又は事前検査とベースライン時の間に疾

項目	内容
	患の増悪が認められた患者 2） 事前検査前 4 週以内又はベースライン前 1 週以内に呼吸器感染があった患者 3） 事前検査、導入期、又はベースライン時に抗生物質の全身投与を要する感染症に罹患した患者 4） 事前検査前 3 年以内に喘息関連の増悪による気管内挿管歴を有する患者 5） 慢性閉塞性肺疾患又は喘息以外のその他の慢性肺疾患の既往を有する患者 6） 継続的な症状を伴うか持続的気道陽圧法を必要とする睡眠時無呼吸と診断されている患者 7） アスピリン喘息の既往を有する患者 **その他の疾患**： 1） コントロール不能の臨床的に重大な全身性疾患を有する患者（糖尿病、肝疾患等） 2） 事前検査時に実施した心電図検査で、治験責任医師が精査を要すると判断する所見が認められた患者 3） コントロール不良な高血圧（事前検査にて安静時の血圧が 150 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超） 4） 事前検査前 5 年以内に悪性腫瘍（治療に成功した子宮頸部上皮内癌、皮膚扁平上皮癌、基底細胞癌を除く）の既往を有する患者 5） HBs 抗原、HCV 抗体、又は HIV 抗体が陽性の患者 **ウォッシュアウト及び使用禁止薬**： 1） 事前検査前 6 週以内に全身ステロイドの投与を受けた患者 2） 導入期開始前 1 週以内に LABA、テオフィリン、吸入抗コリン薬、経口 β_2 刺激薬、又はクロモリン治療薬の投与を受けた患者 3） 導入期開始前 2 週以内にロイコトリエン拮抗薬の投与を受けた患者 4） 導入期開始前 1 週以内に 5 型のリポゲナーゼ阻害剤の投与を受けた患者 5） 過去に KHK4827 の投与を受けた患者 6） 事前検査時に治験用又は市販の生物学的製剤の投与を受けている患者 7） 事前検査前 2 ヵ月以内にゾレアを使用した患者 8） 過去に、半減期の 5 倍のウォッシュアウト期間を要する治験用又は市販の生物学的製剤の投与を受けた患者 9） 事前検査前 4 週以内に生ワクチンの接種を受けた患者 **臨床検査値異常**： 1） AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上 2） クレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満（Cockroft-Gault 法） 3） 事前検査時の直接ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 4） ヘモグロビン濃度が 11 g/dL 未満 5） 血小板数が 125000/μL 未満 6） 白血球数が 3000/μL 未満 7） 好中球数が 2000/μL 未満 8） 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判断した臨床検査値異常が認められた患者 **その他**： 1） 治験期間中（フォローアップ期間を含む）、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（閉経後 2 年以上経過している女性、不妊手術を受けている女性を除く）

項目	内容
	2） 妊娠中若しくは授乳中の患者、又は治験期間中若しくは治験薬最終投与後 10 週までに挙児希望の患者 3） 他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、治験終了後 30 日が経過していない患者、又は事前検査前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 4） 他の治験中の治療を受けた患者 5） 治験期間中に手術（美容整形を含む）を予定している患者 6） CHO 細胞由来の薬剤又は治験薬の成分に対する過敏症を有する患者 7） 薬物／アルコール乱用の既往、又は精神状態から治験責任医師が治験の参加に支障をきたすと判断した疾患を有する患者 8） 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 9） 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]、[redacted]、[redacted]） プラセボ：KHK4827 と外見上識別不能な KHK4827 を含有しない[redacted]（[redacted]）（ロット：[redacted]、[redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** KHK4827 140、210、280 mg、又はプラセボを Week 2 までは 1 週間間隔、それ以降は 2 週間間隔で Week 12 まで 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 2.7.6.17.1-1に示す。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • ベースラインから Week 12 までの ACQ 複合スコアの変化 **副次評価項目** • ベースラインから Week 12 までの気管支拡張薬投与前後の FEV_1 の変化 • ベースラインから Week 12 までの朝晩の PEFR の変化 • ベースラインから Week 12 までの SABA 使用頻度の変化 • ベースラインから Week 12 までの日々の症状（総スコア／夜間の喘息症状スコア、個々の喘息症状）の変化 • ベースラインから Week 12 までの AQLQ スコアの変化 • ベースラインから Week 12 までの無症状日の割合 **その他の評価項目** • 喘息増悪率 • Week 12 の Patient global rating of change • ベースラインから Week 12 までの Patient global assessment の変化 • ベースラインから Week 12 までの総 IgE の変化率 • ベースラインから Week 12 までの呼気一酸化窒素濃度の変化 • ベースラインから Week 12 までの MOS sleep scale の変化 • ベースラインから Week 12 までの喀痰細胞数割合の変化（サブスタディ） **薬物動態** • 薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}）

項目	内容
	安全性 • 有害事象 • 臨床的に重要な有害事象 • 臨床検査値 • 心電図 • バイタルサイン
統計手法	主要評価項目である Week 12 の ACQ のベースラインからの変化について、ベースライン時の ACQ スコア及び層別因子（ベースライン時のアトピー状態、ICS 投与量の分類）で調整した ANCOVA において対比係数（−3、−1、1、3）を用いた線形対比により、治療効果（プラセボ、KHK4827 140、210、280 mg Q2W）の線形傾向を検証した。 主要評価項目に対する影響について、共変量として罹病期間、アトピー状態、ベースライン時の吸入ステロイド薬の投与量、ベースライン時の FEV_1（又は FEV_1 の%予測値）、BMI、ベースライン時の ACQ、ベースライン時の FEV_1 可逆性、ベースライン時の血中好酸球濃度、地域、LABA の使用歴を評価した。 有効性及び安全性の部分集団解析では、性別、人種、ベースライン時のアトピー症状、ICS 投与量（フルチカゾンの 1 日総投与量が 500 µg 未満、500 µg 以上）、ベースライン時の血中好酸球濃度（6%未満、6%以上）、ベースライン時の FEV_1 可逆性（20%未満、20%以上）、FeNO（中央値未満、中央値以上）、ベースライン時の体重（100 kg 未満、100 kg 以上）、ACQ 複合スコア（三分位値）のパラメータを用いて、全治験対象集団を分類した。 連続量は、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び被験者数の基本統計量で要約した。ベースライン時のアトピー状態、ICS 投与量の分類について、同様に ANCOVA を実施した。連続量のうち、正規分布に従わないものに対しては、すべてノンパラメトリック手法であるクエイド検定を実施した。 カテゴリカルデータは、被験者数及び割合を算出した。2 値データの投与群間での比較には一般化線形回帰モデルを用い、順序データの投与群間での比較には Van Elteran 検定又はクエイド検定を用いた。 有効性評価項目（AQLQ、MOS sleep scale、Patient global assessment、PGRC を除く）については、欠測値の補完方法として LOCF を用いて解析した。 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。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」（yes）、「関連なし」（no）の 2 段階で判定した。安全性に関する臨床検査値評価は、来院日ごとに実施した。CTCAE（Version 4.0）の重症度に基づきシフト表を作成した。

表2.7.6.17.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study Visit	事前検査	導入期			ベースライン（Day 1）		治療期間							終了時
	W −6~−4	W −4	W −3	W −1	無作為化前	無作為化後	W 1	W 2	W 4	W 6	W 8	W 10	W 12/中止	W 16
同意取得	○													
既往歴	○													
身体所見	○					○			○		○		○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
12 誘導心電図	○				○				○				○	
治験薬投与						○	○	○	○	○	○	○		
有害事象／SAE[a]	SAE	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査					○									
喘息再燃評価							○	○	○	○	○	○	○	○
血清妊娠検査[b]	○													
尿妊娠検査[b]					○			○	○	○	○	○	○	
バイオマーカー[c]						○			○				○	
総 IgE 測定用採血						○			○		○		○	
血清中 KHK4827 濃度測定[d]						○		○	○		○		○	
血液学的検査	○					○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学検査	○					○		○	○		○		○	
尿検査						○			○		○		○	
ツベルクリン反応	○													
抗 KHK4827 抗体測定						○			○				○[g]	○
皮膚プリックテスト	○[e]													
放射性アレルゲン吸着検査™（RAST）	○[e]													
喀痰検査						○							○	
一酸化窒素					○				○				○	○
肺活量測定	○[f]	○	○	○	○	○[f]	○	○	○	○	○	○	○[f]	○
患者日誌の回収、評価			○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
ACQ	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
AQLQ		○	○	○		○							○	○
MOS sleep scale						○							○	
Patient global assessment						○		○	○				○	
Patient global rating of change													○	

a：SAE の観察期間は同意取得から終了時まで、有害事象の収集は無作為化後より実施した。
b：妊娠の可能性のあるすべての女性で実施
c：バイオマーカーサブスタディに参加し、ゲノム薬理学的検査の同意を得た患者のみで実施
d：Week 12 を除き、治験薬投与前に採血
e：事前検査前 12 ヵ月以内に実施した記録がない被験者のみ実施
f：2 回目の測定値として気管支拡張薬投与後の肺活量を評価
g：中止時のみ実施

2.7.6.17.2 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 2.7.6.17.2-1に示した。

本治験では 315 名が登録され、このうち 305 名が 140 mg 群（75 名）、210 mg 群（76 名）、280 mg 群（77 名）、プラセボ群（77 名）に無作為に割り付けられた。無作為割付けされた被験者のうち、302 名（140 mg 群 74 名、210 mg 群 76 名、280 mg 群 76 名、プラセボ群 76 名）に治験薬が投与された。割付け後、33 名（10.8%）（KHK4827 群 24 名（10.5%）、プラセボ群 9 名（11.7%））が治験を中止し、272 名（89.2%）（KHK4827 群 204 名（89.5%）、プラセボ群 68 名（88.3%））が治験を完了した。中止理由は、同意撤回が 9 名（KHK4827 群 7 名、プラセボ群 2 名）で最も多く、次いで有害事象発現が 8 名（すべて KHK4827 群）であった。

無作為割付けされ治験薬が投与された 302 名を FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。なお、施設 12002 の 10 名については、原資料の検証拒否を含む GCP コンプライアンスに関する大きな問題があったため、すべての解析から除外した。

表2.7.6.17.2-1 被験者の内訳

		KHK4827				
	Placebo	140 mg	210 mg	280 mg	All	Total
Number of subjects randomized	77	75	76	77	228	305 [a]
Number of subjects received IP	76 (98.7)	74 (98.7)	76 (100.0)	76 (98.7)	226 (99.1)	302 (99.0)
Subjects who completed study	68 (88.3)	68 (90.7)	71 (93.4)	65 (84.4)	204 (89.5)	272 (89.2)
Subjects who discontinued study	9 (11.7)	7 (9.3)	5 (6.6)	12 (15.6)	24 (10.5)	33 (10.8)
Ineligibility determined	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.0)
Protocol violation	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
Noncompliance	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.0)
Adverse event	0 (0.0)	3 (4.0)	1 (1.3)	4 (5.2)	8 (3.5)	8 (2.6)
Full consent withdrawn	2 (2.6)	2 (2.7)	2 (2.6)	3 (3.9)	7 (3.1)	9 (3.0)
Progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.3)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol-specified criteria	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)	4 (1.3)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Number of subjects（%）
IP：Investigational product
a：施設 12002 の 10 名については、原資料の検証拒否を含む GCP コンプライアンスに関する大きな問題があったため、すべての解析から除外した。

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS における 302 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.17.2-2に示した。

KHK4827 群では 44.2%が男性、55.8%が女性であり、プラセボ群では 30.3%が男性、69.7%が女性であった。人種別では、それぞれ KHK4827 群及びプラセボ群の順に、白人が 185 名（81.9%）及び 69 名（90.8%）、黒人が 26 名（11.5%）及び 5 名（6.6%）、アジア人が 8 名（3.5%）及び 2 名（2.6%）であった。年齢は KHK4827 群で 45.4±11.5 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群で 46.8±11.2 歳であった。体重及び BMI の中央値は KHK4827 群でそれぞれ 84.1 kg 及び 29.3 kg/m^2、プラセボ群でそれぞれ 83.7 kg 及び 29.0 kg/m^2 であった。

表2.7.6.17.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）

	Placebo (N=76)	KHK4827 140 mg (N=74)	KHK4827 210 mg (N=76)	KHK4827 280 mg (N=76)	KHK4827 All (N=226)	Total (N=302)
Sex：n（%）						
Male	23 (30.3)	32 (43.2)	38 (50.0)	30 (39.5)	100 (44.2)	123 (40.7)
Female	53 (69.7)	42 (56.8)	38 (50.0)	46 (60.5)	126 (55.8)	179 (59.3)
Race：n（%）						
White	69 (90.8)	55 (74.3)	63 (82.9)	67 (88.2)	185 (81.9)	254 (84.1)
Black or African American	5 (6.6)	16 (21.6)	6 (7.9)	4 (5.3)	26 (11.5)	31 (10.3)
Asian	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (2.6)	3 (3.9)	8 (3.5)	10 (3.3)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.7)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.6)	4 (1.8)	4 (1.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)
Age（years）						
n	76	74	76	76	226	302
Mean	46.8	43.6	46.0	46.5	45.4	45.7
SD	11.2	11.6	11.2	11.5	11.5	11.4
Median	49.0	44.0	44.5	48.5	46.0	47.0
Q1, Q3	41.0, 54.0	33.0, 52.0	38.5, 54.5	38.5, 55.5	37.0, 54.0	38.0, 54.0
Min, Max	21, 65	21, 64	22, 66	20, 65	20, 66	20, 66
Weight（kg）						
n	76	74	76	76	226	302
Mean	84.11	86.32	88.71	85.79	86.94	86.23
SD	18.95	22.79	21.85	21.63	22.03	21.30
Median	83.65	82.28	87.90	82.97	84.05	84.05
Q1, Q3	69.05, 95.25	69.50, 98.10	70.70, 101.36	71.35, 95.15	70.80, 98.10	70.00, 97.80
Min, Max	50.0, 136.4	47.7, 151.4	51.4, 155.9	45.6, 147.3	45.6, 155.9	45.6, 155.9
BMI（kg/m^2）						
n	76	74	76	76	226	302
Mean	29.98	30.35	30.26	30.41	30.34	30.25
SD	6.56	7.87	6.50	7.61	7.31	7.12
Median	29.03	28.61	29.76	29.42	29.30	29.30
Q1, Q3	25.25, 33.70	25.02, 34.45	25.96, 34.47	24.87, 34.36	25.24, 34.37	25.24, 34.35
Min, Max	15.8, 47.6	17.5, 57.3	19.7, 54.8	15.9, 54.6	15.9, 57.3	15.8, 57.3

2.7.6.17.3 試験結果

2.7.6.17.3.1 有効性

1）主要評価項目：ベースラインから Week 12 までの ACQ 複合スコアの変化

KHK4827 の各投与群及びプラセボ群の Week 12 における ACQ 複合スコアの変化を表 2.7.6.17.3.1-1に示した。

FAS における Week 12 時点での全般的な治療効果に、統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.3731；線形傾向検定）。KHK4827 の各投与群とプラセボ群との一対比較では、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった（プラセボ群と KHK4827 の各投与群との最小二乗平均値の差：140、210、280 mg 群でそれぞれ−0.068、−0.075、−0.113、ベースラインから Week 12 までの ACQ スコアの変化の最小二乗平均値の差についての p>0.05）。

表2.7.6.17.3.1-1 Week 12 における ACQ 複合スコアの変化（FAS）

		KHK4827			
	Placebo (N = 76)	140 mg (N = 74)	210 mg (N = 76)	280 mg (N = 76)	p-value[a]
Week 12 change from baseline					
n	76	73	75	74	
Mean	−0.427	−0.521	−0.512	−0.556	
SD	0.784	0.796	0.728	0.810	
SE	0.090	0.093	0.084	0.094	
95% CI	(−0.606, −0.248)	(−0.706, −0.335)	(−0.680, −0.345)	(−0.744, −0.368)	
Median	−0.429	−0.429	−0.429	−0.429	
Q1, Q3	−1.000, 0.000	−0.857, −0.143	−1.000, 0.000	−1.143, 0.000	
Min, Max	−2.143, 2.000	−3.143, 1.143	−3.000, 0.857	−2.286, 1.429	
LS mean[a]	−0.431	−0.498	−0.506	−0.544	0.3731
Difference from placebo[b]		−0.068	−0.075	−0.113	
95% CI		(−0.311, 0.175)	(−0.316, 0.166)	(−0.355, 0.129)	
p-value		0.5838	0.5391	0.3583	

a：Test of treatment effect (placebo, 140 mg, 210 mg and 280 mg Q2W doses) using linear contrast of (−3, −1, 1, 3) in Analysis of Covariance model, adjusted for stratification factors and baseline value of ACQ

b：Pairwise comparison of each KHK4827 Q2W treatment with placebo respectively from the same Analysis of Covariance model above

N = Number of subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product, subjects from site 12002 were excluded from analysis.

2）副次評価項目

（1）気管支拡張薬投与前後の FEV_1 の変化

KHK4827 の各投与群及びプラセボ群の Week 12 における気管支拡張薬投与前後の FEV_1 の変化の要約を表 2.7.6.17.3.1-2に示した。

Week 12 時点での FEV_1（気管支拡張薬投与前）の線形傾向検定、及び KHK4827 の各投与群とプラセボ群との一対比較の結果、統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。Week 12 時点での FEV_1（気管支拡張薬投与前）について、プラセボ群と KHK4827 の各投与群との最小二乗平均値の差は、140、210、280 mg 群でそれぞれ−0.047、−0.022、−0.019 であった。

表2.7.6.17.3.1-2　Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV_1 の変化

	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	KHK4827 210 mg (N = 76)	KHK4827 280 mg (N = 76)	p-value[a]
Week 12 change from baseline					
n	76	73	75	74	
Mean	0.075	0.035	0.066	0.058	
SD	0.323	0.307	0.367	0.348	
SE	0.037	0.036	0.042	0.040	
95% CI	(0.001, 0.149)	(−0.037, 0.107)	(−0.019, 0.150)	(−0.023, 0.138)	
Median	0.069	0.000	0.035	0.033	
Q1, Q3	−0.132, 0.257	−0.145, 0.173	−0.133, 0.149	−0.099, 0.230	
Min, Max	−0.626, 1.415	−0.855, 1.072	−0.685, 0.990	−0.778, 1.346	
LS mean[a]	0.056	0.009	0.034	0.037	0.8521
Difference from placebo[b]		−0.047	−0.022	−0.019	
95% CI		(−0.157, 0.064)	(−0.130, 0.086)	(−0.126, 0.088)	
p-value		0.4076	0.6915	0.7271	

a：Test of treatment effect (placebo, 140 mg, 210 mg and 280 mg Q2W doses) using linear contrast of (−3, −1, 1, 3) in Analysis of Covariance model, adjusted for stratification factors and baseline value of age, gender, race, height and pre-FEV_1

b：Pairwise comparison of each KHK4827 Q2W treatment with placebo respectively from the same Analysis of Covariance model above

N = Number of subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product, subjects from site 12002 were excluded from analysis.

（2）朝晩の PEFR

KHK4827 の各投与群及びプラセボ群の Week 12 における朝及び晩の PEFR の要約をそれぞれ表 2.7.6.17.3.1-3及び表 2.7.6.17.3.1-4に示した。

Week 12 時点の朝の PEFR について、線形傾向検定及び KHK4827 の各投与群とプラセボ群との一対比較の結果、140 mg 群（p = 0.0262）を除き、統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。Week 12 時点の朝の PEFR について、プラセボ群と KHK4827 の各投与群との最小二乗平均値の差は、140、210、280 mg 群でそれぞれ−16.847、−6.723、−5.488 であった。

Week 12 時点の晩の PEFR について、線形傾向検定及び KHK4827 の各投与群とプラセボ群との一対比較の結果、p 値はすべて 0.05 を超えていた。Week 12 時点の晩の PEFR について、プラセボ群と KHK4827 の各投与群との最小二乗平均値の差は、140、210、280 mg 群でそれぞれ−10.426、−6.738、−8.043 であった。

表2.7.6.17.3.1-3　Week 12 における朝の PEFR

	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	KHK4827 210 mg (N = 76)	KHK4827 280 mg (N = 76)	p-value[a]
Week 12 change from baseline					
n	76	74	76	75	
Mean	4.26	−14.09	−4.53	−1.95	
SD	39.220	46.708	46.468	44.624	
SE	4.499	5.430	5.330	5.153	
95% CI	(−4.70, 13.22)	(−24.91, −3.27)	(−15.14, 6.09)	(−12.22, 8.32)	
Median	2.71	−9.86	−7.50	0.14	
Q1, Q3	−19.36, 25.07	−43.29, 17.14	−30.64, 18.14	−19.71, 20.86	
Min, Max	−89.57, 140.57	−147.14, 89.43	−141.29, 144.86	−167.71, 93.71	
LS mean[a]	1.490	−15.357	−5.234	−3.999	0.7834
Difference from placebo[b]		−16.847	−6.723	−5.488	
95% CI		(−31.686, −2.009)	(−21.239, 7.793)	(−19.791, 8.814)	
p-value		0.0262	0.3627	0.4507	

a：Test of treatment effect (placebo, 140 mg, 210 mg and 280 mg Q2W doses) using linear contrast of (−3, −1, 1, 3) in Analysis of Covariance model, adjusted for stratification factors and baseline value of age, gender, race, height and baseline AM PEFR

b：Pairwise comparison of each KHK 4827 Q2W treatment with placebo respectively from the same Analysis of Covariance model above

N = Number of subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product, subjects from site 12002 were excluded from analysis.

表2.7.6.17.3.1-4　Week 12 における晩の PEFR

	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	KHK4827 210 mg (N = 76)	KHK4827 280 mg (N = 76)	p-value[a]
Week 12 change from baseline					
n	76	74	76	75	
Mean	−0.22	−11.56	−9.16	−7.96	
SD	37.807	40.277	45.080	37.984	
SE	4.337	4.682	5.171	4.386	
95% CI	(−8.86, 8.42)	(−20.89, −2.23)	(−19.46, 1.14)	(−16.69, 0.78)	
Median	0.00	−12.71	−10.93	−6.14	
Q1, Q3	−19.57, 18.25	−39.00, 19.00	−40.86, 15.36	−19.43, 16.86	
Min, Max	−81.71, 134.00	−142.86, 76.43	−129.00, 130.86	−171.29, 62.86	
LS mean[a]	−0.390	−10.816	−7.128	−8.433	0.3221
Difference from placebo[b]		−10.426	−6.738	−8.043	
95% CI		(−23.686, 2.834)	(−19.758, 6.281)	(−20.831, 4.744)	
p-value		0.1228	0.3092	0.2167	

a：Test of treatment effect (placebo, 140 mg, 210 mg and 280 mg Q2W doses) using linear contrast of (−3, −1, 1, 3) in Analysis of Covariance model, adjusted for stratification factors and baseline value of age, gender, race, height and baseline PM PEFR

b：Pairwise comparison of each KHK 4827 Q2W treatment with placebo respectively from the same Analysis of Covariance model above

N = Number of subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product, subjects from site 12002 were excluded from analysis.

（3）レスキュー薬としての SABA の使用頻度

Week 12 時点の SABA の使用頻度について、線形傾向検定及び KHK4827 の各投与群とプラセボ群との一対比較の結果、統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。Week 12 時点の SABA の使用頻度について、プラセボ群と KHK4827 の各投与群との最小二乗平均値の差は、140、210、280 mg 群でそれぞれ 0.331、−0.234、−0.199 であった。

（4）日々の喘息症状

Week 12 時点の日々の喘息症状スコアについて、線形傾向検定及び KHK4827 の各投与群とプラセボ群との一対比較の結果、統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。Week 12 時点の日々の喘息症状スコアについて、プラセボ群と KHK4827 の各投与群との最小二乗平均値の差は、140、210、280 mg 群でそれぞれ−0.283、0.038、0.138 であった。

（5）無症状日の割合

無症状日（日々の喘息症状スコアが 0）の割合（SABA 使用時、未使用時）についての線形傾向検定及び KHK4827 の各投与群とプラセボ群との一対比較の結果、統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。無症状日の割合について、プラセボ群と KHK4827 の各投与群との最小二乗平均値の差は、SABA 使用時では 140、210、280 mg 群でそれぞれ−0.062、−0.017、−0.042、SABA 未使用時ではそれぞれ−0.074、−0.004、−0.035 であった。

（6）AQLQ スコア

全般的な AQLQ スコアについて、ベースラインから Week 12 又は Week 16 まで特筆すべき変化は認められなかった。更に、活動の制限、症状、情動機能、環境刺激に関するスコアについても、ベースラインから Week 12 又は Week 16 まで特筆すべき変化は認められなかった。

（7）部分集団の検討

ベースラインから Week 12 までの変化について、性別、人種、アトピー症状、ベースライン時の ICS 投与量（フルチカゾンの投与量が 500 μg 未満、500 μg 以上）、ベースライン時の血中好酸球濃度（6%未満、6%以上）、ベースライン時の FEV_1 可逆性（20%未満、20%以上）、

FeNO（中央値未満、中央値以上）、ベースライン時の体重（100 kg 未満、100 kg 以上）、ACQ 複合スコア（三分位値）別の部分集団で層別した。

FEV_1 可逆性が 20%以上の部分集団における Week 6、8、10、12 のベースラインからの ACQ の変化を表 2.7.6.17.3.1-5に示した。

ベースラインからの ACQ の変化について、Week 8 以降で KHK4827 の各投与群とプラセボ群との差に統計学的に有意な差が認められた（$p<0.05$）。また、210 mg 群では Week 6 で喘 ACQ の有意な低下が認められ、Week 12 まで継続した。210 mg 群では Week 10 以降、プラセボ群との間に臨床的に意義のある差（≥最小重要差（MID）0.5）が認められた。

表2.7.6.17.3.1-5　FEV_1 可逆性が 20%以上の部分集団における Week 6、8、10、12 のベースラインからの ACQ の変化

	Placebo (N = 35)	KHK4827 140 mg (N = 26)	KHK4827 210 mg (N = 21)	KHK4827 280 mg (N = 30)	Linear Trend p-value[a]
Week 6 change from baseline					
LS mean[a]	−0.278	−0.356	−0.749	−0.491	0.0795
Difference from placebo[b]		−0.078	−0.471	−0.213	
p-value		0.6778	0.0227	0.2424	
Week 8 change from baseline					
LS mean[a]	−0.319	−0.408	−0.762	−0.606	0.0446
Difference from placebo[b]		−0.089	−0.443	−0.287	
p-value		0.6432	0.0363	0.1254	
Week 10 change from baseline					
LS mean[a]	−0.286	−0.438	−0.802	−0.610	0.0482
Difference from placebo[b]		−0.152	−0.516	−0.324	
p-value		0.4799	0.0296	0.1215	
Week 12 change from baseline					
LS mean[a]	−0.287	−0.448	−0.820	−0.670	0.0214
Difference from placebo[b]		−0.160	−0.532	−0.383	
p-value		0.4450	0.0213	0.0610	

a : Test of treatment effect (placebo, 140 mg, 210 mg and 280 mg Q2W doses) using linear contrast of (−3, −1, 1, 3) in Analysis of Covariance model, adjusted for stratification factors and baseline value of ACQ

b : Pairwise comparison of each KHK 4827 Q2W treatment with placebo respectively from the same Analysis of Covariance model above

N = Number of subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product, subjects from site 12002 were excluded from analysis.

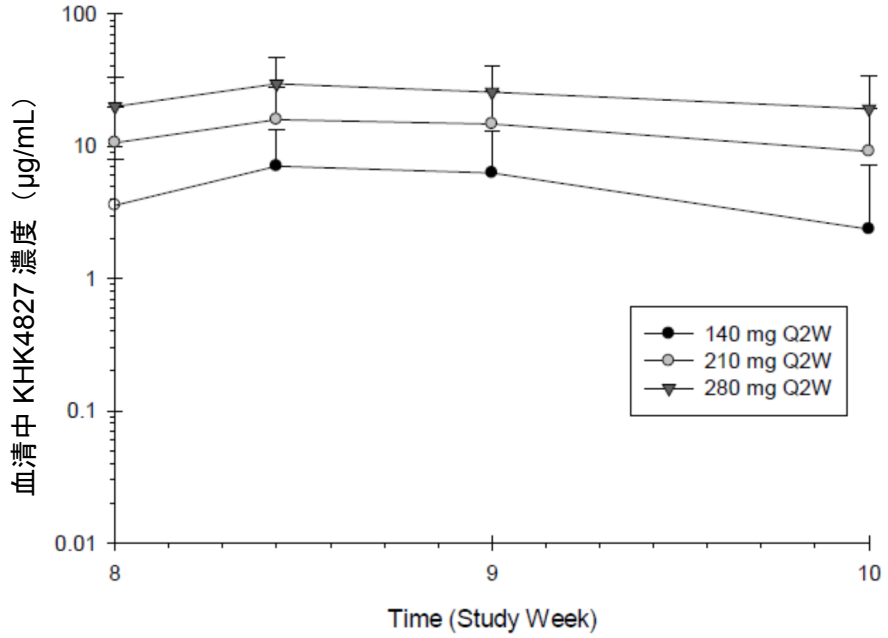
2.7.6.17.3.2　薬物動態

サブスタディに参加した被験者 224 名（140 mg 群 72 名、210 mg 群 76 名、280 mg 群 76 名）を対象に、薬物動態を検討した。

KHK4827 を Q2W で 12 週間 SC 投与したときの Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度の推移を図 2.7.6.17.3.2-1に、治験期間全体の血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.17.3.2-2に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.7.6.17.3.2-1に示した。

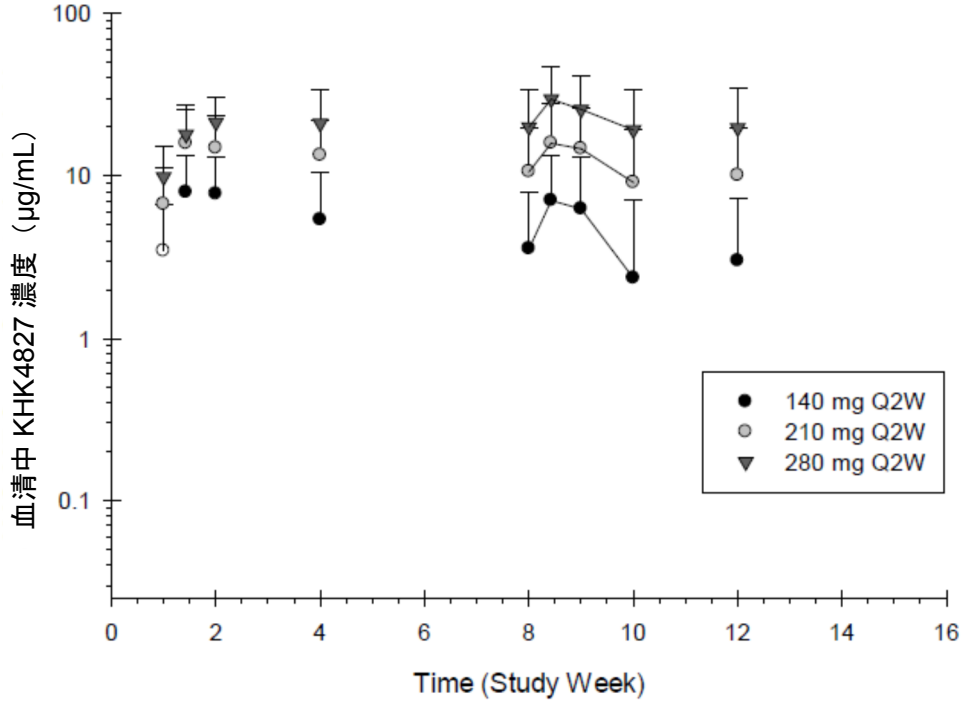
喘息患者を対象に KHK4827 140、210 又は 280 mg を Q2W で 12 週間 SC 投与したときの薬物動態は、非線形性を示した。KHK4827 を 140 mg から 280 mg へと 2 倍に増量した際の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ約 4 倍及び 5 倍増加した。KHK4827 を 140 mg から 210 mg へと 1.5 倍に増量した際の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ約 2.0 倍及び 2.5 倍増加した。

図2.7.6.17.3.2-1　Week 8~10 の血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）



Q2W = day 1 + weeks 1 and 2 + every other week for 7 total doses.
140 mg Q2W, N=30~67, 140 mg Q2W, N=29~73; 210 mg Q2W, N=26~63.

図2.7.6.17.3.2-2　治験期間全体の血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）



Q2W = day 1 + weeks 1 and 2 + every other week for 7 total doses.
140 mg Q2W, N=30~73; 210 mg Q2W, N=29~76; 280 mg Q2W, N=26~76.

表2.7.6.17.3.2-1　喘息患者に KHK4827 を Q2W で 12 週間 SC 投与したときの Week 8~10 の薬物動態パラメータ

Dose Level (Q2W)	N	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{τ} (μg·d/mL)
140 mg	33	3.1 (0.0, 8.0)	8.11 (6.91)	68.3 (74.3)
210 mg	35	3.1 (0.0, 9.1)	16.6 (12.4)	171 (150)
280 mg	29	3.9 (1.9, 13.0)	29.4 (17.5)	313 (196)

AUC_{τ}= area under the concentration-time curve during the dosing interval (tau) from the treatment period at weeks 8-10
C_{max}、AUC_{τ}：Mean (SD)
t_{max}：Median (Min, Max)
Q2W = day 1 + weeks 1 and 2 + every other week for 7 total doses

2.7.6.17.3.3　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の発現状況の要約を表 2.7.6.17.3.3-1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、それぞれ表 2.7.6.17.3.3-2及び表 2.7.6.17.3.3-3に示した。

本治験では、KHK4827 群で 226 名中 140 名（61.9%）、プラセボ群で 76 名中 43 名（56.6%）に有害事象が発現した。事象別では、KHK4827 群で「喘息」が最も多く 47 名（20.8%）に発現した。次いで「上気道感染」が 20 名（8.8%）、「注射部位紅斑」が 19 名（8.4%）、「鼻咽頭炎」が 11 名（4.9%）に発現した。プラセボ群では、「喘息」が最も多く 11 名（14.5%）に発現し、次いで「上気道感染」が 6 名（7.9%）、「鼻咽頭炎」が 5 名（6.6%）に発現した。

副作用は KHK4827 群で 43 名（19.0%）、プラセボ群で 13 名（17.1%）に発現した。事象別では、KHK4827 群で「注射部位紅斑」が最も多く 19 名（8.4%）に発現した。次いで「紅斑」が 7 名（3.1%）、「注射部位丘疹」が 6 名（2.7%）、「注射部位疼痛」及び「注射部位そう痒感」が各 5 名（2.2%）に発現した。プラセボ群では、複数の被験者に発現した事象として「注射部位紅斑」、「注射部位疼痛」、「頭痛」が各 2 名（2.6%）に発現した。

表2.7.6.17.3.3-1　有害事象及び副作用の発現状況の要約

		KHK4827			
	Placebo (N = 76)	140 mg (N = 74)	210 mg (N = 76)	280 mg (N = 76)	All (N = 226)
有害事象					
すべての有害事象	43 (56.6)	47 (63.5)	45 (59.2)	48 (63.2)	140 (61.9)
重篤な有害事象	1 (1.3)	3 (4.1)	1 (1.3)	2 (2.6)	6 (2.7)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	3 (4.1)	1 (1.3)	4 (5.3)	8 (3.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (1.3)	3 (4.1)	1 (1.3)	5 (6.6)	9 (4.0)
CTCAE Grade 2 以上の有害事象	30 (39.5)	32 (43.2)	30 (39.5)	33 (43.4)	95 (42.0)
副作用					
すべての副作用	13 (17.1)	13 (17.6)	13 (17.1)	17 (22.4)	43 (19.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った副作用	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
治験薬投与中止に至った副作用	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
CTCAE Grade 2 以上の副作用	6 (7.9)	5 (6.8)	3 (3.9)	4 (5.3)	12 (5.3)

表2.7.6.17.3.3-2　有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
全体	43 (56.6)	47 (63.5)	45 (59.2)	48 (63.2)	140 (61.9)
感染症および寄生虫症	24 (31.6)	25 (33.8)	17 (22.4)	24 (31.6)	66 (29.2)
上気道感染	6 (7.9)	8 (10.8)	4 (5.3)	8 (10.5)	20 (8.8)
鼻咽頭炎	5 (6.6)	5 (6.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	11 (4.9)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (5.3)	3 (3.9)	8 (3.5)
副鼻腔炎	4 (5.3)	2 (2.7)	4 (5.3)	0 (0.0)	6 (2.7)
気管支炎	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.9)	5 (2.2)
インフルエンザ	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.9)	4 (1.8)
ウイルス性気道感染	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
外耳炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
ウイルス感染	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
せつ	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咽頭炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
尿路感染	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
ウイルス性胃炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬傷感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-2　有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (17.1)	24 (32.4)	19 (25.0)	20 (26.3)	63 (27.9)
喘息	11 (14.5)	18 (24.3)	15 (19.7)	14 (18.4)	47 (20.8)
咳嗽	2 (2.6)	1 (1.4)	3 (3.9)	0 (0.0)	4 (1.8)
口腔咽頭痛	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
季節性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
喉頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻茸	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
発声障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻浮腫	1 (1.3)	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 (11.8)	8 (10.8)	11 (14.5)	14 (18.4)	33 (14.6)
注射部位紅斑	2 (2.6)	5 (6.8)	7 (9.2)	7 (9.2)	19 (8.4)
注射部位疼痛	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	6 (2.7)
注射部位丘疹	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.9)	6 (2.7)
注射部位そう痒感	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (2.2)
注射部位腫脹	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.6)	4 (1.8)
疲労	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.3)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)
医薬品副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
低体温	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位結節	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
発熱	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
無力症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びくびく感	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-2　有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.9)	4 (5.4)	8 (10.5)	7 (9.2)	19 (8.4)
背部痛	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (2.2)
関節痛	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (1.8)
筋骨格系胸痛	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)
関節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
滑液嚢腫	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.3)	7 (9.5)	5 (6.6)	5 (6.6)	17 (7.5)
紅斑	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	4 (5.3)	7 (3.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
点状出血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
膿疱性皮疹	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
寝汗	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (3.9)	6 (8.1)	4 (5.3)	3 (3.9)	13 (5.8)
嘔吐	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
下痢	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
悪心	1 (1.3)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
口蓋浮腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
舌乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
上腹部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-2　有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
神経系障害	3 (3.9)	6 (8.1)	5 (6.6)	1 (1.3)	12 (5.3)
頭痛	2 (2.6)	2 (2.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6 (7.9)	4 (5.4)	4 (5.3)	2 (2.6)	10 (4.4)
裂傷	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
靭帯捻挫	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
肉離れ	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
擦過傷	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
処置によるめまい	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
節足動物咬傷	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢骨折	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)	2 (2.6)	5 (2.2)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼乾燥	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	5 (2.2)
体液貯留	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痛風	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
無自覚性低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-2　有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
臨床検査	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
リンパ球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
血圧上昇	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
不眠症	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (1.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
血管障害	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
ほてり	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高血圧	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球減少症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
子宮平滑筋腫の変性	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
外科および内科処置	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
白内障手術	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷路性回転性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-3 副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
全体	13 (17.1)	13 (17.6)	13 (17.1)	17 (22.4)	43 (19.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.9)	6 (8.1)	9 (11.8)	10 (13.2)	25 (11.1)
注射部位紅斑	2 (2.6)	5 (6.8)	7 (9.2)	7 (9.2)	19 (8.4)
注射部位丘疹	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.9)	6 (2.7)
注射部位疼痛	2 (2.6)	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (2.2)
注射部位そう痒感	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (2.2)
注射部位腫脹	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (2.6)	4 (1.8)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位結節	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
無力症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.6)	2 (2.7)	2 (2.6)	5 (6.6)	9 (4.0)
紅斑	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	4 (5.3)	7 (3.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
斑状皮疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	3 (4.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (2.2)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
喘息	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.6)	2 (2.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
頭痛	2 (2.6)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
浮動性めまい	1 (1.3)	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	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.9)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
関節痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-3　副作用発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球減少症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

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

本治験で発現したその他の重篤な有害事象を SOC 別及び PT 別に集計して表 2.7.6.17.3.3-4に示し、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.17.3.3-5に示した。

本治験では、KHK4827 群の 6 名（2.7%）、プラセボ群の 1 名（1.3%）にその他の重篤な有害事象が発現した。事象別では、KHK4827 140 mg 群で「帯状疱疹」、「ウイルス性髄膜炎」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「子宮平滑筋腫の変性」が各 1 名、210 mg 群で「深部静脈血栓症」が 1 名、280 mg 群で「外耳炎」及び「無自覚性低血糖」が各 1 名に発現した。プラセボ群では「坐骨神経痛」が 1 名に発現した。このうち、KHK4827 140 mg 群の 1 名に発現した「帯状疱疹」及び「ウイルス性髄膜炎」は副作用とされた。

表2.7.6.17.3.3-4　その他の重篤な有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
全体	1 (1.3)	3 (4.1)	1 (1.3)	2 (2.6)	6 (2.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
無自覚性低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
子宮平滑筋腫の変性	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-4　その他の重篤な有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
神経系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-5　その他の重篤な有害事象の一覧

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/ 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 群 20336003003	女性 43 歳 黒人	2011/05/10 2011/07/18	子宮平滑筋腫の変性 （Leiomyoma uterine degenerated）	2011/08/09 （Day 92） 2011/08/15 （回復）	Severe	関連なし	1 3, 88
KHK4827 140 mg 群 20366013020	女性 64 歳 黒人	2011/02/17 2011/04/14	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 （Elevated ALT/SGPT）	2011/04/14 （Day 57） 2011/05/12 （回復）	Severe	関連なし	3 88
プラセボ群 20336003004	女性 45 歳 白人	2011/05/16 2011/07/25	坐骨神経痛 （Acute lumbago and iscihas）	2011/08/29 （Day 106） 2011/09/08 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3
KHK4827 140 mg 群 20366022010	女性 27 歳 アジア人	2011/08/11 2011/08/26	ウイルス性髄膜炎 （Viral meningitis）	2011/08/19 （Day 9） – （未回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 4
			帯状疱疹 （Herpes zoster）	2011/08/27 （Day 17） – （未回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 4
KHK4827 210 mg 群 20366013001	女性 57 歳 白人	2010/11/02 2011/01/10	深部静脈血栓症 （Left lower extremity deep vein thrombosis）	2011/02/15 （Day 106） 2011/02/19 （回復）	Moderate	関連なし	1 2, 3, 9
KHK4827 280 mg 群 20366025014	女性 35 歳 黒人	2011/03/10 2011/05/17	外耳炎 （Right otitis externa）	2011/06/16 （Day 99） 2011/06/23 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3
KHK4827 280 mg 群 20366027002	女性 50 歳 白人	2011/03/29 2011/06/07	無自覚性低血糖 （Hypoglycaemia unawareness）	2011/05/18 （Day 51） 2011/05/19 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3, 9

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、9=緊急治療室、88=その他、99=不明
MedDRA version 14.1

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 別に集計して表 2.7.6.17.3.3-6に示し、治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.17.3.3-7に示した。

本治験では KHK4827 群の 9 名（4.0%）及びプラセボ群の 1 名（1.3%）で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 群で「喘息」、「帯状疱疹」、「ウイルス性髄膜炎」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 名、210 mg 群で「喘息」が 1 名、280 mg 群で「喘息」が 4 名、「上気道感染」及び「リンパ球数異常」が各 1 名に発現した。プラセボ群では「肺炎」が 1 名に発現した。このうち、KHK4827 140 mg 群の

1 名（0.4%）に発現した「帯状疱疹」及び「ウイルス性髄膜炎」、プラセボ群の 1 名（1.3%）に発現した「肺炎」は副作用とされた。

表2.7.6.17.3.3-6　治験薬投与中止に至った有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 76)	KHK4827 140 mg (N = 74)	 210 mg (N = 76)	 280 mg (N = 76)	 All (N = 226)
全体	1 (1.3)	3 (4.1)	1 (1.3)	5 (6.6)	9 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	4 (5.3)	6 (2.7)
喘息	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	4 (5.3)	6 (2.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)
肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.4)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-7　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

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/ 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	処置 [a]
KHK4827 140 mg 群 20366004001	女性 55 歳 白人	2010/12/20 2011/01/03	喘息 （Asthma exacerbation）	2011/01/10 （Day 22） 2011/01/24 （回復）	Moderate	関連なし	2, 4
KHK4827 140 mg 群 20366013020	女性 64 歳 黒人	2011/02/17 2011/04/14	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 （Elevated ALT/SGPT）	2011/04/14 （Day 57） 2011/05/12 （回復）	Severe	関連なし	88
プラセボ群 20336013008	女性 63 歳 白人	2010/12/11 2011/02/05	肺炎 （Pneumonia, Bilateral）	2011/02/14 （Day 66） 2011/03/04 （回復）	Moderate	関連あり	2, 88
KHK4827 140 mg 群 20366022010	女性 27 歳 アジア人	2011/08/11 2011/08/26	ウイルス性髄膜炎 （Viral meningitis）	2011/08/19 （Day 9） – （未回復）	Severe	関連あり	2, 3, 4
			帯状疱疹 （Herpes zoster）	2011/08/27 （Day 17） – （未回復）	Severe	関連あり	2, 3, 4
KHK4827 210 mg 群 20366017001	女性 35 歳 白人	2010/10/26 2010/11/23	喘息 （Asthma flare）	2010/11/26 （Day 32） – （未回復）	Moderate	関連なし	4

a）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、9=緊急治療室、88=その他、99=不明
MedDRA version 14.1

表2.7.6.17.3.3-8　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（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/ 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	処置 a)
KHK4827 280 mg 群 20366003007	女性 48 歳 白人	2011/01/12 2011/01/26	リンパ球数異常 （Abnormal lymphocyte count）	2011/02/28 （Day 48） – （未回復）	Mild	関連なし	4
KHK4827 280 mg 群 20366008002	女性 42 歳 白人	2010/10/26 2010/12/07	喘息 （Asthma exacerbation）	2010/11/26 （Day 32） 2010/12/25 （回復）	Moderate	関連なし	2, 4
KHK4827 280 mg 群 20366013015	女性 55 歳 白人	2011/02/16 2011/03/02	喘息 （Asthma exacerbation）	2011/02/20 （Day 5） 2011/04/06 （回復）	Moderate	関連なし	2
KHK4827 280 mg 群 20366019003	女性 62 歳 白人	2011/01/24 2011/02/22	上気道感染 （Upper respiratory infection）	2011/03/05 （Day 41） – （未回復）	Moderate	関連なし	2, 4
			喘息 （Asthma flare）	2011/03/05 （Day 41） – （未回復）	Mild	関連なし	2
KHK4827 280 mg 群 20366030011	女性 39 歳 白人	2010/11/12 2010/11/22	喘息 （Asthma flare）	2010/11/15 （Day 4） 2010/12/02 （回復）	Severe	関連なし	2, 4

a）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、9=緊急治療室、88=その他、99=不明
MedDRA version 14.1

5）臨床検査及びバイタルサイン

KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群の各 1 名で「好中球減少症」が認められた。KHK4827 210 mg 群の 1 名は、Day 15 に好中球数が 1750/μL に減少し、軽度の有害事象とされた。治験終了時に未回復であり、処置は行わなかったが治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群の 1 名は、Day 8 に好中球数が 1000/μL に減少して中等度の有害事象とされ、この時点で治験薬の投与を中止した。Day 16 に回復し、処置は行わなかったが治験薬との因果関係は否定されなかった。

本治験では、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

6）抗体検査

KHK4827 群では、ベースライン時に 1 名（0.4%）、Week 4、12、16 に計 8 名（3.5%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったが、中和抗体は陰性であった。プラセボ群では、すべての被験者で抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。

2.7.6.17.4　結論

本治験では、コントロール不良の喘息患者を対象にプラセボ又は KH4827 140、210 又は 280 mg を Q2W で 12 週間 SC 投与し、KHK4827 の有効性をプラセボと比較し、併せて薬物動態及び安全性を検討した。

有効性の評価項目に関して、KHK4827 とプラセボで統計学的に有意な差は認められなかった。ベースラインから Week 12 までの変化を部分集団で層別した結果、FEV_1 可逆性が 20%以上の部分集団における ACQ の変化について、210 mg 群では Week 6 で喘息の改善が認められ、Week 10 以降でプラセボ群との間に臨床的に意義のある差（≥ MID 0.5）が認められた。

KHK4827 の薬物動態は、反復 SC 投与で非線形性を示し、曝露量は用量比以上に増加した。

本治験では、死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象が 7 名（KHK4827 群 6 名、プラセボ群 1 名）に発現し、このうち KHK4827 140 mg 群の 1 名で発現した「帯状疱疹」及び「ウイルス性髄膜炎」は治験薬との因果関係が否定されず、当該被験者は治験薬の投与を中止した。また、KHK4827 の特定されたリスクとされている「好中球減少症」が 2 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。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、コントロール不良の喘息患者において、臨床的に重要又は統計学的に有意な効果は認められなかったが、FEV_1 可逆性が 20%以上の部分集団において喘息の改善が認められたことから、気管支拡張薬で高い FEV_1 可逆性を示す被験者を対象とした臨床試験を追加で実施することとした。

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）

2.7.6.18.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	関節リウマチ（RA）患者を対象に KHK4827 を反復投与した際の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、有効性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検比較群逐次増量試験
実施国（施設数）	米国（7）、カナダ（2）、メキシコ（2）
治験期間	2008 年 10 月 27 日～2010 年 5 月 25 日
治験の目的	**主要目的** RA 患者に KHK4827 を反復 SC 又は反復 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** RA 患者に KHK4827 を反復 SC 又は反復 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。 • 薬力学：血清及び細胞（mRNA 又はタンパク質）炎症バイオマーカーの変化 • RO、臨床的有効性、バイオマーカーの変化等に対する KHK4827 の用量反応性 • 薬物動態と薬力学的作用（臨床及びバイオマーカー）との関連性 • Week 13 における Bounded American College of Rheumatology (bdACR) Hybrid の AUC 及び ACR コアセット • Week 13 における ACR20/50/70 及び DAS28 スコアの変化量 • KHK4827 のバイオマーカー開発の可能性（血液及び尿）、薬物動態／薬力学関係 • 炎症性疾患遺伝子及び薬剤標的遺伝子の変異と KHK4827 の効果の関連性（オプション）
開発フェーズ	後期第 I 相/前期第 II 相試験
試験方法	本治験は、RA 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較、群逐次増量、反復投与試験とした。本治験は 2 部構成となる予定であった。Part A（コホート 1~3 及び 5~6）では、反復投与した際の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を検討する予定であり、Part B（コホート 4）では Part A の結果に基づき決定した用量及び投与経路を用いて実施する反復投与した際の有効性を検討する予定であった。しかし、運営管理上の理由により Part B は実施しないこととなり、RA 患者を対象に KHK4827 の有効性を評価する第 II 相試験を実施した（20090061 試験）。このことから、本試験は Part A の結果に基づいて記載した。 Part A では、コホートごとに 6 名及び 2 名の割合で KHK4827 群又はプラセボ群に割り付け、KHK4827 群では 50、140、210 mg を 2 週に 1 回計 6 回 SC 投与（コホート 1~3）又は 420、700 mg を 4 週に 1 回計 2 回 IV 投与（コホート 5、6）した。各コホートとも最後の被験者が Day 15/Week 3 の来院を完了し、かつコホート 1、2、3 では 6 名以上の被験者が 3 回以上、コホート 5 では 6 名以上の被験者が 2 回 IV 投与を受けた場合に次コホートに移行することとした。なお、コホート移行の可否判断は盲検下で行った。

項目	内容
被験者数	**計画時** 40 名（各コホート：KHK4827 6 名、プラセボ 2 名） **設定根拠** 被験者数は実施可能性に基づいて決定しており、一般的な被験者数を選択した。 **解析時** 登録被験者数：40 名 投与被験者数：40 名（KHK4827 30 名、プラセボ 10 名） 安全性、有効性評価対象集団：40 名（KHK4827 30 名、プラセボ 10 名） 薬物動態評価対象集団：30 名（KHK4827 30 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** RA 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 18~70 歳の男性又は女性患者 3） 1987 年米国リウマチ学会分類基準に合致し、RA と診断された患者 4） 腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上、圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上であり、以下の項目のいずれかに該当する活動性 RA の患者 • 赤血球沈降速度（ESR）：28 mm 以上 • CRP：15 mg/L 超 • 朝のこわばり：45 分超 5） RA の罹病期間が 6 ヵ月以上の患者 6） Day −1 までに MTX を 12 週間以上継続して使用しており、4 週間以上用量を変更せずに週 15~25 mg の MTX の経口又は SC 投与を受けている患者。本用量が患者の最大耐量である場合には、これより低用量でも可能とした。ただし、この場合、治験責任医師が記載した毒性に関する文書の提出を必要とした。すべての被験者は、施設のガイドラインに従い、毒性を最低限に抑えるために葉酸を服用した。 7） MTX と併用して、サラゾスルファピリジン（3000 mg/日以下）及び／又は hydroxychloroquine（400 mg/日以下）を使用している場合、用量を変更せずに 8 週間以上使用している患者 8） MTX による毒性の発現歴があるか、MTX が無効の患者では、一定用量のサラゾスルファピリジン及び／又はレフルノミドを 8 週間以上継続使用していてもよいこととした。Hydroxychloroquine（400 mg/日以下）とこれらの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）との併用は可能とした。その他の DMARD を事前検査前 4 週間以内に使用した患者は除外した。 9） NSAID 又は経口ステロイド剤（プレドニゾン換算で 1 日 10 mg 超えない用量）を服用している場合、事前検査前の 4 週間以上用量を変更せずに使用し、本治験の投与期間中も用量を変更しない患者 10） 事前検査時及び Day 1 の治験薬投与前に実施した 12 誘導心電図検査（心拍数、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔）が、治験責任医師及び Amgen Inc. の医師が定義した基準により、正常又は臨床的に許容可能な患者 11） 米国疾病管理予防センター又はこれに相当する政府機関（米国以外の施設の場合）が推奨しているワクチン接種を参考に、治験責任医師が最新のワクチン接種を受けていると判断した患者。少なくとも、破傷風、ジフテリア、百日咳（Td/Tdap）、季節性インフルエンザ（インフルエンザの流行期）、H1N1 インフルエンザ（治験薬投与前にワクチンが使用可能であった場合）及び肺炎球菌（多糖体）のワクチン接種を

項目	内容
	受けていること。 **除外基準** 1） RA 以外の臨床的に重大な疾患（心肺、腫瘍、腎、代謝、血液、精神疾患等）の既往歴又は所見がある患者。治験責任医師及び Amgen Inc.の医師により、患者を安全上のリスクがあるか、治験の評価、手順又は完了に支障をきたすと判断された状態若しくは疾患の患者 2） 糖尿病、肝疾患、喘息、心血管疾患又は高血圧等、RA 以外にコントロール不良の臨床的に重大な全身性疾患を有する患者 3） 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者（治療に成功した子宮頸部上皮内癌並びに皮膚扁平上皮癌及び基底細胞癌を除く） 4） 事前検査前 12 ヵ月以内に、反復又は慢性感染症（抗生物質を必要とする感染症に 3 回以上罹患）に罹患した患者 5） 事前検査前 8 ヵ月以内に、入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする重篤な感染症に罹患した患者 6） 事前検査前 5 年以内に人工関節感染を発症した患者又は事前検査前 1 年以内に生体関節感染を発症した患者 7） 未治療の結核菌感染の既往又は現病歴があるか、事前検査時のツベルクリン反応検査で結核菌への曝露が認められた患者 8） Day −1 前 6 ヵ月以内にシクロホスファミド又は金製剤を使用した患者 9） 無作為化前 4 週間以内に、RA の急性再燃の治療のため、通常の治療レジメンの一環ではないステロイドの関節内又は全身投与を受けた患者 10） 米国リウマチ学会改訂分類基準でクラス IV に分類された RA 患者 11） フェルティ症候群（RA、脾腫及び顆粒球減少症）と診断された患者 12） HIV 抗体、HBs 抗原又は HCV 抗体陽性（PCR 法又は RIBA 法によって確認）の患者 13） 白血球数が 3000/μL 未満又は好中球数が 2000/μL 未満の患者 14） MTX を使用している患者では、事前検査時に AST 又は ALT が上昇している患者。MTX を使用していない患者では、事前検査時に AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍超の患者 15） 事前検査時に血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍超の患者 16） 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に生ワクチンの投与を受けた患者 17） 妊娠中又は授乳中の患者。又は本治験への登録後、治験終了までに挙児希望の患者 18） 投与期間中及び治験終了まで殺精子ゼリー及びコンドーム又はコンドーム及びペッサリーによる十分に効果的な避妊を実施することに同意しなかった男性及び女性患者 19） パートナーが妊娠しており、投与期間中及び治験終了までコンドームを使用することに同意しなかった男性患者 20） CHO 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又は過敏症の疑いのある患者 21） 過去 12 ヵ月以内にアルコール及び／又は薬物乱用の既往がある患者 22） 事前検査時に、麻薬性鎮痛薬又はモルヒネ由来の鎮痛薬を日常的に必要とする慢性疼痛症候群の患者 23） 治験薬投与前 60 日以内に、他の治験薬（低分子医薬品）又は治験用の医療機器を使用した患者 24） 治験薬投与前 60 日以内に、500 mL を超える献血をした患者 25） 事前検査時又は Day −1 において、尿中アルコール及び／又は乱用薬物検査が陽性の患者 26） 追跡評価又は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

項目	内容
	能であるか、参加する意思のない患者 27） 登録前 3 ヵ月以内に、市販されている生物学的 DMARD を使用した患者。ただし、リツキシマブについては、最終投与から 12 ヵ月以上経過していなければならないこととする。免疫系に影響を及ぼす治験用生物学的 DMARD を使用したことがある患者の場合、治験責任医師が以下のことを確認しなければならない。 • 登録前の 6 ヵ月を超える期間、当該治験薬を使用していない • 治験依頼者の承認を得ている • 登録時点で当該治験薬の薬力学的効果が消失している 28） レフルノミドと MTX を併用している患者
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] プラセボ：KHK4827 と外観上識別不能な KHK4827 を含有しない[redacted]）（ロット：[redacted]、[redacted]
用法・用量、投与期間	**用法・用量** コホート 1：KHK4827 50 mg SC 又はプラセボ SC Q2W コホート 2：KHK4827 140 mg SC 又はプラセボ SC Q2W コホート 3：KHK4827 210 mg SC 又はプラセボ SC Q2W コホート 5：KHK4827 420 mg IV 又はプラセボ IV Q4W コホート 6：KHK4827 700 mg IV 又はプラセボ IV Q4W **投与期間** コホート 1~3：Day 1（Week 0）、Week 2、4、6、8、10 コホート 5、6：Day 1、29
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.18.1-1 に示す。
評価項目	**主要評価項目** • 有害事象発現状況 • 臨床検査値、身体所見、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 を反復 SC 及び反復 IV 投与したときの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}） **探索的評価項目** • 血清及び細胞（mRNA 又はタンパク質）炎症バイオマーカーの変化 • KHK4827 を反復投与したときの C_{max}、C_{min} 及び定常状態における RO • Week 13 における bdACR Hybrid の AUC 及び ACR コアセット • Week 13 における ACR20/50/70 及び DAS28 スコアの変化
統計手法	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、カテゴリカルデータは度数及び割合を用いて要約した。 bdACR Hybrid、ACR20/50/70、DAS28 スコアの変化量及び ACR コアセットの各項目の要約統計量を示した。統計的推定は実施しなかった。 すべての有害事象は医師記載用語を MedDRA version 13.1 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、治験薬投与を中止した有害

項目	内容
	事象を叙述した。

表 2.7.6.18.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

【コホート 1~3】

Study week			Week 1										2		3	5	7	9	11					12		13	16	19
Study day	−28~−4	−3~ −1	1							2	3	5	8	11	15	29	43	57	71		72	73	75	78	81	85	106	127
Time (in hours)[a]	スクリーニング		投与前	0	0.5	1	2	3	4	24	48	96	168	240	336	672	1008	1344	1680	1684	1704	1728	1776	1848	1920	2016	2520	3024 終了/中止
同意取得	○																											
被験者背景	○																											
体重	○	○											○	○	○	○	○	○	○							○	○	○
身長	○																											
バイタルサイン	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
医師の診察及び問診	○	○								○					○	○		○	○							○	○	○
結核検査	○																											
12 誘導心電図[b]	○	○	○[c]		○		○		○	○			○	○	○	○	○	○	○	○				○				○
治験薬投与				○											○	○	○	○	○									
有害事象			○																									○
併用薬調査		○	○																									○
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	○[d]	○[d]		○						○			○		○	○	○	○	○							○	○	○
CRP 及び ESR	○	○		○						○			○		○	○	○	○	○							○	○	○
乱用薬物・アルコール検査	○	○																										
感染症検査	○																											
血清妊娠検査	○	○															○									○		○
抗 KHK4827 抗体測定			○													○										○		○
血清中 KHK4827 濃度測定			○						○	○	○	○	○	○	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IL-17 受容体占有率		○	○								○				○[e]		○[e]									○		
RA バイオマーカー	○																									○		
WBS アッセイ		○	○												○											○		○
バイオマーカー探索		○	○												○											○		○
関節検査、DAS28 スコア	○	○													○	○		○								○		
病勢評価（医師）	○	○													○	○		○								○		
病勢、疼痛、HAQ 自己評価[f]	○	○													○	○		○								○		
朝のこわばり（被験者）	○	○													○	○		○								○		

a: KHK4827 投与後時間
b: スクリーニングと Day −1 では 1 分間隔で 3 回測定
c: Day 1 の治験薬投与前検査では、投与前 90 分、 60 分及び 30 分に実施
d:スクリーニングと Day −1 の来所前は 10 時間絶食
e: 治験薬投与前に採血
f: 他の検査前に実施

【コホート 5、6】

Study week			Week 1										2		3	5							6		7	9	11	13	16	19
Study day	−28~−4	−3~ −1	1						2	3	5	8	11	15	29				30	31	33	36	39	43	57	71	85	106	127
Time (in ours)[a]	スクリーニング		投与前	0	0.5	1	2	3	4	24	48	96	168	240	336	投与前	0	0.5	4	696	720	768	840	912	1008	1344	1680	2016	2520	3024 終了/中止
同意取得	○																													
被験者背景	○																													
体重	○	○										○	○	○	○									○	○	○	○	○	○
身長	○																													
バイタルサイン	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
医師の診察及び問診	○	○								○					○	○										○	○	○	○	○
結核検査	○																													
12 誘導心電図[b]	○	○	○[c]		○		○		○	○			○	○	○	○							○		○	○	○			○
治験薬投与				○													○													
有害事象																	○													○
併用薬調査		○															○													○
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	○[d]	○[d]		○						○			○		○	○									○	○	○	○	○	○
CRP 及び ESR	○	○		○						○			○		○	○									○	○	○	○	○	○
乱用薬物・アルコール検査	○	○																												
感染症検査	○																													
血清妊娠検査	○	○														○[e]									○			○		○
抗 KHK4827 抗体測定		○	○													○[e]												○		○
血清中 KHK4827 濃度測定			○[e]		○				○	○	○	○	○	○	○	○[e]		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○
IL-17 受容体占有率		○	○								○					○[e]										○[g]		○	○[g]	
RA バイオマーカー	○																											○		
WBS アッセイ		○	○													○[e]										○				○
バイオマーカー探索		○	○													○[e]										○				○
関節検査、DAS28 スコア	○	○												○	○											○		○		
病勢評価（医師）	○	○												○	○											○		○		
病勢、疼痛、HAQ 自己評価[f]	○	○												○	○											○		○		
朝のこわばり（被験者）	○	○												○	○											○		○		

a：KHK4827 投与後時間
b：スクリーニングと Day −1 では 1 分間隔で 3 回測定
c：Day 1 の治験薬投与前検査では、投与前 90 分、 60 分及び 30 分に実施
d：スクリーニングと Day −1 の来所前は 10 時間絶食
e：治験薬投与前に採血
f：他の検査前に実施
g：コホート 5 では Day −1、Day 1 投与前、Day 3、29、57、85 に実施、コホート 6 では Day −1、Day 1 投与前、Day 3、29、85、106 に実施

2.7.6.18.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.18.2-1 に示した。

本試験では 40 名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、KHK4827 700 mg IV 群の 6 名中 1 名（17%）で治験薬投与が中止された以外は、すべての被験者で治験薬投与を完了した。また、プラセボ IV 群の 1 名が有害事象発現により治験を中止した以外は、すべての被験者で治験を完了した。

表 2.7.6.18.2-1 被験者の内訳

	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
Subjects enrolled	6	4	10	6	6	6	6	6	30	40
Subjects who received IP	6（100）	4（100）	10（100）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	30（100）	40（98）
Subjects who completed IP	6（100）	4（100）	10（100）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	5（83）	29（97）	39（98）
Subjects who discontinued IP	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	1（3）
Subjects who completed study	6（100）	3（75）	9（90）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	30（100）	39（98）
Subjects who discontinued study	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）

Number of subjects（%）

IP：Investigators product

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 40 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.18.2-2 に示した。

40 名中 34 名（85%）が女性で、6 名（15%）が男性であった。人種別では、ヒスパニック・ラテン系が 19 名（48%）、白人が 18 名（45%）、黒人が 2 名（5%）、アジア人が 1 名（3%）であった。年齢は 51.4±9.7 歳（平均値±標準偏差）、身長、体重及び BMI の中央値はそれぞれ 162.3 cm、75.5 kg 及び 28.91 kg/m^2 であった。

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。

表 2.7.6.18.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
Subjects：n	6	4	10	6	6	6	6	6	30	40
Sex：（%）										
Female	5（83）	4（100）	9（90）	6（100）	6（100）	5（83）	5（83）	3（50）	25（83）	34（85）
Male	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	3（50）	5（17）	6（15）
Race/Ethnicity：n（%）										
White/Caucasian	4（67）	2（50）	6（60）	3（50）	2（33）	1（17）	5（83）	1（17）	12（40）	18（45）
Black/African American	1（17）	1（25）	2（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）
Hispanic or Latino	1（17）	1（25）	2（20）	3（50）	4（67）	4（67）	1（17）	5（83）	17（57）	19（48）
Asian	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
Age：years										
Mean	51.7	55.5	53.2	46.2	56.8	45.7	55.5	50.0	50.8	51.4
SD	（10.3）	（11.7）	（10.4）	（11.7）	（8.7）	（10.1）	（7.3）	（5.9）	（9.6）	（9.7）
Height：cm										
Median	161.8	163.6	163.3	163.3	160.2	153.7	167.0	163.6	161.4	162.3
Weight：kg										
Median	73.60	92.50	77.85	77.25	76.85	64.00	81.25	75.45	75.25	75.45
BMI：kg/m^2										
Median	27.69	35.85	29.63	27.17	30.94	25.66	29.13	28.85	28.78	28.91

2.7.6.18.3 試験結果

2.7.6.18.3.1 薬物動態

RA 患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.18.3.1-1 に示し、薬物動態パラメータを表 2.7.6.18.3.1-1 に示した。また、RA 患者に KHK4827 を反復 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.18.3.1-2 に示し、薬物動態パラメータを表 2.7.6.18.3.1-2 に示した。

RA 患者に KHK4827 を 50~210 mg の範囲で反復 SC 投与したところ、薬物動態は非線形性を示した。

KHK4827 50 mg SC 投与と 140 mg SC 投与では用量が 2.8 倍に増加したが、C_{max} 及び AUC_{0-t} は、初回投与時にそれぞれ約 8 倍及び約 21 倍、6 回投与時にそれぞれ約 4 倍及び約 12 倍に上昇した。また、140 mg SC 投与と 210 mg SC 投与では用量が 1.5 倍に増加したが、初回及び 6 回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、いずれの投与時でもそれぞれ約 3 倍及び約 4 倍に上昇した。このように、KHK4827 を単回及び反復 SC 投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-t} は 50~210 mg の用量範囲で用量比を上回って上昇した。

420 mg IV 投与及び 700 mg IV 投与では、用量が 1.7 倍に増加し、C_{max} 及び AUC_{0-t} は、初回投与時にいずれも約 2 倍、2 回投与時にそれぞれ約 5 倍及び約 2 倍に上昇した。このように、2 回目投与後の C_{max} を除き、C_{max} 及び AUC_{0-t} はほぼ用量比例的に上昇した。

140 mg 及び 210 mg を反復 SC 投与したときの累積係数（AR）（$AUC_{0-t,\ last\ dose}/AUC_{0-t,\ first\ dose}$）はいずれも 2 倍未満であった。一方、50 mg を反復 SC 投与したときの AR は 24.4±51.4 とばらつきが認められた。これは 1 名で初回投与後から 24 時間までの血清中 KHK4827 濃度が定量下限未満であったこと、別の 1 名で AR が 13.9 であったことによるものと考えられ、これらの 2 名を除いたときの AR の平均値は 1.0 であった。

420 mg 及び 700 mg を 2 回 IV 投与したときの AR は約 1 であり、蓄積は認められなかった。

図 2.7.6.18.3.1-1 RA 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）

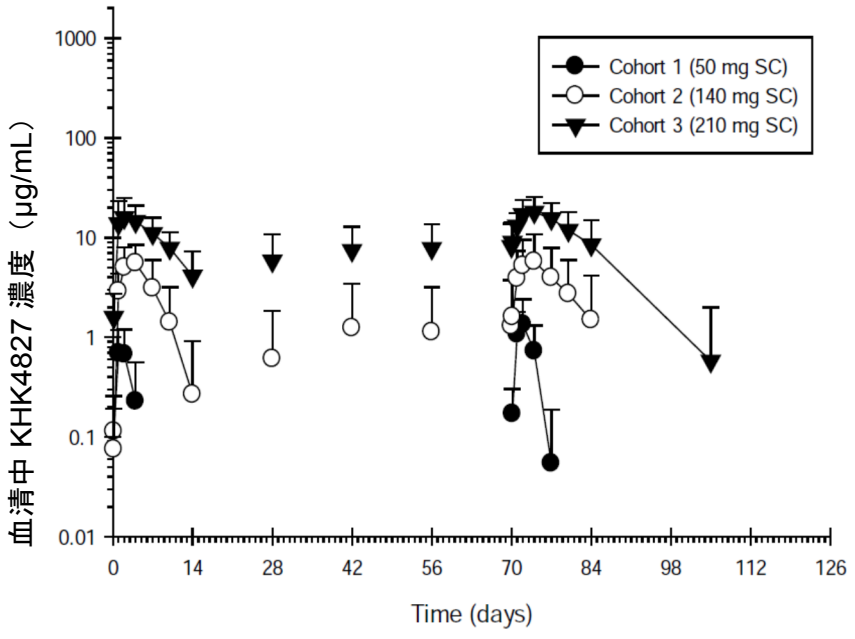


表 2.7.6.18.3.1-1 RA 患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Cohort	Dose（mg）	Day	N	t_{max}（d）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（μg·d/mL）	AR
1	50	1	6	1.46 (0.18, 2.00)	0.742 (0.522)	1.77 (1.61)	NA
		71	6	2.00 (1.13, 2.09)	1.35 (1.07)	4.13 (3.20)	24.4 (51.4)
2	140	1	6	3.96 (2.00, 4.00)	5.67 (2.98)	37.6 (27.8)	NA
		71	6	3.95 (1.93, 4.07)	5.93 (5.15)	50.8 (51.5)	1.3 (0.8)
3	210	1	6	2.99 (0.97, 4.00)	16.6 (8.97)	142 (67.3)	NA
		71	6	4.00 (1.02, 4.02)	18.4 (7.21)	191 (82.7)	1.5 (0.6)

C_{max}、AUC_{0-t}、AR：Mean（SD）
t_{max}：Median（Min, Max）
NA；Not applicable

図 2.7.6.18.3.1-2 RA 患者に KHK4827 を反復 IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）

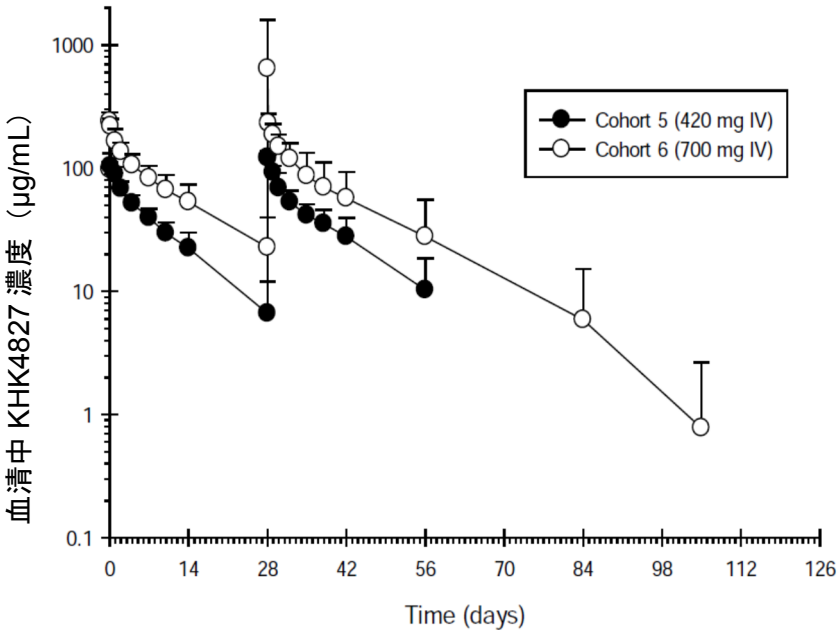


表 2.7.6.18.3.1-2 RA 患者に KHK4827 を反復 IV 投与したときの薬物動態パラメータ

Cohort	Dose（mg）	Day	N	t_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（μg·d/mL）	AR
5	420	1	6	4.07 (3.40, 22.27)	111 (19.2)	831 (197)	NA
		29	6	0.98 (0.77, 4.02)	127 (12.1)	951 (307)	1.1 (0.2)
6	700	1	6	0.92 (0.82, 1.53)	240 (44.8)	1840 (602)	NA
		29	6	0.83 (0.57, 4.55)	655 (949)	2230 (998)	1.2 (0.1)

C_{max}、AUC_{0-t}、AR：Mean（SD）
t_{max}：Median（Min, Max）
NA；Not applicable

2.7.6.18.3.2 有効性

1）ACR20/50/70

圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれもベースラインから 20/50/70%以上減少し、被験者及び医師による疾患活動性の全般的評価、被験者による疼痛評価、HAQ-DI 及び急性期反応タンパク（ESR 又は CRP）の 5 項目のうち 3 項目以上が 20/50/70%以上改善した場合に、ACR20/50/70 と定義した。治験期間全体の ACR20/50/70 を表 2.7.6.18.3.2-1 に示した。

治験期間全体で、KHK4827 群の ACR20/50/70 はそれぞれ 53.3%、13.3%及び 0%であり、プラセボ群の ACR20/50/70 はそれぞれ 60.0%、20.0%及び 10.0%であった。時期別の評価において、KHK4827 群の ACR 20/50 は、Day 15 でそれぞれ 24.1%及び 3.4%、Day 85（Week 13）にそれぞれ 36.7%及び 6.7%であった。プラセボ群の ACR 20/50 は、Day 15 にそれぞれ 33.3%及び 0%、Day 85（Week 13）にそれぞれ 22.2%及び 11.1%であった。なお、KHK4827 群及びプラセボ群ではいずれも Day 85（Week 13）の ACR70 は 0%であった。

表 2.7.6.18.3.2-1 治験期間全体の ACR20/50/70

	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
ACR20	3/6 (50.0)	3/4 (75.0)	6/10 (60.0)	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)	3/6 (50.0)	5/6 (83.3)	16/30 (53.3)	22/40 (55.0)
ACR50	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)	2/10 (20.0)	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)	4/30 (13.3)	6/40 (15.0)
ACR70	1/6 (16.7)	0/4 (0.0)	1/10 (10.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/30 (0.0)	1/40 (2.5)

n/N（%）

2）疾患活動性スコア（DAS28 スコア）

調査対象の 28 関節中の圧痛関節数及び腫脹関節数、CRP（又は ESR）、被験者による疾患活動性の全般的評価に基づいて DAS28 スコアを算出した。ベースライン時及び Day 85（Week 13）における DAS28 スコアを表 2.7.6.18.3.2-2 に示した。

ベースライン時の DAS28 スコアの平均値は、KHK4827 群で 5.58、プラセボ群で 5.54 であった。治験薬投与開始後、いずれの投与群でも DAS28 スコアは低下し、Day 85（Week 13）には KHK4827 群で 4.76、プラセボ群で 4.39 であり、ベースライン時よりそれぞれ 0.81 及び 1.03 低下した。

表 2.7.6.18.3.2-2 ベースライン時及び Day 85（Week 13）における DAS28 スコア

	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
Baseline										
n	6	4	10	6	6	6	6	6	30	40
Mean	5.36	5.80	5.54	4.73	5.91	5.91	5.55	5.79	5.58	5.57
SD	1.14	1.40	1.20	0.78	1.48	1.41	1.24	1.31	1.26	1.23
SE	0.47	0.70	0.38	0.32	0.60	0.58	0.51	0.54	0.23	0.19
Median	5.27	5.87	5.27	4.77	6.56	5.36	5.73	5.67	5.60	5.53
Min, Max	4.1, 7.4	4.2, 7.3	4.1, 7.4	3.8, 5.6	3.8, 7.3	4.7, 8.0	3.2, 7.0	4.2, 8.0	3.2, 8.0	3.2, 8.0
Day 85										
n	6	3	9	6	6	6	5	6	29	38
Mean	4.14	4.89	4.39	4.07	5.12	5.28	4.49	4.77	4.76	4.67
SD	1.02	1.38	1.13	0.72	1.99	1.71	1.31	1.08	1.41	1.34
SE	0.42	0.80	0.38	0.29	0.81	0.70	0.59	0.44	0.26	0.22
Median	3.84	4.14	4.04	4.10	5.75	5.77	4.80	4.71	4.80	4.68
Min, Max	3.1, 5.7	4.0, 6.5	3.1, 6.5	3.0, 4.9	1.8, 6.9	2.5, 6.9	2.3, 5.7	3.4, 6.1	1.8, 6.9	1.8, 6.9

3）bdACR Hybrid スコア

bdACR Hybrid スコアは、ACR20/50/70 と ACR コアセット全 7 項目のベースラインからの平均変化率との統合を目的としたものであり、報告の標準化が容易となるよう ACR20/50/70 を評価基準として維持しながら、実薬群間のより小さな差の検出を可能にする。Day 15 及び Day 85（Week 13）における bdACR Hybrid スコアを表 2.7.6.18.3.2-3 に示した。

KHK4827 群では、bdACR Hybrid スコアの平均値は、Day 15 に 11.7 であり、Day 85（Week 13）には 23.8 に上昇した。プラセボ群では、bdACR Hybrid スコアの平均値は Day 15 に 17.5 であり、Day 85（Week 13）には 13.8 へ低下した。また、プラセボ群の bdACR Hybrid の AUC の平均値は、経時的に KHK4827 群より高値となり、Day 85（Week 13）にはプラセボ群で 1812.0、KHK4827 群で 1270.9 であった。

表 2.7.6.18.3.2-3　Day 15 及び Day 85（Week 13）における bdACR Hybrid スコア

	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
Day 15										
n	6	4	10	6	6	6	6	6	30	40
Mean	22.17	10.50	17.50	5.05	-1.83	6.04	18.52	30.50	11.66	13.12
SD	23.46	23.00	22.77	25.37	10.00	20.04	23.36	17.78	21.96	22.02
SE	9.58	11.50	7.20	10.36	4.08	8.18	9.53	7.26	4.01	3.48
Median	19.99	8.17	19.99	17.18	2.30	-3.19	22.36	28.15	9.34	17.18
Min, Max	-18.0, 50.0	-12.5, 38.2	-18.0, 50.0	-44.3, 20.0	-16.2, 9.3	-9.3, 40.1	-15.1, 41.3	6.7, 50.0	-44.3, 50.0	-44.3, 50.0
Day 85										
n	6	3	9	6	6	6	6	6	30	39
Mean	26.13	-11.00	13.76	26.67	26.77	13.15	18.68	33.59	23.77	21.46
SD	18.30	21.53	25.88	27.35	22.72	21.22	20.14	15.21	21.39	22.55
SE	7.47	12.43	8.63	11.17	9.28	8.66	8.22	6.21	3.91	3.61
Median	19.99	-22.32	19.99	19.99	17.02	19.99	18.27	30.79	19.99	19.99
Min, Max	1.3, 50.0	-24.5, 13.8	-24.5, 50.0	-6.7, 70.0	9.9, 70.0	-27.1, 35.2	-4.6, 45.9	20.0, 50.0	-27.1, 70.0	-27.1, 70.0

2.7.6.18.3.3 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の発現状況の要約を表 2.7.6.18.3.3-1 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 別に集計して
表 2.7.6.18.3.3-2 及び表 2.7.6.18.3.3-3 に示した。

本治験では、KHK4827 群で 30 名中 23 名（77%）及びプラセボ群で 10 名中 7 名（70%）に有害事象が発現した。事象別では、KHK4827 群で「頭痛」が最も多く 8 名（27%）に発現した。次いで「下痢」が 4 名（13%）、「上気道感染」及び「咳嗽」が各 3 名（10%）に発現した。プラセボ群では、「頭痛」が最も多く 4 名（40%）に発現し、次いで「咳嗽」、「便秘」及び「悪心」が各 2 名（20%）に発現した。

KHK4827 群で 7 名（23%）及びプラセボ群で 3 名（30%）に副作用が発現した。複数の被験者に発現した事象として、KHK4827 群で「白血球増加症」が 2 名（7%）、プラセボ群で「頭痛」が 2 名（20%）に認められた。

表 2.7.6.18.3.3-1 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						
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	Total
評価対象	6（100）	4（100）	10（100）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	6（100）	30（100）	40（100）
有害事象	3（50）	4（100）	7（70）	5（83）	5（83）	4（67）	5（83）	4（67）	23（77）	30（75）
重篤な有害事象	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	2（5）
副作用	1（17）	2（50）	3（30）	0（0）	3（50）	2（33）	2（33）	0（0）	7（23）	10（25）
重篤な副作用	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
治験薬投与中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	1（3）
死亡	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

表 2.7.6.18.3.3-2 有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo			KHK4827						
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	Total
評価対象	6	4	10	6	6	6	6	6	30	40
全体	3（50）	4（100）	7（70）	5（83）	5（83）	4（67）	5（83）	4（67）	23（77）	30（75）
血液およびリンパ系障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	1（17）	0（0）	3（10）	3（8）
貧血	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	2（7）	2（5）
白血球増加症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	2（7）	2（5）
心臓障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
動悸	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
耳および迷路障害	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
耳痛	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
眼障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	2（7）	2（5）
結膜炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
眼乾燥	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	1（3）
流涙増加	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	1（3）
霧視	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	1（3）

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.18.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
胃腸障害	1（17）	1（25）	2（20）	1（17）	4（67）	4（67）	2（33）	0（0）	11（37）	13（33）
腹部不快感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
腹痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	2（7）	2（5）
上腹部痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（17）	0（0）	2（7）	2（5）
便秘	1（17）	1（25）	2（20）	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	2（7）	4（10）
下痢	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	2（33）	0（0）	0（0）	4（13）	4（10）
口内乾燥	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	2（7）	2（5）
消化不良	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	2（5）
食中毒	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
胃炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
胃食道逆流性疾患	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
悪心	1（17）	1（25）	2（20）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（5）
嚥下痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
嘔吐	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	2（7）	2（5）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（17）	1（25）	2（20）	1（17）	2（33）	1（17）	3（50）	1（17）	8（27）	10（25）
投与部位疼痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
胸部不快感	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
悪寒	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
疲労	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	2（5）
注射部位紅斑	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
注射部位血腫	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
非心臓性胸痛	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	2（7）	2（5）
発熱	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
感染症および寄生虫症	2（33）	3（75）	5（50）	1（17）	2（33）	2（33）	1（17）	3（50）	9（30）	14（35）
アメーバ症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
気管支炎	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	2（5）
蜂巣炎	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
皮膚真菌感染	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
せつ	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
胃腸炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	2（7）	2（5）
帯状疱疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
インフルエンザ	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
喉頭炎	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
鼻咽頭炎	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
中咽頭カンジダ症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	1（3）
咽頭炎	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	2（5）
上気道感染	0（0）	1（25）	1（10）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	3（10）	4（10）
外陰腟真菌感染	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
傷害、中毒および処置合併症	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	2（7）	2（5）
挫傷	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
焼痂	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
代謝および栄養障害	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
低カリウム血症	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
筋骨格系および結合組織障害	1（17）	1（25）	2（20）	1（17）	2（33）	0（0）	2（33）	1（17）	6（20）	8（20）
関節痛	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
背部痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
筋拘縮	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	2（7）	2（5）
筋痙縮	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（17）	0（0）	2（7）	2（5）
筋攣縮	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
関節リウマチ	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
神経系障害	3（50）	3（75）	6（60）	1（17）	3（50）	3（50）	2（33）	2（33）	11（37）	17（43）
複雑型片頭痛	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
浮動性めまい	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
味覚異常	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	2（5）
頭痛	2（33）	2（50）	4（40）	1（17）	1（17）	2（33）	2（33）	2（33）	8（27）	12（30）
感覚鈍麻	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
錯感覚	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.18.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
精神障害	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	2（5）
異常な夢	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
感情不安定	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
睡眠障害	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
生殖系および乳房障害	0（0）	1（25）	1（10）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	2（5）
乳房嚢胞	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
月経障害	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（33）	0（0）	2（20）	2（33）	1（17）	0（0）	1（17）	2（33）	6（20）	8（20）
咳嗽	2（33）	0（0）	2（20）	1（17）	0（0）	0（0）	1（17）	1（17）	3（10）	5（13）
呼吸困難	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
鼻閉	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
口腔咽頭痛	1（17）	0（0）	1（10）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	2（5）
気道うっ血	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
鼻漏	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	1（3）
副鼻腔うっ血	1（17）	0（0）	1（10）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	2（7）	3（8）
くしゃみ	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	1（3）	2（5）
皮膚および皮下組織障害	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	2（33）	1（17）	0（0）	0（0）	3（10）	4（10）
脱毛症	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
皮膚炎	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
皮膚乾燥	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	2（5）
そう痒症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
発疹	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	0（0）	2（7）	3（8）
血管障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
高血圧	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.18.3.3-3 副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
評価対象	6	4	10	6	6	6	6	6	30	40
全体	1（17）	2（50）	3（30）	0（0）	3（50）	2（33）	2（33）	0（0）	7（23）	10（25）
血液およびリンパ系障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	1（17）	0（0）	3（10）	3（8）
貧血	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
白血球増加症	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	0（0）	0（0）	2（7）	2（5）
胃腸障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
上腹部痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
口内乾燥	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
一般・全身障害および投与部位の状態	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33）	1（17）	0（0）	0（0）	3（10）	3（8）
投与部位疼痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
注射部位紅斑	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
注射部位血腫	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
感染症および寄生虫症	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	1（17）	0（0）	1（17）	0（0）	2（7）	3（8）
蜂巣炎	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
帯状疱疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
上気道感染	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
神経系障害	1（17）	1（25）	2（20）	0（0）	1（17）	1（17）	0（0）	0（0）	2（7）	4（10）
浮動性めまい	0（0）	1（25）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
味覚異常	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
頭痛	1（17）	1（25）	2（20）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	1（3）	3（8）
精神障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
感情不安定	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
皮膚および皮下組織障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）
発疹	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）	1（3）

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

本治験で発現したその他の重篤な有害事象を SOC 別及び PT 別に集計して表 2.7.6.18.3.3-4 に示し、その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.18.3.3-5 に示した。

本治験では、その他の重篤な有害事象として KHK4827 420 mg IV 群の 1 名に「胃食道逆流性疾患」及び「非心臓性胸痛」が発現し、プラセボ SC 群の 1 名に「複雑型片頭痛」が発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.18.3.3-4　その他の重篤な有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo			KHK4827						Total
	SC	IV	Placebo Total	50 mg SC	140 mg SC	210 mg SC	420 mg IV	700 mg IV	KHK4827 Total	
評価対象	6	4	10	6	6	6	6	6	30	40
全体	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	2（5）
胃腸障害	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
胃食道逆流性疾患	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
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）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
非心臓性胸痛	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（17）	0（0）	1（3）	1（3）
神経系障害	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）
複雑型片頭痛	1（17）	0（0）	1（10）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（3）

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.18.3.3-5　その他の重篤な有害事象の一覧

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 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	処置 a)
KHK4827 420 mg IV 264003016	女性 63 歳 白人	2009/08/18 2009/09/15	非心臓性胸痛 （Non-Cardiac Chest Pain）	2009/09/28 （Day 42） 2009/09/29 （回復）	Moderate	関連なし	4
			胃食道逆流性疾患 （Gastroesophageal Reflux Disease）	2009/09/28 （Day 42） 2009/09/29 （回復）	Severe	関連なし	4
プラセボ SC 264003002	女性 49 歳 ラテン	2008/11/11 2009/01/20	複雑型片頭痛 （Complicated Migraine）	2009/01/17 （Day 68） 2009/01/21 （回復）	Severe	関連なし	3, 4

a）処置：1=処置なし、2=治験薬用量変更、3=他剤投与、4=入院又は入院期間延長、5=治験中止、6=治験薬投与中止、88=その他

MedDRA version 13.1

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の一覧を表 2.7.6.18.3.3-6 に示した。

本治験では、KHK4827 700 mg IV 群の 1 名で「中咽頭カンジダ症」が発現し、治験薬投与が中止された。治験責任医師は、被験者が MTX と経口プレドニゾンを併用していたことを考慮して、本事象を治験薬との関連なしと判断した。

また、プラセボ IV 群の 1 名で治験薬投与終了後に「関節リウマチ」が発現し、治験を中止した。

表 2.7.6.18.3.3-6 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

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 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	処置 a)
KHK4827 700 mg IV 264200003	女性 54 歳 ラテン	2009/11/02 2009/11/02	中咽頭カンジダ症 （Rhinopharyngitis Per Candida Albicans）	2009/11/15 （Day 14） – （未回復）	Mild	関連なし	3, 6

a）処置：1=処置なし、2=治験薬用量変更、3=他剤投与、4=入院又は入院期間延長、5=治験中止、6=治験薬投与中止、88=その他

MedDRA version 13.1

5）臨床検査値及びバイタルサイン

KHK4827 50 mg SC 群の 1 名で、Day 106 に好中球数が 1470/μL に減少したが、Day 127 には 5620/μL に回復したため、有害事象とはされず、臨床的にも問題なしと判断された。

KHK4827 210 mg SC 群の 2 名で白血球数及び好中球数が上昇した。いずれも、治験薬投与前に上昇し、治験期間中も上昇が継続したが、治験終了時にはベースライン値まで回復した。いずれの被験者にも感染症の既往はなく、身体所見、血液及び尿の培養等から臨床的徴候は認められなかった。いずれの被験者とも治験薬投与は継続された。

本治験では、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

6）抗体検査

KHK4827 群の 30 名中 2 名（7%）で、Day 127 に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったが、中和抗体は陰性であった。プラセボ群では、すべての被験者で抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。

2.7.6.18.4 結論

本治験では RA 患者を対象に KHK4827 を反復投与した際の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、有効性を検討した。

本治験では、KHK4827 群でその他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、臨床上問題なしと判断された。また、臨床検査、バイタルサイン及び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、反復 SC 投与で非線形性を示し、曝露量は用量比以上に増加した。探索的に有効性を検討したが、プラセボ群と差は認められなかった。

以上、RA 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。

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）

2.7.6.19.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	MTX では効果不十分な RA 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試験
実施国（施設数）	米国（20）、カナダ（5）、チェコ共和国（3）、ブルガリア（5）、ラトビア（5）、ハンガリー（6）、メキシコ（5）、ポーランド（10）、英国（4）
治験期間	2009 年 12 月 30 日～2011 年 2 月 11 日
治験の目的	**主要目的** Week 12 における ACR50 を達成した被験者の割合を指標とし、KHK4827 の有効性をプラセボと比較して評価する。 **副次目的** • 有効性について以下を検討する。 – Week 12 における ACR20/70 を達成した被験者の割合 – Week 12 における DAS28 スコアの変化量 • RA 患者における KHK4827 の安全性プロファイルの検討 • RA 患者における KHK4827 の薬物動態 **探索的目的** 以下を検討する • 各評価時点における ACR20/50/70 を達成した被験者の割合 • DAS28 スコア 2.6 未満を達成した被験者の割合 • 各評価時点における DAS28 スコア • 各評価時点における DAS28 スコアのベースラインからの改善 • 各評価時点における朝のこわばり • 各評価時点における ACR コアセットの各項目スコア • 各評価時点における HAQ-DI
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、MTX では効果不十分な RA 患者（選択／除外基準に定める RA の症状が継続して認められる患者）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験とした。本治験では、Week 12 に ACR50 を達成した被験者の割合を指標とし、KHK4827 の有効性をプラセボと比較して評価した。すべての被験者は治験期間中 MTX の用量を変更しないこととし、生物学的製剤による治療歴がないこと、一般用医薬品及び治験用の生物学的 DMARD の投与歴がないことを条件とした。文書による同意を取得し、適格性が確認された約 240 名の被験者を、Day 1、Week 1、2、4、6、8 及び 10 に KHK4827 70、140、210 mg 又はプラセボを SC 投与する群に 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。実薬に無作為割り付けされた被験者には、盲検性を維持するために必要に応じて更にプラセボを投与した。また、無作為化にあたっては性別で層別化し、実薬投与を受ける女性が最大 150 名となるよう、女性被験者の登録数を 200 名までに制限した。 本治験に登録した被験者（約 240 名）を対象に、sparse sampling による薬物動態評価を行った。また、少数の被験者部分集団（n=40）を対象に、サブスタディとして薬物動態解析を行うため、採取時点を追加して更に検体を採取した。薬物動態サブスタディの治療割付けのバランスを確保するため、投与群の無作為化では、薬物動態サブスタディへの参加予定の有無によって層別化した。 事前に定めた各時点に臨床評価を実施し、PRO のデータを収集した。独立データ審査チーム（DRT）が治験期間を通じてすべての安全性データを評価した。DRT

項目	内容
	のメンバーは Amgen Inc.の社内関係者であったが、本治験の実施には直接関与していなかった。 67 名の被験者が本治験の最初の 4 週間を終了した時点で、独立した統計専門家が治験管理目的の中間解析（CRP 及び ESR）を実施した。この中間解析は、治験管理上の決定を容易にするために追加したものである。本解析に基づいて治験の実施に関する決定はしないこととした。
被験者数	**計画時** 約 240 名（KHK4827 180 名、プラセボ 60 名） **設定根拠** 被験者数は実施可能性に基づいて決定しており、一般的な被験者数を選択した。 **解析時** 登録被験者数：252 名 投与被験者数：252 名（KHK4827 189 名、プラセボ 63 名） 安全性、有効性解析対象集団：252 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** RA 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 18~70 歳の男性又は女性患者 3） 1987 年米国リウマチ学会分類基準に合致し、RA と診断された患者 4） 腫脹関節数が 66 関節中 6 関節以上、圧痛関節数が 68 関節中 8 関節以上であり、以下の項目のいずれかに該当する活動性 RA の患者 • ESR：28 mm 以上 • CRP：15 mg/L 超 5） 以下のいずれか一つ以上に該当する患者 • リウマトイド因子陽性 • 抗環状シトルリン化ペプチド抗体陽性 6） RA の罹病期間が 6 ヵ月以上の患者 7） HBs 抗原、HCV 抗体及び HIV 抗体が陰性の患者 8） 患者が女性であり、閉経後 3 ヵ年以上経過していないか、不妊手術を受けていない場合には、治験薬投与開始前 4 週間以内の血清妊娠検査及びベースライン時の尿妊娠検査で陰性であること 9） Day −1 までに MTX を 12 週間以上継続して使用しており、4 週間以上用量を変更せずに週 15~25 mg の MTX の投与を受けている患者。本用量が最大耐量である場合には、これより低用量の MTX（ただし週 10 mg 以上）を使用していても可能としたが、この場合、治験責任医師が作成した毒性に関する文書の提出を必要とした。低用量の MTX の使用を許容した毒性は、肝毒性、胃腸毒性、粘膜毒性及び血液毒性であった。毒性を最小限に抑えるため、すべての被験者は葉酸（週 5 mg 以上）を服用することとした。 10） NSAID を服用している場合、事前検査前の 4 週間以上用量を変更していない（例えば、一定用量の服用）患者 11） 経口ステロイド剤（プレドニゾン換算で 1 日 10 mg を超えない用量）を服用している場合、事前検査前の 4 週間以上用量を変更していない患者 12） 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に実施した胸部 X 線検査で、悪性腫瘍又は結核等の活動性感染症を示す異常が認められなかった患者

項目	内容
	13） 治験薬投与開始前 4 週間以内に実施したツベルクリン反応が陰性の患者（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）の患者は、以下の基準をすべて満たす場合には適格とした。 • BCG 接種歴がある患者 • 過去 1 年以内に実施したクォンティフェロン検査が陰性の患者 • 結核ワークシートで症状が認められない患者 • 胸部 X 線検査が陰性と判定された患者 注：ツベルクリン反応の陽性歴がある患者は再検査の実施を拒否できることとし、上記の結核スクリーニングの継続を可能とした。 **除外基準** **関節リウマチ関連**： 1） 事前検査前 5 年以内に人工関節感染を発症した患者又は事前検査前 1 年以内に生体関節感染を発症した患者 2） 米国リウマチ学会改訂分類基準でクラス IV の RA に分類された患者 3） フェルティ症候群（RA、脾腫及び顆粒球減少症）と診断された患者 4） 追跡期間を含む治験期間中に、投与前の病態に対する外科的処置が予定されている患者 **その他の疾患**： 1） 事前検査前 30 日以内、事前検査時又は治験薬の初回投与前の事前検査期間中に、CTCAE Grade 2 以上の活動性感染症（慢性及び限局性感染症を含む）に罹患した患者 2） 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篤な感染症に罹患した患者 3） 事前検査前 12 ヵ月以内に、反復又は慢性感染症（抗生物質を必要とする感染症に 3 回以上罹患）に罹患した患者 4） 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（HbA1c 8.0%超） • 症候性心不全（New York Heart Association 機能分類で Class II~IV） • 1 年以内の心筋梗塞 • 不安定狭心症の現病又は過去 1 年以内の既往 • コントロール不良な高血圧（無作為割付け前の安静時血圧が 160/95 mmHg 以上（複数回の検査で確認）） • 酸素療法を要するような高度の慢性肺疾患 • RA 以外の二次性シェ―グレン症候群を除く重大な慢性炎症性疾患又は膠原病（全身性エリテマトーデス等） • 多発性硬化症又はその他の脱髄疾患 • 活動性の悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌又はメラノーマを含む）を有する患者、又は悪性腫瘍（治療に成功した子宮頸部上皮内癌並びに皮膚扁平上皮癌及び基底細胞癌を除く）既往がある患者 • アルコール性肝疾患の既往 • 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 5） 妊娠中又は授乳中の患者。又は本治験への登録後、追跡期間を含む最終来院日までに挙児希望の患者 6） 追跡期間を含む治験期間中に禁欲又は組合せで使用したときに有効性

項目	内容
	の高い 2 つの方法で避妊することに同意しなかった女性患者（閉経後 3 ヵ年以上経過している女性及び不妊手術を受けている女性を除く）。女性による効果的な避妊法とは、経口避妊薬、Depo-Provera®注射、避妊インプラント又は閉塞キャップ（バリア法）を男性による避バリア法と併用する方法等とした。 7） 追跡期間を含む治験期間中及び治験終了後 10 週間まで禁欲又は組合せで使用したときに有効性の高い 2 つの方法で避妊することに同意しなかった男性患者（不妊手術を受けた男性及びパートナーの女性が閉経後 3 ヵ年以上経過しているか不妊手術を受けている場合を除く）。効果的な避妊法とは、コンドームの使用を女性によるホルモン避妊薬の使用又はバリア法と併用する方法等とした。 8） パートナーの女性が妊娠しており、精子経由での胎児への KHK4827 曝露を確実に防ぐために効果的な方法を用いることに同意しなかった男性患者（精管切除を受けた男性を含む）。精子経由での胎児への KHK4827 曝露を確実に防ぐための効果的な方法は、コンドームの使用又は禁欲とした。 9） 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 **臨床検査値異常**： 1） 事前検査時に以下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 • 血清総ビリルビン：1.5 mg/dL 以上 • ヘモグロビン濃度：11 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 • クレアチニンクリアランス：50 mL/分未満（Cockcroft-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判断した臨床検査値異常 **KHK4827 の禁忌又は使用上の注意**： 1） CHO 細胞由来の薬剤若しくは治験薬に含まれる成分に対して過敏症又は過敏症疑いのがある患者 **ウォッシュアウト及び使用禁止薬**： 1） 治験薬投与開始前 28 日以内に、以下のいずれかを使用した患者 • 治験実施計画書で禁止されている鎮痛薬 • ヒアルロン酸の関節内注射 • MTX 以外の非生物学的 DMARD • 副腎皮質刺激ホルモンを含むステロイド剤の関節内、筋肉内又は IV 投与 2） 他の治験用医療機器又は治験薬の臨床試験に登録されているか、試験終了後 30 日以上経過していない患者。又は、他の治験薬を投与されている患者 3） 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 • レフルノミド • 生ワクチン 4） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に金製剤を使用した患者 5） 事前検査前 24 週間以内に薬物乱用の既往がある患者 6） 治験用又は市販の生物学的 DMARD を使用したことがある患者 7） クロラムブシル、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード又

項目	内容
	はその他のアルキル化剤等の細胞傷害性薬剤を使用したことがある患者 8） 本治験中の他の治験への参加は不可とする
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]） 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	**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 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 2.7.6.19.1-1 に示す。
評価項目	**安全性評価項目** • 有害事象及び感染症関連の有害事象 • 重篤な有害事象及び重篤な感染症の有害事象 • 注射部位反応の重症度 • 臨床検査値及びバイタルサインの重要な変化 **主要評価項目** Week 12 における ACR50 を達成した被験者の割合を指標とし、KHK4827 の有効性をプラセボと比較して評価する。 **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 ACR20/70 を達成した被験者の割合 – Week 12 における DAS28 スコアの変化量 • RA 患者における KHK4827 の安全性 • RA 患者における KHK4827 の薬物動態 **探索的評価項目** • 各評価時点における ACR20/50/70 • DAS28 スコア 2.6 未満を達成した被験者の割合 • 各評価時点における DAS28 スコア • 各評価時点における DAS28 スコアのベースラインからの改善 • 各評価時点における朝のこわばり • 各評価時点における ACR コアセットの各項目スコア • 各評価時点における HAQ-DI
統計手法	主要評価項目である Week 12 における ACR50 及び重要な副次的評価項目である Week 12 における ACR20/70 を、性別で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって解析した。投与群間の分布の位置母数（連続変数）を、性別で調整した ANOVA 又は ANCOVA モデルを用いて比較した。 連続変数の基本統計量は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値及び 95%信頼区間（安全性に関する臨床検査値評価を除く）とした。 KHK4827 の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max} 及び AUC_{tau} 等）は、Week 8~10 に得られた情報を用いてノンコンパートメント法により推定した。すべての計算に実際の投与時間及び採血時間を用いた。薬物動態パラメータの要約統計量を用量別に示した。 すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 13.1 を用いて、対応する PT

項目	内容
	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 の PT、SOC 別に行った。 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」と定義した。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、抗原性について、それぞれ要約した。 臨床検査の重症度は、CTCAE v4.0 を用いた。治験薬投与後の重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。

表 2.7.6.19.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study Visits	事前検査	ベースライン	投与期間							
	≦ 30 days	Day 1	W 1	W 2	W 4	W 6	W 8	W 10	W 12	W 16 EOS/ET
同意取得	○									
病歴	○									
薬歴	○									
身体的所見	○	○		○	○		○		○	○
バイタルサイン	○	○		○	○		○		○	○
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬		○		○	○		○		○	○
治験薬投与		○	○	○	○	○	○	○		
心電図（12 誘導）	○	○		○			○		○	○
胸部 X 線	○									
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○		○	○		○		○	○
HIV 抗体/HCV 抗体/HBs 抗原検査	○									
結核検査（PPD）	○									
尿検査	○	○			○		○		○	○
抗 CCP	○									
リウマトイド因子	○									
CRP	○	○		○	○		○		○	○
ESR	○	○		○	○		○		○	○
妊娠検査	○	○			○		○		○	○
バイオマーカー		○		○					○	○
血清中 KHK4827 濃度測定		○		○	○		○		○	○
抗 KHK4827 抗体測定		○			○					○
圧痛／腫脹関節数	○	○		○	○		○		○	○
病勢評価（医師）		○		○	○		○		○	○
変化グレード自己評価					○				○	○
病勢自己評価		○		○	○		○		○	○
関節自己評価		○		○	○		○		○	○
朝のこわばり自己評価	○	○		○	○		○		○	○
HAQ-DI		○		○	○		○		○	○
MOS sleep scale	○	○			○				○	○
SF-36		○			○				○	○

a Pregnancy test to be performed for all women except those surgically sterile or at least 3-years postmenopausal. Screening test will be serum; Baseline and other
visits will be urine.
b Pharmacokinetic samples should be taken prior to IP administration if IP is administered at that study visit.
c Only for those subjects who have not had a chest X-ray within the 3 months prior to initiation of IP.
d Only for subjects who early terminate before week 12
e Biomarker samples are drawn for all subjects. Phamacogenetic samples are sent with the biomarker samples for subjects who consent to pharmacogenetics. Whole blood biomarker samples are drawn for subjects who sign the whole blood biomarker consent.

2.7.6.19.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.19.2-1 に示した。

本治験では、プラセボ群 63 名、KHK4827 群 189 名（70 mg、140 mg、210 mg 群各 63 名）の合計 252 名が割り付けられ、すべての被験者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（6.3%）及び KHK4827 群 6 名（3.2%）の合計 10 名が治験を中止したため、プラセボ群 59 名、KHK4827 群 183 名（70 mg 群 60 名、140 mg 群 60 名、210 mg 群 63 名）が Week 12 を完了し、長期投与試験に移行した。

中止理由は、KHK4827 群の 1 名が疾患進行、KHK4827 群の 1 名及びプラセボ群の 2 名が同意撤回、KHK4827 群及びプラセボ群の各 2 名が有害事象発現、KHK4827 群の 1 名が死亡、KHK4827 群の 1 名が治験責任医師等の判断であった。

表 2.7.6.19.2-1 被験者の内訳

	Placebo (N = 63) n (%)	KHK4827 70 mg Q2W (N = 63) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 63) n (%)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 63) n (%)	KHK4827 Total (N = 189) n (%)
Subjects who are randomized	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	189 (100.0)
Subjects who completed study	59 (93.7)	60 (95.2)	60 (95.2)	63 (100.0)	183 (96.8)
Subjects who are continuing study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	4 (6.3)	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0)	6 (3.2)
Ineligibility determined	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol deviation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Noncompliance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse event	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	2 (1.1)
Full consent withdrawn	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
Disease progression	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	1 (0.5)
Administrative decision	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	1 (0.5)
Protocol-specified criteria	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pregnancy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Q2WK = day 1 + weeks 1 and 2 + every other week for 7 total doses.
N = Number of subjects randomized. % = n/N * 100
Completing the study is defined as completing 16 weeks of study evaluations
First subject enrolled: 30DEC2009
Number of subjects screened: 460

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の特性を表 2.7.6.19.2-2 に示した。

KHK4827 群では 189 名中女性 149 名（78.8%）及び男性 40 名（21.2%）、プラセボ群では 63 名中女性 51 名（81.0%）及び男性 12 名（19.0%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 159 名（84.1%）及びプラセボ群で 48 名（76.2%）であった。なお、アジア人は KHK4827 群に 2 名（1.1%）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 53.3±10.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及び 50.6±11.5 歳

であった。KHK4827 群の 18 名（9.5%）及びプラセボ群の 6 名（9.5%）が 65 歳以上であった。体重はそれぞれ 74.8±16.5 kg 及び 72.8±15.1 kg、身長はそれぞれ 163.8±8.9 cm 及び 164.1±8.2 cm、BMI はそれぞれ 27.9±5.9 kg/m^2 及び 27.0±5.1 kg/m^2 であり、各群で体重、身長及び BMI に大きな相違は認められなかった。

表 2.7.6.19.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

		KHK4827			
	Placebo (N = 63)	70 mg Q2W (N = 63)	140 mg Q2W (N = 63)	210 mg Q2W (N = 63)	Total (N = 189)
Sex - n (%)					
Female	51 (81.0)	50 (79.4)	49 (77.8)	50 (79.4)	149 (78.8)
Male	12 (19.0)	13 (20.6)	14 (22.2)	13 (20.6)	40 (21.2)
Race - n (%)					
White or Caucasian	48 (76.2)	53 (84.1)	50 (79.4)	56 (88.9)	159 (84.1)
Black or African American	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
Hispanic or Latino	14 (22.2)	8 (12.7)	12 (19.0)	6 (9.5)	26 (13.8)
Asian	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aborigine	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)
Age (years)					
n	63	63	63	63	189
Mean	50.6	52.8	55.2	51.7	53.3
SD	11.5	10.6	10.4	9.7	10.3
Median	51.0	54.0	57.0	53.0	55.0
Q1, Q3	44.0, 59.0	50.0, 61.0	50.0, 63.0	45.0, 58.0	48.0, 61.0
Min, Max	22, 70	24, 69	19, 70	25, 70	19, 70
Age Group - n (%)					
< 65 years	57 (90.5)	60 (95.2)	53 (84.1)	58 (92.1)	171 (90.5)
≥ 65 years	6 (9.5)	3 (4.8)	10 (15.9)	5 (7.9)	18 (9.5)
Weight (kg)					
n	63	63	63	63	189
Mean	72.8	73.7	76.5	74.2	74.8
SD	15.1	15.4	16.8	17.4	16.5
Median	70.0	73.9	75.0	71.8	73.0
Q1, Q3	62.0, 82.0	62.0, 81.0	65.1, 88.0	60.0, 83.0	61.7, 84.4
Min, Max	48, 117	46, 121	46, 128	44, 116	44, 128

N= Number of subjects randomized
% = n/N * 100

表 2.7.6.19.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（続き）

	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg Q2W (N = 63)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 63)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 63)	KHK4827 Total (N = 189)
Height (cm)					
n	63	63	63	63	189
Mean	164.1	164.5	162.8	164.1	163.8
SD	8.2	8.1	9.9	8.7	8.9
Median	163.8	165.0	161.5	163.0	163.0
Q1, Q3	158.0, 169.0	158.0, 169.3	157.0, 167.0	160.0, 170.0	158.0, 169.0
Min, Max	148, 184	148, 185	137, 185	147, 184	137, 185
BMI (kg/m^2)					
n	63	63	63	63	189
Mean	27.0	27.2	29.0	27.5	27.9
SD	5.1	5.3	6.4	5.9	5.9
Median	26.6	26.0	28.4	26.2	26.6
Q1, Q3	22.9, 31.1	22.5, 30.0	24.0, 32.7	22.5, 30.8	22.9, 31.5
Min, Max	19, 41	19, 42	19, 49	20, 42	19, 49

N= Number of subjects randomized
% = n/N * 100

2.7.6.19.3 試験結果

2.7.6.19.3.1 有効性

1）主要評価項目

（1）Week 12 における ACR50

Week 12 における ACR50 を達成した被験者の割合及び 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 2.7.6.19.3.1-1 に示した。

Week 12 における ACR50 は、KHK4827 70、140 及び 210 mg 群でそれぞれ 63 名中 10 名（15.9%）、63 名中 10 名（15.9%）及び 63 名中 6 名（9.5%）、プラセボ群で 63 名中 8 名（12.7%）であり、KHK4827 各投与群とプラセボ群間に統計学的な有意差は認められなかった（$p > 0.05$）。

表 2.7.6.19.3.1-1 Week 12 における ACR50

	Placebo (N = 63)	KHK4827		
		70 mg Q2W (N = 63)	140 mg Q2W (N = 63)	210 mg Q2W (N = 63)
Week 12				
Response Rate n/N1 (%)	8/63 (12.7)	10/63 (15.9)	10/63 (15.9)	6/63 (9.5)
Difference in Response Rate(%)		3.2	3.2	-3.2
95% CI of Difference (%)		(-9.0~15.4)	(-9.0~15.4)	(-14.1~7.8)
p-value		0.598	0.635	0.572

ACR = American College of Rheumatology; NRI = non-responder imputation.
N1 = Number of subjects who were randomized and had an assessment at the visit
n = Number of subjects who responded
% = n/N1 * 100
Nominal p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for sex
Adjusted p-value is based on a combination of sequential testing and the Hommel procedure to control the overall significance level for all the comparisons.
Non responder imputation is used to impute the missing data

2）副次評価項目

（1）Week 12 における ACR20/70

KHK4827 群及びプラセボ群の Week 12 における ACR20/70（NRI）の要約を表 2.7.6.19.3.1-2 に示し、Week 12 における KHK4827 各投与群及びプラセボ群の ACR 改善率（20/50/70）を図 2.7.6.19.3.1-1 に示した。

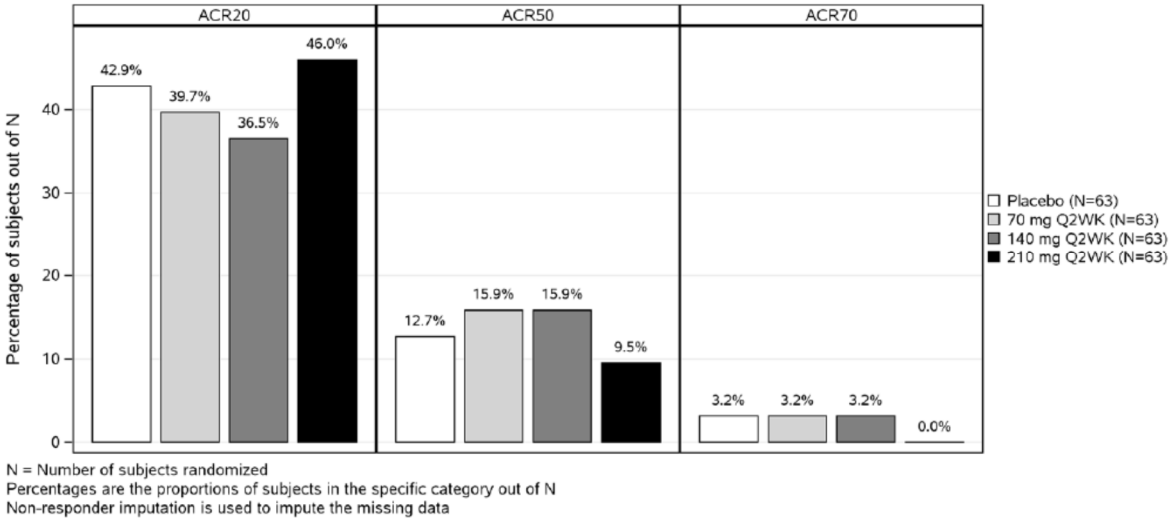
KHK4827 各投与群をプラセボ群と比較したときの p 値は、いずれの投与群でも統計学的に有意な差は認められなかった（$p > 0.05$）。ACR の各カテゴリーの改善率は、プラセボ群を含むすべての投与群で同様であった。ACR20/70 を LOCF 及び観察データに基づいて解析したところ、NRI による解析結果と一致した。

表 2.7.6.19.3.1-2　Week 12 における ACR20/70

Comparison (KHK4827 vs Placebo)	KHK4827 n/N1 (%)	Placebo n/N1 (%)	Difference %	Nominal p-value	Adjusted p-value
ACR 50: KHK4827 210 mg vs. Placebo	6/63 (9.5)	8/63 (12.7)	-3.2	0.572	0.572
ACR 20: KHK4827 210 mg vs. Placebo	29/63 (46.0)	27/63 (42.9)	3.2	0.740	0.740
ACR 50: KHK4827 140 mg vs. Placebo	10/63 (15.9)	8/63 (12.7)	3.2	0.635	0.740
ACR 20: KHK4827 140 mg vs. Placebo	23/63 (36.5)	27/63 (42.9)	-6.3	0.412	0.740
ACR 70: KHK4827 210 mg vs. Placebo	0/63 (0)	2/63 (3.2)	-3.2	0.159	0.797
ACR 70: KHK4827 140 mg vs. Placebo	2/63 (3.2)	2/63 (3.2)	0.0	0.993	0.993
ACR 20: KHK4827 70 mg vs. Placebo	25/63 (39.7)	27/63 (42.9)	-3.2	0.728	0.993
ACR 50: KHK4827 70 mg vs. Placebo	10/63 (15.9)	8/63 (12.7)	3.2	0.598	0.993
ACR 70: KHK4827 70 mg vs. Placebo	2/63 (3.2)	2/63 (3.2)	0.0	0.984	0.993

ACR = American College of Rheumatology; NRI = non-responder imputation.
N1 = Number of subjects who were randomized and had an assessment at the visit
n = Number of subjects who responded
% = n/N1 * 100
Nominal p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for sex
Adjusted p-value is based on a combination of sequential testing and the Hommel procedure to control the overall significance level for all the comparisons.
Non responder imputation is used to impute the missing data

図 2.7.6.19.3.1-1　Week 12 における ACR 改善率



（2）DAS28 スコア

LOCF での Week 12 における DAS28 スコアの要約を表 2.7.6.19.3.1-3 に示した。また、Week 12 における DAS28 スコアを KHK4827 各投与群とプラセボ群とで比較したときの p 値及び KHK4827 各投与群間で比較したときの p 値の要約を表 2.7.6.19.3.1-4 に示した。

Week 12 における DAS28 スコアの平均値は、KHK4827 70、140、210 mg 群でそれぞれ 4.9、5.2、5.2 であり、プラセボ群で 5.2 であった。KHK4827 投与群の Week 12 における DAS28 スコアは、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な差は認められなかった（$p > 0.05$）。

Week 12 の DAS28 を KHK4827 各投与群とプラセボ群とで比較したときの p 値は、すべての投与群で 0.025 を上回った。また、DAS28 スコアを KHK4827 210、140 及び 70 mg の各投与群間で比較したときの p 値も 0.025 を上回った。

測定値に基づく DAS28 の解析結果は、LOCF による解析結果と一致した。

表 2.7.6.19.3.1-3 Week 12 における DAS28 スコア

	KHK4827			
	Placebo (N = 63)	70 mg Q2W (N = 63)	140 mg Q2W (N = 63)	210 mg Q2W (N = 63)
Week 12				
N1	63	61	63	63
Mean	5.2	4.9	5.2	5.2
SD	1.4	1.2	1.3	1.3
Median	5.2	5.2	5.0	5.1
Q1, Q3	4.2, 6.1	4.0, 5.7	4.2, 6.2	4.2, 6.1
Min, Max	2.3, 8.6	2.3, 7.5	2.5, 8.3	1.8, 8.3
LS Means (SE)	5.0 (0.2)	4.9 (0.2)	5.1 (0.2)	5.1 (0.2)
LS Means of Difference (SE)		-0.2 (0.2)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)
95% CI of Difference		(-0.7~0.3)	(-0.5~0.5)	(-0.5~0.5)
p-value		0.459	0.906	0.849

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; Q2WK = day 1 + weeks 1 and 2 + every other week for 7 total doses; SD = standard deviation; SE = standard error.
N= Number of subjects who were randomized
N1= Number of subjects who were randomized and had an assessment at the visit
The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo. P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for sex and baseline DAS28 score
Last observation carry forward is used to impute the missing data

表 2.7.6.19.3.1-4 Week 12 における DAS28 スコアの p 値

Comparison	Parameter Estimate	Standard Error	t value	Nominal p-value	Adjusted p-value
KHK4827 210 mg Q2WK vs. Placebo	0.31	0.67	0.46	0.675	0.675
KHK4827 140 mg Q2WK vs. Placebo	0.03	0.21	0.12	0.547	0.675
KHK4827 70 mg Q2WK vs. Placebo	-0.16	0.22	-0.74	0.230	0.675[a]
KHK4827 210 mg Q2WK vs. KHK4827 70 mg 2QW	0.20	0.21	0.94	0.825	0.825
KHK4827 140 mg Q2WK vs. KHK4827 70 mg 2QW	0.19	0.21	0.86	0.805	0.825
KHK4827 210 mg Q2WK vs. KHK4827 140 mg 2QW	0.02	0.21	0.07	0.529	0.825[a]

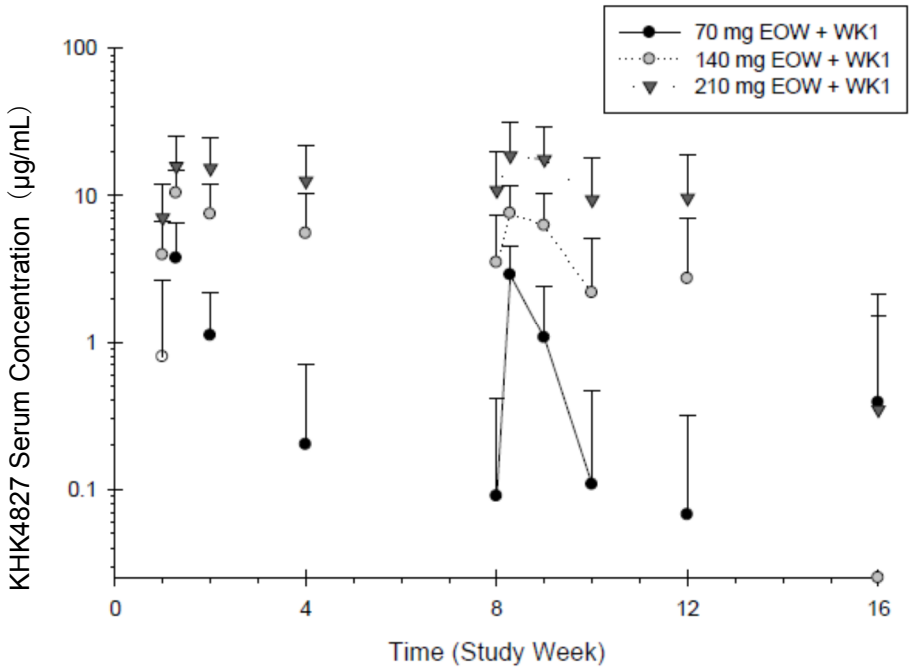
LOCF = last observation carried forward; Q2WK = day 1 + weeks 1 and 2 + every other week for 7 total doses.
Parameter estimate is the estimate of linear contrast for the comparison
Nominal p-value is one-sided p-value based on ANCOVA model adjusting for baseline DAS28 score and sex, without multiplicity adjustment
Adjusted p-value is obtained by applying the closed testing procedure for multiplicity adjustment
a Maximum of the p-values of selected preceding hypotheses and that of the null hypothesis (there is no difference between placebo and KHK4827 70 mg or KHK4827 140 and 210 mg) (p = 0.419) based on a Chi-bar test.
Last observation carry forward is used to impute the missing data

2.7.6.19.3.2 薬物動態

RA 患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移を図 2.7.6.19.3.2-1 に示し、薬物動態パラメータを表 2.7.6.19.3.2-1 に示した。RA 患者に KHK4827 を 70~210 mg の用量範囲で反復 SC 投与したところ、C_{max} は 3.02~17.9 μg/mL、AUC_{0-t} は、18.1~199 μg·d/mL であった。

KHK4827 70 mg SC 投与と 210 mg SC 投与では用量が 3 倍に増加したが、血清中 KHK4827 濃度の C_{max} は約 5.9 倍、AUC_{0-t} は約 11 倍に増加した。KHK4827 140 mg SC 投与から 210 mg SC 投与では用量が 1.5 倍に増加したが、血清中 KHK4827 濃度の C_{max} は約 2.3 倍、AUC_{0-t} は約 2.7 倍に増加した。以上の結果より、KHK4827 を反復 SC 投与したとき、KHK4827 の血清中曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は 70~210 mg の用量範囲で用量比を上回って増加し、血清中 KHK4827 濃度推移は非線形を示すことが示唆された。

図 2.7.6.19.3.2-1 RA 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）



EOW = every other week and is equivalent to Q2WK; Q2WK = day 1 + weeks 1 and 2 + every other week for 7 total doses; SC = subcutaneous; WK1 = week 1.
Note: Concentration-time data on study day 10 and between study weeks 8 and 10 are from subjects in the pharmacokinetic substudy.

表 2.7.6.19.3.2-1 RA 患者に KHK4827 を反復 SC 投与時の薬物動態パラメータ

Treatment	N	t_{max} (day) [1]	C_{max} (µg/mL)	AUC_{tau} (µg·day/mL)
70 mg Q2W	15	1.94 (1.84, 3.73)	3.02 (1.61)	18.1 (15.2)
140 mg Q2W	13	2.00 (1.84, 6.92)	7.85 (4.37)	73.3 (52.7)
210 mg Q2W	12	1.96 (1.91, 6.99)	17.9 (12.8)	199 (161)

1:t_{max} (day) is Median (min, max)

2.7.6.19.3.3 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の発現状況の要約を表 2.7.6.19.3.3-1 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、それぞれ表 2.7.6.19.3.3-2 及び表 2.7.6.19.3.3-3 に示した。

本治験では、KHK4827 群で 189 名中 104 名（55.0%）及びプラセボ群で 63 名中 32 名（50.8%）に有害事象が発現した。KHK4827 投与群別では、70 mg 群で 63 名中 32 名（50.8%）、140 mg 群で 63 名中 40 名（63.5%）、210 mg 群で 63 名中 32 名（50.8%）に発現した。事象別では、KHK4827 群で「上気道感染」が最も多く 12 名（6.3%）に発現した。次いで「鼻咽頭炎」、「尿路感染」、「関節リウマチ」が各 11 名（5.8%）、「頭痛」及び「高血圧」が各 7 名（3.7%）に発現した。プラセボ群では、「関節リウマチ」が最も多く 6 名（9.5%）に発現し、次いで「注射部位疼痛」、「咳嗽」、「頭痛」、「高血圧」が各 4 名（6.3%）に発現した。

KHK4827 群で 33 名（17.5%）及びプラセボ群で 12 名（19.0%）に副作用が発現した。事象別では、KHK4827 群で「注射部位疼痛」が最も多く 6 名（3.2%）に発現した。次いで「悪心」が 4 名（2.1%）、「インフルエンザ様疾患」、「上気道感染」、「関節リウマチ」が各 3 名（1.6%）に発現した。プラセボ群では「注射部位疼痛」が最も多く 4 名（6.3%）に発現した。次いで、「インフルエンザ」が 2 名（3.2%）に発現した。

本治験では、KHK4827 70 mg 群、140 mg 群、210 mg 群でそれぞれ 3 名（4.8%）、2 名（3.2%）、4 名（6.3%）に、プラセボ群で 4 名（6.3%）に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現した。このうち、70 mg の 1 名（1.6%）が副作用とされた。事象別では、KHK4827 70 mg 群で「下腹部痛」、「胃炎」、「骨髄炎」が各 1 名（1.6%）、140 mg 群で「関節リウマチ」、「心肺不全」、「インフルエンザ様疾患」が各 1 名（1.6%）、210 mg 群で「骨粗鬆症性骨折」、「高血圧」、「血栓症」、「腰椎骨折」、「自殺企図」が各 1 名（1.6%）、プラセボ群で「関節リウマチ」が 2 名（3.2%）、「気管支炎」及び「脛骨骨折」が各 1 名（1.6%）に発現した。このうち、KHK4827 140 mg 群の「心肺不全」の 1 名は、KHK4827 の最終投与から約 1 週間後に CTCAE Grade 5 の「心肺不全」により死亡し、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.19.3.3-1 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 (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	KHK4827 140 mg (N = 63)	KHK4827 210 mg (N = 63)	KHK4827 Total (N = 189)
有害事象					
有害事象	32 (50.8)	32 (50.8)	40 (63.5)	32 (50.8)	104 (55.0)
重篤な有害事象	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	5 (2.6)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	1 (0.5)
治験中止に至った有害事象	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0)	3 (1.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.1)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	4 (6.3)	3 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.3)	9 (4.8)
副作用					
副作用	12 (19.0)	8 (12.7)	14 (22.2)	11 (17.5)	33 (17.5)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験中止に至った副作用	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
治験薬投与中止に至った副作用	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	2 (3.2)	3 (1.6)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

表 2.7.6.19.3.3-2 有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	KHK4827 140 mg (N = 63)	KHK4827 210 mg (N = 63)	KHK4827 Total (N = 189)
全体	32 (50.8)	32 (50.8)	40 (63.5)	32 (50.8)	104 (55.0)
感染症および寄生虫症	11 (17.5)	14 (22.2)	19 (30.2)	14 (22.2)	47 (24.9)
上気道感染	1 (1.6)	4 (6.3)	5 (7.9)	3 (4.8)	12 (6.3)
鼻咽頭炎	2 (3.2)	3 (4.8)	4 (6.3)	4 (6.3)	11 (5.8)
尿路感染	1 (1.6)	2 (3.2)	5 (7.9)	4 (6.3)	11 (5.8)
気管支炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.6)
口腔カンジダ症	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
咽頭炎	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻炎	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	 140 mg (N = 63)	 210 mg (N = 63)	 Total (N = 189)
感染症および寄生虫症（続き）					
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
せつ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟感染	1 (1.6)	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	11 (17.5)	9 (14.3)	11 (17.5)	5 (7.9)	25 (13.2)
関節リウマチ	6 (9.5)	4 (6.3)	7 (11.1)	0 (0.0)	11 (5.8)
関節痛	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
関節炎	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
強直性脊椎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
帷径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
関節腫脹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙縮	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
筋肉痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨粗鬆症性骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
背部痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	1 (1.6)	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	11 (17.5)	5 (7.9)	7 (11.1)	8 (12.7)	20 (10.6)
注射部位疼痛	4 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	6 (3.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (2.1)
疲労	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (1.6)
無力症	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
末梢性浮腫	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位発疹	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
注射部位紅斑	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	 140 mg (N = 63)	 210 mg (N = 63)	 Total (N = 189)
胃腸障害	3 (4.8)	7 (11.1)	4 (6.3)	5 (7.9)	16 (8.5)
悪心	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	5 (2.6)
下痢	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
胃炎	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
歯の障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アフタ性口内炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.9)	3 (4.8)	6 (9.5)	5 (7.9)	14 (7.4)
咳嗽	4 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (2.6)
発声障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸困難	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	5 (7.9)	5 (7.9)	5 (7.9)	1 (1.6)	11 (5.8)
頭痛	4 (6.3)	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.6)	7 (3.7)
健忘	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (9.5)	2 (3.2)	9 (4.8)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (1.6)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
不眠症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	 140 mg (N = 63)	 210 mg (N = 63)	 Total (N = 189)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.3)	3 (4.8)	3 (4.8)	3 (4.8)	9 (4.8)
発疹	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	4 (2.1)
脱毛症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
斑状出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
多汗症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	5 (7.9)	2 (3.2)	4 (6.3)	3 (4.8)	9 (4.8)
高血圧	4 (6.3)	2 (3.2)	3 (4.8)	2 (3.2)	7 (3.7)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
血腫	1 (1.6)	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 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.3)	8 (4.2)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨格損傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節捻挫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脛骨骨折	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (3.2)	5 (7.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (3.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝酵素上昇	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	 140 mg (N = 63)	 210 mg (N = 63)	 Total (N = 189)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	4 (2.1)
心肺不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
動悸	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
脱水	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎結石症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
眼障害	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼充血	1 (1.6)	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨盤不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球増加症	1 (1.6)	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）	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-3 副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	 140 mg (N = 63)	 210 mg (N = 63)	 Total (N = 189)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.5)	2 (3.2)	4 (6.3)	6 (9.5)	12 (6.3)
注射部位疼痛	4 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	6 (3.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (1.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.1)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
注射部位紅斑	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (6.3)	3 (4.8)	5 (7.9)	3 (4.8)	11 (5.8)
上気道感染	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.1)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	5 (2.6)
悪心	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	4 (2.1)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙縮	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
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 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝酵素上昇	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (1.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-3 副作用発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	 140 mg (N = 63)	 210 mg (N = 63)	 Total (N = 189)
咳嗽	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.1)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨盤不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
多汗症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 13.1

2）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の一覧を表 2.7.6.19.3.3-4 に示した。

本治験では、死亡に至った有害事象として KHK4827 140 mg 群の 1 名に「心肺不全」が発現した。

当該被験者は 57 歳の白人女性であり、喫煙、動脈性高血圧、うつ病、高脂血症及び肥満症の既往歴があり、事前検査時より体重が 6 kg 増加し、複数の併用薬を使用していた。本被験者に心電図異常（QTc 延長を含む）は認められなかった。治験薬の初回投与から 3 ヵ月後、最終投与の約 1 週間後に、被験者は自宅で睡眠中に死亡した。治験責任医師は、治験薬との因果関係を否定した。

表 2.7.6.19.3.3-4 死亡に至った有害事象の一覧

20090061 試験 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 群 96148005013	女性 57 歳 白人	2010/04/16 2010/06/28	心肺不全 （Circulatory and respiratory failure）	2010/07/05 （Day 81） 2010/07/05 （死亡）	Fatal	関連なし	1 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、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 version 13.1

3）重篤な有害事象

本治験で発現した重篤な有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.19.3.3-5 に示し、その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.19.3.3-6 に示した。

本治験では、7 名に重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。事象別では、KHK4827 70 mg 群で「眼瞼炎」が 1 名（1.6%）、140 mg 群で「心肺不全」が 1 名（1.6%）、210 mg 群で「腰椎骨折」、「骨粗鞘症性骨折」、「血栓症」、「自殺企図」が各 1 名（1.6%）、プラセボ群で「脛骨骨折」及び「関節リウマチ」が各 1 名（1.6%）に発現した。

表 2.7.6.19.3.3-5 重篤な有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

		KHK4827			
SOC PT	Placebo (N = 63)	70 mg 2QW (N = 63)	140 mg 2QW (N = 63)	210 mg 2QW (N = 63)	Total (N = 189)
全体	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	5 (2.6)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
心肺不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
脛骨骨折	1 (1.6)	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	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
骨粗鬆症性骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
関節リウマチ	1 (1.6)	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)	1 (1.6)	1 (0.5)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)

MedDRA version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-6 重篤な有害事象の一覧

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)
Placebo 96115006002	女性 56 歳 白人	2010/09/27 2010/12/06	脛骨骨折 （Fracture of Left Tibia）	2010/12/22 （Day 87） 2011/01/05 （回復）	Severe	関連なし	1 3、6
Placebo 96135004003	女性 56 歳 白人	2010/07/05 2010/09/13	関節リウマチ （Rheumatoid Arthritis Exacerbation）	2010/10/04 （Day 92） 2010/10/08 （回復）	Moderate	関連なし	1 2、3
KHK4827 70 mg 群 96140002002	女性 31 歳 ラテン系	2010/08/10 2010/10/19	眼瞼炎 （Blephartis）	2010/09/28 （Day 50） 2010/10/12 （回復）	Moderate	関連なし	1 2
KHK4827 140 mg 群 96148005013	女性 57 歳 白人	2010/04/16 2010/06/28	心肺不全 （Circulatory and Respiratory Failure）	2010/07/05 （Day 81） 2010/07/05 （死亡）	Fatal	関連なし	1 4
KHK4827 210 mg 群 96116002001	女性 42 歳 白人	2010/02/15 2010/04/26	自殺企図 （Sucidial Overdise）	2010/04/26 (Day 71) 2010/04/29 （回復）	Severe	関連なし	1 3
KHK4827 210 mg 群 96136009004	女性 63 歳 白人	2010/08/10 2010/08/24	血栓症 （Thrombosis of Left Leg）	2010/09/14 （Day 36） 2010/09/28 （回復）	Severe	関連なし	1 2、3
		2010/08/10 2010/08/24	腰椎骨折 （Fracture of Lii and Liv）	2010/11/16 （Day 99） － （未回復）	Severe	関連なし	1 2、3
KHK4827 210 mg 96148003005	女性 70 歳 白人	2010/03/17 2010/05/26	骨粗鬆症性骨折 （Osteoporotical Fractures of Lumbar Vertebra）	2010/04/13 （Day 28） 2010/04/15 （回復）	Severe	関連なし	2 3、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 13.1

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 2.7.6.19.3.3-7 に示し、その一覧を表 2.7.6.19.3.3-8 に示した。

本治験では、KHK4827 群で 4 名、プラセボ群で 1 名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 70 mg 群で「骨髄炎」が 1 名、140 mg 群で「上気道感染」が 1 名、210 mg 群で「胸膜炎」及び「咽頭炎」が各 1 名、プラセボ群で「関節リウマチ」が 1 名に発現した。これらの事象のうち、「骨髄炎」、「胸膜炎」、「咽頭炎」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.19.3.3-7 治験薬投与中止に至った有害事象

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 63)	KHK4827 70 mg (N = 63)	 140 mg (N = 63)	 210 mg (N = 63)	 Total (N = 189)
全体	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version 13.1

表 2.7.6.19.3.3-8 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

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)
Placebo 96166018001	女性 23 歳 白人	2009/12/30 2010/01/13	関節リウマチ （Ra Flare）	2010/01/25 （Day 27） 2010/02/03 （回復）	Moderate	関連なし	3 2、4
KHK4827 70 mg 群 96148009007	女性 69 歳 白人	2010/05/05 2010/06/02	骨髄炎 （Suppuration of Left Tibia）	2010/06/16 （Day 43） – （未回復）	Severe	関連あり	3 4、6
KHK4827 140 mg 群 96148005023	女性 65 歳 白人	2010/07/29 2010/09/26	上気道感染 （Upper Respiratory Tract Infection）	2010/10/07 （Day 71） 2010/10/13 （回復）	Moderate	関連なし	3 13
KHK4827 210 mg 群 96121002013	女性 53 歳 白人	2010/09/09 2010/11/04	胸膜炎 （Pleuritis）	2010/11/14 (Day 67) 2010/11/28 （回復）	Moderate	関連あり	3 2
KHK4827 210 mg 群 96121002018	男性 54 歳 白人	2010/10/05 2010/11/30	咽頭炎 （Laringitis）	2010/12/07 （Day 64） 2010/12/25 （回復）	Moderate	関連あり	2、3 2

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 version 13.1

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 70 mg 群で CTCAE Grade 2 の「好中球絶対数減少」及び「全好中球数」が 1 名に発現したが、治験責任医師は有害事象と判断しなかった。

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、KHK4827 群で「上気道感染」が最も多く 12 名（6.3%）に発現した。次いで「鼻咽頭炎」及び「尿路感染」が各 11 名（5.8%）に発現した。プラセボ群では、「鼻咽頭炎」、「インフルエンザ」、「鼻炎」が最も多く各 2 名（3.2%）に発現した。こ

のうち、KHK4827 群の「上気道感染」3 名（1.6%）、「尿路感染」1 名（0.5%）、プラセボ群の「インフルエンザ」2 名（3.2%）、「上気道感染」及び「鼻炎」各 1 名は副作用とされた。また、CTCAE Grade 3 の事象として、KHK4827 70 mg 群で「骨髄炎」が 1 名に発現し、副作用とされた。

また、注射部位関連の有害事象が KHK4827 群で 189 名中 7 名（3.7%）、プラセボ群で 63 名中 6 名（9.5%）に発現した。事象別では KHK4827 群で「注射部位疼痛」が最も多く 6 名（3.2%）に発現し、「注射部位発疹」が 1 名（0.5%）に発現し、いずれも副作用とされた。プラセボ群で「注射部位疼痛」が最も多く 4 名（6.3%）に発現し、「注射部位発疹」、「注射部位紅斑」、「注射部位反応」が各 1 名（1.6%）に発現し、「注射部位発疹」のみ副作用とされなかった。いずれの事象も CTCAE Grade 1 であった。

6）臨床検査及びバイタルサイン

本治験では Grade 3 及び Grade 2 の臨床検査値異常が散見された。

Grade 3 の異常の内訳は、リンパ球減少 2 名であった。

Grade 2 の異常の内訳は、アルブミン減少 1 名、ビリルビン増加 1 名、カルシウム減少 1 名、総コレステロール増加 7 名、ブドウ糖増加 3 名、ヘモグロビン増加 1 名、ヘモグロビン減少 1 名、カリウム減少 2 名、リンパ球増加 3 名、リンパ球減少 7 名、ナトリウム増加 1 名、絶対好数減少 1 名、総中球数の減少 1 名、リン減少 7 名、AST 増加 1 名、ALT 増加 2 名、TG 増加 9 名、白血球減少 1 名であった。

本治験期間中に臨床検査値の異常が散見されたものの、臨床検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。臨床検査値に変化が認められた一部の被験者では病歴が変化の要因となっており、多くの被験者では治験薬の影響とは考えられなかった。なお、ALT 及び AST が上昇したいずれの被験者でも、薬剤性肝障害の判定基準に合致しなかった。

本治験では、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

7）抗体検査

KHK4827 群の 189 名中 4 名（2.1%）で、抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったが、抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。プラセボ群では、すべての被験者で抗 KHK4827 結合抗体は陰性であった。

2.7.6.19.4 結論

本治験では、MTX では効果不十分な RA 患者を対象に KHK4827 を反復投与した際の安全性、忍容性及び有効性を検討した。

本治験では Week 12 における ACR20/50/70、DAS28 スコアの変化量等を指標に KHK4827 の有効性を評価したが、KHK4827 の RA に対する有効性は確認できなかった。

安全性に関して、KHK4827 群及びプラセボ群で、有害事象がそれぞれ 55.0%及び 50.8%、副作用がそれぞれ 17.5%及び 19.0%の被験者に発現したが、ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。また、死亡に至った有害事象が 1 名、重篤な有害事象が 7 名に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。更に、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 結合抗体が認められたものの抗 KHK4827 中和抗体は認められなかった。KHK4827 の薬物動態は、反復 SC 投与で非線形性を示し、曝露量は用量比以上に増加した。

以上、MTX では効果不十分な RA 患者において、KHK4827 70~210 mg SC 反復投与した際の安全性及び忍容性が確認された。

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）

2.7.6.20.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	RA 患者を対象に KHK4827 を反復投与した際の安全性及び有効性を検討する長期投与試験
実施国（施設数）	米国（14）、カナダ（3）、チェコ共和国（2）、ブルガリア（2）、ラトビア（4）、メキシコ（6）、ポーランド（9）、英国（1）
治験期間	2010 年 6 月 30 日～2011 年 5 月 18 日
治験の目的	**安全性目的** RA 患者に KHK4827 を長期投与したときの安全性を評価する。 **有効性目的** 以下を検討することによって、KHK4827 を長期投与したときの有効性を評価する。 • ACR20/50/70 • DAS28 スコアの変化量 • DAS28 スコア 2.6 未満を達成した被験者の割合 • DAS28 スコア • ACR コアセットの各スコア **その他の目的** 以下を検討する。 • SF-36、MOS Sleep Scale、HAQ-DI を指標とした PRO に及ぼす効果 • 抗 KHK4827 抗体産生 • 脂質プロファイル
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、20090061 試験を完了した RA 患者を対象とした、多施設共同、長期投与試験とした。 本治験では、20090061 試験の Week 16 を完了した被験者を対象に週 1 回の MTX 併用下で、KHK4827 210 mg を Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与した。Week 12 に効果を検討した際に、DAS28 スコアが 3.2 超の被験者では KHK4827 210 mg の 2 週に 1 回投与を継続した。 なお、20090061 試験の結果、KHK4827 の RA 患者に対する有効性が確認できなかったため、本治験は早期に中止され、すべての被験者は KHK4827 最終投与後 28 日に実施した中止時検査後に、他の適切な RA 治療を開始した。
被験者数	**計画時** 約 216 名 **設定根拠** 20090061 試験の被験者数をもとに、脱落率を考慮して設定した。 **解析時** 登録被験者数：211 名 投与被験者数：211 名 安全性、有効性評価対象：211 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 20090061 試験を完了した RA 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被験者

項目	内容
	2） 20090061 試験に参加し、Week 16 の評価が完了した被験者 3） 20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 3 ヵ月以上の被験者では、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体が陰性であった被験者 4） 20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 4 週以内の女性被験者では、本治験の治験薬投与開始前 28 日以内に実施した血清妊娠検査結果及び投与開始前に実施した尿妊娠検査結果が陰性であった被験者（閉経後 3 年以上経過している女性及び不妊手術を受けている女性を除く） 5） 20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 3 ヵ月以上の被験者で、以下に該当する被験者 • 20090061 試験で実施したツベルクリン反応が陰性の被験者では、治験薬投与開始前 30 日以内のツベルクリン反応が陰性であった被験者 • 20090061 試験で実施したツベルクリン反応が陽性でその後に結核菌の曝露を受けた被験者では、治験薬投与開始前 30 日以内のクォンティフェロン検査が陰性であった被験者 **除外基準** 1） 20090061 試験で重篤な副作用が発現した被験者 2） 20090061 試験で有害事象が発現し、治験責任医師が治験薬を長期投与すべきでないと判断した被験者 3） CTCAE Grade 2 以上又は抗生物質の経口投与が必要な感染症に罹患している被験者。治験責任医師が、感染症が回復するまでは治験に参加すべきでないと判断した被験者 4） 20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 4 週を超える被験者で、事前検査値が以下に該当する被験者 • 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 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 • クレアチニンクリアランス：50 mL/分未満 • HbA1c：8.5%超（2 型糖尿病患者のみ） • 治験責任医師が、治験の完了又は治験結果に影響を及ぼすと判断した異常値が認められた被験者 5） 20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 3 ヵ月以上の被験者では、事前検査前 8 ヵ月以内に、入院又は抗生物資の IV 投与を必要とする感染症に罹患した被験者 6） 20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 3 ヵ月以上の被験者では、事前検査前 12 ヵ月以内に、抗生物質を必要とする感染症に 3 回以上罹患した被験者 7） 以下の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 • 症候性心不全（NYHA class II~IV） • 過去 1 年以内の心筋梗塞 • 過去 1 年以内の不安定狭心症の既往又は合併 • 治験薬投与時の安静時血圧が 150/90 mmHg 超のコントロール不良

項目	内容
	な高血圧 • 重大な肺疾患 • 二次性シェーグレン症候群を除く RA 以外の重大な慢性炎症性疾患又は膠原病（全身性エリテマトーデス等） • 多発性硬化症又は他の脱髄疾患 • 活動性の悪性腫瘍（皮膚扁平上皮癌、基底細胞癌又はメラノーマを含む）の合併、又は悪性腫瘍の既往（治療に成功した子宮頸部上皮内癌並びに皮膚扁平上皮癌及び基底細胞癌を除く） • 治験責任医師が被験者に影響を及ぼすと判断した疾患 8） 治験薬に含まれる成分に対して過敏症を有する被験者 9） 治験実施計画書に定められた検査が実施できないと考えられる被験者 10） 妊娠中又は授乳中の被験者。本治験終了までに挙児希望の被験者 11） 治験薬の投与期間中及び最終投与後 40 日まで禁欲又は組合せで使用したときに有効性の高い 2 つの方法で避妊することに同意しなかった女性被験者（閉経後 3 年以上経過している女性及び不妊手術を受けている女性を除く）。女性による効果の高い避妊法とは、経口避妊薬、Depo-Provera®注射、避妊インプラント又は閉塞キャップ（バリア法）を男性によるバリア法と併用する方法等とした。 12） 治験薬の投与期間中及び最終投与後 16 週まで禁欲又は組合せで使用したときに有効性の高い 2 つの方法で避妊することに同意しなかった男性被験者（不妊手術を受けた男性及びパートナーの女性が閉経後 3 年以上経過しているか不妊手術を受けている男性を除く）。効果の高い避妊法とは、コンドームの使用を女性によるホルモン避妊薬の使用又はバリア法と併用する方法等とした。 13） パートナーの女性が妊娠しており、精子経由での胎児への KHK4827 曝露を確実に防ぐために効果的な方法を用いることに同意しなかった男性被験者（精管切除を受けた男性を含む）。精子経由での胎児への KHK4827 曝露を確実に防ぐための効果的な方法は、コンドームの使用又は禁欲とした。 14） 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 15） 治験薬投与開始前 14 日以内に以下のいずれかを使用した被験者 • 20090061 試験で使用が認められていない非生物学的 DMARD • 副腎皮質刺激ホルモンを含むステロイド剤の関節内、筋肉内又は IV 投与 16） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に以下のいずれかを使用した被験者 • レフルノミド • 生ワクチン • 市販又は KHK4827 以外の治験用の生物学的 DMARD 17） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に金製剤を使用した被験者 18） 20090061 試験完了後に KHK4827 以外の治験薬が投与された又は医療機器の治験に参加した被験者 19） その他、治験責任医師が不適当と判断した被験者
使用薬剤	1 [redacted]（ [redacted]mL）中に KHK4827 を 70 mg 含有する [redacted]（[redacted]） （ロット：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回 SC 投与 **投与期間** Week 1、2、4、6、8、10 に投与し、Week 12 に効果を検討した際に、DAS28

項目	内容
	スコアが 3.2 超の被験者では KHK4827 210 mg の 2 週に 1 回投与を最大 264 週間継続
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.20.1-1 に示す。
評価項目	**安全性評価項目** • 有害事象 • 臨床検査値、バイタルサイン **有効性評価項目** • 各測定時点の ACR20/50/70 • 各測定時点におけるDAS28スコアのベースラインからの変化 • 各測定時点にDAS28スコア2.6未満を達成した被験者の割合 • 各測定時点のDAS28スコア • 各測定時点における ACR コアセットの各項目スコア **その他の評価項目** • 抗 KHK4827 抗体 • 各測定時点の SF-36 • 各測定時点の MOS Sleep Scale • 各測定時点の HAQ-DI • 脂質
統計手法	有効性は、ACR20/50/70、ACR コアセットの各項目、DAS28 スコアによって評価した。有効性評価項目（ACR20/50/70、DAS28 スコア、CRP、ESR）について、20090061 試験の投与群別及び本治験の来院日別に要約統計量を算出した。有効性評価項目に関して、統計的検定は実施しなかった。各評価項目は、20090061 試験のベースラインからの変化と本治験のベースライン（治験開始時）からの変化で示し、20090061 試験のベースラインからの変化を主要解析とした。PRO の評価項目については要約表の作成を計画しなかった。健康評価質問票を用いた HAQ-DI、被験者による疾患活動性全般評価及び被験者による疼痛全般評価は、ACR20/50/70 の判定に用いた。連続変数の要約統計量は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値及び 95%信頼区間（安全性に関する臨床検査値評価を除く）とした。 すべての有害事象は医師記載名を MedDRA version 14.0 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。安全性に関する臨床検査値評価は、来院日ごとに実施した。CTCAE の重症度に基づき、本治験中に認められた最も重度の臨床検査値異常と 20090061 試験及び本治験のベースライン値を比較したシフト表を作成した。安全性の欠測データは補完しなかった。

表 2.7.6.20.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study Visit-Week	20090061 試験の Week 16 と本治験の Week 1 の間隔			Week											
	4 週超		4 週以下	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24、36、72、120、168、216	48、96、144、192、240	264/終了時
	スクリーニング	ベースライン	ベースライン												
同意取得	○		○												
身体所見	○	○	○[a]							○			○	○	○
バイタルサイン	○	○	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景	○		○												
有害事象		○	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
治験薬投与[b]		○	○	○	○	○	○	○	○	○					
HIV、B 型肝炎、C 型肝炎	○[c]														
ツベルクリン反応	○[d]														
クオンティフェロン	○[e]														
血液学的検査	○	○	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
脂質		○	○											○	
血液生化学検査、尿検査	○	○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
血清妊娠検査	○[f]														
尿妊娠検査		○	○[a]			○		○		○	○	○	○	○	○
抗 KHK4827 抗体測定[g]		○	○[a]			○				○			○	○	○
CRP/ESR		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
圧痛/腫脹関節数		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
病勢評価（医師）		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
病勢自己評価		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
関節自己評価		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
HAQ-DI		○	○[a]		○	○		○		○	○	○	○	○	○
MOS sleep scale		○	○[a]							○			○	○	○
SF-36		○	○[a]							○			○	○	○

a：20090061 試験の Week 16 と同日も可能
b：Week 12 まで施設で治験薬を投与
c：20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 3 ヵ月以上の被験者で実施
d：20090061 試験の検査で陰性であり、20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 3 ヵ月以上の被験者で実施
e：20090061 試験の検査で陽性でその後に結核菌の曝露を受け、20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 3 ヵ月以上の被験者で実施
f：20090061 試験の Week 16 の来院から本治験の治験薬投与開始まで 4 週を超えるの妊娠可能な女性被験者を対象に、投与開始前 28 日以内に実施
g：本治験の治験薬投与開始前と次回の来院時に実施

2.7.6.20.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.20.2-1 に示した。

本治験では 211 名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、疾患増悪で 9 名（4.3%）、同意撤回で 8 名（3.8%）、有害事象発現で 5 名（2.4%）、追跡不能で 2 名（0.9%）、死亡で 1 名（0.5%）、その他の理由で 3 名（1.4%）が治験を中止した。その他のすべての被験者 183 名（86.7%）が運営管理上の決定（治験中止）により治験を中止した。

なお、有害事象発現のため治験を中止した被験者のうち、20090061 試験でプラセボ群であった 1 名では、本治験開始前に発現した有害事象による中止であったため、有害事象の集計から除外した。

表 2.7.6.20.2-1 被験者の内訳

	Study 20090061				
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	Total (N = 211)
Subjects enrolled	49 (100.0)	55 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	211 (100.0)
Subjects who received IP	49 (100.0)	55 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	211 (100.0)
Subjects who completed IP/study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	49 (100.0)	55 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	211 (100.0)
Ineligibility Determined	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol Deviation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Noncompliance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse Event	1 (2.0) [a]	3 (5.5)	0 (0)	1 (1.9)	5 (2.4)
Full Consent Withdrawn	2 (4.1)	0 (0)	2 (3.8)	4 (7.4)	8 (3.8)
Disease Progression	2 (4.1)	1 (1.8)	4 (7.5)	2 (3.7)	9 (4.3)
Administrative Decision	43 (87.8)	49 (89.1)	45 (84.9)	46 (85.2)	183 (86.7)
Lost To Follow-Up	0 (0)	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)	2 (0.9)
Death	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
Pregnancy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	1 (2.0)	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.9)	3 (1.4)
Subjects who discontinued IP	49 (100.0)	55 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	211 (100.0)
Ineligibility Determined	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol Deviation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Noncompliance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse Event	1 (2.0) [a]	4 (7.3)	0 (0)	1 (1.9)	6 (2.8)
Full Consent Withdrawn	2 (4.1)	0 (0)	2 (3.8)	4 (7.4)	8 (3.8)
Disease Progression	2 (4.1)	1 (1.8)	4 (7.5)	2 (3.7)	9 (4.3)
Administrative Decision	42 (85.7)	49 (89.1)	45 (84.9)	46 (85.2)	182 (86.3)
Lost To Follow-Up	0 (0)	0 (0)	2 (3.8)	0 (0)	2 (0.9)
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pregnancy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	2 (4.1)	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.9)	4 (1.9)

Number of subjects（%）
IP：Investigators product
a：当該被験者で発現した有害事象は本治験開始前に発現したものであるため、有害事象の集計から除外した。

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 211 名の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.20.2-2 に示した。

211 名中 167 名（79.1%）が女性で、44 名（20.9%）が男性であった。人種別では、白人が 166 名（78.7%）、ヒスパニック・ラテンアメリカ系が 40 名（19.0%）、黒人が 3 名（1.4%）、アジ

ア人が 2 名（0.9%）であった。年齢は 52.2±10.5 歳（平均値±標準偏差）、体重及び BMI の中央値はそれぞれ 72.0 kg 及び 26.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.20.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値

	Total (N = 211)
Sex：n（%）	
Female	167（79.1）
Male	44（20.9）
Race：n（%）	
White or Caucasian	166（78.7）
Black or African American	3（1.4）
Hispanic or Latino	40（19.0）
Asian	2（0.9）
Age（years）	
n	211
Mean	52.2
SD	10.5
Median	54.0
Q1, Q3	47.0, 60.0
Min, Max	20, 71
Age group：n（%）	
< 65 years	195（92.4）
≥ 65 years	16（7.6）
Weight（kg）	
n	211
Mean	74.0
SD	16.6
Median	72.0
Q1, Q3	62.0, 83.0
Min, Max	45, 136
BMI（kg/m^2）	
n	211
Mean	27.5
SD	5.7
Median	26.6
Q1, Q3	23.0, 30.7
Min, Max	18, 49

2.7.6.20.3 試験結果

2.7.6.20.3.1 有効性

1）ACR20/50/70

20090061 試験のベースラインをもとに算出した ACR20/50/70 の推移をそれぞれ表 2.7.6.20.3.1-1、表 2.7.6.20.3.1-2 及び表 2.7.6.20.3.1-3 に示した。

Week 2 における ACR20/50/70 は、20090061 試験のいずれの投与群別でも同様であった。本治験開始後、いずれの投与群でも ACR の改善はほとんど認められず、ACR20/50/70 に経時的な上昇は認められなかった。

表 2.7.6.20.3.1-1 ACR20 の推移

	Study 20090061				
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	Total (N = 211)
Week 2	21/46 (45.7)	24/53 (45.3)	26/52 (50.0)	24/52 (46.2)	95/203 (46.8)
Week 4	27/47 (57.4)	26/54 (48.1)	24/53 (45.3)	32/52 (61.5)	109/206 (52.9)
Week 8	27/46 (58.7)	31/53 (58.5)	27/47 (57.4)	29/49 (59.2)	114/195 (58.5)
Week 12	25/38 (65.8)	24/46 (52.2)	23/43 (53.5)	22/40 (55.0)	94/167 (56.3)
Week 16	19/32 (59.4)	28/44 (63.6)	23/40 (57.5)	22/42 (52.4)	92/158 (58.2)
Week 20	19/29 (65.5)	24/33 (72.7)	15/29 (51.7)	15/33 (45.5)	73/124 (58.9)
Week 24	12/23 (52.2)	17/27 (63.0)	17/31 (54.8)	12/21 (57.1)	58/102 (56.9)
Week 36	7/12 (58.3)	6/13 (46.2)	5/13 (38.5)	7/14 (50.0)	25/52 (48.1)
Week 48	0/1 (0.0)	0/0	0/0	0/0	0/1 (0.0)

n/N (%)

表 2.7.6.20.3.1-2 ACR50 の推移

	Study 20090061				
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	Total (N = 211)
Week 2	8/47 (17.0)	8/53 (15.1)	12/52 (23.1)	7/52 (13.5)	35/204 (17.2)
Week 4	8/47 (17.0)	10/54 (18.5)	10/53 (18.9)	10/52 (19.2)	38/206 (18.4)
Week 8	10/46 (21.7)	9/54 (16.7)	13/47 (27.7)	11/49 (22.4)	43/196 (21.9)
Week 12	13/38 (34.2)	10/46 (21.7)	10/43 (23.3)	10/40 (25.0)	43/167 (25.7)
Week 16	9/33 (27.3)	7/44 (15.9)	12/40 (30.0)	11/42 (26.2)	39/159 (24.5)
Week 20	9/29 (31.0)	10/33 (30.3)	5/29 (17.2)	8/33 (24.2)	32/124 (25.8)
Week 24	6/22 (27.3)	6/27 (22.2)	6/31 (19.4)	9/21 (42.9)	27/101 (26.7)
Week 36	4/13 (30.8)	2/13 (15.4)	2/13 (15.4)	2/14 (14.3)	10/53 (18.9)
Week 48	0/1 (0.0)	0/0	0/0	0/0	0/1 (0.0)

n/N (%)

表 2.7.6.20.3.1-3 ACR70 の推移

	Study 20090061				
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	Total (N = 211)
Week 2	0/47 (0.0)	4/53 (7.5)	3/52 (5.8)	2/52 (3.8)	9/204 (4.4)
Week 4	2/49 (4.1)	4/54 (7.4)	3/53 (5.7)	2/52 (3.8)	11/208 (5.3)
Week 8	5/47 (10.6)	4/54 (7.4)	1/47 (2.1)	4/49 (8.2)	14/197 (7.1)
Week 12	5/38 (13.2)	5/46 (10.9)	2/43 (4.7)	2/40 (5.0)	14/167 (8.4)
Week 16	3/33 (9.1)	3/44 (6.8)	5/40 (12.5)	5/42 (11.9)	16/159 (10.1)
Week 20	4/29 (13.8)	3/33 (9.1)	1/29 (3.4)	1/33 (3.0)	9/124 (7.3)
Week 24	0/23 (0.0)	2/27 (7.4)	2/31 (6.5)	6/21 (28.6)	10/102 (9.8)
Week 36	0/13 (0.0)	0/13 (0.0)	1/13 (7.7)	2/14 (14.3)	3/53 (5.7)
Week 48	0/1 (0.0)	0/0	0/0	0/0	0/1 (0.0)

n/N (%)

なお、ACR コアセットの各項目（CRP、ESR）についても変化は認められなかった。

2）疾患活動性スコア（DAS28 スコア）

20090061 試験のベースラインからの DAS28 スコアの変化量の推移を表 2.7.6.20.3.1-4 に示した。

Week 2 における DAS28 スコアの変化量は、20090061 試験のいずれの投与群別でも同様であった。本治験開始後、いずれの投与群でも DAS28 スコアの変化はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.20.3.1-4　DAS28 スコア変化量の推移

	Study 20090061				Total
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	(N=211)
Week 2					
n	45	53	52	52	202
Mean	−1.60	−1.39	−1.49	−1.31	−1.44
SD	1.02	1.26	1.22	1.07	1.15
Median	−1.68	−1.08	−1.41	−1.44	−1.44
Q1, Q3	−2.36, −0.89	−2.16, −0.58	−2.26, −0.62	−1.94, −0.53	−2.17, −0.61
Min, Max	−3.46, 0.89	−4.39, 0.87	−4.51, 0.86	−3.82, 1.04	−4.51, 1.04
Week 4					
n	45	54	53	52	204
Mean	−1.60	−1.54	−1.40	−1.46	−1.49
SD	1.30	1.32	1.18	1.08	1.21
Median	−1.70	−1.17	−1.26	−1.51	−1.37
Q1, Q3	−2.36, −0.93	−2.41, −0.58	−1.98, −0.65	−2.16, −0.73	−2.30, −0.67
Min, Max	−4.51, 1.75	−5.47, 0.77	−4.22, 1.35	−3.88, 1.39	−5.47, 1.75
Week 8					
n	46	53	47	49	195
Mean	−1.69	−1.65	−1.50	−1.64	−1.62
SD	1.32	1.40	1.12	1.25	1.27
Median	−1.88	−1.60	−1.57	−1.63	−1.63
Q1, Q3	−2.37, −0.78	−2.59, −0.80	−2.10, −0.65	−2.49, −0.85	−2.42, −0.75
Min, Max	−4.53, 1.75	−5.46, 2.06	−3.86, 0.48	−4.29, 1.09	−5.46, 2.06
Week 12					
n	37	46	43	40	166
Mean	−1.99	−1.81	−1.38	−1.46	−1.65
SD	1.08	1.29	1.39	1.15	1.25
Median	−1.91	−1.46	−1.26	−1.45	−1.47
Q1, Q3	−2.56, −1.29	−2.57, −0.92	−2.26, −0.40	−2.56, −0.67	−2.54, −0.82
Min, Max	−4.58, 0.21	−5.12, 0.56	−4.51, 1.78	−3.71, 0.59	−5.12, 1.78
Week 16					
n	32	44	40	42	158
Mean	−2.05	−1.71	−1.63	−1.53	−1.71
SD	1.27	1.20	1.37	1.27	1.28
Median	−2.03	−1.55	−1.37	−1.63	−1.58
Q1, Q3	−2.84, −1.18	−2.17, −0.84	−2.98, −0.60	−2.30, −0.65	−2.63, −0.85
Min, Max	−4.23, 2.12	−4.53, 0.01	−4.29, 0.75	−4.25, 0.94	−4.53, 2.12
Week 20					
n	27	32	29	33	121
Mean	−1.94	−1.70	−1.61	−1.52	−1.68
SD	1.35	1.26	1.04	1.21	1.21
Median	−2.25	−1.80	−1.42	−1.47	−1.74
Q1, Q3	−3.02, −0.70	−2.39, −0.87	−2.28, −0.86	−2.03, −0.86	−2.62, −0.86
Min, Max	−3.97, 0.78	−4.10, 0.96	−3.63, −0.03	−3.97, 0.46	−4.10, 0.96

表 2.7.6.20.3.1-4　DAS28 スコア変化量の推移（続き）

	Study20090061				Total (N = 211)
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	
Week 24					
n	22	27	31	21	101
Mean	−1.85	−1.66	−1.49	−1.99	−1.72
SD	1.00	1.12	1.21	1.38	1.18
Median	−1.93	−1.55	−1.42	−1.87	−1.65
Q1, Q3	−2.67, −1.01	−2.47, −0.86	−2.66, −0.64	−2.67, −1.18	−2.61, −0.88
Min, Max	−3.15, 0.30	−4.19, 0.90	−3.86, 0.79	−4.75, 0.59	−4.75, 0.90
Week 36					
n	12	13	13	14	52
Mean	−1.87	−1.60	−1.61	−1.77	−1.71
SD	1.30	1.01	1.35	1.46	1.26
Median	−1.93	−1.15	−1.29	−1.71	−1.52
Q1, Q3	−3.00, −0.87	−1.70, −0.91	−2.51, −0.55	−3.02, −1.00	−2.83, −0.89
Min, Max	−3.99, 0.49	−3.59, −0.58	−4.04, 0.07	−4.88, 0.93	−4.88, 0.93
Week 48					
n	1	0	0	0	1
Mean	0.18	−	−	−	0.18
SD	−	−	−	−	−
Median	0.18	−	−	−	0.18
Q1, Q3	0.18, 0.18	−, −	−, −	−, −	0.18, 0.18
Min, Max	0.18, 0.18	−, −	−, −	−, −	0.18, 0.18

DAS28 スコア 2.6 未満を達成した被験者数の推移を表 2.7.6.20.3.1-5 に示した。

いずれの投与群でも DAS28 スコア 2.6 未満を達成した被験者数は少なく、経時的な変化は認められなかった。

表 2.7.6.20.3.1-5　DAS28 スコア 2.6 未満達成被験者数の推移

	Study20090061				Total (N=211)
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	
20090061 試験ベースライン	0/48 (0.0)	0/55 (0.0)	0/53 (0.0)	0/54 (0.0)	0/210 (0.0)
本治験ベースライン	2/49 (4.1)	2/55 (3.6)	0/53 (0.0)	2/54 (3.7)	6/211 (2.8)
Week 2	0/46 (0.0)	3/53 (5.7)	1/52 (1.9)	1/52 (1.9)	5/203 (2.5)
Week 4	1/46 (2.2)	4/54 (7.4)	1/53 (1.9)	1/52 (1.9)	7/205 (3.4)
Week 8	1/47 (2.1)	3/53 (5.7)	0/47 (0.0)	5/49 (10.2)	9/196 (4.6)
Week 12	2/38 (5.3)	6/46 (13.0)	0/43 (0.0)	1/40 (2.5)	9/167 (5.4)
Week 16	1/33 (3.0)	4/44 (9.1)	1/40 (2.5)	5/42 (11.9)	11/159 (6.9)
Week 20	1/28 (3.6)	2/32 (6.3)	1/29 (3.4)	1/33 (3.0)	5/122 (4.1)
Week 24	0/23 (0.0)	1/27 (3.7)	1/31 (3.2)	2/21 (9.5)	4/102 (3.9)
Week 36	0/13 (0.0)	1/13 (7.7)	1/13 (7.7)	1/14 (7.1)	3/53 (5.7)
Week 48	0/1 (0.0)	0/0 (−)	0/0 (−)	0/0 (−)	0/1 (0.0)

n/N (%)

2.7.6.20.3.2 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及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.20.3.2-1 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、それぞれ表 2.7.6.20.3.2-2 及び表 2.7.6.20.3.2-3 に示した。

本治験では、211 名中 123 名（58.3%）に有害事象が発現した。事象別には、「上気道感染」が最も多く 19 名（9.0%）に発現し、次いで「関節痛」及び「関節リウマチ」が各 12 名（5.7%）、「鼻咽頭炎」及び「注射部位疼痛」が各 11 名（5.2%）、「頭痛」が 10 名（4.7%）に発現した。

副作用は、43 名（20.4%）に発現した。事象別では、「注射部位疼痛」が最も多く 11 名（5.2%）に発現し、次いで「上気道感染」が 8 名（3.8%）、「関節リウマチ」が 5 名（2.4%）、「悪心」が 4 名（1.9%）、「口腔ヘルペス」が 3 名（1.4%）に発現した。

重症度別の有害事象の集計では、16 名（7.6%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。このうち、Grade 5 の事象として「自殺既遂」が 1 名（0.5%）に発現し、Grade 4 の事象として「外傷性脳損傷」及び「胆石症」が各 1 名（0.5%）に発現した。なお、副作用として Grade 3 の「関節リウマチ」が 1 名（0.5%）に発現した。

KHK4827 の特定されたリスクとされている好中球減少症関連の有害事象として、Grade 1 の「好中球数減少」が 2 名（0.9%）に発現した。いずれの事象とも、副作用とされたが無処置で回復し、KHK4827 の投与も継続された。

表 2.7.6.20.3.2-1 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）

	Study20090061				Total (N=211)
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	
有害事象					
すべての有害事象	28（57.1）	32（58.2）	31（58.5）	32（59.3）	123（58.3）
重篤な有害事象	2（4.1）	5（9.1）	1（1.9）	0（0）	8（3.8）
死亡に至った有害事象	0（0）	1（1.8）	0（0）	0（0）	1（0.5）
治験中止に至った有害事象	0（0）	4（7.3）	0（0）	1（1.9）	5（2.4）
治験薬投与中止に至った有害事象	0（0）	4（7.3）	0（0）	1（1.9）	5（2.4）
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	3（6.1）	7（12.7）	4（7.5）	2（3.7）	16（7.6）
副作用					
すべての副作用	11（22.4）	10（18.2）	11（20.8）	11（20.4）	43（20.4）
重篤な副作用	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
死亡に至った副作用	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
治験中止に至った副作用	0（0）	1（1.8）	0（0）	0（0）	1（0.5）
治験薬投与中止に至った副作用	0（0）	1（1.8）	0（0）	0（0）	1（0.5）
CTCAE Grade 3 以上の副作用	1（2.0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（0.5）

表 2.7.6.20.3.2-2 有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Study 20090061				Total （N=211）
	Placebo （N = 49）	KHK4827 70 mg （N = 55）	KHK4827 140 mg （N = 53）	KHK4827 210 mg （N = 54）	
全体	28（57.1）	32（58.2）	31（58.5）	32（59.3）	123（58.3）
感染症および寄生虫症	16（32.7）	17（30.9）	12（22.6）	17（31.5）	62（29.4）
上気道感染	5（10.2）	3（5.5）	7（13.2）	4（7.4）	19（9.0）
鼻咽頭炎	1（2.0）	4（7.3）	4（7.5）	2（3.7）	11（5.2）
尿路感染	1（2.0）	1（1.8）	1（1.9）	3（5.6）	6（2.8）
気管支炎	1（2.0）	2（3.6）	0（0.0）	1（1.9）	4（1.9）
副鼻腔炎	1（2.0）	1（1.8）	0（0.0）	2（3.7）	4（1.9）
扁桃炎	2（4.1）	2（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	4（1.9）
口腔ヘルペス	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	2（3.7）	3（1.4）
胃腸炎	2（4.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
帯状疱疹	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.7）	2（0.9）
インフルエンザ	0（0.0）	2（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
喉頭炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.7）	2（0.9）
咽頭炎	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	1（1.9）	2（0.9）
肺炎	1（2.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
気道感染	2（4.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
鼻炎	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（0.9）
細菌性尿路感染	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.9）	2（0.9）
口腔膿瘍	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
ウイルス性気管支炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
カンジダ症	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
蜂巣炎	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
慢性扁桃炎	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
歯組織の壊疽	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
丹毒	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
眼感染	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
陰部ヘルペス	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
ジアルジア症	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
爪真菌症	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
口腔真菌感染	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
中耳炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
慢性中耳炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
細菌性咽頭炎	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
ウイルス性気道感染	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
歯感染	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
腟感染	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
外陰部腟カンジダ症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
筋骨格系および結合組織障害	6（12.2）	9（16.4）	14（26.4）	8（14.8）	37（17.5）
関節痛	4（8.2）	3（5.5）	2（3.8）	3（5.6）	12（5.7）
関節リウマチ	2（4.1）	3（5.5）	4（7.5）	3（5.6）	12（5.7）
背部痛	0（0.0）	1（1.8）	3（5.7）	0（0.0）	4（1.9）
関節炎	0（0.0）	2（3.6）	1（1.9）	0（0.0）	3（1.4）
変形性関節症	0（0.0）	1（1.8）	2（3.8）	0（0.0）	3（1.4）
関節腫脹	1（2.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
筋骨格痛	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.7）	2（0.9）
頚部痛	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.9）	2（0.9）
滑液包炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
肋軟骨炎	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
筋肉痛	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
四肢痛	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
変形性脊椎症	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
腱鞘炎	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）

MedDRA version 14.0

表 2.7.6.20.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Study 20090061				Total (N=211)
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	
胃腸障害	6（12.2）	8（14.5）	3（5.7）	8（14.8）	25（11.8）
消化不良	2（4.1）	1（1.8）	0（0.0）	2（3.7）	5（2.4）
胃炎	0（0.0）	4（7.3）	1（1.9）	0（0.0）	5（2.4）
悪心	1（2.0）	1（1.8）	0（0.0）	3（5.6）	5（2.4）
上腹部痛	1（2.0）	1（1.8）	0（0.0）	1（1.9）	3（1.4）
腹部膨満	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（0.9）
腹痛	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（0.9）
下痢	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	1（1.9）	2（0.9）
嚥下障害	0（0.0）	2（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
舌痛	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	2（0.9）
嘔吐	0（0.0）	2（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
アフタ性口内炎	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
齲歯	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
口内乾燥	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
十二指腸炎	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
十二指腸胃逆流	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
胃食道逆流性疾患	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
裂孔ヘルニア	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
口腔内潰瘍形成	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
嚥下痛	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
食道アカラシア	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
逆流性胃炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	6（12.2）	6（10.9）	7（13.2）	6（11.1）	25（11.8）
注射部位疼痛	5（10.2）	1（1.8）	2（3.8）	3（5.6）	11（5.2）
末梢性浮腫	0（0.0）	2（3.6）	2（3.8）	0（0.0）	4（1.9）
胸痛	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（0.9）
疲労	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	1（1.9）	2（0.9）
倦怠感	0（0.0）	1（1.8）	1（1.9）	0（0.0）	2（0.9）
無力症	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
薬物不耐性	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
炎症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
インフルエンザ様疾患	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
注射部位発疹	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
神経系障害	1（2.0）	5（9.1）	8（15.1）	2（3.7）	16（7.6）
頭痛	1（2.0）	4（7.3）	3（5.7）	2（3.7）	10（4.7）
坐骨神経痛	0（0.0）	1（1.8）	1（1.9）	0（0.0）	2（0.9）
手根管症候群	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
感覚鈍麻	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
嗜眠	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
神経痛	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
根症候群	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
眼障害	2（4.1）	4（7.3）	3（5.7）	1（1.9）	10（4.7）
結膜炎	0（0.0）	3（5.5）	0（0.0）	1（1.9）	4（1.9）
乱視	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
結膜出血	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
アレルギー性結膜炎	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
眼乾燥	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
眼のアレルギー	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
視神経乳頭浮腫	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
霧視	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
臨床検査	3（6.1）	4（7.3）	1（1.9）	1（1.9）	9（4.3）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2（4.1）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	3（1.4）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（4.1）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	3（1.4）
血圧上昇	0（0.0）	1（1.8）	1（1.9）	0（0.0）	2（0.9）
心拍数増加	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	1（1.9）	2（0.9）
好中球数減少	0（0.0）	2（3.6）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
血中ブドウ糖増加	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
血沈亢進	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）

MedDRA version 14.0

表 2.7.6.20.3.2-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Study 20090061				Total (N=211)
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	
血管障害	1 (2.0)	3 (5.5)	4 (7.5)	1 (1.9)	9 (4.3)
高血圧	1 (2.0)	1 (1.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	5 (2.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
静脈不全	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.8)	4 (7.4)	7 (3.3)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.9)	3 (5.6)	5 (2.4)
耳の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.1)	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	6 (2.8)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.9)
気管内挿管合併症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
足骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
外傷性脳損傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (1.9)	3 (5.6)	6 (2.8)
不眠症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	3 (1.4)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
自殺既遂	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.7)	5 (2.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.9)
咽頭の炎症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.9)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
喉頭浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻茸	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	5 (2.4)
発疹	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
血管浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
うっ滞性皮膚炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (2.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (1.9)
胆石症	1 (2.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
肝毒性	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.9)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
過敏症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (2.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
アルブミン尿	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ネフローゼ症候群	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路の炎症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
線維性組織球腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
月経困難症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪手術	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA version 14.0

表 2.7.6.20.3.2-3 副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Study 20090061				Total (N=211)
	Placebo (N = 49)	KHK4827 70 mg (N = 55)	KHK4827 140 mg (N = 53)	KHK4827 210 mg (N = 54)	
全体	11 (22.4)	10 (18.2)	11 (20.8)	11 (20.4)	43 (20.4)
感染症および寄生虫症	6 (12.2)	3 (5.5)	4 (7.5)	6 (11.1)	19 (9.0)
上気道感染	4 (8.2)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.7)	8 (3.8)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	3 (1.4)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (0.9)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
鼻炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.9)
気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
カンジダ症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔真菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.2)	2 (3.6)	3 (5.7)	5 (9.3)	15 (7.1)
注射部位疼痛	5 (10.2)	1 (1.8)	2 (3.8)	3 (5.6)	11 (5.2)
疲労	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.9)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (2.0)	3 (5.5)	1 (1.9)	3 (5.6)	8 (3.8)
悪心	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (5.6)	4 (1.9)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
アフタ性口内炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
下痢	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
舌痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
嚥下痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1 (1.8)	3 (5.7)	0 (0.0)	5 (2.4)
関節リウマチ	1 (2.0)	1 (1.8)	3 (5.7)	0 (0.0)	5 (2.4)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)	0 (0.0)	4 (1.9)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
好中球数減少	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アルブミン尿	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路の炎症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
喉頭浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA version 14.0

2）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の一覧を表 2.7.6.20.3.2-4 に示した。

本治験では、20090061試験でKHK4827 70 mg群であった1名に、死亡に至った有害事象として「自殺既遂」が発現した。

当該被験者は35歳の白人女性であり、うつ病又は自殺念慮の既往症、向精神薬又は抗うつ薬の投与歴はなかった。20090061試験ではDay 46にGrade 1の「胸痛」、Day 80にはGrade 2の「上気道感染」が発現したが、いずれの事象とも治験薬との因果関係は否定された。本治験開始時には、葉酸、経口避妊薬（Loestrin）、鎮痛薬（Percocet）、複合ビタミン剤、ジルテック、ラシックス（足部浮腫治療用）、トラマドール及びMTXを併用していた。本治験開始後、Day 3にGrade 2の「倦怠感」が発現したが、2日後には消失した。また、Day 5にGrade 2の「関節リウマチ」、Day 109にGrade 1の「インフルエンザ」が発現した。KHK4827の最終投与から1週間後のDay 119に、被験者は精神的苦痛と経済的問題により自殺した。治験責任医師は、治験薬との因果関係を否定した。

表 2.7.6.20.3.2-4　死亡に至った有害事象の一覧

20090061 試験 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 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 70 mg 96166001003	女性 35 歳 白人	2010/06/11 2010/09/30	自殺既遂 （Suicide）	2010/10/07 （Day 119） 2010/10/07 （死亡）	Fatal	関連なし	3 4

*年齢：20090061 試験登録時の年齢
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 version 14.0

3）重篤な有害事象

本治験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 2.7.6.20.3.2-5 に示し、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.20.3.2-6 に示した。

本治験では、8 名（3.8%）に重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。事象別では、20090061 試験のプラセボ群で「胸痛」及び「肺炎」が 1 名、「過敏症」が他の 1 名に発現した。KHK4827 70 mg 群では、「外傷性脳損傷」、「胆石症」、「ネフローゼ症候群」、「自殺既遂」が各 1 名、「嚥下障害」、「胃炎」、「食道アカラシア」が他の 1 名に発現した。KHK4827 140 mg 群では「変形性関節症」が 1 名に発現し、210 mg 群では重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.20.3.2-5 重篤な有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Study 20090061				Total （N=211）
	Placebo （N = 49）	KHK4827 70 mg （N = 55）	KHK4827 140 mg （N = 53）	KHK4827 210 mg （N = 54）	
全体	2（4.1）	5（9.1）	1（1.9）	0（0.0）	8（3.8）
胃腸障害	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
嚥下障害	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
胃炎	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
食道アカラシア	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
胸痛	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
肝胆道系障害	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
胆石症	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
免疫系障害	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
過敏症	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
感染症および寄生虫症	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
肺炎	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
傷害、中毒および処置合併症	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
外傷性脳損傷	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
筋骨格系および結合組織障害	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
変形性関節症	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.5）
精神障害	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
自殺既遂	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
腎および尿路障害	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
ネフローゼ症候群	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）

MedDRA version 14.0

表 2.7.6.20.3.2-6 重篤な有害事象の一覧

20090061 試験 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 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)
Placebo 96166002006	女性 67 歳 白人	2010/07/26 2011/03/24	胸痛 （Chest pain）	2010/08/29 （Day 35） 2010/08/30 （回復）	Moderate	関連なし	1 3、9
			肺炎 （Pneumonia）	2010/12/01 （Day 129） 2010/12/16 （回復）	Severe	関連なし	1 2、3、9
Placebo 96148005015	女性 58 歳 白人	2010/07/26 2011/04/05	過敏症 （Allergy reaction of unknown etiology）	2011/03/02 (Day 220) 2011/03/09 （回復）	Severe	関連なし	2 3
KHK4827 70 mg 96140003012	女性 26 歳 ラテン系	2011/01/03 2011/03/31	外傷性脳損傷 （Craneoencephalic trauma）	2011/02/08 （Day 37） 2011/03/01 （回復）	Life threatening	関連なし	2 2、3、9
KHK4827 70 mg 96140006018	女性 60 歳 ラテン系	2011/01/18 2011/03/28	胆石症 （Acute cholecystitis lithiasic）	2011/01/26 （Day 9） 2011/01/28 （回復）	Life threatening	関連なし	1 3、6
KHK4827 70 mg 96148007007	女性 43 歳 白人	2010/07/29 2010/12/16	ネフローゼ症候群 （Nephrotic syndrome with unspecified pathological lesion in kidney）	2010/12/13 （Day 138） – （未回復）	Severe	関連なし	3 3、4

*年齢：20090061 試験登録時の年齢

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 version 14.0

表 2.7.6.20.3.2-6　重篤な有害事象の一覧（続き）

20090061 試験 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 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 70 mg 96166001003	女性 35 歳 白人	2010/06/11 2010/09/30	自殺既遂 （Suicide）	2010/10/07 （Day 119） 2010/10/07 （死亡）	Fatal	関連なし	3 4
KHK4827 70 mg 96148005004	女性 55 歳 白人	2010/07/29 2011/04/04	嚥下障害 （Dysphagia）	2010/08/01 （Day 4） 2010/08/10 （回復）	Severe	関連なし	2 3
			胃炎 （Deterioration of chronic gastritis）	2010/08/01 （Day 4） 2010/08/10 （回復）	Severe	関連なし	2 2、3
			食道アカラシア （Achalasia）	2010/08/01 （Day 4） 2010/08/10 （回復）	Severe	関連なし	2 3
			胃炎 （Deterioration of chronic gastritis）	2010/12/12 （Day 137） 2010/12/23 （回復）	Severe	関連なし	2 2、3
			胃炎 （Deterioration of chronic gastritis）	2011/01/24 （Day 180） 2011/02/02 （回復）	Moderate	関連なし	2 3
KHK4827 140 mg 96148005003	男性 63 歳 白人	2010/07/16 2011/04/06	変形性関節症 （Coxarthrosis left site-planed surgery of left hip）	2011/02/21 （Day 221） 2011/03/17 （回復）	Severe	関連なし	2 2、3、6、12

*年齢：20090061 試験登録時の年齢
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 version 14.0

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 別に集計して表 2.7.6.20.3.2-7 に示し、治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.20.3.2-8 に示した。

本治験では、5 名（2.4%）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、20090061 試験の KHK4827 70 mg 群で、「薬物不耐性」、「副鼻腔炎」、「ネフローゼ症候群」、「自殺既遂」が各 1 名に発現し、210 mg 群では「関節リウマチ」が 1 名に発現した。このうち、「副鼻腔炎」は副作用とされた。なお、プラセボ群及び KHK4827 140 mg 群では治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.20.3.2-7 治験薬投与中止に至った有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Study 20090061				Total （N=211）
	Placebo （N = 49）	KHK4827 70 mg （N = 55）	KHK4827 140 mg （N = 53）	KHK4827 210 mg （N = 54）	
全体	0（0.0）	4（7.3）	0（0.0）	1（1.9）	5（2.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
薬物不耐性	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
感染症および寄生虫症	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
副鼻腔炎	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
筋骨格系および結合組織障害	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
関節リウマチ	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.5）
精神障害	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
自殺既遂	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
腎および尿路障害	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
ネフローゼ症候群	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）

MedDRA version 14.0

表 2.7.6.20.3.2-8 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

20090061 試験 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 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 70 mg 96148001001	女性 51 歳 白人	2010/08/11 2011/02/09	薬物不耐性 （Intolerance of methotrexate）	2011/02/24 （Day 198） – （未回復）	Severe	関連なし	3 4
KHK4827 70 mg 96148007007	女性 43 歳 白人	2010/07/29 2010/12/16	ネフローゼ症候群 （Nephrotic syndrome with unspecified pathological lesion in kidney）	2010/12/13 （Day 138） – （未回復）	Severe	関連なし	3 3、4
KHK4827 70 mg 96166001003	女性 35 歳 白人	2010/06/11 2010/09/30	自殺既遂 （Suicide）	2010/10/07 （Day 119） 2010/10/07 （死亡）	Fatal	関連なし	3 4
KHK4827 70 mg 96166018002	女性 52 歳 白人	2010/06/30 2011/02/08	副鼻腔炎 （Sinusitis）	2011/02/19 （Day 235） 2011/03/03 （回復）	Moderate	関連あり	3 2、4
KHK4827 210 mg 96140005006	女性 38 歳 ラテン系	2010/11/22 2011/03/14	関節リウマチ （Worsening of rheumatoid arthritis）	2011/03/14 （Day 113） – （未回復）	Moderate	関連なし	3 4

*年齢：20090061 試験登録時の年齢

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 version 14.0

5）臨床検査及びバイタルサイン

本治験では Grade 3 及び Grade 2 の臨床検査値異常が散見された。

Grade 3 の異常の内訳は、カリウム低下 1 名、ナトリウム上昇 1 名、好中球数減少 1 名、リン低下 2 名であった。

Grade 2 の異常の内訳は、アルブミン低下 4 名、カルシウム低下 3 名、ブドウ糖上昇 5 名、ブドウ糖低下 1 名、カリウム上昇 2 名、カリウム低下 3 名、白血球数減少 2 名、リンパ球減少 12 名、リンパ球増加 2 名、ナトリウム上昇 6 名、好中球数減少 1 名、リン低下 2 名、AST 上昇 2 名、ALT 上昇 4 名、クレアチニン上昇 1 名であった。

このように、臨床検査値の異常が散見されたものの、臨床検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。臨床検査値に変化が認められた一部の被験者では病歴が変化の要因となっており、多くの被験者では治験薬の影響とは考えられなかった。なお、ALT 及び AST が上昇したいずれの被験者でも、薬剤性肝障害の判定基準に合致しなかった。

本治験では、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

6）抗体検査

本治験では 5 名（20090061 試験で KHK4827 70 mg 群 4 名及び 140 mg 群 1 名）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性となった。このうち、20090061 試験で KHK4827 70 mg 群の 4 名は、いずれも 20090061 試験の Week 16 の検査で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であり、140 mg 群の 1 名は本治験移行後に陽性となった。抗 KHK4827 結合抗体陽性の 5 名のうち、2 名（20090061 試験で KHK4827 70 mg 群及び 140 mg 群各 1 名）で、抗 KHK4827 中和抗体が陽性となった。これらはいずれも本治験移行後に陽性となった。これらの抗 KHK4827 結合抗体及び抗 KHK4827 中和抗体は、いずれも一過性に陽性を示したものであり、本治験期間中に陰性となった、

これら抗 KHK4827 結合抗体又は抗 KHK4827 中和抗体が陽性となった被験者に、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.20.4 結論

本治験では、20090061 試験を完了した RA 患者を対象に KHK4827 を長期投与した際の安全性及び有効性を検討した。最大 264 週間の投与を予定していたが、20090061 試験の結果、KHK4827 の RA 患者に対する有効性が確認できなかったため、本治験は早期に中止された。

本治験でも ACR20/50/70、DAS28 スコアの変化量、DAS28 スコア 2.6 未満を達成した被験者の割合等を指標に KHK4827 の有効性を評価したが、KHK4827 の RA に対する有効性は確認できなかった。

安全性に関して、約 60%の被験者に有害事象、約 20%の被験者に副作用が発現したが、ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。また、死亡に至った有害事象が 1 名、重篤な有害事象が 8 名に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。更に、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。抗 KHK4827 結合抗体及び抗 KHK4827 中和抗体が散見されたものの、安全上問題となる事象は発現しなかった。

以上、RA 患者において、KHK4827 反復投与の安全性が確認された。

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）

2.7.6.21.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	中等度～重度のクローン病患者を対象に KHK4827 を単回投与した際の安全性、忍容性、及び有効性を評価する無作為化プラセボ対照二重盲検試験
実施国（施設数）	オーストラリア（3）、ベルギー（4）、カナダ（6）、スペイン（2）、フランス（6）、オランダ（3）、ポーランド（3）、米国（12）
治験期間	2010 年 11 月 9 日～2011 年 10 月 15 日（治験中止日：2011 年 8 月 25 日）
治験の目的	**主要目的** Week 6 においてクローン病 CDAI で寛解（150 以下）が認められた被験者の割合をプラセボと比較することで KHK4827 の有効性を評価する。 **副次目的** • Week 6 において CDAI 反応（ベースラインから 100 以上低下、ベースラインからの CDAI の変化量）が認められた被験者の割合から KHK4827 の有効性を検討する。 • クローン病患者における KHK4827 の安全性プロファイルを検討する。 • クローン病患者における KHK4827 の薬物動態を検討する。
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、Week 6 時点において寛解（CDAI が 150 以下）が認められた被験者の割合をプラセボと比較し、KHK4827（210、350 又は 700 mg IV）の有効性を評価する無作為化プラセボ対照二重盲検試験とした。事前検査をすべて完了し、適格性が確認された被験者を 1：1：1：1 の割合で無作為に割り付け、ベースライン（Day 1）及び Week 4 に KHK4827 又はプラセボを IV 投与した。安全性及び反応の持続可能性を評価するために、Week 12 まで追跡調査を実施した。 血清中 KHK4827 濃度の測定が実施される被験者として、1 群につき約 15 名（合計約 60 名）を登録した。血清中 KHK4827 濃度測定への参加は任意とした。無作為化は血清中 KHK4827 濃度測定参加の有無により層別した。 なお、本治験の結果、KHK4827 のクローン病に対する有効性は認められず、新たなリスクとしてクローン病の悪化が特定されたことから、本治験は早期に中止された。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：216 名（各群 54 名） **設定根拠** 同様の抗 TNF 製剤（レミケード、ヒュミラ等）で実施された試験成績から、プラセボ及び KHK4827（210 mg、350 mg、700 mg）で CDAI 寛解が得られる割合をそれぞれ 20%、30%、40%、45%と仮定し、片側有意水準 2.5%でプラセボに対する KHK4827 の線形傾向の有効性を検出力 84%で評価できる必要被験者数は 1 群 54 名であった。当該被験者数は、副次評価項目である Week 6 の CDAI 反応割合をプラセボ及び KHK4827 でそれぞれ 24%及び 50%と仮定すると、KHK4827 の高用量での有効性を検出力 80%で評価するのに十分な被験者数である。 **解析時** FAS：130 名（KHK4827 群 98 名、プラセボ群 32 名） 安全性解析対象集団：128 名（KHK4827 群 96 名、プラセボ群 32 名） 薬物動態解析対象集団：128 名（KHK4827 群 96 名、プラセボ群 32 名） PPS：107 名（KHK4827 群 79 名、プラセボ群 28 名）

項目	内容
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 中等度～重度のクローン病患者 **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 18~65 歳の患者 3） 診断から 6 ヵ月以上経過している回腸、回腸結腸、又は結腸クローン病患者 4） CDAI スコアが 250 以上 450 以下の中等度～重度の活動性クローン病患者 5） 以下のいずれかに該当する活動性炎症の所見を認める患者 • 治験薬投与開始前 12 週以内に炎症の内視鏡所見 • 事前検査時に中央臨床検査機関で測定した CRP が基準値上限超 • 事前検査時に中央臨床検査機関で測定した活動性炎症を示す糞便中カルプロテクチン測定が基準値上限超 6） 以下の薬剤を使用可能としたが、規定どおり一定用量を継続投与している患者 • 5-アミノサリチル酸（治験薬投与開始前から 2 週間以上一定用量を投与している場合） • プレドニゾン又は同等の薬剤（最大 1 日 20 mg、治験薬投与開始前から 2 週間以上一定用量を投与している場合） • ブデソニド（最大 1 日 6 mg、治験薬投与開始前から 2 週間以上一定用量を投与している場合） • アザチオプリン（治験薬投与開始前から 8 週間以上一定用量を投与している場合） • 6-メルカプトプリン（治験薬投与開始前から 8 週間以上一定用量を投与している場合） • MTX（治験薬投与開始前から 8 週間以上一定用量を投与している場合） • 他のクローン病経口治療薬（抗生物質）（治験薬投与開始前から 2 週間以上一定用量を投与している場合） 7） 事前検査時の感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体）で全項目陰性であった患者 8） 妊娠可能な女性患者（閉経後 2 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く）では、治験薬投与開始前 4 週以内の血清妊娠検査結果が陰性であり、事前検査の尿妊娠検査結果が陰性であった患者 9） 治験薬投与開始前 4 週以内のツベルクリン反応が陰性であった患者（接種後 48~72 時間の硬結が 5 mm 以上の場合を陽性とする）。ツベルクリン反応が陽性（硬結 14 mm 以下）であった場合、以下のすべての基準を満たす場合治験への参加を可とする • 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結果が陰性 • 結核ワークシートで症状なし • 胸部 X 線検査が陰性 10） 米国疾患管理予防センター又はこれに相当する政府機関（米国以外の施設の場合）が推奨しているワクチン接種を受けている患者 **除外基準** **クローン病関連**： 1） 短腸症候群を合併している患者（安定体重を維持するために経口又は非経口の栄養補助剤若しくは完全栄養を摂取している者、又は小腸を

項目	内容
	100 cm を超えて切除している者） 2） 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に閉塞症状を伴う狭窄が認められた患者 3） 治験薬投与開始前 12 週以内に腸の外科手術を受けた患者 4） 回腸又は結腸人工肛門造設術を受けた患者 5） 胃嚢又は腸嚢を増設している患者 6） 潰瘍性大腸炎を合併している患者 7） 感染性膿瘍の既往を有する患者 8） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に腸穿孔又は非炎症性閉塞を生じた患者 9） 事前検査時に糞便中クロストリジウムディフィシル毒素が陽性であった患者 **その他の疾患**： 1） 治験薬投与開始前 6 週以内に重症度が CTCAE Grade 2 以上の活動性感染症（慢性又は限局性感染症を含む）に罹患した患者 2） 治験薬投与開始前 8 週以内に入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする重篤感染症に罹患した患者 3） 治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に反復又は慢性感染症（抗生物質を必要とする感染症に 3 回以上罹患）に罹患した患者 4） 骨髄移植、幹細胞移植又は臓器移植を受けた患者 5） 以下の合併症を有する患者 • 1 型糖尿病 • 2 型糖尿病患者（HbA1c 8.0%超） • 中等度～高度の心不全（NYHA class III~IV） • 1 年以内の心筋梗塞又は不安定狭心症 • コントロール不良な高血圧（治験薬投与開始前の安静時血圧が 150/90 mmHg 以上） • 重大な肺疾患 • 重大な慢性炎症性疾患又は膠原病（関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス等） • 悪性腫瘍（皮膚扁平上皮癌、基底細胞癌又はメラノーマを含む）の合併、又は悪性腫瘍の既往（治療に成功した子宮頸部上皮内癌、皮膚扁平上皮癌、基底細胞癌を除く） 6） 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を有する患者 **臨床検査値異常**： 1） 事前検査時に下記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 2 倍超 • 血清直接ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以上 • ヘモグロビン濃度：10 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 • クレアチニンクリアランス：50 mL/分未満（Cockroft-Gault 法） 2） 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が認められた患者 **ウォッシュアウト及び使用禁止薬**： 1） KHK4827 以外の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 2） 治験薬投与開始前 1 年以内にタイサブリ（ナタリズマブ）を投与された患者

項目	内容
	3） 治験薬投与開始前 12 週以内に市販又は治験用の生物学的製剤、治験薬、生ワクチンを投与された患者 4） 治験薬投与開始前 8 週以内に抗 TNF 製剤を投与された患者 5） 治験薬投与開始前 2 週以内に注腸ステロイド剤を投与された患者 6） 治験薬投与開始前 4 週以内にシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス（ラパマイシン）、サリドマイド又はタクロリムスを投与された患者 7） 下痢以外の理由での麻薬を慢性使用している患者 **その他**： 1） 治験期間中、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（閉経後 2 年以上経過している女性、不妊手術を受けた女性を除く） 2） 妊娠中若しくは授乳中の患者、又は本治験終了までに挙児希望の患者 3） CHO 細胞由来の薬剤又は治験薬の成分に対する過敏症を有する患者 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） 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患者 6） 過去に KHK4827 を投与された患者
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]）
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KHK4827 210、350、700 mg 又はプラセボを Day 1 及び Week 4（Q4W）に 30 分以上かけて IV 投与 **投与期間** 4 週間
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.21.1-1に示す。
評価項目	**主要評価項目** Week 6 の寛解（CDAI スコアが 150 以下） **副次評価項目** **有効性** • Week 6 の CDAI 反応（ベースラインからの低下が 100 以上） • Week 6 の CDAI のベースラインからの変化量 **薬物動態** • 薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}） **安全性** • 有害事象及び感染症関連の有害事象 • 重篤な有害事象及び感染症関連の重篤な有害事象 • 注入（部位）反応の重症度 • 臨床検査値、バイタルサイン **探索的評価項目** • 寛解（CDAI スコアが 150 以下）までの時間

項目	内容
	• CDAI 反応（ベースラインからの低下が 100 以上）までの時間 • 炎症関連の臨床検査値 • Week 6 以外の全評価時点での寛解 • Week 6 以外の全評価時点での CDAI 反応 • Week 6 以外の全評価時点での CDAI のベースラインからの変化量 • 全評価時点での IBDQ のベースラインからの変化量 • 全評価時点での Patient Global Rating の変化量 • 全評価時点での EQ-5D のベースラインからの変化量 • 抗 KHK4827 抗体
統計手法	カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は基本統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、第 1 四分位数及び第 3 四分位数、最小値及び最大値、平均値の 95%信頼区間（安全性に関する臨床検査値の解析は除く））で要約した。投与群間（二分変数）の割合は、χ^2 検定を用いて比較した。全投与群の傾向の検出には、ロジスティック回帰モデルに基づいた線形傾向検定を用いた。投与群間（連続変数）の位置母数の分布の比較には、ANCOVA モデルを用いた。2 値評価項目の欠測データは、非レスポンダー補完法を用いて解析した。CDAI の欠測スコアは、ベースライン値を用いて補完した。測定値について感度分析を実施したほか、LOCF 法を用いて感度分析を実施した。 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。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に集計した。有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」（yes）、「関連なし」（no）の 2 段階で判定した。安全性に関する臨床検査値評価は、来院日ごとに実施した。CTCAE（version 4.03）の重症度に基づき、本治験中に認められた重症度が最も重い臨床検査値異常とベースライン値を比較した。

表2.7.6.21.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

	スクリーニング	ベースライン	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12 /EOS/ET
Study visit	≤30 days	Day 1	Day 15	Day 29	Day 43	Day 57	Day 85
同意取得	○						
被験者背景	○						
身体所見、バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○	○
併用薬		○	○	○	○	○	○
治験薬投与		○		○			
12 誘導心電図[a]	○	○	○		○		○
胸部 X 線検査	○[b]						
血液学的検査、血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○
HIV 抗体/HCV 抗体/HBs 抗原検査	○						
ツベルクリン反応	○						
クオンティフェロン	○[c]						
尿検査	○	○	○	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査[d]	○	○		○		○	○
バイオマーカー[e]		○	○		○		○
糞便中カルプロテクチン測定[f]	○	○	○		○	○	○
薬物濃度測定		○[g]	○	○[g]	○	○	○
糞便中 *C.Difficile* 毒性検査[h]	○						
抗 KHK4827 抗体測定		○		○			○
患者日誌の配布、評価、回収	○	○	○	○	○	○	○
CDAI		○	○	○	○	○	○
IBDQ		○	○	○	○	○	○
EQ-5D		○			○		○
Patient Global Rating					○		○

a：1 分おきに 3 回実施（スクリーニングは 1 回）
b：ツベルクリン反応陽性（硬結 5 以上 14 mm 未満）で治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に胸部 X 線検査を未実施の場合のみ
c：ツベルクリン反応陽性（硬結 5 以上 14 mm 未満）で BCG の予防接種歴がある場合のみ
d：妊娠の可能性のある女性のみ。スクリーニングは血清、それ以外は尿検査
e：バイオマーカーサンプリングはすべての被験者で実施。ゲノム薬理学的検査は同意を得た被験者のみで実施
f：来院日又は来院後 7 日以内に実施
g：治験薬投与開始直前及び投与終了後 15 分以内に実施
h：来院日又は来院後 3 日以内に実施

2.7.6.21.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.21.2-1に示した。

本治験では 212 名が登録され、このうち 130 名が 210 mg 群（32 名）、350 mg 群（33 名）、700 mg 群（33 名）、プラセボ群（32 名）に無作為に割り付けられた。無作為化された被験者のうち 128 名に治験薬（210 mg 群（31 名）、350 mg 群（32 名）、700 mg 群（33 名）、プラセボ群（32 名））が投与された。割付け後、46 名（35.4%）（KHK4827 群 42 名（42.9%）、プラセボ群 4 名（12.5%））が治験を中止し、84 名（64.6%）（KHK4827 群 56 名（57.1%）、プラセボ群 28 名（87.5%））が治験を完了した。中止理由は、運営管理上の決定（治験中止）が 19 名（KHK4827 群 15 名、プラセボ群 4 名）で最も多く、次いで疾患増悪が 17 名（すべて KHK4827 群）であった。

無作為化した 130 名すべてを FAS に採用し、無作為化され治験薬が 1 回以上投与された被験者 128 名を安全性解析対象集団に採用した。

表2.7.6.21.2-1 被験者の内訳

	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 32)	KHK4827 350 mg (N = 33)	KHK4827 700 mg (N = 33)	KHK4827 All (N = 98)	Total (N = 130)
Subjects who never received IP	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
Subjects who received IP	32 (100.0)	31 (96.9)	32 (97.0)	33 (100.0)	96 (98.0)	128 (98.5)
Subjects who completed IP	29 (90.6)	24 (75.0)	27 (81.8)	26 (78.8)	77 (78.6)	106 (81.5)
Subjects who discontinued IP	3 (9.4)	7 (21.9)	5 (15.2)	7 (21.2)	19 (19.4)	22 (16.9)
Ineligibility Determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Deviation	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Adverse Event	1 (3.1)	2 (6.3)	3 (9.1)	3 (9.1)	8 (8.2)	9 (6.9)
Full Consent Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease Progression	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	3 (2.3)
Administrative Decision	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.1)	3 (9.1)	6 (6.1)	7 (5.4)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Protocol-specified Criteria	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Partial Consent Withdrawn	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
Pregnancy	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Subjects who completed study	28 (87.5)	19 (59.4)	21 (63.6)	16 (48.5)	56 (57.1)	84 (64.6)
Subjects who discontinued study	4 (12.5)	13 (40.6)	12 (36.4)	17 (51.5)	42 (42.9)	46 (35.4)
Ineligibility Determined	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
Protocol Deviation	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
Full Consent Withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	1 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.3)
Disease Progression	0 (0.0)	7 (21.9)	3 (9.1)	7 (21.2)	17 (17.3)	17 (13.1)
Administrative Decision	4 (12.5)	4 (12.5)	5 (15.2)	6 (18.2)	15 (15.3)	19 (14.6)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Protocol-specified Criteria	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)	1 (3.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
Other	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.1)	3 (3.1)	3 (2.3)

Number of subjects（%）

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS における人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.21.2-2に示した。

KHK4827 群では、98 名中 61 名（62.2%）が女性で、37 名（37.8%）が男性であった。プラセボ群では、32 名中 17 名（53.1%）が女性で、15 名（46.9%）が男性であった。人種別では、

KHK4827 群で 98 名中 76 名（77.6%）、プラセボ群で 32 名中 24 名（75.0%）が白人であった。年齢は KHK4827 群で 35.5±11.0 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群で 36.8±13.0 歳、体重及び BMI の中央値は KHK4827 群でそれぞれ 68.2 kg 及び 24.3 kg/m^2、プラセボ群でそれぞれ 67.8 kg 及び 23.1 kg/m^2 であった。

表2.7.6.21.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）

		KHK4827				
	Placebo (N = 32)	210 mg (N = 32)	350 mg (N = 33)	700 mg (N = 33)	All (N = 98)	Total (N = 130)
Sex：n（%）						
Male	15 (46.9)	13 (40.6)	12 (36.4)	12 (36.4)	37 (37.8)	52 (40.0)
Female	17 (53.1)	19 (59.4)	21 (63.6)	21 (63.6)	61 (62.2)	78 (60.0)
Ethnicity：n (%)						
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
Not Hispanic or Latino	25 (78.1)	26 (81.3)	26 (78.8)	27 (81.8)	79 (80.6)	104 (80.0)
Unknown	7 (21.9)	6 (18.8)	6 (18.2)	5 (15.2)	17 (17.3)	24 (18.5)
Race：n（%）						
Asian	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
Black (or African American)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
White	24 (75.0)	23 (71.9)	26 (78.8)	27 (81.8)	76 (77.6)	100 (76.9)
Other	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	3 (3.1)	4 (3.1)
Unknown	7 (21.9)	6 (18.8)	6 (18.2)	5 (15.2)	17 (17.3)	24 (18.5)
Age（years）						
n	32	32	33	33	98	130
Mean	36.8	32.8	36.8	36.7	35.5	35.8
SD	13.0	10.2	12.6	10.0	11.0	11.5
Median	35.0	30.0	35.0	35.0	34.0	34.0
Q1, Q3	23.5, 49.0	24.0, 40.0	24.0, 47.0	29.0, 42.0	25.0, 42.0	25.0, 45.0
Min, Max	19, 58	18, 53	20, 63	20, 61	18, 63	18, 63
Weight（kg）						
n	32	31	33	33	97	129
Mean	72.78	68.59	70.48	78.30	72.54	72.60
SD	20.45	15.64	18.64	24.82	20.38	20.32
Median	67.73	65.91	67.10	70.45	68.20	68.20
Q1, Q3	59.25, 86.55	62.40, 73.40	57.30, 82.60	62.00, 90.91	58.40, 86.00	59.00, 86.00
Min, Max	46.9, 136.5	49.0, 115.6	40.0, 116.0	44.0, 168.6	40.0, 168.6	40.0, 168.6
BMI（kg/m^2）						
n	32	31	33	33	97	129
Mean	24.98	23.95	24.65	27.17	25.29	25.21
SD	7.21	5.52	5.87	6.60	6.12	6.38
Median	23.18	23.59	24.67	27.08	24.31	23.94
Q1, Q3	20.59, 27.24	21.45, 25.10	19.83, 27.55	22.48, 31.39	21.45, 28.49	21.15, 28.41
Min, Max	16.8, 51.7	15.0, 43.0	14.9, 34.7	18.3, 50.5	14.9, 50.5	14.9, 51.7

Number of subjects (%)

2.7.6.21.3 試験結果

2.7.6.21.3.1 有効性

1）Week 6 の寛解（CDAI スコアが 150 以下）

Week 6 で CDAI 寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.6.21.3.1-1に示した。

Week 6 で CDAI 寛解を達成した被験者の割合は、KHK4827 210、350、700 mg 群でそれぞれ 32 名中 1 名（3.1%）、33 名中 5 名（15.2%）、33 名中 3 名（9.1%）であったのに対し、プラセボ群では 32 名中 1 名（3.1%）であった。全体の傾向検定の p 値は 0.1941 であり、KHK4827 群（210、350、700 mg 群）とプラセボ群を比較したときの p 値はそれぞれ 0.8983、0.1030、0.3718 であった。

表2.7.6.21.3.1-1 Week 6 の寛解

			KHK4827			
		Placebo (N = 32)	210 mg (N = 32)	350 mg (N = 33)	700 mg (N = 33)	Overall p-value
Week 6	Response Rate - n/N1 (%)	1/32 (3.1)	1/32 (3.1)	5/33 (15.2)	3/33 (9.1)	−
	Difference in Response Rate	−	0.0000	0.1203	0.0597	−
	95% CI of Difference	−	(−0.09~0.09)	(−0.02~0.26)	(−0.06~0.17)	−
	P-value	−	1.00000	0.0966	0.3208	−
	Stratified Odds Ratio	−	1.2034	6.4685	2.9024	−
	95% CI	−	(0.07~20.60)	(0.69~61.01)	(0.28~30.08)	−
	P-value	−	0.8983	0.1030	0.3718	0.1941

N = Number of subjects randomized.
N1 = Number of subjects who were randomized and had an assessment at the specified visit.
n=Number of responders
% = n/N1 ×100

2）Week 6 の CDAI 反応（ベースラインからの低下が 100 以上）

Week 6 における投与群別の CDAI 反応の要約を表 2.7.6.21.3.1-2に示した。

Week 6 で CDAI 反応を認めた被験者は、KHK4827 210、350、700 mg 群でそれぞれ、31 名中 5 名（16.1%）、33 名中 9 名（27.3%）、33 名中 5 名（15.2%）であり、プラセボ群で 32 名中 4 名（12.5%）であった。KHK4827 210、350、700 mg 群とプラセボ群を比較したときの p 値はそれぞれ 0.5988、0.1428、0.7691 であった。

表2.7.6.21.3.1-2 Week 6 の CDAI 反応

			KHK4827			
		Placebo (N = 32)	210 mg (N = 32)	350 mg (N = 33)	700 mg (N = 33)	Overall p-value
Week 6	Response Rate - n/N1 (%)	4/32 (12.5)	5/31 (16.1)	9/33 (27.3)	5/33 (15.2)	−
	Difference in Response Rate	−	0.0363	0.1477	0.0265	−
	95% CI of Difference	−	(−0.14~0.21)	(−0.04~0.34)	(−0.14~0.19)	−
	P-value	−	0.6831	0.1396	0.7588	−
	Stratified Odds Ratio	−	1. 4658	2.6424	1.2367	−
	95% CI	−	(0.35~6.09)	(0.72~9.69)	(0.30~5.11)	−
	P-value	−	0.5988	0.1428	0.7691	0.5872

N = Number of subjects randomized.
N1 = Number of subjects who were randomized and had an assessment at the specified visit.
n=Number of responders
% = n/N1 ×100

3）Week 6 の CDAI のベースラインからの変化量

BVCF を用いた Week 6 での KHK4827 群及びプラセボ群の CDAI のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.21.3.1-3に示した。

Week 6 でのベースラインからの低下量の平均値（標準偏差）は、KHK4827 210、350、700 mg 群でそれぞれ−8.7（95.3）、−35.4（105.6）、−0.6（105.9）であり、プラセボ群で−28.2（86.0）であった。KHK4827 210、350、700 mg 群とプラセボ群を Week 6 で比較したときの p 値はそれぞれ 0.4167、0.8094、0.3040 であった。

表2.7.6.21.3.1-3 Week 6 の CDAI のベースラインからの変化量

			KHK4827			
		Placebo (N = 32)	210 mg (N = 32)	350 mg (N = 33)	700 mg (N = 33)	Overall p-value
Week 6	n	32	29	33	33	−
	Mean	−28.2	−8.7	−35.4	−0.6	−
	SE	15.2	17.7	18.4	18.4	−
	SD	86.0	95.3	105.6	105.9	−
	Median	−29.9	−8.0	0.0	0.0	
	Q1, Q3	−74.0, 0.0	−57.9, 0.0	−101.0, 0.0	−15.3, 36.1	−
	Min, Max	−220.0, 291.0	−182.0, 286.0	−230.0, 190.0	−338.0, 207.0	−
	P-value	−	0.4167	0.8094	0.3040	0.5261

N = Number of subjects randomized. ANCOVA = analysis of covariance
n = Number of subjects who were randomized and had an assessment at the specified visit.

2.7.6.21.3.2 薬物動態

中等度～重度のクローン病患者を対象に、KHK4827 210、350、700 mg を Day 1 及び Day 29 に IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度の推移を Week 1~4 及び Week 5~8 別にそれぞれ図 2.7.6.21.3.2-1及び図 2.7.6.21.3.2-2に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.7.6.21.3.2-1に示した。

Day 1 の投与前採血時点の血清中 KHK4827 濃度は、1 名（700 mg 群、7.5 µg/mL）を除くすべての被験者で定量下限値未満であった。治験薬投与後 4 週間で血清中 KHK4827 濃度は徐々に低下した。Day 29 の投与前採血時点では、210 mg 群のすべての被験者の投与前濃度が定量下限値未満であり、700 mg 群では 27 名中 4 名（14.8%）が定量下限値未満であった。Day 85（Week 4 の治験薬投与後 56 日）の KHK4827 濃度は、2 名を除きすべての投与群で定量下限値未満であり、当該 2 名の血清中 KHK4827 濃度は 0.724 µg/mL 及び 4.75 µg/mL であった。

KHK4827 を IV 投与したときの薬物動態を解析した結果、Week 1~4 と Week 5~8 の $AUC_{0\text{-}28}$ に差は認められなかった。Week 1~4 と Week 5~8 の $AUC_{0\text{-}28}$ 及び AUC_{last} はいずれも用量比以上に増加した。各群の Week 1~4 と Week 5~8 の C_{max} はいずれも同様で、210 mg 群でそれぞれ 53.1 µg/mL 及び 54.5 µg/mL、350 mg 群でそれぞれ 96.4 µg/mL 及び 98.7 µg/mL、700 mg 群でそれぞれ 184 µg/mL 及び 171 µg/mL であった。

図2.7.6.21.3.2-1 クローン病患者に KHK4827 を Day 1 及び Day 29 に IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Week 1~4）（Mean+SD）

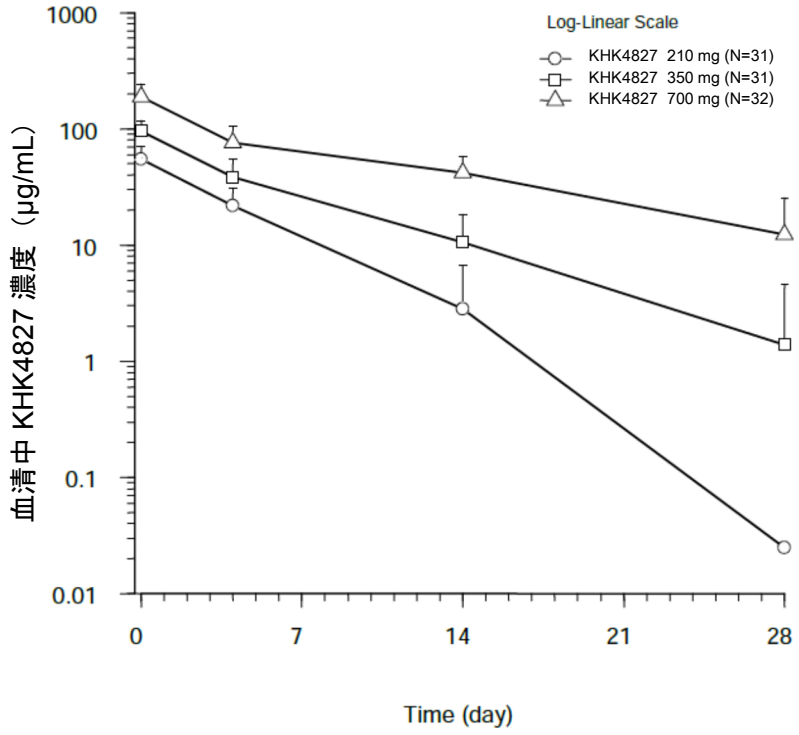


図2.7.6.21.3.2-2 クローン病患者に KHK4827 を Day 1 及び Day 29 に IV 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（Week 5~8）（Mean+SD）

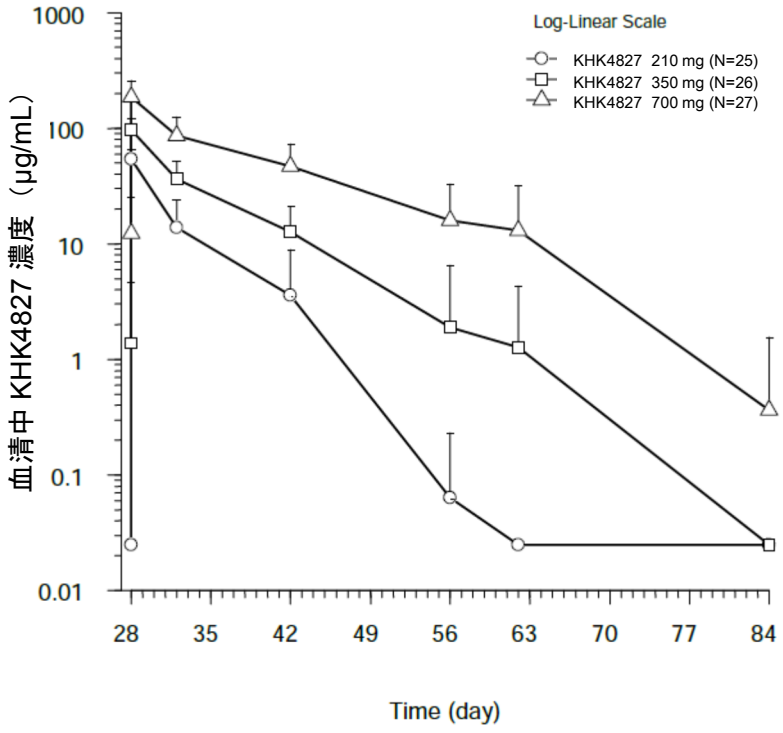


表2.7.6.21.3.2-1 クローン病患者に KHK4827 を Day 1 及び Day 29 に IV 投与したときの薬物動態パラメータ

Dose Level (Q4W)	N	AUC_{last} (μg·d/mL)	AUC_{0-t} (μg·d/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (d)
Week 1~4					
210 mg	5	243 (25.1)	243 (25.1)	53.1 (12.1)	0.034 (0.028, 0.22)
350 mg	8	501 (38.0)	501 (38.0)	96.4 (18.3)	0.034 (0.021, 0.050)
700 mg	10	1428 (50.1)	1432 (49.8)	184 (35.3)	0.036 (0.024, 0.047)
Week 5~8					
210 mg	3	164 (75.2)	164 (75.6)	54.5 (2.0)	0.031 (0.026, 0.039)
350 mg	6	622 (53.0)	595 (45.1)	98.7 (20.8)	0.033 (0.024, 0.042)
700 mg	4	1558 (44.3)	1434 (41.6)	171 (37.1)	0.029 (0.024, 0.039)

C_{max}, AUC_{last}, AUC_{0-t}：Mean（CV%）
t_{max}：Median（Min, Max）

2.7.6.21.3.3 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 別に集計し表 2.7.6.21.3.3-1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、それぞれ表 2.7.6.21.3.3-2及び表 2.7.6.21.3.3-3に示した。

本治験では、KHK4827 群の 96 名中 78 名（81.3%）及びプラセボ群の 32 名中 25 名（78.1%）に有害事象が発現した。事象別では、「クローン病」が最も多く KHK4827 群の 24 名（25.0%）及びプラセボ群の 2 名（6.3%）に発現し、次いで「発熱」が KHK4827 群の 12 名（12.5%）及びプラセボ群の 4 名（12.5%）、「悪心」が KHK4827 群の 8 名（8.3%）及びプラセボ群の 2 名（6.3%）、「腹痛」が KHK4827 群の 7 名（7.3%）及びプラセボ群の 3 名（9.4%）、「関節痛」が KHK4827 群の 7 名（7.3%）、「口腔咽頭痛」が KHK4827 群の 6 名（6.3%）及びプラセボ群の 1 名（3.1%）に発現した。

副作用は、KHK4827 群の 48 名（50.0%）及びプラセボ群の 10 名（31.3%）に発現した。事象別では、「クローン病」が KHK4827 群の 10 名（10.4%）、「発熱」が KHK4827 群の 5 名（5.2%）及びプラセボ群の 1 名（3.1%）、「悪心」及び「頭痛」がそれぞれ KHK4827 群の 4 名（4.2%）及びプラセボ群の 1 名（3.1%）に発現した。

重症度別の有害事象の集計では、KHK4827 群の 23 名（24.0%）及びプラセボ群の 5 名（15.6%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。Grade 3 以上の副作用は、KHK4827 群の 11 名（11.5%）に発現した。なお、Grade 4 又は 5 の有害事象及び副作用はなかった。

KHK4827 の特定されたリスクとされている好中球減少症関連の有害事象は発現しなかった。

表2.7.6.21.3.3-1 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）

		KHK4827			
	Placebo (N=32)	210 mg (N=31)	350 mg (N=32)	700 mg (N=33)	All (N=96)
有害事象					
すべての有害事象	25 (78.1)	23 (74.2)	27 (84.4)	28 (84.8)	78 (81.3)
重篤な有害事象	2 (6.3)	3 (9.7)	8 (25.0)	9 (27.3)	20 (20.8)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (3.1)	3 (9.7)	3 (9.4)	3 (9.1)	9 (9.4)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	4 (12.9)	3 (9.4)	3 (9.1)	10 (10.4)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	5 (15.6)	6 (19.4)	7 (21.9)	10 (30.3)	23 (24.0)
副作用					
すべての副作用	10 (31.3)	13 (41.9)	21 (65.6)	14 (42.4)	48 (50.0)
重篤な副作用	0 (0)	3 (9.7)	4 (12.5)	5 (15.2)	12 (12.5)
死亡に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬投与中止に至った副作用	1 (3.1)	2 (6.5)	2 (6.3)	0 (0)	4 (4.2)
治験中止に至った副作用	0 (0)	2 (6.5)	2 (6.3)	0 (0)	4 (4.2)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	0 (0)	4 (12.9)	2 (6.3)	5 (15.2)	11 (11.5)

表2.7.6.21.3.3-2 有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
全体	25 (78.1)	23 (74.2)	27 (84.4)	28 (84.8)	78 (81.3)
胃腸障害	13 (40.6)	18 (58.1)	18 (56.3)	17 (51.5)	53 (55.2)
クローン病	2 (6.3)	7 (22.6)	8 (25.0)	9 (27.3)	24 (25.0)
悪心	2 (6.3)	1 (3.2)	3 (9.4)	4 (12.1)	8 (8.3)
腹痛	3 (9.4)	3 (9.7)	4 (12.5)	0 (0.0)	7 (7.3)
裂肛	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	3 (9.1)	5 (5.2)
嘔吐	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (6.3)	2 (6.1)	5 (5.2)
消化不良	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (6.1)	4 (4.2)
肛門周囲痛	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (4.2)
腹部圧痛	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.0)	3 (3.1)
痔瘻	1 (3.1)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (3.0)	3 (3.1)
アフタ性口内炎	3 (9.4)	1 (3.2)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.1)
下痢	3 (9.4)	1 (3.2)	1 (3.1)	1 (3.0)	3 (3.1)
上腹部痛	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
腹部膨満	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肛門狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
肛門潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
便失禁	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
糞塊	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
鼓腸	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
舌痛	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血便排泄	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
痔核	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
肛門周囲紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
舌障害	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
便秘	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
感染症および寄生虫症	11 (34.4)	10 (32.3)	10 (31.3)	14 (42.4)	34 (35.4)
尿路感染	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	3 (9.1)	5 (5.2)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (6.1)	4 (4.2)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (3.0)	3 (3.1)
口腔ヘルペス	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.1)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (6.1)	3 (3.1)
胃腸炎	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.1)
咽頭炎	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
肺炎	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
副鼻腔炎	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
上気道感染	5 (15.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.1)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
膀胱炎	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
感染性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
真菌性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
インフルエンザ	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
限局性感染	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
直腸周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
鼻炎	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
感染性小腸結腸炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (21.9)	5 (16.1)	13 (40.6)	7 (21.2)	25 (26.0)
発熱	4 (12.5)	3 (9.7)	8 (25.0)	1 (3.0)	12 (12.5)
疲労	1 (3.1)	1 (3.2)	1 (3.1)	3 (9.1)	5 (5.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	1 (3.0)	3 (3.1)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
末梢性浮腫	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (2.1)
適用部位過敏反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
高熱	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)
倦怠感	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (18.8)	5 (16.1)	8 (25.0)	6 (18.2)	19 (19.8)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (6.1)	4 (4.2)
発疹	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
そう痒症	1 (3.1)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
ざ瘡	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
湿疹	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
紅斑	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
ヒダコ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
手掌紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
点状出血	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
壊疽性膿皮症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
丘疹	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
筋骨格系および結合組織障害	6 (18.8)	7 (22.6)	6 (18.8)	5 (15.2)	18 (18.8)
関節痛	0 (0.0)	3 (9.7)	2 (6.3)	2 (6.1)	7 (7.3)
背部痛	4 (12.5)	3 (9.7)	0 (0.0)	2 (6.1)	5 (5.2)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.1)
関節炎	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
仙腸骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ばち状指	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	9 (28.1)	3 (9.7)	7 (21.9)	3 (9.1)	13 (13.5)
頭痛	5 (15.6)	1 (3.2)	2 (6.3)	2 (6.1)	5 (5.2)
味覚異常	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (3.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
反射減弱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
片頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
神経圧迫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.4)	3 (9.7)	4 (12.5)	6 (18.2)	13 (13.5)
口腔咽頭痛	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (6.3)	3 (9.1)	6 (6.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.0)	3 (3.1)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.1)
喘息	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻閉	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
気道うっ血	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (3.2)	6 (18.8)	2 (6.1)	9 (9.4)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (3.0)	5 (5.2)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
双極 1 型障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
神経過敏	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
臨床検査	2 (6.3)	2 (6.5)	1 (3.1)	5 (15.2)	8 (8.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	1 (3.0)	3 (3.1)
腹部ブルイ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
体重減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
心雑音	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (12.5)	2 (6.5)	3 (9.4)	2 (6.1)	7 (7.3)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
靭帯捻挫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
処置による疼痛	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
動静脈瘻部位合併症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (9.4)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (9.1)	5 (5.2)
食欲減退	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
鉄欠乏	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
電解質失調	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液量減少症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.0)	3 (3.1)
貧血	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
大球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心臓障害	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.0)	3 (3.1)
動悸	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
頻脈	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	3 (3.1)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
羞明	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
腎および尿路障害	1 (3.1)	2 (6.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (3.1)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿閉	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
クッシング様	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
陰部そう痒症	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
血腫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-3 副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
全体	10 (31.3)	13 (41.9)	21 (65.6)	14 (42.4)	48 (50.0)
胃腸障害	4 (12.5)	6 (19.4)	9 (28.1)	6 (18.2)	21 (21.9)
クローン病	0 (0.0)	3 (9.7)	4 (12.5)	3 (9.1)	10 (10.4)
悪心	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (3.0)	4 (4.2)
腹痛	1 (3.1)	2 (6.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (3.1)
下痢	2 (6.3)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.1)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
アフタ性口内炎	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
糞塊	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
鼓腸	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
腹部膨満	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-3 副作用発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
感染症および寄生虫症	5 (15.6)	5 (16.1)	4 (12.5)	5 (15.2)	14 (14.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.1)
口腔ヘルペス	1 (3.1)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
限局性感染	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
鼻炎	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
上気道感染	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
胃腸炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (3.1)	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	3 (9.4)	2 (6.5)	8 (25.0)	3 (9.1)	13 (13.5)
発熱	1 (3.1)	1 (3.2)	4 (12.5)	0 (0.0)	5 (5.2)
疲労	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
高熱	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
倦怠感	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3)	3 (9.7)	6 (18.8)	2 (6.1)	11 (11.5)
発疹	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
ざ瘡	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
手掌紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
湿疹	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-3 副作用発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1)	3 (9.7)	5 (15.6)	1 (3.0)	9 (9.4)
関節痛	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	1 (3.0)	4 (4.2)
関節炎	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
神経系障害	3 (9.4)	2 (6.5)	5 (15.6)	1 (3.0)	8 (8.3)
頭痛	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (6.3)	1 (3.0)	4 (4.2)
味覚異常	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (3.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
反射減弱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
片頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.3)	1 (3.0)	5 (5.2)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	1 (3.0)	3 (3.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
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 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.1)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
神経過敏	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (2.1)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
羞明	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-3 副作用発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
食欲減退	1 (3.1)	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)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
耳および迷路障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

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

本治験で発現したその他の重篤な有害事象を SOC 別及び PT 別に集計して表 2.7.6.21.3.3-4に示し、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.21.3.3-5に示した。

本治験では KHK4827 群の 96 名中 20 名（20.8%）及びプラセボ群の 32 名中 2 名（6.3%）にその他の重篤な有害事象が発現した。SOC 別では「胃腸障害」の事象が最も多く、KHK4827 群で 19 名（19.8%）及びプラセボ群で 1 名（3.1%）に発現した。事象別では、「クローン病」が最も多く、KHK4827 群の 14 名（14.6%）及びプラセボ群の 1 名（3.1%）に発現した。「クローン病」8 名（210 mg 群 2 名、350 mg 群 3 名、700 mg 群 3 名）、「下痢」2 名（210 mg 群及び 700 mg 群各 1 名）、「腹痛」2 名（210 mg 群及び 350 mg 群各 1 名）、「肛門膿瘍」1 名（210 mg 群）、「肺炎」1 名（350 mg 群）、「瘻孔」1 名（350 mg 群）、「慢性閉塞性肺疾患」1 名（700 mg 群）、「疲労」1 名（700 mg 群）は副作用とされた。

表2.7.6.21.3.3-4　その他の重篤な有害事象の発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
全体	2 (6.3)	3 (9.7)	8 (25.0)	9 (27.3)	20 (20.8)
胃腸障害	1 (3.1)	3 (9.7)	8 (25.0)	8 (24.2)	19 (19.8)
クローン病	1 (3.1)	2 (6.5)	5 (15.6)	7 (21.2)	14 (14.6)
腹痛	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.1)
下痢	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	1 (3.0)	3 (3.1)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (3.2)	3 (9.4)	1 (3.0)	5 (5.2)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	1 (3.0)	3 (3.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
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 (3.0)	1 (1.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.0)
喘息	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-5 その他の重篤な有害事象一覧

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]
プラセボ群 97225001001	女性 37 歳 不明	2010/12/10 2011/01/12	クローン病 （Acute flare up of crohn's disease）	2010/12/22 （Day 13） 2011/02/24 （回復）	Severe	関連なし	1 3, 6
プラセボ群 97266027002	女性 36 歳 白人	2011/02/07 2011/03/07	喘息 （Asthma exacerbation）	2011/04/28 （Day 81） 2011/04/30 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3
KHK4827 210 mg 群 97216001001	男性 30 歳 白人	2011/01/05 2011/01/05	クローン病 （Worsening of crohn's disease）	2011/01/19 （Day 15） 2011/01/25 （回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 4
KHK4827 210 mg 群 97216003002	男性 23 歳 アジア人	2010/11/23 2010/11/23	クローン病 （Exacerbation of crohns disease）	2010/12/17 （Day 25） 2011/01/08 （回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 4, 6
			肛門膿瘍 （Perianal abcess）	2010/12/17 （Day 25） 2011/01/08 （回復）	Severe	関連あり	1 3, 6
KHK4827 210 mg 群 97225005003	女性 24 歳 不明	2011/03/31 2011/04/28	腹痛 （Abdominal pains）	2011/04/06 （Day 7） 2011/05/22 （回復）	Moderate	関連あり	1 2
			下痢 （Diarrhea）	2011/04/06 （Day 7） – （未回復）	Moderate	関連あり	1 1
KHK4827 350 mg 群 97213001008	女性 21 歳 白人	2010/12/16 2011/01/13	クローン病 （Worsening crohn's disease）	2011/02/14 （Day 61） – （未回復）	Moderate	関連なし	1 2, 3, 6
			クローン病 （Worsening of crohn's disease）	2011/01/21 （Day 37） 2011/01/27 （回復）	Moderate	関連あり	1 2, 3
			胃腸炎 （Gastro-enteritis）	2011/01/06 （Day 22） 2011/01/11 （回復）	Moderate	関連なし	1 2, 3
KHK4827 350 mg 群 97216001005	男性 39 歳 白人	2011/04/21 2011/05/19	クローン病 （Worsening crohn's disease）	2011/05/22 （Day 32） 2011/06/04 （回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 11, 88
			肺炎 （Pneumonia (left lower lung)）	2011/05/27 （Day 37） 2011/06/04 （回復）	Severe	関連あり	3 3, 4, 11, 12

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 version 14.1

表2.7.6.21.3.3-5 その他の重篤な有害事象一覧（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 350 mg 群 97216004001	女性 31 歳 白人	2011/01/25 2011/01/25	クローン病 （Crohn's flare）	2011/01/27 （Day 3） 2011/02/08 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3, 88
			肛門周囲痛 （Proctalgia）	2011/02/21 （Day 28） – （未回復）	Severe	関連なし	3 2, 3, 4
			肛門膿瘍 （Perianal abscess）	2011/02/19 （Day 26） – （未回復）	Severe	関連なし	3 3, 4, 6
KHK4827 350 mg 群 97225002005	男性 38 歳 不明	2011/03/31 2011/03/31	クローン病 （Flare of the Crohn disease）	2011/04/21 （Day 22） 2011/04/28 （回復）	Severe	関連あり	3 3
KHK4827 350 mg 群 97225005002	男性 20 歳 不明	2011/03/04 2011/03/31	腹痛 （Abdominal pain）	2011/03/17 （Day 14） 2011/03/23 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3
			下痢 （Diarheae）	2011/03/17 （Day 14） 2011/03/23 （回復）	Mild	関連なし	1 2, 3
KHK4827 350 mg 群 97225006001	女性 21 歳 不明	2011/01/14 2011/02/11	嚥下障害 （Disphagia）	2011/01/18 （Day 5） 2011/02/03 （回復）	Severe	関連なし	1 3
			悪心 （Nausea）	2011/01/22 （Day 9） 2011/02/03 （回復）	Severe	関連なし	1 3
			嘔吐 （Vomiting）	2011/01/22 （Day 9） 2011/02/03 （回復）	Mild	関連なし	1 3
KHK4827 350 mg 群 97266001001	女性 45 歳 白人	2011/08/17 2011/08/17	腹痛 （Abdominal pain）	2011/08/22 （Day 6） 2011/08/26 （回復）	Moderate	関連あり	1 2, 3
			瘻孔 （Fistula）	2011/08/22 （Day 6） – （未回復）	Moderate	関連あり	1 2, 3, 6
KHK4827 350 mg 群 97266032010	女性 44 歳 白人	2011/07/11 2011/08/12	クローン病 （Crohn's flare）	2011/09/03 （Day 55） 2011/09/07 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3
			高血圧 （Hypertension (HTN)）	2011/09/04 （Day 56） 2011/09/06 （回復）	Mild	関連なし	1 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、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 version 14.1

表2.7.6.21.3.3-5 その他の重篤な有害事象一覧（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 700 mg 群 97213003002	女性 30 歳 白人	2011/01/31 2011/01/31	クローン病 （Worsening Crohn's disease）	2011/03/07 （Day 36） 2011/03/11 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3, 4
			肛門膿瘍 （Anal abscess）	2011/03/07 （Day 36） 2011/03/07 （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3, 6
KHK4827 700 mg 群 97213004007	女性 53 歳 白人	2011/03/29 2011/04/27	慢性閉塞性肺疾患 （COPD exacerbation）	2011/05/07 （Day 40） 2011/05/16 （回復）	Severe	関連あり	1 2, 3
KHK4827 700 mg 群 97216004003	男性 41 歳 白人	2011/03/01 2011/03/01	クローン病 （Crohn's flare）	2011/03/15 （Day 15） － （未回復）	Severe	関連なし	3 2, 3, 4
KHK4827 700 mg 群 97225001005	女性 41 歳 不明	2011/07/27 2011/08/23	クローン病 （Exacerbation of Crohns disease）	2011/08/08 （Day 13） 2011/09/22 （回復）	Severe	関連あり	1 2, 3
KHK4827 700 mg 群 97225005004	女性 37 歳 不明	2011/05/19 2011/06/14	下痢 （Diarrhea worsening）	2011/05/31 （Day 13） － （未回復）	Mild	関連あり	1 2, 3
			疲労 （Fatigue worsening）	2011/05/31 （Day 13） － （未回復）	Moderate	関連あり	1 3
KHK4827 700 mg 群 9724200104	女性 32 歳 その他	2011/03/31 2011/04/28	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/05/04 （Day 35） 2011/05/19 （回復）	Severe	関連なし	1 3
KHK4827 700 mg 群 97258001001	女性 29 歳 白人	2011/03/09 2011/03/09	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/03/18 （Day 10） － （未回復）	Severe	関連あり	1 2, 3
KHK4827 700 mg 群 97266010006	男性 29 歳 白人	2011/02/07 2011/03/09	クローン病 （Exacerbation of Crohn's disease）	2011/04/05 （Day 58） 2011/04/09 （回復）	Severe	関連あり	1 2, 3
KHK4827 700 mg 群 97266032003	男性 42 歳 白人	2010/12/21 2011/01/18	クローン病 （Crohn's exacerbation）	2011/03/11 （Day 81） 2011/03/15 （回復）	Severe	関連なし	1 3
			小腸閉塞 （Small bowel obstruction）	2011/03/11 （Day 81） 2011/03/15 （回復）	Severe	関連なし	1 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、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 version 14.1

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 2.7.6.21.3.3-6に示し、治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.21.3.3-7に示した。

本治験では KHK4827 群の 9 名（9.4%）及びプラセボ群の 1 名（3.1%）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、「クローン病」が KHK4827 群で 7 名（210 mg 群 3 名、350 mg 群 2 名、700 mg 群 2 名）、「肛門膿瘍」が KHK4827 群で 2 名（350 mg 群、700 mg 群各 1 名）、「肛門周囲痛」及び「肺炎」がいずれも 350 mg 群で各 1 名、「疲労」及び「倦怠感」がいずれもプラセボ群で 1 名に発現した。このうち、「クローン病」（210 mg 群、350 mg 群各 2 名）、「肺炎」、「疲労」、「倦怠感」は副作用とされた。

表2.7.6.21.3.3-6 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	Placebo (N = 32)	KHK4827 210 mg (N = 31)	 350 mg (N = 32)	 700 mg (N = 33)	 All (N = 96)
全体	1 (3.1)	3 (9.7)	3 (9.4)	3 (9.1)	9 (9.4)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (9.7)	3 (9.4)	2 (6.1)	8 (8.3)
クローン病	0 (0.0)	3 (9.7)	2 (6.3)	2 (6.1)	7 (7.3)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.0)	3 (3.1)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (2.1)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.21.3.3-7 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

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)
プラセボ群 97266030002	女性 52 歳 白人	2011/03/29 2011/03/29	疲労 (Fatigue)	2011/03/29 (Day 1) 2011/05/25 (回復)	Moderate	関連あり	3 1
			倦怠感 (Malaise)	2011/03/29 (Day 1) 2011/05/25 (回復)	Mild	関連あり	3 1
KHK4827 210 mg 群 97216001001	男性 30 歳 白人	2011/01/05 2011/01/05	クローン病 (Worsening of Crohn's disease)	2011/01/19 (Day 15) 2011/01/25 (回復)	Severe	関連あり	3 2, 3, 4
KHK4827 210 mg 群 97216003002	男性 23 歳 アジア人	2010/11/23 2010/11/23	クローン病 (Exacerbation of Crohns disease)	2010/12/17 (Day 25) 2011/01/08 (回復)	Severe	関連あり	3 2, 3, 4, 6
KHK4827 210 mg 群 97216006001	男性 24 歳 白人	2011/05/16 2011/05/16	クローン病 (Worsening of Crohn's disease)	2011/05/20 (Day 5) – (未回復)	Severe	関連なし	3 2, 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、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 version 14.1

表2.7.6.21.3.3-7 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（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 350 mg 群 97216001005	男性 39 歳 白人	2011/04/21 2011/05/19	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/05/22 （Day 32） 2011/06/04 （回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 11, 88
			肺炎 （Pneumonia (left lower lung)）	2011/05/27 （Day 37） 2011/06/04 （回復）	Severe	関連あり	3 3, 4, 11, 12
KHK4827 350 mg 群 97216004001	女性 31 歳 白人	2011/01/25 2011/01/25	肛門周囲痛 （Proctalgia）	2011/02/21 （Day 28） – （未回復）	Severe	関連なし	3 2, 3, 4
			肛門膿瘍 （Perianal abscess）	2011/02/19 （Day 26） – （未回復）	Severe	関連なし	3 3, 4, 6
KHK4827 350 mg 群 97225002005	男性 38 歳 不明	2011/03/31 2011/03/31	クローン病 （Flare of the Crohn disease）	2011/04/21 （Day 22） 2011/04/28 （回復）	Severe	関連あり	3 3
KHK4827 700 mg 群 97213003002	女性 30 歳 白人	2011/01/31 2011/01/31	肛門膿瘍 （Anal abscess）	2011/02/28 （Day 29） 2011/03/06 （回復）	Moderate	関連なし	3 2
KHK4827 700 mg 群 97216004003	男性 41 歳 白人	2011/03/01 2011/03/01	クローン病 （Crohn’s flare）	2011/03/15 （Day 15） – （未回復）	Severe	関連なし	3 2, 3, 4
KHK4827 700 mg 群 97225003001	女性 34 歳 不明	2011/04/11 2011/04/11	クローン病 （Increase of Crohn's disease）	2011/04/21 （Day 11） – （未回復）	Severe	関連なし	3 13

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 version 14.1

5）臨床検査及びバイタルサイン

本治験では KHK4827 投与群で Grade 3 及び Grade 2 の臨床検査値異常が散見されたものの、臨床検査所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。臨床検査値に変化が認められた一部の被験者では病歴が変化の要因となっており、多くの被験者では治験薬の影響とは考えられなかった。また、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

6）抗体検査

本治験では、抗 KHK4827 結合抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

2.7.6.21.4 結論

本治験では、中等度～重度のクローン病患者を対象に KHK4827（210 mg、350 mg、700 mg）又はプラセボを Day 1 及び Week 4（Q4W）に IV 投与した際の安全性、忍容性及び有効性を検討し、併せて薬物動態を検討した。

本治験の結果、KHK4827 のいずれの投与量もクローン病に対する有効性は示されなかった。Week 6 で CDAI 寛解を達成した被験者の割合は、KHK4827 210、350、700 mg 群でそれぞれ 3.1%、15.2%、9.1%であったのに対し、プラセボ群では 3.1%であった。全体の傾向検定の p 値

は 0.1941 であり、KHK4827 群（210、350、700 mg 群）とプラセボ群を比較したときの p 値はそれぞれ 0.8983、0.1030、0.3718 であった。

薬物動態を解析した結果、Week 1~4 と Week 5~8 の $AUC_{0\text{-}28}$ に差は認められなかった。Week 1~4 と Week 5~8 の $AUC_{0\text{-}28}$ 及び AUC_{last} はいずれも用量比以上に増加した。いずれの投与群においても、Week 1~4 と Week 5~8 の C_{max} は同様であった。

安全性に関して、有害事象の発現割合は KHK4827 群とプラセボ群で同様であり、いずれも約 80%であった。最も多く発現した有害事象及び副作用は「クローン病」であり、KHK4827 群の 25.0%及びプラセボ群の 6.3%に発現し、KHK4827 群の 10.4%は副作用とされた。重篤な有害事象が KHK4827 群 20 名及びプラセボ群 2 名に発現し、KHK4827 群の 12 名が副作用とされた。重篤な副作用のうち「クローン病」は 8 名（210 mg 群 2 名、350 mg 群 3 名、700 mg 群 3 名）であった。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について臨床的に問題となるような変動は認められず、KHK4827 結合抗体が陽性であった被験者は認められなかった。

以上、中等度～重度のクローン病患者に対する KHK4827 の有効性は認められず、新たなリスクとしてクローン病の悪化が特定されたことから本治験を終了し、これ以上のクローン病患者を対象とした臨床試験は実施しないこととした。

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）

2.7.6.22.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	クローン病患者を対象とした KHK4827 投与の安全性及び有効性の長期投与評価
実施国（施設数）	オーストラリア（3）、ベルギー（3）、カナダ（4）、スペイン（1）、フランス（5）、オランダ（1）、ポーランド（2）、米国（9）
治験期間	2011 年 2 月 2 日～2011 年 10 月 18 日（治験中止日：2011 年 8 月 25 日）
治験の目的	**安全性** クローン病患者を対象に、KHK4827 の長期曝露の安全性を評価する。 **有効性** 以下の項目に基づき、KHK4827 の有効性を評価する。 • Harvey-Bradshaw Index（HBI）及び CDAI • HBI 及び CDAI を用いて効果の持続性を評価する。 有効性解析では、20090072 試験のベースライン値を主要解析に使用したが、20100008 試験のベースライン値からの変化も検討した。
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本試験は、クローン病患者を対象に実施した 20090072 試験の第 II 相非盲検継続投与試験であり、KHK4827 の長期有効性及び長期安全性を評価することを目的とした。目標被験者数は約 195 名とし、対象は 20090072 試験の Week 12 の来院を完了後、文書同意が得られ、該当するすべての事前検査を実施し、安全性に基づいた 20100008 試験の適格基準を満たした被験者とした。本試験のベースライン来院日が 20090072 試験の Week 12 の来院日と異なる場合にのみ、事前検査の来院を必要とした。事前検査／ベースライン時の全評価を完了し、適格基準をすべて満たした場合、KHK4827 350 mg をベースライン時（Day 1）に IV 投与し、その後 4 週間ごとに IV 投与した。 なお、20090072 試験の結果、KHK4827 のクローン病に対する有効性は認められず、新たなリスクとしてクローン病の悪化が特定されたことから、本治験は早期に中止された。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：195 名 **設定根拠** 20090072 試験を完了し、20100008 試験の選択・除外基準を満たしたすべての被験者を登録の対象とした。20090072 試験での脱落割合を 10%と想定し、約 195 名が本治験に組み入れられると想定した。 **解析時** FAS：67 名 安全性解析対象集団：67 名 （プラセボ/350 mg 群 20 名、210 mg/350 mg 群 16 名、350 mg/350 mg 群 20 名、700 mg/350 mg 群 11 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** クローン病患者 **組入れ基準** 1） 20090072 試験で無作為化され、Week 12 の評価を完了した被験者 2） 20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 1 年以上経過していない被験者

項目	内容
	3） 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被験者 4） 米国疾患管理予防センター又はこれに相当する政府機関（米国以外の施設の場合）が推奨しているワクチン接種を受けている被験者 5） 20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者では、治験責任医師の判断により検査を実施した場合、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体がすべて陰性であった被験者 6） 20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 4 週以内の女性被験者では、20100008 試験での KHK4827 初回投与前の事前検査時に尿妊娠検査結果が陰性であった被験者（閉経後 2 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く） 7） 20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 4 週を超える女性被験者では、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、20100008 試験での KHK4827 初回投与前の事前検査時に尿妊娠検査が陰性であった被験者（閉経後 2 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く） 8） 20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者では治験責任医師の判断により検査を実施した場合、以下のいずれかに該当する被験者 • 20090072 試験登録時にツベルクリン反応が陰性であった場合、KHK4827 の初回投与前 30 日以内のツベルクリン反応が陰性であった被験者（接種後 48~72 時間の硬結が 5 mm 以上の場合を陽性とする） • 20090072 試験登録時にツベルクリン反応が陽性であった場合、KHK4827 の初回投与前 30 日以内のクォンティフェロン検査結果が陰性であった被験者 **除外基準** **KHK4827 関連**： 1） 20090072 試験で治験薬に関連する重篤な有害事象が発現した被験者 2） 20090072 試験で、治験責任医師が治験の完了若しくは治験結果に影響を及ぼすと判断した有害事象又は臨床検査値異常が認められた被験者 3） 治験薬投与中に過敏症が認められた被験者 **その他の疾患**： 1） 重症度が CTCAE Grade 2 以上の感染症（抗生物質の経口薬を必要とする）に罹患している被験者。感染症が回復するまでは治験に参加できない。 2） 20100008 試験での KHK4827 初回投与開始前 8 週以内に入院又は抗生物質の IV 投与を必要とする重篤感染症に罹患した被験者 3） 20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者では、事前検査前 12 ヵ月以内に反復又は慢性感染症（抗生物質の投与を必要とする感染症に 3 回以上罹患）に罹患した被験者 4） 以下の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 型糖尿病患者 • 中等度～高度の心不全（NYHA class III~IV） • 1 年以内の心筋梗塞又は不安定狭心症 • コントロール不良な高血圧（治験薬投与開始前の安静時血圧が 150/90 mmHg 以上）

項目	内容
	• 重大な肺疾患 • 重大な慢性炎症性疾患又はクローン病以外の膠原病（関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス等） • 悪性腫瘍（皮膚扁平上皮癌、基底細胞癌又はメラノーマを含む）の合併 • 悪性腫瘍の既往（治療に成功した子宮頸部上皮内癌、皮膚扁平上皮癌、基底細胞癌を除く） • 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を有する被験者 **臨床検査値異常**： 1） 20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 4 週を超える場合、事前検査値が以下に該当する被験者 • AST 又は ALT：基準値上限の 2 倍超 • 血清直接ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以上 • ヘモグロビン濃度：10 g/dL 未満 • HbA1c：8.0%超（2 型糖尿病の被験者） • 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判断した臨床検査値異常 **ウォッシュアウト及び使用禁止薬**： 1） 20090072 試験に引き続き、タイサブリ（ナタリズマブ）を投与された被験者 2） 20100008 試験での KHK4827 初回投与開始前 8 週以内に抗 TNF 製剤を投与された被験者 3） 20100008 試験での KHK4827 初回投与開始前 12 週以内に市販の生物学的製剤（ウステキヌマブ等）を投与された被験者 4） 20090072 試験に引き続き KHK4827 以外の治験薬の投与を受けた又は医療機器の治験に参加した被験者 5） 20100008 試験での KHK4827 初回投与開始前 12 週以内に生ワクチンを投与された被験者 6） 20100008 試験での KHK4827 初回投与開始前 4 週以内にシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス（ラパマイシン）、サリドマイド又はタクロリムスを投与された被験者 **その他**： 1） 治験期間中、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被験者（閉経後 2 年以上経過している女性、不妊手術を受けている女性を除く） 2） 妊娠中若しくは授乳中の被験者、又は本治験終了までに挙児希望の被験者 3） 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 4） 治験実施計画書に定められた来院が不可能である被験者
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]
用法・用量、投与期間	**用法・用量** KHK4827 350 mg を Day 1、Week 4、Week 4 以降 4 週間に 1 回（Q4W）、IV

項目	内容
	投与 **投与期間** 132 週間
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.22.1-1に示す。
評価項目	**安全性** • 有害事象 • 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）及びバイタルサイン **有効性** • 全被験者、20100008 試験のベースライン時に反応を認めた被験者、20100008 試験のベースライン時に寛解していた被験者のそれぞれにおける全評価時点での HBI 反応（20090072 試験のベースラインからの 3 以上の低下）及び HBI 寛解（HBI が 4 以下） • 全被験者、20100008 試験のベースライン時に反応を認めた被験者、20100008 試験のベースライン時に寛解していた被験者のそれぞれにおける全評価時点での CDAI 反応（20090072 試験のベースラインからの低下が 100 以上）及び CDAI 寛解（CDAI が 150 以下） • 全評価時点での HBI 及び HBI の変化量 • 全評価時点での CDAI 及び CDAI の変化量 • 20100008 試験のベースライン時に寛解していた被験者の HBI 寛解消失又は CDAI 寛解消失までの時間 • 20100008 試験のベースライン時に寛解していた被験者の HBI 反応消失又は CDAI 反応消失までの時間 • 20100008 試験のベースライン時に反応を認めた被験者の HBI 反応消失又は CDAI 反応消失までの時間 **その他** • 全評価時点での EQ-5D 及びそのベースラインからの変化量 • 全評価時点での CRP • 抗 KHK4827 抗体 • 薬物動態パラメータ（C_{min} 等）
統計手法	継続投与試験で KHK4827 を 1 回以上投与したすべての被験者を全体及び 20090072 試験で割り付けた投与群別に要約した。 有効性は、20090072 試験のベースラインからの変化及び非盲検継続投与試験である 20100008 試験の開始時に確認したベースラインからの変化を評価したが、主解析は 20090072 試験からの変化とした。 CDAI 反応又は CDAI 寛解を認めた被験者の割合と CDAI スコアの他、全評価時点でのベースライン値からの変化量を全評価時点で記載した。測定値の基本統計量を投与群別及び試験来院日別に示した。 カテゴリカルデータは度数及び割合を算出した。連続量の要約統計量には、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を含めた。正式な統計的検定は実施していない。欠測日の補完は行わなかった。 20100008 試験に登録した被験者については、20090072 試験及び 20100008 試験の抗体データを統合した。 試験の早期打切りを受けて統計解析計画書を改訂し、治験実施計画書に規定した解析計画から以下の解析を削除した。 ・HBI に関する解析 ・PRO に関する解析

項目	内容
	・反応消失又は寛解消失までの時間の解析 ・薬物動態解析 ・全サブグループ解析 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。有害事象発現割合及び曝露量で調整した事象発現割合を集計した。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に集計した。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」（yes）、「関連なし」（no）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、感染、重篤な感染を集計した。また、注目する有害事象（好中球減少症及びクローン病の悪化（特定されたリスク）、感染性有害事象、過敏症）、治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象を集計した。安全性に関する臨床検査値及びバイタルサイン値の評価は、来院日ごとに実施した。CTCAE（version 4.0 以上）の重症度に基づき、本治験中に認められた重症度が最も重い臨床検査値異常とベースライン値を比較した。

表2.7.6.22.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

Study visit-week	20090072 試験の Week 12 と 20100008 試験で予定された初回投与との間隔					2	4	6	8	10	12, 16, 20	28,32,36, 40,44,52, 56,60,64, 68,76,80, 84,88,92, 100,104, 108,112, 116,124,128	24,48,72, 96,120	Week 132 終了時/中止時
	>4 weeks		≥1 day & ≤4 weeks		同日									
	SCR	BL	SCR	BL	BL									
同意取得	○		○		○									
被験者背景	○		○											
身体所見	○	○		○							Week 12 のみ	○[a]	○	○
バイタルサイン	○	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬投与		○		○	○		○[b]		○[b]		○[b]	○[b]	○[b]	
HIV 抗体/HCV 抗体/HBs 抗原検査	○[c]													
ツベルクリン反応	○[d]													
クオンティフェロン	○[e]													
血液学的検査、血液生化学検査	○	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清妊娠検査	○[f]													
尿妊娠検査		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
抗 KHK4827 抗体測定		○		○			○						○	○
薬物濃度測定		○		○			○						○	○
CRP		○		○		○	○	○	○	○	○		○	○
患者日誌の配布	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Week 128 のみ		
患者日誌の回収、評価		○		○		○	○	○	○	○	○		Week 24 のみ	終了時又は Week 24 以前の中止時
CDAI		○		○		○	○	○	○	○	○		Week 24 のみ	終了時又は Week 24 以前の中止時
HBI		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D		○		○				○			Week 12 のみ		○	○

a：Week 36、60、84、108 のみ実施
b：投与量変更は行わないが、好中球数のモニタリングを行い休薬規定に従って投与する。
c：20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者の場合、治験責任医師判断により検査を実施
d：20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者で、20090072 試験登録時にツベルクリン反応が陰性であった場合、治験責任医師の判断により検査を実施
e：20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が 3 ヵ月以上の被験者で、20090072 試験登録時にツベルクリン反応が陽性であった場合、治験責任医師の判断により検査を実施
f：20090072 試験の Week 12 の来院と 20100008 試験の KHK4827 の初回投与との間隔が少なくとも 4 週間の女性被験者（閉経後 2 年以上又は不妊手術を受けた女性を除く）で、KHK4827 投与開始前 28 日以内に実施

2.7.6.22.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.22.2-1に示した。

本治験では 67 名が登録された。投与群の内訳は、プラセボ/350 mg 群（20090072 試験で無作為化した投与群/20100008 試験での投与、以下同様）が 20 名、210 mg/350 mg 群が 16 名、350 mg/350 mg 群が 20 名、700 mg/350 mg 群が 11 名であった。

全被験者が治験を中止した。中止理由は、運営管理上の決定（治験中止）が 41 名（61%）で最も多く、次いで疾患増悪が 12 名（18%）であった。

67 名すべてを FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。

表2.7.6.22.2-1 被験者の内訳

	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
Subjects who never received IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received IP	20 (100.0)	16 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	67 (100.0)
Subjects who completed IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued IP	20 (100.0)	16 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	67 (100.0)
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	3 (15.1)	1 (6.3)	2 (10.0)	0 (0.0)	6 (9.0)
Full Consent Withdrawn	2 (10.0)	1 (6.3)	3 (15.0)	0 (0.0)	6 (9.0)
Disease Progression	2 (10.0)	4 (25.0)	4 (20.0)	2 (18.2)	12 (17.9)
Administrative Decision	12 (60.0)	9 (56.3)	11 (55.0)	9 (81.8)	41 (61.2)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
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	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Subjects who completed study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued study	20 (100.0)	16 (100.0)	20 (100.0)	11 (100.0)	67 (100.0)
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	1 (5.0)	1 (6.3)	2 (10.0)	0 (0.0)	4 (6.0)
Full Consent Withdrawn	2 (10.0)	2 (12.5)	3 (15.0)	0 (0.0)	7 (10.4)
Disease Progression	3 (15.0)	4 (25.0)	4 (20.0)	2 (18.2)	13 (19.4)
Administrative Decision	13 (65.0)	8 (50.0)	11 (55.0)	9 (81.8)	41 (61.2)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
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)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090072 / treatment received in 20100008.
N=Number of subjects enrolled
Number of subjects（%）

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS における人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.22.2-2に示した。

本治験では、67 名中 38 名（57%）が女性で、29 名（43%）が男性であった。人種別では 51 名（76%）が白人であった。年齢は 35.9±12.0 歳、体重の中央値は、20090072 試験及び 20100008 試験でそれぞれ 67.4 kg 及び 67.2 kg（以下同順）、BMI の中央値はそれぞれ 23.5 kg/m^2 及び 23.3 kg/m^2 であった。

表2.7.6.22.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）

	Placebo/ KHK4827 350 mg （N = 20）	KHK4827 210 mg/350 mg （N = 16）	KHK4827 350 mg/350 mg （N = 20）	KHK4827 700 mg/350 mg （N = 11）	Total (N = 67)
Sex：n（%）					
Male	11 (55.0)	6 (37.5)	8 (40.0)	4 (36.4)	29 (43.3)
Female	9 (45.0)	10 (62.5)	12 (60.0)	7 (63.6)	38 (56.7)
Ethnicity：n (%)					
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Not Hispanic or Latino	18 (90.0)	12 (75.0)	14 (70.0)	10 (90.9)	54 (80.6)
Unknown	2 (10.0)	4 (25.0)	5 (25.0)	1 (9.1)	12 (17.9)
Race：n（%）					
Black (or African American)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
White	17 (85.0)	11 (68.8)	14 (70.0)	9 (81.8)	51 (76.1)
Other	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
Unknown	2 (10.0)	4 (25.0)	5 (25.0)	1 (9.1)	12 (17.9)
Age（years）					
n	20	16	20	11	67
Mean	35.2	36.3	35.4	37.6	35.9
SD	12.0	10.0	13.4	13.2	12.0
Median	32.5	37.5	31.5	35.0	34.0
Q1, Q3	24.5, 46.5	27.0, 43.0	24.0, 50.0	26.0, 44.0	25.0, 47.0
Min, Max	19, 57	18, 53	20, 57	20, 61	18, 61
Weight（kg）at baseline in DB phase					
n	20	16	20	11	67
Mean	70.54	67.24	69.82	78.49	70.84
SD	16.81	17.08	17.31	17.92	17.20
Median	68.58	64.40	65.75	70.45	67.40
Q1, Q3	59.75, 79.05	53.10, 73.00	57.52, 79.65	62.10, 91.30	57.90, 82.60
Min, Max	46.9, 112.2	49.3, 115.6	40.0, 112.0	57.9, 106.2	40.0, 115.6
Weight（kg）at baseline in OLE phase					
n	20	16	20	11	67
Mean	71.64	67.12	69.04	77.37	70.73
SD	16.83	17.60	16.81	17.08	17.00
Median	69.70	62.50	65.00	73.18	67.20
Q1, Q3	59.50, 83.78	56.90, 74.00	56.78, 80.10	59.20, 90.45	59.00, 84.50
Min, Max	46.1, 112.5	47.5, 118.7	43.0, 113.1	55.0, 102.6	43.0, 118.7
BMI（kg/m^2）at baseline in DB phase					
n	20	16	20	11	67
Mean	23.55	24.30	24.18	27.91	24.64
SD	4.65	6.65	5.76	4.80	5.62
Median	23.18	23.52	23.12	28.41	23.51
Q1, Q3	20.80, 25.39	20.00, 24.72	20.16, 26.97	22.81, 31.56	21.41, 27.30
Min, Max	16.8, 36.3	16.9, 43.0	14.9, 34.5	22.3, 36.1	14.9, 43.0
BMI（kg/m^2）at baseline in OLE phase					
n	20	16	20	11	67
Mean	23.94	24.22	23.88	27.45	24.57
SD	4.76	6.70	5.53	4.90	5.55
Median	23.39	23.15	22.55	29.51	23.33
Q1, Q3	20.38, 26.19	20.53, 24.84	20.07, 25.87	22.45, 31.86	20.57, 27.39
Min, Max	16.3, 36.4	16.3, 44.1	16.0, 33.9	21.2, 34.7	16.0, 44.1

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090072 / treatment received in 20100008".
Number of subjects (%)
DB = double-blind; In Study 20090072, OLE = open-label extension; In Study 20100008

2.7.6.22.3 試験結果

2.7.6.22.3.1 有効性

試験の早期打ち切りのため、有効性の評価項目としては、全評価時点での CDAI 反応（ベースラインからの低下が 100 以上）、CDAI 寛解（CDAI が 150 以下）、CDAI 及び CDAI のベースラインからの変化量のみを解析した。

1）CDAI 反応（ベースラインからの低下が 100 以上）

20090072 試験のベースラインからの CDAI 反応の要約を表 2.7.6.22.3.1-1に示した。

Week 8 で CDAI 反応を認めた被験者は、KHK4827 210 mg/350 mg 群、350 mg/350 mg 群、700 mg/350 mg 群ではそれぞれ、7 名中 3 名（42.9%）、15 名中 6 名（40.0%）、6 名中 5 名（83.3%）、プラセボ/350 mg 群では 10 名中 4 名（40.0%）、全体では 38 名中 18 名（47.4%）であった。

表2.7.6.22.3.1-1 20090072 試験のベースラインからの CDAI 反応

	Placebo/ KHK4827 350 mg （N = 20）	KHK4827 210 mg/350 mg （N = 16）	KHK4827 350 mg/350 mg （N = 20）	KHK4827 700 mg/350 mg （N = 11）	All (N = 67)
Week 2					
Response Rate - n/N1 (%)	4/17 (23.5)	3/14 (21.4)	9/18 (50.0)	6/11 (54.5)	22/60 (36.7)
Difference in Response Rate (%)		-2.1	26.5	31.0	
Week 4					
Response Rate - n/N1 (%)	3/13 (23.1)	4/11 (36.4)	9/19 (47.4)	5/9 (55.6)	21/52 (40.4)
Difference in Response Rate (%)		13.3	24.3	32.5	
Week 6					
Response Rate - n/N1 (%)	5/13 (38.5)	3/9 (33.3)	8/15 (53.3)	3/7 (42.9)	19/44 (43.2)
Difference in Response Rate (%)		-5.1	14.9	4.4	
Week 8					
Response Rate - n/N1 (%)	4/10 (40.0)	3/7 (42.9)	6/15 (40.0)	5/6 (83.3)	18/38 (47.4)
Difference in Response Rate (%)		2.9	0.0	43.3	
Week 10					
Response Rate - n/N1 (%)	5/8 (62.5)	1/5 (20.0)	3/11 (27.3)	4/4 (100.0)	13/28 (46.4)
Difference in Response Rate (%)		-42.5	-35.2	37.5	
Week 12					
Response Rate - n/N1 (%)	5/6 (83.3)	1/4 (25.0)	5/8 (62.5)	4/5 (80.0)	15/23 (65.2)
Difference in Response Rate (%)		-58.3	-20.8	-3.3	
Week 16					
Response Rate - n/N1 (%)	4/4 (100.0)	0/0 (-)	1/3 (33.3)	2/2 (100.0)	7/9 (77.8)
Difference in Response Rate (%)		-	-66.7	0.0	
Week 20					
Response Rate - n/N1 (%)	4/4 (100.0)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	1/2 (50.0)	6/8 (75.0)
Difference in Response Rate (%)		-100.0	0.0	-50.0	

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090072 / treatment received in 20100008".
N = Number of subjects who were enrolled.
N1 = Number of subjects who were enrolled and had an assessment at the visit.
n =Number of subjects who responded.
% = n/N1 ×100

また、20100008 試験のベースラインからの CDAI 反応について検討した。Week 8 で CDAI 反応を認めた被験者は、20090072 試験と 20100008 試験との間隔が 4 週以下であった被験者では、KHK4827 210 mg/350 mg 群、350 mg/350 mg 群、700 mg/350 mg 群でそれぞれ 6 名中 1 名（16.7%）、13 名中 0 名（0.0%）、6 名中 1 名（16.7%）であった。同様に、4 週超の間隔であった被験者では投与群別でそれぞれ 1 名中 0 名（0.0%）、2 名中 0 名（0.0%）、0 名中 0 名（0.0%）であり、プラセボ/350 mg 群では 10 名中 0 名（0.0%）であった。

2）CDAI 寛解（CDAI スコアが 150 以下）

投与群別に CDAI 寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.6.22.3.1-2に示した。

Week 8 で CDAI 寛解を示した被験者の割合は、KHK4827 210 mg/350 mg 群、350 mg/350 mg 群、700 mg/350 mg 群ではそれぞれ 7 名中 0 名（0.0%）、15 名中 2 名（13.3%）、6 名中 3 名（50.0%）、プラセボ/350 mg 群では 10 名中 4 名（40.0%）、全体では 38 名中 9 名（23.7%）であった。

表2.7.6.22.3.1-2 CDAI 寛解

	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
Week 2					
Response Rate - n/N1 (%)	1/17 (5.9)	1/14 (7.1)	5/18 (27.8)	3/11 (27.3)	10/60 (16.7)
Difference in Response Rate (%)		1.3	21.9	21.4	
Week 4					
Response Rate - n/N1 (%)	2/13 (15.4)	1/11 (9.1)	5/19 (26.3)	2/9 (22.2)	10/52 (19.2)
Difference in Response Rate (%)		-6.3	10.9	6.8	
Week 6					
Response Rate - n/N1 (%)	3/13 (23.1)	0/9 (0.0)	5/15 (33.3)	2/7 (28.6)	10/44 (22.7)
Difference in Response Rate (%)		-23.1	10.3	5.5	
Week 8					
Response Rate - n/N1 (%)	4/10 (40.0)	0/7 (0.0)	2/15 (13.3)	3/6 (50.0)	9/38 (23.7)
Difference in Response Rate (%)		-40.0	-26.7	10.0	
Week 10					
Response Rate - n/N1 (%)	3/8 (37.5)	0/5 (0.0)	2/11 (18.2)	3/4 (75.0)	8/28 (28.6)
Difference in Response Rate (%)		-37.5	-19.3	37.5	
Week 12					
Response Rate - n/N1 (%)	3/6 (50.0)	0/4 (0.0)	4/8 (50.0)	3/5 (60.0)	10/23 (43.5)
Difference in Response Rate (%)		-50.0	0.0	10.0	
Week 16					
Response Rate - n/N1 (%)	3/4 (75.0)	0/0 (-)	1/3 (33.3)	0/2 (0.0)	4/9 (44.4)
Difference in Response Rate (%)		-	-41.7	-75.0	
Week 20					
Response Rate - n/N1 (%)	4/4 (100.0)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	0/2 (0.0)	5/8 (62.5)
Difference in Response Rate (%)		-100.0	0.0	-100.0	

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090072 / treatment received in 20100008".
N = Number of subjects who were enrolled.
N1 = Number of subjects who were enrolled and had an assessment at the visit.
n = Number of subjects who remitted.
% = n/N1 ×100

3）全評価時点での CDAI 及び CDAI のベースラインからの変化量

投与群別に全評価時点での CDAI スコアの要約を表 2.7.6.22.3.1-3に示した。

CDAI スコアに投与群間の差は認められず、Week 8 までの来院日で CDAI スコアが明らかに変化することもなかった。20100008 試験のベースライン時（63 名）の CDAI スコアの投与群別平均値（SD）は、KHK4827 210 mg/350 mg 群、350 mg/350 mg 群、700 mg/350 mg 群ではそれぞれ、251.72（85.23）、233.50（110.74）、226.76（65.49）、プラセボ/350 mg 群では 257.70（126.60）、全体では 243.67（102.89）であった。Week 8（38 名）での CDAI スコアの投与群別平均値（SD）は、KHK4827 210 mg/350 mg 群、350 mg/350 mg 群、700 mg/350 mg 群ではそれぞれ、248.03（70.86）、267.51（173.20）、159.39（66.53）、プラセボ/350 mg 群では 250.95（167.25）、全体では 242.49（144.80）であった。

表2.7.6.22.3.1-3 CDAI スコアの要約

		Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
008 Baseline	n	19	14	19	11	63
	Mean	257.70	251.72	233.50	226.76	243.67
	SD	126.60	85.23	110.74	65.49	102.89
	Median	227.00	261.40	250.00	213.00	246.00
	Q1, Q3	175.00, 351.21	193.00, 303.00	132.59, 317.44	155.00, 293.00	163.92, 306.00
	Min, Max	30.00, 513.00	79.00, 377.17	52.00, 442.00	128.38, 312.93	30.00, 513.00
Week 2	n	17	14	18	11	60
	Mean	291.71	285.41	235.12	197.71	256.03
	SD	159.01	86.69	100.66	81.22	117.85
	Median	261.00	286.00	256.11	212.56	258.50
	Q1, Q3	206.00, 352.14	245.00, 359.89	147.00, 301.65	92.00, 262.00	178.39, 319.02
	Min, Max	2.00, 591.13	109.00, 400.00	40.00, 398.00	75.00, 310.33	2.00, 591.13
Week 4	n	13	11	19	9	52
	Mean	274.21	244.11	256.22	192.04	247.04
	SD	154.79	62.60	125.24	54.62	114.74
	Median	284.57	260.00	244.63	204.00	235.13
	Q1, Q3	196.00, 338.00	226.00, 270.00	144.64, 340.00	178.58, 225.74	181.79, 293.50
	Min, Max	24.00, 543.69	104.00, 356.54	84.00, 563.00	86.00, 264.00	24.00, 563.00
Week 6	n	13	9	15	7	44
	Mean	257.09	274.48	241.13	219.91	249.29
	SD	154.96	93.41	134.06	121.19	128.61
	Median	221.00	254.17	207.00	236.36	227.94
	Q1, Q3	178.45, 319.00	204.00, 299.58	123.17, 396.00	69.00, 338.00	176.14, 328.50
	Min, Max	52.36, 545.25	173.83, 440.88	60.00, 491.00	55.00, 359.00	52.36, 545.25
Week 8	n	10	7	15	6	38
	Mean	250.95	248.03	267.51	159.39	242.49
	SD	167.25	70.86	173.20	66.53	144.80
	Median	247.50	238.20	281.00	143.00	231.81
	Q1, Q3	134.40, 376.00	203.00, 301.20	164.00, 316.23	110.00, 229.54	156.78, 316.23
	Min, Max	26.00, 474.00	159.00, 374.21	52.00, 789.80	83.00, 247.81	26.00, 789.80
Week 10	n	8	5	11	4	28
	Mean	196.56	274.81	276.37	127.57	232.03
	SD	157.07	90.70	138.48	46.38	134.48
	Median	189.67	260.06	299.98	112.50	224.18
	Q1, Q3	58.99, 280.00	212.00, 365.00	181.00, 392.00	100.50, 154.63	112.50, 362.50
	Min, Max	22.00, 493.17	167.19, 369.82	14.00, 421.00	90.00, 195.26	14.00, 493.17
Week 12	n	6	4	8	5	23
	Mean	120.47	317.49	224.79	159.91	199.59
	SD	93.27	27.14	131.61	61.03	114.41
	Median	107.57	322.25	195.00	149.84	168.00
	Q1, Q3	38.70, 203.00	294.97, 340.00	130.79, 348.00	146.00, 157.00	129.59, 304.50
	Min, Max	28.00, 238.00	285.44, 340.00	44.00, 406.69	89.00, 257.71	28.00, 406.69
Week 16	n	4	0	3	2	9
	Mean	103.61	-	220.67	186.11	160.96
	SD	48.60	-	178.45	10.05	109.54
	Median	96.55	-	158.00	186.11	158.00
	Q1, Q3	66.18, 141.05	-, -	82.00, 422.00	179.00, 193.21	82.00, 179.00
	Min, Max	55.35, 166.00	-, -	82.00, 422.00	179.00, 193.21	55.35, 422.00
Week 20	n	4	1	1	2	8
	Mean	101.60	212.42	145.33	223.11	151.30
	SD	62.32	-	-	13.52	71.51
	Median	121.87	212.42	145.33	223.11	147.00
	Q1, Q3	57.08, 146.12	212.42, 212.42	145.33, 145.33	213.55, 232.67	121.87, 212.98
	Min, Max	14.00, 148.67	212.42, 212.42	145.33, 145.33	213.55, 232.67	14.00, 232.67

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090072 / treatment received in 20100008".
N = Number of subjects who were enrolled.
n = Number of subjects who were enrolled and had an assessment at the specified week.

20090072 試験のベースラインからの投与群別の CDAI 変化量の要約を表 2.7.6.22.3.1-4に示した。

Week 8 では、20090072 試験のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、投与群別に KHK4827 210 mg/350 mg 群、350 mg/350 mg 群、700 mg/350 mg 群ではそれぞれ、−84.6（79.8）、−55.4（157.2）、−150.4（35.6）、プラセボ/350 mg 群では−48.7（143.2）、全体では−74.0（129.7）であった。

表2.7.6.22.3.1-4　20090072 試験のベースラインからの CDAI 変化量

		Placebo/ KHK4827 350 mg （N = 20）	KHK4827 210 mg/350 mg （N = 16）	KHK4827 350 mg/350 mg （N = 20）	KHK4827 700 mg/350 mg （N = 11）	Total (N = 67)
Week 2	n	17	14	18	11	60
	Mean	-25.8	-35.0	-97.0	-100.7	-63.0
	SD	128.0	90.8	106.9	83.7	109.3
	Median	-39.0	-33.0	-103.0	-116.0	-64.5
	Q1, Q3	-79.7, 45.1	-87.0, 20.0	-185.0, -40.0	-182.5, -22.0	-137.5, 13.5
	Min, Max	-249.0, 211.8	-218.0, 109.9	-265.0, 92.0	-201.0, 37.3	-265.0, 211.8
Week 4	n	13	11	19	9	52
	Mean	-49.7	-79.2	-78.2	-101.1	-75.2
	SD	112.5	67.6	107.3	62.0	93.9
	Median	-55.7	-48.0	-75.1	-123.8	-77.6
	Q1, Q3	-94.0, 52.7	-122.0, -42.0	-163.6, -30.0	-134.2, -80.0	-140.6, -30.1
	Min, Max	-227.0, 115.2	-223.0, 27.0	-224.0, 183.0	-172.0, 22.0	-227.0, 183.0
Week 6	n	13	9	15	7	44
	Mean	-55.4	-51.5	-84.3	-67.8	-66.4
	SD	101.4	106.7	128.3	127.6	113.2
	Median	-48.0	-80.0	-128.2	-86.0	-83.0
	Q1, Q3	-111.0, -30.0	-109.0, -19.5	-210.0, 87.9	-203.0, 65.0	-151.5, 21.2
	Min, Max	-229.4, 96.1	-169.0, 128.8	-244.8, 111.0	-224.0, 117.0	-244.8, 128.8
Week 8	n	10	7	15	6	38
	Mean	-48.7	-84.6	-55.4	-150.4	-74.0
	SD	143.2	79.8	157.2	35.6	129.7
	Median	-62.5	-97.7	-82.0	-153.5	-97.8
	Q1, Q3	-155.1, 32.0	-122.0, -36.8	-163.0, 2.6	-175.0, -130.4	-163.0, -12.5
	Min, Max	-225.0, 230.0	-214.0, 44.6	-234.0, 409.8	-192.0, -97.9	-234.0, 409.8
Week 10	n	8	5	11	4	28
	Mean	-116.1	-45.3	-56.1	-182.6	-89.4
	SD	103.5	81.5	146.5	32.7	118.9
	Median	-129.6	-29.1	-52.0	-176.0	-78.1
	Q1, Q3	-207.3, -34.5	-80.5, -13.6	-164.6, 93.9	-203.5, -161.7	-176.0, -11.2
	Min, Max	-237.2, 51.2	-161.0, 58.0	-334.4, 103.0	-228.0, -150.5	-334.4, 103.0
Week 12	n	6	4	8	5	23
	Mean	-174.5	-20.7	-80.8	-160.2	-112.1
	SD	76.0	69.1	120.4	50.3	102.4
	Median	-196.4	-1.1	-121.0	-161.0	-138.0
	Q1, Q3	-223.0, -155.0	-73.3, 31.9	-170.0, 31.4	-204.0, -138.0	-204.0, -33.0
	Min, Max	-243.1, -33.0	-113.5, 33.0	-224.8, 97.3	-210.1, -88.0	-243.1, 97.3
Week 16	n	4	0	3	2	9
	Mean	-162.1	-	-55.9	-128.8	-119.3
	SD	51.3	-	155.5	33.6	98.1
	Median	-158.4	-	-97.0	-128.8	-142.9
	Q1, Q3	-200.2, -123.9	-, -	-186.8, 116.0	-152.5, -105.0	-174.0, -105.0
	Min, Max	-226.4, -105.0	-, -	-186.8, 116.0	-152.5, -105.0	-226.4, 116.0
Week 20	n	4	1	1	2	8
	Mean	-164.1	-61.3	-109.7	-91.8	-126.3
	SD	53.8	-	-	57.2	59.2
	Median	-152.0	-61.3	-109.7	-91.8	-123.8
	Q1, Q3	-203.9, -124.3	-61.3, -61.3	-109.7, -109.7	-132.2, -51.3	-152.0, -85.5
	Min, Max	-237.0, -115.4	-61.3, -61.3	-109.7, -109.7	-132.2, -51.3	-237.0, -51.3

Treatment groups are coded as "randomized treatment group in 20090072 / treatment received in 20100008".
N = Number of subjects who were enrolled.
n = Number of subjects who were enrolled and had an assessment at the specified week.

また、20100008 試験のベースラインからの CDAI 変化量について検討した。Week 8 では、20100008 試験のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、20090072 試験と 20100008 試験との間隔が 4 週以下であった被験者では、KHK4827 210 mg/350 mg 群、350 mg/350 mg 群、

700 mg/350 mg 群でそれぞれ−5.8（61.4）、37.5（163.7）、−76.9（59.0）、4 週超の間隔ではそれぞれ 11.3（−）、8.6（37.4）、−（−）であった。プラセボ/350 mg 群では 18.4（88.9）であった。

2.7.6.22.3.2 薬物動態

試験の早期打切りにより解析計画から除外し、実施しなかった。

2.7.6.22.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

20100008 試験の治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.22.3.3-1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、それぞれ表 2.7.6.22.3.3-2及び表 2.7.6.22.3.3-3に示した。

本治験では、全体で 67 名中 52 名（77.6%）に有害事象が発現した。事象別では、「クローン病」が最も多く 15 名（22.4%）に発現し、次いで「発熱」が 10 名（14.9%）、「腹痛」が 9 名（13.4%）、「疲労」及び「頭痛」が各 5 名（7.5%）、「下痢」及び「胃食道逆流性疾患」が各 4 名（6.0%）に発現した。

副作用は 33 名（49.3%）に発現した。事象別では、「クローン病」が 6 名（9.0%）、「発熱」が 5 名（7.5%）、「頭痛」が 4 名（6.0%）に発現した。

重症度別の有害事象の集計では、18 名（26.9%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。Grade 4 の有害事象として、「腸管拡張症」が 1 名に発現した。Grade 3 以上の副作用は 5 名（7.5%）に発現した。

表2.7.6.22.3.3-1 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 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
有害事象					
すべての有害事象	14 (70.0)	12 (75.0)	18 (90.0)	8 (72.7)	52 (77.6)
重篤な有害事象	4 (20.0)	4 (25.0)	5 (25.0)	2 (18.2)	15 (22.4)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	4 (20.0)	1 (6.3)	3 (15.0)	1 (9.1)	9 (13.4)
治験中止に至った有害事象	3 (15.0)	2 (12.5)	3 (15.0)	1 (9.1)	9 (13.4)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	5 (25.0)	2 (12.5)	9 (45.0)	2 (18.2)	18 (26.9)
副作用					
すべての副作用	8 (40.0)	9 (56.3)	14 (70.0)	2 (18.2)	33 (49.3)
重篤な副作用	2 (10.0)	2 (12.5)	1 (5.0)	1 (9.1)	6 (9.0)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った副作用	2 (10.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (6.0)
治験中止に至った副作用	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	5 (7.5)

表2.7.6.22.3.3-2 有害事象発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
全体	14 (70.0)	12 (75.0)	18 (90.0)	8 (72.7)	52 (77.6)
胃腸障害	11 (55.0)	9 (56.3)	12 (60.0)	3 (27.3)	35 (52.2)
クローン病	4 (20.0)	4 (25.0)	4 (20.0)	3 (27.3)	15 (22.4)
腹痛	4 (20.0)	3 (18.8)	2 (10.0)	0 (0.0)	9 (13.4)
下痢	1 (5.0)	2 (12.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (6.0)
胃食道逆流性疾患	1 (5.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	4 (6.0)
腹部圧痛	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
便秘	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
消化不良	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
悪心	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
肛門周囲痛	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
直腸出血	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
嘔吐	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
痔瘻	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
肛門狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
腸管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	5 (25.0)	5 (31.3)	8 (40.0)	4 (36.4)	22 (32.8)
口腔カンジダ症	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
上気道感染	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
肛門膿瘍	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
真菌感染	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
真菌性食道炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
泌尿生殖器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腹膜膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
外陰部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (30.0)	3 (18.8)	6 (30.0)	2 (18.2)	17 (25.4)
発熱	3 (15.0)	2 (12.5)	4 (20.0)	1 (9.1)	10 (14.9)
疲労	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (9.1)	5 (7.5)
悪寒	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
無力症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胸部不快感	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
インフルエンザ様疾患	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.22.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
神経系障害	2 (10.0)	3 (18.8)	5 (25.0)	2 (18.2)	12 (17.9)
頭痛	0 (0.0)	3 (18.8)	2 (10.0)	0 (0.0)	5 (7.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (3.0)
知覚過敏	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
片頭痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (10.0)	3 (18.8)	4 (20.0)	0 (0.0)	9 (13.4)
紅斑	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
皮膚血管炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
接触性皮膚炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
結節性紅斑	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
爪の障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
尋常性白斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査	3 (15.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (9.1)	6 (9.0)
体重減少	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
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 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
血中トリグリセリド増加	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
精神障害	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	1 (9.1)	5 (7.5)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
不安	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
リビドー減退	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (18.2)	4 (6.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (9.1)	2 (3.0)
糖尿病	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
高血糖	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.0)
咳嗽	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
鼻閉	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
口腔咽頭痛	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
眼障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
後天性涙道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
視力低下	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.22.3.3-2 有害事象発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (3.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
肉離れ	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
蛋白尿	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
血管障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
高血圧	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
メニエール病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.22.3.3-3 副作用発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
全体	8 (40.0)	9 (56.3)	14 (70.0)	2 (18.2)	33 (49.3)
胃腸障害	2 (10.0)	6 (37.5)	6 (30.0)	1 (9.1)	15 (22.4)
クローン病	1 (5.0)	2 (12.5)	2 (10.0)	1 (9.1)	6 (9.0)
腹痛	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
便秘	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
悪心	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
嘔吐	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
直腸出血	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)	2 (12.5)	5 (25.0)	1 (9.1)	11 (16.4)
口腔カンジダ症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (3.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
上気道感染	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (3.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
真菌性食道炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	2 (12.5)	4 (20.0)	1 (9.1)	9 (13.4)
発熱	1 (5.0)	1 (6.3)	2 (10.0)	1 (9.1)	5 (7.5)
悪寒	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
疲労	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
インフルエンザ様疾患	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.22.3.3-3 副作用発現状況（続き）

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
神経系障害	2 (10.0)	3 (18.8)	1 (5.0)	0 (0.0)	6 (9.0)
頭痛	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (6.0)
知覚過敏	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
片頭痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	3 (18.8)	2 (10.0)	0 (0.0)	6 (9.0)
皮膚血管炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
紅斑	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
結節性紅斑	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
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 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
体重減少	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
精神障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
不安	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
リビドー減退	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
鼻閉	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA version 14.1

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

本治験で発現したその他の重篤な有害事象を SOC 別及び PT 別に集計して表 2.7.6.22.3.3-4に示し、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.22.3.3-5に示した。

本治験では 67 名中 15 名（22.4%）にその他の重篤な有害事象が発現した。SOC 別では「胃腸障害」の事象が最も多く、10 名（14.9%）に発現した。事象別では、「クローン病」が最も多く 7 名（10.4%）に発現し、次いで「発熱」が 3 名（4.5%）、「腹痛」が 2 名（3.0%）に発現した。「発熱」の 3 名、「クローン病」、「皮膚血管炎」及び「腹痛」の各 1 名は副作用とされた。

表2.7.6.22.3.3-4 その他の重篤な有害事象の発現状況

発現被験者数（発現割合）

SOC PT	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
全体	4 (20.0)	4 (25.0)	5 (25.0)	2 (18.2)	15 (22.4)
胃腸障害	4 (20.0)	2 (12.5)	3 (15.0)	1 (9.1)	10 (14.9)
クローン病	2 (10.0)	2 (12.5)	2 (10.0)	1 (9.1)	7 (10.4)
腹痛	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
肛門狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.5)
腸管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
発熱	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	1 (9.1)	3 (4.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腹膜膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚血管炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.22.3.3-5 その他の重篤な有害事象一覧

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 PT （医師記載名）	発現日（Day） 転帰日（Day） （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 a) その他の処置 b)
KHK4827 700 mg/350 mg 97213001004	女性 61 歳 白人	2011/03/03 2011/03/31	発熱 （Fever）	2011/03/29（27） 2011/04/06（35） （回復）	Moderate	関連あり	1 2, 3
KHK4827 210 mg/350 mg 97213001006	女性 30 歳 白人	2011/02/21 2011/02/21	発熱 （Fever）	2011/02/23（3） 2011/02/24（4） （回復）	Moderate	関連あり	1 2, 3
KHK4827 350 mg/350 mg 97213001009	女性 56 歳 白人	2011/03/09 2011/04/04	発熱 （Fever）	2011/04/05（28） 2011/04/05（28） （回復）	Moderate	関連あり	1 9
			クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/05/02（55） – （未回復）	Severe	関連あり	1 3
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97213004001	女性 29 歳 白人	2011/02/28 2011/08/16	クローン病 （Crohn's flare）	2011/08/31（185） 2011/09/08（193） （回復）	Severe	関連あり	1 2
KHK4827 350 mg/350 mg 97216003004	女性 50 歳 白人	2011/08/11 2011/08/11	腸管拡張症 （Dilated bowel loops）	2011/08/18（8） 2011/08/20（10） （回復）	Life threatening	関連なし	1 2, 3, 88
KHK4827 350 mg/350 mg 97225002006	女性 30 歳 不明	2011/07/27 2011/08/25	胃腸炎 （Acute gastroenteritis）	2011/08/08（13） 2011/08/16（21） （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3
			クローン病 （Flare up of Crohn disease）	2011/09/09（45） 2011/09/15（51） （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3
KHK4827 350 mg/350 mg 97225003004	男性 21 歳 不明	2011/04/28 2011/07/25	脱水 （Dehydration）	2011/07/25（89） 2011/07/26（90） （回復）	Severe	関連なし	1 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、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 version 14.1

表2.7.6.22.3.3-5 その他の重篤な有害事象一覧（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 PT （医師記載名）	発現日（Day） 転帰日（Day） （転帰）	重症度	因果関係	IP 処置 a) その他の処置 b)
KHK4827 700 mg/350 mg 97225004001	女性 25 歳 不明	2011/04/15 2011/05/13	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/05/01（17） – （未回復）	Severe	関連なし	3 3, 4
			肛門狭窄 （Colonic occlusion due to anal stenosis）	2011/05/17（33） 2011/06/08（55） （回復）	Severe	関連なし	1 2, 3, 88
KHK4827 210 mg/350 mg 97225004002	女性 48 歳 不明	2011/04/26 2011/04/26	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/05/04（9） – （未回復）	Severe	関連なし	1 3, 4, 88
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97225004005	女性 30 歳 不明	2011/06/22 2011/06/22	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/07/07（16） 2011/07/12（21） （回復）	Severe	関連なし	3 2, 3, 88
KHK4827 210 mg/350 mg 97225004006	男性 38 歳 不明	2011/06/21 2011/06/21	皮膚血管炎 （Vascularitis [cutaneous eruption]）	2011/07/18（28） 2011/08/19（60） （回復）	Moderate	関連あり	3 2, 4
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97225005001	男性 36 歳 不明	2011/04/21 2011/06/16	腹痛 （Abdominal pain）	2011/06/24（65） – （未回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 4
KHK4827 350 mg/350 mg 97225006001	女性 21 歳 不明	2011/04/08 2011/06/03	腹膜膿瘍 （Peritoneal abcess）	2011/06/09（63） 2011/07/01（85） （回復）	Severe	関連なし	3 3, 4
KHK4827 210 mg/350 mg 97266013007	女性 49 歳 黒人	2011/06/08 2011/08/02	クローン病 （Exacerbation of Crohns disease）	2011/06/21（14） 2011/06/25（18） （回復）	Moderate	関連なし	1 2, 3
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97266032001	女性 20 歳 白人	2011/06/06 2011/08/01	腹痛 （Abdominal pain）	2011/08/12（68） 2011/08/22（78） （回復）	Severe	関連なし	1 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、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 version 14.1

4）治験の中止又は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の中止又は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 2.7.6.22.3.3-6に示し、治験の中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.22.3.3-7に示した。

本治験では 67 名中 11 名（16.4%）に治験の中止又は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、「クローン病」が最も多く 7 名（10.4%）に発現し、その他の事象は各 1 名に発現した。このうち、「クローン病」の 1 名、「腹痛」、「頭痛」、「知覚過敏」、「皮膚血管炎」は副作用とされた。

表2.7.6.22.3.3-6 治験の中止又は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	Placebo/ KHK4827 350 mg (N = 20)	KHK4827 210 mg/350 mg (N = 16)	KHK4827 350 mg/350 mg (N = 20)	KHK4827 700 mg/350 mg (N = 11)	Total (N = 67)
全体	5 (25.0)	2 (12.5)	3 (15.0)	1 (9.1)	11 (16.4)
胃腸障害	4 (20.0)	1 (6.3)	2 (10.0)	1 (9.1)	8 (11.9)
クローン病	3 (15.0)	1 (6.3)	2 (10.0)	1 (9.1)	7 (10.4)
腹痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
知覚過敏	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腹膜膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚血管炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA version 14.1

表2.7.6.22.3.3-7 治験の中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

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 PT （医師記載名）	発現日（Day） 転帰日（Day） （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 350 mg 97213002002	女性 23 歳 白人	2011/04/19 2011/05/17	クローン病 （Worsening Crohn's disease）	2011/06/02（45） － （未回復）	Severe	関連なし	3 2, 4
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97216003003	男性 32 歳 白人	2011/08/05 2011/08/05	知覚過敏 （Sensitive hands & feet）	2011/08/12（8） － （未回復）	Moderate	関連あり	3 88
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97225004005	女性 30 歳 不明	2011/06/22 2011/06/22	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/07/07（16） 2011/07/12（21） （回復）	Severe	関連なし	3 2, 3, 88
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97225005001	男性 36 歳 不明	2011/04/21 2011/06/16	腹痛 （Abdominal pain）	2011/06/24（65）－ （未回復）	Severe	関連あり	3 2, 3, 4
KHK4827 210 mg/350 mg 97225004006	男性 38 歳 不明	2011/06/21 2011/06/21	頭痛 （Headache）	2011/07/18（28） 2011/07/19（29） （回復）	Mild	関連あり	3 1
			皮膚血管炎 （Vascularitis [cutaneous eruption]）	2011/07/18（28） 2011/08/19（60） （回復）	Moderate	関連あり	3 2, 4
KHK4827 350 mg/350 mg 97213001003	男性 24 歳 白人	2011/02/14 2011/04/12	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/04/19（65） － （未回復）	Moderate	関連あり	3 2, 4
KHK4827 350 mg/350 mg 97225003004	男性 21 歳 不明	2011/04/28 2011/07/25	クローン病 （Worsening Crohn's disease）	2011/08/22（117） － （未回復）	Severe	関連なし	3 4
KHK4827 350 mg/350 mg 97225006001	女性 21 歳 不明	2011/04/08 2011/06/03	腹膜膿瘍 （Peritoneal abcess）	2011/06/09（63） 2011/07/01（85） （回復）	Severe	関連なし	3 3, 4
KHK4827 700 mg/350 mg 97225004001	女性 25 歳 不明	2011/04/15 2011/05/13	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/05/01（17） － （未回復）	Severe	関連なし	3 3, 4
プラセボ/ KHK4827 350 mg 97242001002	女性 48 歳 白人	2011/05/31 2011/07/28	クローン病 （Exacerbation of Crohn's disease）	2011/07/12（43）－ （未回復）	Moderate	関連なし	1 2, 4
KHK4827 210 mg/350 mg 97225004002	女性 48 歳 不明	2011/04/26 2011/04/26	クローン病 （Worsening of Crohn's disease）	2011/05/04（9） － （未回復）	Severe	関連なし	1 3, 4, 88

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 version 14.1

5）注目すべき有害事象

本治験では、好中球減少症及びクローン病の悪化（いずれも特定されたリスク）、感染症関連の有害事象、過敏症を注目すべき有害事象として検討した。

好中球減少症関連の有害事象は発現しなかった。

クローン病の悪化に伴う有害事象（クローン病、腹痛、便秘、肛門周囲痛、直腸出血、上腹部痛、痔瘻、肛門狭窄及び肛門膿瘍）は 67 名中 26 名（38.8%）に発現した。26 名中 15 名（22.4%）に「クローン病」が発現し、そのうち 6 名（9.0%）は副作用とされた。

感染症関連の有害事象は 22 名（32.8%）に発現した。主な事象として、「口腔カンジダ症」、「上気道感染」、「尿路感染」が各 3 名（4.5%）に発現した。

過敏症関連の有害事象は、10 名（14.9%）に発現した。主な事象として、「紅斑」及び「咳嗽」が各 2 名（3.0%）に発現した。

その他、注入に伴う反応が 8 名（11.9%）に発現した。主な事象として、「疲労」及び「発熱」が各 2 名（3.0%）に発現した。

6）臨床検査及びバイタルサイン

本治験では臨床検査所見に臨床的に重要な変動は認められなかった。2 名に Grade 3 の ALT 増加が発現した。臨床検査値に変化が認められた一部の被験者では病歴が変化の要因となっており、多くの被験者では治験薬の影響とは考えられなかった。また、バイタルサインで臨床上問題となる変動は認められなかった。

7）抗体検査

本治験では、抗 KHK4827 結合抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

2.7.6.22.4 結論

本治験では、20090072 試験の継続投与試験として、クローン病患者を対象に KHK4827 350 mg を Day 1、Week 4、Week 4 以降 4 週間に 1 回 IV 投与した際の長期投与による安全性及び有効性を検討した。本治験の親試験である 20090072 試験で、KHK4827 群でプラセボ群よりもクローン病の悪化被験者が圧倒的に多いという観察所見に基づき、本治験は早期打切りとされ、全被験者が治験を中止した。中止理由は試験打切りによる管理上の判断が 41 名（61.2%）で最も多く、次いで疾患増悪が 12 名（17.9%）であった。

有効性について、20090072 試験のベースラインを基準とした CDAI 反応では、20090072 試験の KHK4827 投与群間で一定の傾向は認められず、来院日による明らかな変化はなかった。CDAI 寛解についても同様であった。

安全性について、有害事象は 67 名中 52 名（77.6%）に発現し、副作用は 33 名（49.3%）に発現した。最も多く発現した事象は「クローン病」で 15 名（22.4%）に発現し、そのうち 6 名（9.0%）が副作用とされた。重篤な有害事象は 15 名（22.4%）に発現した。重症度別の有害事象の集計では、18 名（26.9%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。注目すべき有害事象として、クローン病の悪化に伴う有害事象が 26 名（38.8%）に発現した。感染症関連の有害事象は 22 名（32.8%）、過敏症に関連した有害事象は 10 名（14.9%）に発現した。好中球減少症関連の有害事象は発現しなかった。臨床検査、バイタルサインについて臨床的に問題となるような変動は認められず、KHK4827 結合抗体が陽性であった被験者は認められなかった。

以上、本治験でのリスクベネフィット評価は、中等症から重症のクローン病患者を対象にしたKHK4827の評価を更に推進する根拠とはならなかった。