アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI（トシリズマブ（遺伝子組換え））

［大型血管炎］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AI	auto–injector	オートインジェクター
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ／アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中薬物濃度–時間曲線下面積
BMI	body mass index	肥満度指数
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
C_{min}	minimum serum drug concentration	最小血清中薬物濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
C_{max}	maximum serum drug concentration	最高血清中薬物濃度
C_{min}	minimum serum drug concentration	最小血清中薬物濃度
C_{trough}	trough concentration taken just prior to next dose	投与前トシリズマブ濃度/血清中薬物濃度のトラフ値
CV	coefficient of variation	変動係数
DAS28	modified disease activity score based on 28 joint counts	—
DMARD（s）	disease modifying antirheumatic drugs	疾患修飾抗リウマチ薬
EQ-5D	EuroQol 5D	—
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
Fab	fragment, antigen binding	抗原結合性断片
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	慢性病治療の機能評価
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCA	giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
HAQ	health assessment questionnaire（functional disability index）	—
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire−Disability Index	—
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IL	interleukin	インターロイキン

略語	英名	和名
ITAS	Indian Takayasu's Arteritis Activity Score	インド式高安動脈炎活性スコア
ITT	Intent-to-treat	—
IV	intravenous	静脈内
JHAQ	Japanese health assessment questionnaire	日本語版 HAQ
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	last observation carried forward	—
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性タンパク質-1
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMP-9	matrix metalloproteinase-9	マトリックスメタロプロテイナーゼ9
MRA	—	トシリズマブ（遺伝子組換え）の略号
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PD	pharmacodynamics	薬力学
PET	positron-emission tomography	陽電子放出断層撮影法
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMR	polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛症
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred terms	基本語
PTX-3	pentraxin3	ペントラキシン3
QOL	quality of life	生活の質
QW	weekly	週に1回
Q2W	every 2 weeks	2週に1回
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SAA	serum amyloid A	血清アミロイドA
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下注射
SC 法	screening method	スクリーニング法
SF-36	Short Form-36 (questionnaire)	健康調査のアンケート
SOC	system organ class	器官別大分類
sIL-6R	soluble interleukin 6 receptor	可溶性インターロイキン6レセプター
TAB	temporal artery biopsy	側頭動脈生検
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
γ-GTP	γ-glutamyltranspeptidase	γーグルタミルトランスフェラーゼ
100 PYs	100 patient years	100人・年

目次

頁

2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　MRA632JP 試験（二重盲検期間部分）（国内試験・評価資料） 9
2.7.6.1.1　被験者の内訳 16
2.7.6.1.2　被験者背景 17
2.7.6.1.3　有効性 18
2.7.6.1.4　薬物動態及び薬力学の解析 23
2.7.6.1.4.1　血清中トシリズマブトラフ濃度推移 23
2.7.6.1.4.2　血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係 24
2.7.6.1.4.3　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6 濃度の関係 26
2.7.6.1.4.4　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係 28
2.7.6.1.4.5　血清中トシリズマブトラフ濃度と体重の関係 29
2.7.6.1.5　安全性 29
2.7.6.1.5.1　有害事象 29
2.7.6.1.5.2　臨床検査値の評価 34
2.7.6.1.5.3　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 35
2.7.6.2　MRA632JP 試験（二重盲検期間と非盲検期間）（国内試験・評価資料） 36
2.7.6.2.1　被験者の内訳 40
2.7.6.2.2　被験者背景 41
2.7.6.2.3　有効性 42
2.7.6.2.3.1　再発率 42
2.7.6.2.3.2　副腎皮質ステロイド投与量 42
2.7.6.2.3.3　低用量副腎皮質ステロイド投与時の本剤の再発抑制効果 45
2.7.6.2.4　薬物動態及び薬力学の解析 46
2.7.6.2.4.1　血清中トシリズマブトラフ濃度推移 46
2.7.6.2.4.2　血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係 49
2.7.6.2.4.3　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6 濃度の関係 50
2.7.6.2.4.4　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係 51
2.7.6.2.4.5　非盲検期間の再発時の血清中トシリズマブ濃度の検討 52
2.7.6.2.4.6　血清中トシリズマブトラフ濃度と体重の関係 52
2.7.6.2.5　安全性 53
2.7.6.2.5.1　有害事象 54
2.7.6.2.5.2　臨床検査値の評価 61
2.7.6.2.5.3　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 62
2.7.6.3　WA28119 試験（二重盲検期間部分）（海外試験・評価資料） 63
2.7.6.3.1　被験者の内訳 72

2.7.6.3.2 被験者背景 74
2.7.6.3.3 有効性 75
2.7.6.3.4 薬物動態及び薬力学の解析 82
2.7.6.3.4.1 血清中トシリズマブ濃度推移 82
2.7.6.3.4.2 MRA-SC162 mg/週及び 162 mg/2 週投与による CRP 値の経時的推移 84
2.7.6.3.4.3 MRA-SC 162 mg/週及び 162 mg/2 週投与による血中 IL-6 濃度の経時的推移 85
2.7.6.3.4.4 MRA-SC162 mg/週及び 162 mg/2 週投与による血中 sIL-6R 濃度の経時的推移 86
2.7.6.3.5 安全性 87
2.7.6.3.5.1 有害事象 87
2.7.6.3.5.2 臨床検査値の評価 114
2.7.6.3.5.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 115
2.7.6.4 MRA227JP 試験（国内試験・参考資料） 116
2.7.6.5 MRA229JP 試験（二重盲検期間部分）（国内試験・参考資料） 122
2.7.6.6 MRA229JP 試験（最終報告書）（国内試験・参考資料） 128
2.7.6.7 WA22762 試験（二重盲検期間部分）（海外試験・参考資料） 135
2.7.6.8 WA22762 試験（最終報告書）（海外試験・参考資料） 141
2.7.6.9 NA25220 試験（二重盲検期間部分） 150
2.7.6.10 NA25220 試験（最終報告書） 157
2.7.6.11 参考文献 169
2.7.6.12 付録 170
2.7.6.12.1 有害事象の集計表 170
2.7.6.12.2 重篤な有害事象の個別症例の詳細 221
2.7.6.12.2.1 MRA632JP 試験—二重盲検期間 221
2.7.6.12.2.2 MRA632JP 試験—非盲検期間（2016 年 4 月 26 日データカットオフまで） 224
2.7.6.12.2.3 MRA632JP 試験—非盲検期間（2016 年 4 月 26 日データカットオフ以降 2016 年 11 月 10 日データカットオフまで） 225
2.7.6.12.2.4 WA28119 試験 235

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

国内／海外	相	試験番号 評価/参考資料番号	デザイン	対象	試験の目的	投与群・投与例数	投与期間	総括報告書の作成状況
国内	III	MRA632JP 評価資料 5.3.5.1-1 5.3.5.1-7	多施設共同 【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	高安動脈炎患者	【二重盲検期間】 ・有効性（優越性） ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学 【非盲検期間】 ・有効性 ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学	【二重盲検期間】 プラセボ皮下注群：18例 162 mg/週皮下注群：18例 【非盲検期間】 162 mg/週皮下注：36例	【二重盲検期間】 高安動脈炎の再発が認められた被験者は再発が認められた日から4週間以内に最終観察及び検査が実施された二重盲検期間の最終観察日までとし，残りの被験者は再発した被験者数が計19例に達した時点から4週間以内に最終観察及び検査が実施された二重盲検期間最終観察日までとした。 【非盲検期間】 二重盲検期間終了後から製造販売承認が得られるまで（現在実施中）	【二重盲検期間】 完成 【非盲検期間】 未完成
海外	III	WA28119 評価資料 5.3.5.1-3	多施設共同 【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	巨細胞性動脈炎患者	・有効性（優越性・長期投与含む） ・安全性 ・薬物動態 ・薬力学	【二重盲検期間】* プラセボ+26週群：50例 プラセボ+52週群：51例 162 mg/週皮下注群：100例 162 mg/2週皮下注群：49例	【二重盲検期間】 52週間 【非盲検期間】 104週間（現在実施中）	【二重盲検期間】 完成 【非盲検期間】 未完成

国内／海外	相	試験番号 評価/参考資料番号	デザイン	対象	試験の目的	投与群・投与例数	投与期間	総括報告書の作成状況
国内	I/II	MRA227JP 参考資料 5.3.5.4-1	多施設共同 非盲検 個体間漸増	関節リウマチ患者	・安全性 ・薬物動態 ・薬動力学 ・有効性	81 mg/2週皮下注群：8例 162 mg/2週皮下注群：12例 162 mg/週皮下注群：12例	【第 I 期】 81 mg/2週群，162 mg/2週群 ：単回投与後3週間観察 【第 II 期】 81 mg/2週群，162 mg/2週群 ：6週間（3回投与後2週間観察） 162 mg/週群 ：3週間（3回投与後1週間観察） 【第 III 期】 全群：6カ月間	完成
国内	III	MRA229JP 参考資料 【二重盲検期間】 5.3.5.4-2 【全期間】 5.3.5.4-3	多施設共同 【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	関節リウマチ患者	【二重盲検期間】 ・有効性（非劣性） ・安全性 ・薬物動態 【非盲検期間】 ・有効性 ・安全性 ・薬物動態	【二重盲検期間】 8 mg/kg/4週点滴静注群：173例 162 mg/2週皮下注群：173例 【非盲検期間】 162 mg/2週皮下注：319例 非盲検期間では，二重盲検期間完了例の全例で，原則として162 mg/2週の皮下投与を実施した。患者の臨床症状や臨床検査値の推移に応じて，投与間隔の短縮及び延長を可とした。上記の319例の内，24例が毎週投与した。	【二重盲検期間】 24週間 【非盲検期間】 84週間	【二重盲検期間】 完成 【全期間】 完成

国内／海外	相	試験番号 評価/参考資料番号	デザイン	対象	試験の目的	投与群・投与例数	投与期間	総括報告書の作成状況
海外	III	WA22762 参考資料 【二重盲検期間】 5.3.5.4-4 【全期間】 5.3.5.4-5	多施設共同 【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 ランダム化非盲検	関節リウマチ患者	・有効性（非劣性・長期投与含む） ・安全性 ・薬物動態 ・薬動力学	【二重盲検期間】 Group A 162 mg/週皮下注：631例 Group B 8 mg/kg/4週点滴静注：631例 【非盲検期間】 Group A から再割付 Group A1 162 mg/週皮下注：524例 Group A2 8 mg/kg/4週点滴静注：48例 Group B から再割付 Group B1 8 mg/kg/4週点滴静注：377例 Group B2 162 mg/週皮下注：186例	【二重盲検期間】 24週間 【非盲検期間】 72週間	【二重盲検期間】 完成 【全期間】 完成
海外	III	NA25220 参考資料 【二重盲検期間】 5.3.5.4-6 【全期間】 5.3.5.4-7	多施設共同 【二重盲検期間】 ランダム化二重盲検 【非盲検期間】 非盲検	関節リウマチ患者	・有効性（関節破壊の進行抑制・長期投与含む） ・安全性 ・薬物動態 ・薬動力学	【二重盲検期間】 Group A 162 mg/2週皮下注：438例 Group B プラセボ皮下注：218例 【非盲検期間】 Group A，Group B とも162 mg/2週皮下注：453例 二重盲検期間の12週以降には，患者の臨床症状に応じて，救済治療として投与間隔を1週に短縮することを可とした。救済治療を受けた患者は，189例であった。	【二重盲検期間】 24週間 【非盲検期間】 72週間	【二重盲検期間】 完成 【全期間】 完成

* プラセボ+26週群：プラセボ/週投与と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
プラセボ+52週群：プラセボ/週投与と52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
162 mg/週皮下注群：162 mg/週投与と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与
162 mg/2週皮下注群：162 mg/2週投与と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与

2.7.6.1　MRA632JP 試験（二重盲検期間部分）（国内試験・評価資料）

（評価資料：5.3.5.1-1）

表 2.7.6.1-1　MRA632JP 試験（二重盲検期間部分）の概要表

治験の標題 ：MRA-SC の高安動脈炎患者を対象とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験	
実施医療機関：国内19施設	
公表文献（引用文献）：なし	
第1症例の同意日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 二重盲検期間最終症例の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 III 相

目　　的：

高安動脈炎患者を対象にトシリズマブ皮下注製剤（以降，本剤又は MRA-SC）162 mg/週又は MRA-SC プラセボを用いた二重盲検並行群間比較法にて，MRA-SC の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学の検討を行う。二重盲検期間終了後，非盲検下で，MRA-SC 162 mg/週長期投与における安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する。

治 験 方 法：

本治験は中央登録法により，被験者を MRA-SC 群とプラセボ群の2群に1：1に割付け，二重盲検下で経口副腎皮質ステロイドの減量（減量方法は治験実施計画書 付録1参照）を行い，プラセボに対する MRA-SC の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を検討した。なお，割付に際しては，ランダム化時の経口副腎皮質ステロイド投与量を因子とした。両群併せて，19例の高安動脈炎の再発が起きた時点で，二重盲検期間を終了し非盲検期間に移行した。二重盲検期間に高安動脈炎が再発した被験者は，副腎皮質ステロイドを増量し，非盲検期間に移行した。なお，試験全体で再発した例数が12例に達した時点で実施した中間解析により治験依頼者が試験の中止を判断した場合，試験を中止することとした。

症　例　数：

	目標	登録	投与	有効性解析対象		安全性解析対象	薬物動態解析対象
				ITT	PPS		
MRA-SC 群	17	18	18	18	16	18	18
プラセボ群	17	18	18	18	17	18	18
計	34	36	36	36	33	36	36

診断及び主要な組入基準：

以下の選択基準及び除外基準に従った。

【選択基準】

(1) 同意取得時の年齢が12歳以上の患者

(2) 血管炎症候群の診療ガイドライン［日本循環器学会（JCS）2008］にて高安動脈炎と診断された患者

(3) 0.2 mg/kg/日以上の経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算：治験実施計画書 付録2参照）による治療にも関わらず，登録前12週間以内に高安動脈炎の再発*を認める患者
* 高安動脈炎の再発の定義は治験実施計画書 付録3参照

(4) 同意取得時に年齢が20歳以上である場合は，本人から同意説明文書による治験参加の同意が得られている患者。同意取得時に年齢が20歳未満である場合は，代諾者から同意説明文書による治験参加の同意及び本人から同意説明文書（16歳未満の場合はインフォームドアセント文書）による治験参加の意思確認が得られている患者

【除外基準】
(1) 治験薬の成分に対し，過敏症の既往を有する患者
(2) 治験薬初回投与前12週間以内に抗腫瘍壊死因子（以降，TNF）療法（インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ，ゴリムマブ，セルトリズマブペゴル等）及びその他生物学的製剤（アバタセプト等）による治療が実施されている患者
(3) 過去にトシリズマブを投与されたことのある患者
(4) リツキシマブ及びムロモナブ-表面抗原分類（CD）3等の治験薬を含む細胞枯渇を伴う治療歴があり，枯渇となった細胞数が治療開始時あるいは基準値まで回復していない患者
(5) 治験薬初回投与前4週間以内にメトトレキサートによる治療が実施されている患者
(6) 治験薬初回投与前2週間以内に以下の治療が実施されている患者
  1) 副腎皮質ステロイドの静脈内又は筋肉内投与，及び坐剤の投与
  2) 疾患修飾抗リウマチ薬（以降，DMARDs）あるいは免疫抑制剤の投与
  3) 血漿交換療法（白血球除去療法等）
  4) 外科的治療（白内障手術等の局所治療を除く）
(7) 高安動脈炎以外の疾患により，副腎皮質ステロイドを常用（外用剤等の局所療法を除く）し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(8) 治験薬初回投与前2週間以内の検査において下記基準のいずれかに該当する患者
  1) 白血球数4000 /μL 未満
  2) 好中球数1000 /μL 未満
  3) リンパ球数500 /μL 未満
  4) 血小板数10 $\times 10^4$/μL 未満
(9) 活動性結核のある患者（潜在性結核感染に対する予防的化学療法を実施中の患者は参加可）
(10) 間質性肺炎を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(11) 過去に腸管憩室又は周期的な下血が認められており，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(12) 治験期間中に高安動脈炎に対する手術が予定されている患者
(13) 登録時検査により活動性 B 型・C 型肝炎のある患者又は B 型肝炎の既往のある患者
(14) 治験薬初回投与前6週間以内に生ワクチンを接種した患者
(15) 治験薬初回投与前5年以内に悪性腫瘍を有すると診断された患者
(16) 重篤な疾患を合併しており，治験対象として治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(17) 治験薬初回投与前4週間以内に明らかな感染症を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(18) 妊婦，授乳中の女性，閉経前又は閉経後1年以内で妊娠反応が陽性の女性，避妊する意思のない女性
(19) 治験薬初回投与前6カ月以内に他の治験薬を使用した患者
(20) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
二重盲検期間：MRA-SC 162 mg を1週間隔で皮下投与した。
MRA-SC オートインジェクター162 mg ロット番号 CAAMD05，14E010E

【投与開始基準】
(1) 治験薬初回投与1週間前より高安動脈炎再発時の倍量以上の経口副腎皮質ステロイド（プレ

ドニゾロン換算：治験実施計画書 付録2参照）を一定用量，1日1回の用法にて投与している患者
(2) 治験薬初回投与1週間前より高安動脈炎の寛解*が継続している患者
* 高安動脈炎の寛解の定義は治験実施計画書 付録3参照

非盲検期間：MRA-SC 162 mg を1週間隔で皮下投与した。

対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：
二重盲検期間：MRA-SC プラセボを1週間隔で皮下投与した。
MRA-SC オートインジェクター プラセボ　　ロット番号 CAPNC05/1A

【投与開始基準】
被験薬と同じ。

治 療 期 間 ：
各被験者の治療期間は本治験参加の同意取得日から最終観察時又は中止時までとした。本治療期間には二重盲検期間及び非盲検期間が含まれており，二重盲検期間は両群併せて19例で高安動脈炎が再発した時点又は中間解析後に終了することとした。その後，非盲検期間としてトシリズマブ162 mg/週の投与を製造販売承認が得られるまで，又は治験依頼者が良好な結果が得られないと判断し，治験の中止を決定するまで継続することとした。

評 価 基 準 ：
(1) 有効性（二重盲検期間）
【主要評価項目】
高安動脈炎の再発*までの期間
* 高安動脈炎の再発の定義（治験実施計画書 付録3参照）

【副次的評価項目】
1) 高安動脈炎の再発までの期間（Kerr の定義）
2) 高安動脈炎の再発までの期間（臨床症状のみ）
3) 高安動脈炎の再発の各大項目の発現
4) 再発時又は二重盲検期間の最終観察時の経口副腎皮質ステロイド投与量
5) 医師による評価［インド式高安動脈炎活性スコア（以降，ITAS）2010］の変化
6) 患者評価アウトカムの変化［Short Form-36（以降，SF-36），Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue（以降，FACIT-Fatigue），患者による全般評価（VAS）］
7) 炎症マーカー［C 反応性蛋白（以降，CRP），赤血球沈降速度（以降，ESR），血清アミロイド A（以降，SAA）及び白血球数）のベースラインからの変化
8) 各種バイオマーカー［インターロイキン（以降，IL）-6，マトリックスメタロプロテイナーゼ9（以降，MMP-9），単球走化性タンパク質-1（以降，MCP-1），ペントラキシン3（以降，PTX-3），血管内皮細胞増殖因子（以降，VEGF），IL-12，TNF-α，アディポネクチン，アシル化グレリン及び非アシル化グレリン）のベースラインからの変化
9) 画像評価のベースラインからの変化

(2) 有効性（非盲検期間）
1) 高安動脈炎の再発率
2) 高安動脈炎の再発率（Kerr の定義）
3) 高安動脈炎の再発率（臨床症状のみ）

4) 高安動脈炎の再発の各大項目の発現
5) 経口副腎皮質ステロイド投与量の推移
6) 医師による評価（ITAS 2010）の変化
7) 患者評価アウトカムの変化［SF-36，FACIT-Fatigue，患者による全般評価（VAS）］
8) 炎症マーカー（CRP，ESR，SAA 及び白血球数）のベースラインからの変化
9) 各種バイオマーカー（IL-6，MMP-9，MCP-1，PTX-3，VEGF，IL-12及び TNF-α）のベースラインからの変化
10) 画像評価のベースラインからの変化

(3) 薬物動態，薬力学
血清中トシリズマブ濃度の推移，可溶性 IL-6R（以降，sIL-6R）及び IL-6の推移

(4) 安全性
有害事象・副作用の発現頻度とその程度，臨床検査値の推移

統 計 手 法 ：

<u>二重盲検期間</u>

(1) 被験者背景
各群の患者背景について集計・要約した。

(2) 有効性
本治験は，MRA-SC 群のプラセボ群に対する優越性の検証を目的とする。有効性の解析においては有意水準は両側5%とした。

1) 主要評価項目：高安動脈炎再発までの期間
Kaplan-Meier 法を用い MRA-SC 群とプラセボ群のそれぞれで高安動脈炎再発までの期間の分布を推定し，二重対数変換の Brookmeyer-Crowley 法を用いて中央値の信頼区間を合わせて推定した。プラセボ群に対する MRA-SC 群の優越性は年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）で層別した Log-rank 検定により検証した。更に，年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによりプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比とその信頼区間を求めた。仮説を評価するための信頼区間の信頼係数及び有意水準は，O'Brien-Fleming タイプの α 消費関数に基づいて決定されるとした。

2) 副次的評価項目
各評価項目について，群ごと時期ごとに要約統計量を算出した。

(3) 薬物動態，薬力学
各項目の推移図を作成し，要約統計量を算出した。

(4) 安全性
有害事象名を ICH 国際医薬用語集（以降，MedDRA） code を用いて読み替え，器官別大分類（以降，SOC）と基本語（以降，PT）で定義された事象別に発現例数及び件数を集計した。この内，因果関係が否定できないものについては副作用として別途集計した。なお，MedDRA は version 17.1を用いた。臨床検査値等の推移は，データの要約（記述統計）を中心に検討した。

<u>非盲検期間</u>

二重盲検期間の解析内容に準ずる。

要約－結論 ：

高安動脈炎患者を対象に MRA-SC 162 mg/週又は MRA-SC プラセボを用いた二重盲検並行群間比較法にて，MRA-SC の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学の検討を行った。ITT 対象の被験者背景は，18歳未満の被験者は，プラセボ群（2例，11.1%）に比べ MRA-SC 群（4例，22.2%）で多く，ヒト白血球抗原（HLA）-B52抗原陽性例はプラセボ群（13例，72.2%）で MRA-SC 群（7例，38.9%）の約2倍であった。高安動脈炎に対する前治療で手術療法のある被験者は，プラセボ群，MRA-SC 群の順にそれぞれ1例（5.6%），5例（27.8%），高安動脈炎に対する前治療で生物学的製剤の使用歴のある被験者は，それぞれ2例（11.1%），0例であった。その他の背景項目では群間で大きな違いは認められなかった。

女性は，プラセボ群，MRA-SC 群の順にそれぞれ15例（83.3%），16例（88.9%）であった。年齢の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ27.0歳（17～68歳），26.5歳（13～66歳）であり，65歳以上はそれぞれ1例（5.6%），2例（11.1%）であった。ランダム化時の1日あたりの高安動脈炎に対する副腎皮質ステロイド投与量（プレドニゾロン換算量）の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ0.45 mg/kg/日（0.4～0.9 mg/kg/日），0.50 mg/kg/日（0.4～1.0 mg/kg/日）であった。

(1) 有効性

高安動脈炎の再発までの期間については，年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）を層別した Log-rank 検定を実施し，同様に年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによりプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間を算出した。仮説を評価するための信頼区間の信頼係数及び有意水準は，中間解析に伴う第1種の過誤確率の上昇を考慮して O'Brien-Fleming タイプの α 消費関数に基づいてそれぞれ95.41%及び4.59%とした。

主要評価項目の二重盲検期間での高安動脈炎の再発までの期間，副次的評価項目の二重盲検期間での Kerr の定義による高安動脈炎の再発までの期間，臨床症状による高安動脈炎の再発までの期間は，19イベントの再発が観察された時点でのデータを用いて本剤の有効性を評価した。

1) 主要評価項目

ITT 対象で高安動脈炎の再発までの期間の年齢カテゴリで層別した Log-rank 検定による P 値は0.0596で，事前に規定した有意水準0.0459を下回らず，高安動脈炎再発までの期間において統計学的に有意な差は認められなかった。高安動脈炎の再発までの期間の年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比は0.41で，95.41%信頼区間は0.15～1.10であった。Kaplan-Meier 法により推定される高安動脈炎再発までの期間の中央値（95%信頼区間）は，プラセボ群では12.1週（10.7～16.0週），MRA-SC 群では推定不能（12.1～推定不能）であった。

PPS 対象で高安動脈炎の再発までの期間の年齢カテゴリで層別した Log-rank 検定による P 値は0.0345であった。高安動脈炎の再発までの期間の年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比は0.34で，95.41%信頼区間は0.11～1.00であった。Kaplan-Meier 法により推定される高安動脈炎再発までの期間の中央値（95%信頼区間）は，プラセボ群では12.1週（10.7～14.0週），MRA-SC 群では推定不能（13.3～推定不能）であった。

部分集団別の解析では，例数が少ない部分集団もあるが，DMARDs 又は免疫抑制剤の前治療歴のない被験者の部分集団を除いたすべてのハザード比の点推定値は1未満であり，MRA-SC 群で高安動脈炎の再発のハザードを低下させる傾向が一貫して認められた。

2) 副次的評価項目

① Kerr の定義による高安動脈炎の再発までの期間，臨床症状による高安動脈炎の再発までの期間

Kerr の定義による高安動脈炎の再発までの期間に関する結果は，主要評価項目と同じであった。主要評価項目と合わせて以下に結果のまとめを示す。

高安動脈炎の再発までの期間のまとめ

		解析対象	プラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比（95.41%信頼区間）*1	P 値
主要評価項目	高安動脈炎の再発までの期間	ITT	0.41（0.15～1.10）	0.0596 *2
		PPS	0.34（0.11～1.00）	0.0345
副次的評価項目	Kerr の定義による高安動脈炎の再発までの期間	ITT	0.41（0.15～1.10）	–
	臨床症状による高安動脈炎の再発までの期間	ITT	0.70（0.29～1.70）	–

*1：年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによりプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間を算出。

*2：年齢カテゴリで層別した Log-rank 検定結果。事前に規定した有意水準0.0459で検定した。

表 2.7.6.1.3-1，表 2.7.6.1.3-2，5.3.5.1-1 表 11.4.1.2-1，表 11.4.1.2-2から作成。

② 高安動脈炎の再発の各大項目の発現

高安動脈炎の再発の各大項目の内客観的評価での全身症状，主観的評価による全身症状，炎症マーカーの上昇では，無再発率の Kaplan-Meier 推定値が初回投与後8～12週以降 MRA-SC 群でプラセボ群に比べて高かった。

③ 再発時又は最終観察時の経口副腎皮質ステロイド投与量

再発時又は最終観察時のプレドニゾロン換算した経口副腎皮質ステロイド投与量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群で11.91 mg/日（4.0～20.0 mg/日），MRA-SC 群で9.05 mg/日（4.0～32.0 mg/日）であった。また，再発時又は最終観察時の体重あたりの副腎皮質ステロイド投与量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群で0.195 mg/kg/日（0.10～0.46 mg/kg/日），MRA-SC 群で0.174 mg/kg/日（0.09～0.87 mg/kg/日）であった。

④ 炎症マーカー（CRP，ESR，SAA 及び白血球数）のベースラインからの変化

CRP，ESR，SAA は，プラセボ群では初回投与前から初回投与後52週までの間に検査値の上昇と低下を繰り返す複数の被験者がおり，全体的にばらつきが大きかったが，MRA-SC 群では初回投与後に速やかに低下する一定の傾向が認められた。特に CRP は，プラセボ群では初回投与前から初回投与後56週まで1 mg/dL 以上上昇後に低下する被験者が複数いたが，MRA-SC 群では1例を除いて初回投与後1週以降は1 mg/dL 以下で推移した。白血球数は，MRA-SC 群ではプラセボ群に比べて初回投与後緩やかに減少する傾向が認められた。いずれかの炎症マーカーの上昇（CRP 1.0 mg/dL 以上及び ESR 30 mm/時以上，SAA 20 μg/mL 以上及び ESR 30 mm/時以上，白血球数10,000 /μL 以上かつベースラインの1.3倍以上への上昇）が認められた場合に再発の徴候ありと判定した。その該当例は，プラセボ群5例，MRA-SC 群1例であった。炎症マーカーの上昇の無再発率の Kaplan-Meier 推定値は，プラセボ群，MRA-SC 群の順に初回投与後12週でそれぞれ80.00%，93.75%，初回投与後24週でそれぞれ59.26%，93.75%であった。

(2) 薬物動態，薬力学

高安動脈炎患者に対して MRA-SC の162 mg/週を反復投与したときの血清中トシリズマブ濃度は，遅くとも初回投与後8週までに定常状態に到達すると考えられた。

例数が少なく明確な結論は得られないものの，再発と血清中トシリズマブ濃度との間に明確な関連はないものと考えられた。

MRA-SC の162 mg/週投与により，CRP の陰性化及びその維持が可能と考えられた。再発時においても，血清中トシリズマブ濃度の低下は認められず，CRP の上昇は認められなかった。

sIL-6R 及び IL-6は，MRA-SC の162 mg/週投与により，初回投与前から初回投与後1週にかけて増加した。

(3) 安全性

投与期間の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群で12.86週（8.0～55.9週），MRA-SC 群で19.00週（5.0～52.0週）であった。高安動脈炎を再発した被験者が MRA-SC 群に比べてプラセボ群に多かったことから，観察期間が両群で異なった。

有害事象発現頻度は，プラセボ群が11/18例（61.1%）に31件，MRA-SC 群が14/18例（77.8%）に38件であった。MRA-SC 群の2例（10%）以上に認められた SOC は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」及び「神経系障害」であった。いずれかの投与群の2例以上（10%以上）に認められた有害事象は，プラセボ群，MRA-SC 群の順に，鼻咽頭炎が3例（16.7%），6例（33.3%），上気道感染が0例，3例（16.7%），胃腸炎及び咽頭炎が0例，2例（11.1%），口腔咽頭痛及び体重増加が2例（11.1%），0例であった。

副作用発現頻度は，プラセボ群が3/18例（16.7%）に4件，MRA-SC 群が5/18例（27.8%）に15件であった。いずれかの投与群の2例以上（10%以上）に認められた副作用は，プラセボ群，MRA-SC 群の順に，鼻咽頭炎が1例（5.6%），3例（16.7%），上気道感染が0例，3例（16.7%），胃腸炎が0例，2例（11.1%）であり，いずれの事象も MRA-SC 群の副作用発現頻度はプラセボ群に比べて2例以上（10%以上）多かった。

重症度が高度の有害事象は，MRA-SC 群では認められず，プラセボ群では1/18例（5.6%）に2件（出血性ショック，出血性胃潰瘍）認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象でもあった。

重篤な有害事象はプラセボ群2例（白内障，及び，1例に発現した出血性ショック及び出血性胃潰瘍），MRA-SC 群1例（白内障）の計3例に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

二重盲検期間中の死亡例及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与部位反応及び投与時全身反応は認められなかった。

投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群が2/18例（11.1%），MRA-SC 群が3/18例（16.7%）であった。MRA-SC 群ではいずれも「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった。

臨床検査値の推移では，臨床上問題となる変動は認められなかった。臨床検査値異常変動の内，プラセボ群に比べて MRA-SC 群で2例以上（10%以上）発現頻度が高かったのは，プラセボ群，MRA-SC 群の順に，リンパ球数減少3例（16.7%），5例（27.8%），白血球減少0例，2例（11.1%）であった。

MRA-SC 群において，投与開始後，抗 MRA 抗体が検出された被験者は，認められなかった。

(4) 結論

プラセボを用いた二重盲検並行群間比較法によって，高安動脈炎患者に対する MRA-SC 162 mg/週の有効性は，主要評価項目において，プラセボに対する有意な差は認められなかったものの再発のリスク（ハザード）を約60%下げることが示された。また，副次評価項目（Kerr の定義による高安動脈炎の再発までの期間，臨床症状による高安動脈炎の再発までの期間）においても再発のリスク（ハザード）を約60%又は約30%下げることが示された。本治験で認められた有害事象は，既に承認されている適応疾患に対する本剤又は点滴静注用製剤で確認されている安全性プロファイルから想定される事象であり，高安動脈炎に対する安全性は許容できると考えられた。

2.7.6.1.1　被験者の内訳

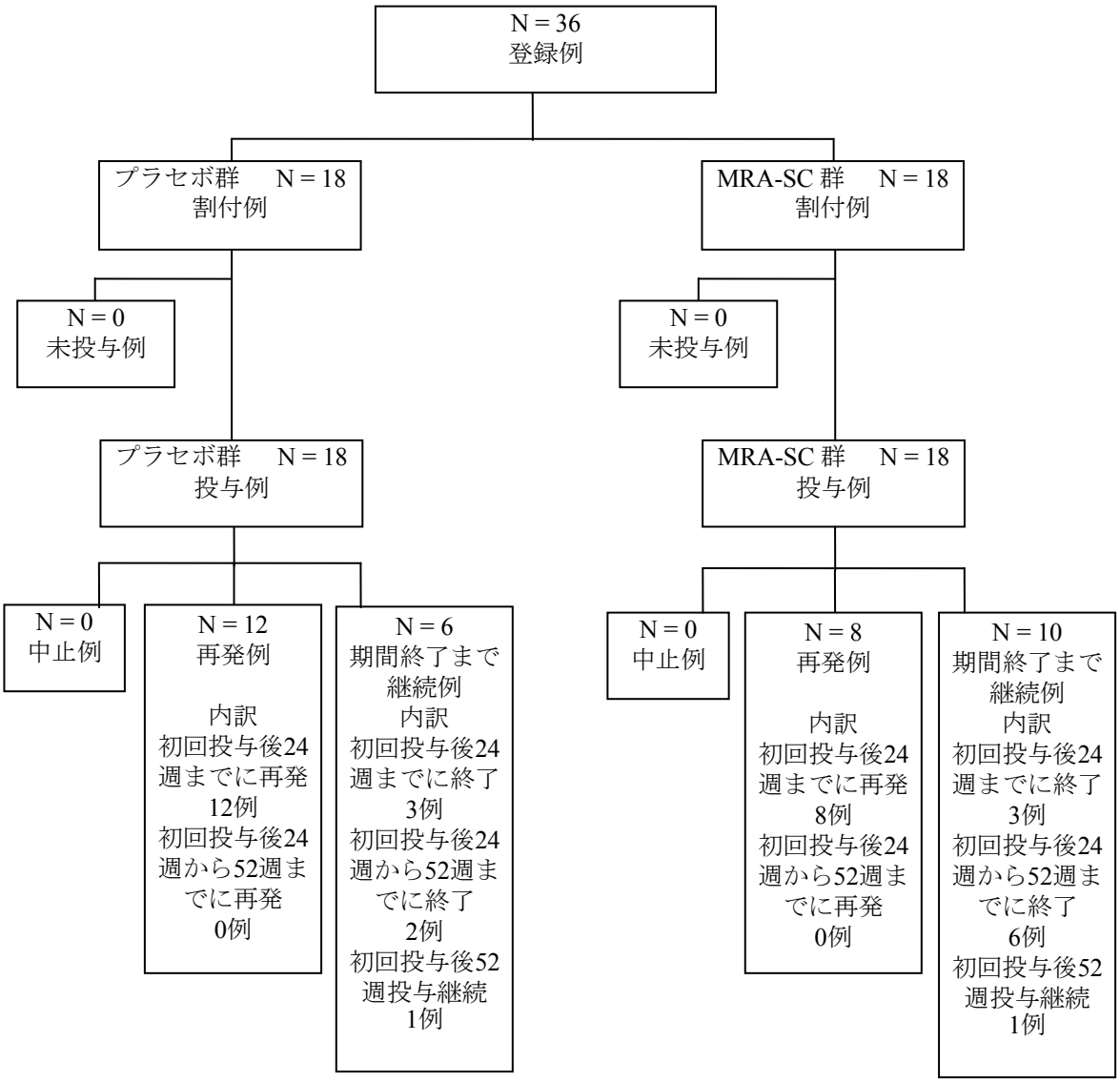
被験者の内訳を図 2.7.6.1.1-1に示す。36例の被験者が登録され，プラセボ群及び MRA-SC 群に各18例がランダム化された。ランダム化された全例に治験薬の投与が開始された。

再発した被験者数が計19例（プラセボ群：11例，MRA-SC 群：8例）に達した後，非盲検期間へ移行する前にプラセボ群の1例で高安動脈炎の再発の定義に合致した。二重盲検期間中に治験を中止した被験者はいなかった。非盲検期間へ移行するまで高安動脈炎を再発せず二重盲検期間を継続していた被験者はプラセボ群6例，MRA-SC 群10例，計16例であった。

本治験の二重盲検期間の有効性の解析では，ITT を主たる解析対象とし，PPS は参考の解析対象とした。安全性評価例及び ITT 対象はプラセボ群，MRA-SC 群ともに18例であった。PPS 対象はプラセボ群が17例，MRA-SC 群が16例であった。

薬物動態及び薬力学の解析は，治験薬が投与され，投与後血清中トシリズマブ濃度の測定値が得られたプラセボ群18例，MRA-SC 群18例を対象に行った。

図 2.7.6.1.1-1　被験者の内訳（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-1 図 10.1-1を再掲]

2.7.6.1.2　被験者背景

主な被験者背景を表 2.7.6.1.2-1に示す。

女性は，プラセボ群，MRA-SC 群の順にそれぞれ15例（83.3%），16例（88.9%）であった。年齢の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ27.0歳（17～68歳），26.5歳（13～66歳）であった。ランダム化時の体重の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ57.90 kg（39.4～99.7 kg），53.05 kg（32.9～97.4 kg），ランダム化時の1日あたりの高安動脈炎に対する1日あたりの副腎皮質ステロイド投与量（プレドニゾロン換算量）の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ0.45 mg/kg/日（0.4～0.9 mg/kg/日），0.50 mg/kg/日（0.4～1.0 mg/kg/日）であった。罹病期間の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ2.89年（0.1～16.5年）及び3.33年（0.4～22.8年）であった。

表 2.7.6.1.2-1　主な被験者背景（MRA632JP 試験）

試験番号	MRA632JP	
群 例数[1)]	プラセボ群 18例	MRA-SC 群 18例
女性（%）	15（83.3）	16（88.9）
男性（%）	3（16.7）	2（11.1）
年齢（歳）の中央値 （最小値～最大値）	27.0（17～68）	26.5（13～66）
65歳以上	1（5.6%）	2（11.1%）
体重（kg）の中央値 （最小値～最大値）	57.90（39.4～99.7）	53.05（32.9～97.4）
罹病期間の中央値 （最小値～最大値）	2.89年 （0.1～16.5年）	3.33年 （0.4～22.8年）
治験薬投与前の副腎皮質ステロイド投与量の中央値 （最小値～最大値）	0.45 mg/kg/日（0.4～0.9 mg/kg/日）	0.50 mg/kg/日（0.4～1.0 mg/kg/日）

1)：ITT で集計した。

[5.3.5.1-1 表 11.2-1を改変]

2.7.6.1.3　有効性

(1)　再発までの期間（ITT，主要評価項目）

二重盲検期間の高安動脈炎の再発までの期間について，年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）で層化調整した Log-rank 検定を実施し，同様に年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによりプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間を算出した結果を表 2.7.6.1.3-1に示す。仮説を評価するための信頼区間の信頼係数及び有意水準は，中間解析に伴う第1種の過誤確率の上昇を考慮して O'Brien-Fleming タイプの α 消費関数に基づいてそれぞれ95.41%及び4.59%とした。高安動脈炎再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1.3-1に示す。

Kaplan-Meier 法により推定される再発までの期間の中央値（95%信頼区間）は，プラセボ群では12.1週（10.7～16.0週），MRA-SC 群では推定不能（12.1週～推定不能）であった。

再発までの期間の年齢カテゴリで層化調整した Log-rank 検定による P 値は0.0596で，事前に規定した有意水準0.0459を下回らなかった。

再発までの期間の年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比は0.41で，95.41%信頼区間は0.15～1.10であった（相対リスク減少率59%）。初回投与後24週の高安動脈炎無再発率の推定値は，プラセボ群で22.92%，MRA-SC 群で50.60%であった。

中止理由及び副腎皮質ステロイド減量時に規定よりも多く使用したという逸脱を考慮した場合と，再発の評価の欠測を考慮した場合の再発までの期間の感度分析では，いずれも主要評価項目の結果と変わらなかった（5.3.5.1-1 11.4.3.2(1)）。

表 2.7.6.1.3-1　二重盲検期間での再発までの期間–19 events（ITT）（MRA632JP 試験）

ttet01n_tfr_itt Relapse Free of Takayasu Arteritis (19 events)
Protocol: MRA632JP
Analysis: ITT

ASSESSMENT OF RELAPSE FOR TAKAYASU ARTERITIS

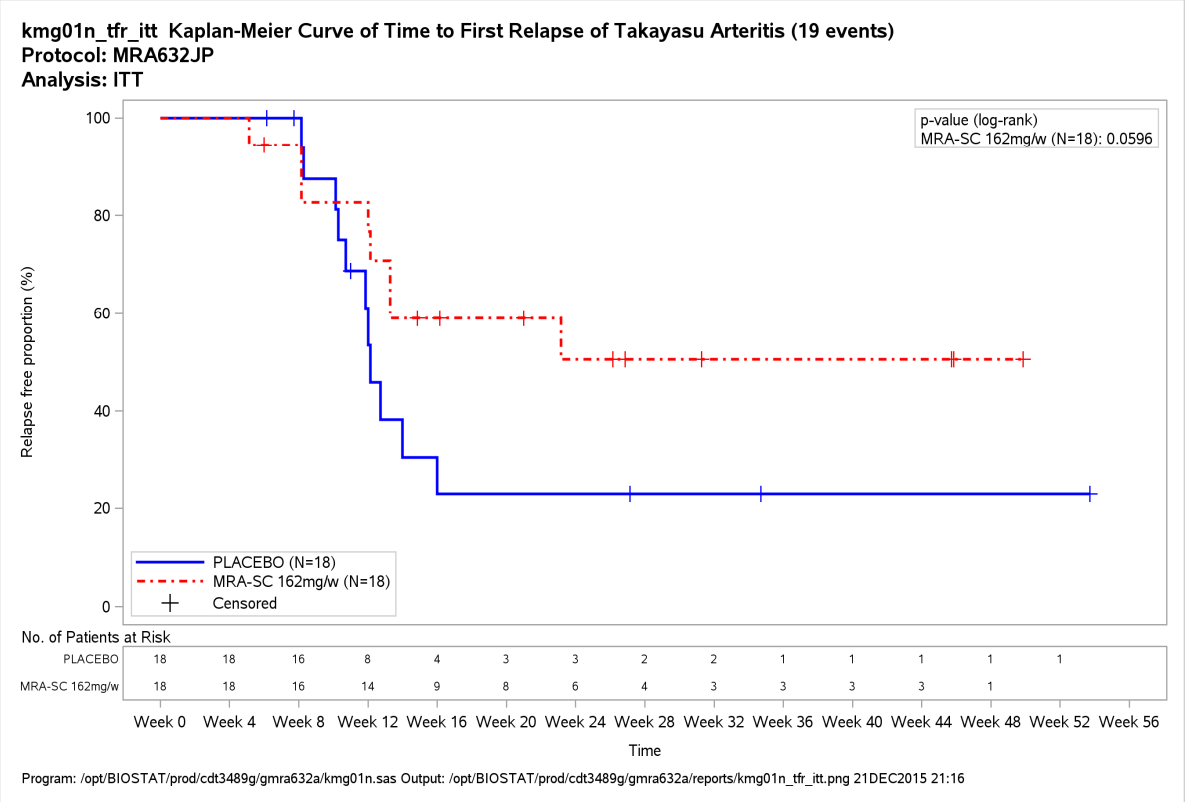
	PLACEBO (N=18)		MRA-SC 162mg/w (N=18)
Patients with event (%)	11 (61.1%)		8 (44.4%)
Patients without event (%)	7 (38.9%)		10 (55.6%)
Time to event (weeks)#			
Median	12.1		NE
95% CI	(10.7, 16.0)		(12.1, NE)
25% and 75%-ile	10.5, 16.0		12.1, NE
Range##	6* to 54*		5 to 50*
Unstratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.1060	
Hazard Ratio		0.48	
95.41% CI		(0.19, 1.23)	
Stratified Analysis**			
p-value (log-rank)		0.0596	
Hazard Ratio		0.41	
95.41% CI		(0.15, 1.10)	
Time Point at 24 weeks#			
Patients remaining at risk	3		6
Event Free Rate (%)	22.92		50.60
95% CI	(0.43, 45.40)		(25.40, 75.80)

* censored
** stratified by age category: <18, 18-<65, 65-
# Kaplan-Meier estimate
including censored observations
Significance level: 0.0459

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/ttet01n.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/ttet01n_tfr_itt.out
22DEC2015 15:30　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-1を再掲]

図 2.7.6.1.3-1　二重盲検期間での再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線–19 events（ITT）（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-1 図 11.4.1.1-1を再掲]

(2)　再発までの期間（PPS）

PPS 対象での二重盲検期間の高安動脈炎の再発までの期間について，年齢カテゴリを層別因子とした Log-rank 検定を実施し，同様に年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによりプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間を算出した結果を表 2.7.6.1.3-2に示す。

Kaplan-Meier 法により推定される再発までの期間の中央値（95%信頼区間）は，プラセボ群では12.1週（10.7～14.0週），MRA-SC 群では推定不能（13.3～推定不能）であった。

再発までの期間の年齢カテゴリで層化調整した Log-rank 検定による P 値は0.0345であった。再発までの期間の年齢カテゴリを層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比は0.34で，95.41%信頼区間は0.11～1.00であった。

表 2.7.6.1.3-2　二重盲検期間での再発までの期間–19 events（PPS）（MRA632JP 試験）

ttet01n_tfr_pp Relapse Free of Takayasu Arteritis (19 events)
Protocol: MRA632JP
Analysis: PPS

ASSESSMENT OF RELAPSE FOR TAKAYASU ARTERITIS

	PLACEBO (N=17)		MRA-SC 162mg/w (N=16)
Patients with event (%)	11 (64.7%)		7 (43.8%)
Patients without event (%)	6 (35.3%)		9 (56.3%)
Time to event (weeks)#			
Median	12.1		NE
95% CI	(10.7, 14.0)		(13.3, NE)
25% and 75%-ile	10.3, 15.0		12.1, NE
Range##	6* to 54*		5 to 50*
Unstratified Analysis			
p-value (log-rank)		0.0399	
Hazard Ratio		0.38	
95.41% CI		(0.14, 1.02)	
Stratified Analysis**			
p-value (log-rank)		0.0345	
Hazard Ratio		0.34	
95.41% CI		(0.11, 1.00)	
Time Point at 24 weeks#			
Patients remaining at risk	2		6
Event Free Rate (%)	16.67		51.66
95% CI	(0.00, 37.54)		(25.32, 77.99)

* censored
** stratified by age category: <18, 18-<65, 65-
# Kaplan-Meier estimate
including censored observations
Significance level: 0.0459

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/ttet01n.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/ttet01n_tfr_pp.out
15FEB2016 17:54　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 表 11.4.3.6-1を再掲]

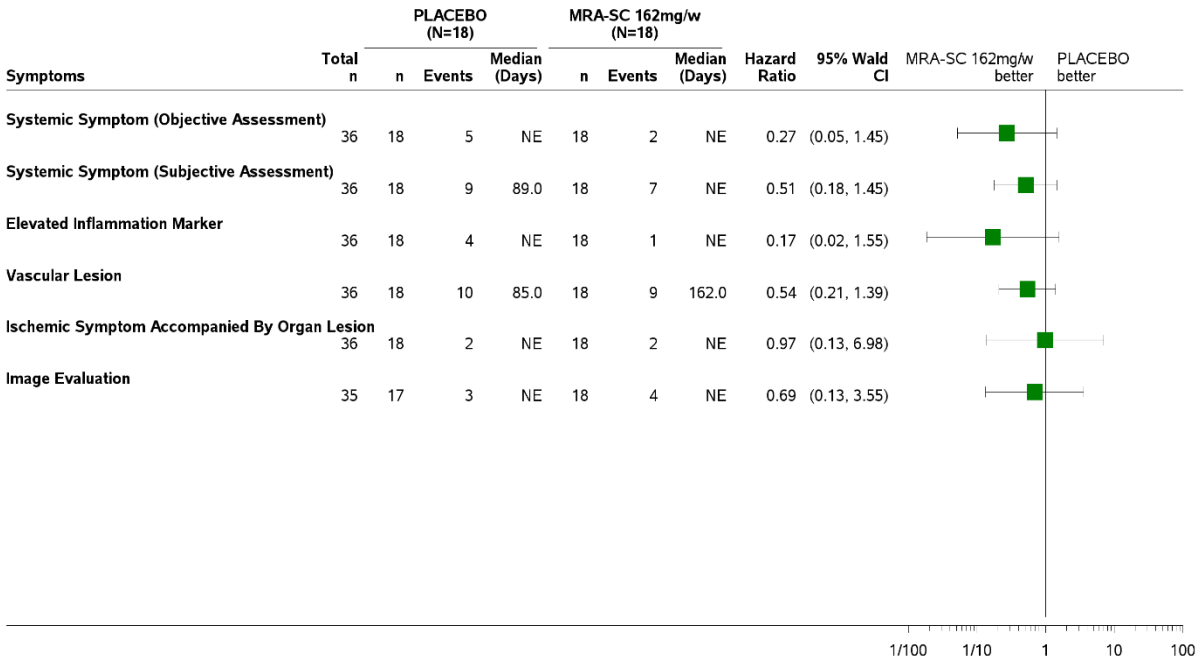
(3)　高安動脈炎の再発を定義した各大項目の発現

高安動脈炎の再発の大項目には，客観的評価による全身症状，主観的評価による全身症状，炎症マーカーの上昇，血管病変，臓器病変を伴う虚血症状，画像評価がある。これらの各大項目から定義される二重盲検期間の再発までの期間について，年齢カテゴリ（18歳未満，18歳以上65歳未満，65歳以上）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルによりプラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間を算出した結果を図 2.7.6.1.3-2に示す。

再発のすべての大項目でハザード比の点推定値は1未満であり，MRA-SC 群で再発のリスクを低下させる傾向が一貫して認められた。

図 2.7.6.1.3-2　再発の各大項目から定義される二重盲検期間での再発までの期間のハザード比と信頼区間–19 events（MRA632JP 試験，ITT）

kmcoxtfrs_st_n_itt Forest plot for HR of each symptom (Stratified Cox regression, 19 events)
Protocol: MRA632JP
Analysis: ITT



stratified by age category: <18, 18-<65, 65-
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/kmcoxtfrs.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/kmcoxtfrs_st_n_itt.png 03AUG2016 17:46

[5.3.5.3-1 図 2.1.1-1を再掲]

(4) 副腎皮質ステロイド投与量

再発時又は最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-3に示す。

再発時又は最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量は，主要評価項目で高安動脈炎再発の徴候ありと判定された被験者は最終観察時又は最終観察時の直前（副腎皮質ステロイド投与量の増加前）の副腎皮質ステロイド投与量，再発が確認されなかった被験者は最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量とした。

再発時又は最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群で11.91 mg/日（4.0～20.0 mg/日），MRA-SC 群で9.05 mg/日（4.0～32.0 mg/日）であった。また，再発時又は最終観察時の体重あたりの副腎皮質ステロイド投与量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群で0.195 mg/kg/日（0.10～0.46 mg/kg/日），MRA-SC 群で0.174 mg/kg/日（0.09～0.87 mg/kg/日）であり，プラセボ群に比べて低かった。

再発時又は最終観察時に副腎皮質ステロイド投与量を10 mg/日以下まで減量した被験者は，プラセボ群が7/18例（38.9%），MRA-SC 群が11/18例（61.1%）であった（5.3.5.1-1 表 16.2.5-2，表 16.2.6-2）。その内，再発が認められなかった被験者は，プラセボ群が5/7例，MRA-SC 群が8/11例であった。

表 2.7.6.1.3-3　再発時又は最終観察時の副腎皮質ステロイド投与量の要約統計量–20 events（ITT）（MRA632JP 試験）

sumcs_itt Corticosteroid at last observation
Protocol: MRA632JP
Analysis: ITT

Parameter	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
Corticosteroids (mg Equivalent to Prednisolone)		
n	18	18
Mean (SD)	12.21 (4.64)	10.78 (6.77)
Min - Max	4.0 - 20.0	4.0 - 32.0
Median	11.91	9.05
Corticosteroids (mg/kg Equivalent to Prednisolone)		
n	18	18
Mean (SD)	0.215 (0.102)	0.218 (0.187)
Min - Max	0.10 - 0.46	0.09 - 0.87
Median	0.195	0.174

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/sumcs.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/sumcs_itt.out
03OCT2016 14:38　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 総括報告書改訂書3版 表 11.4.1.2-4（表 15.2.1-26）を再掲]

2.7.6.1.4　薬物動態及び薬力学の解析

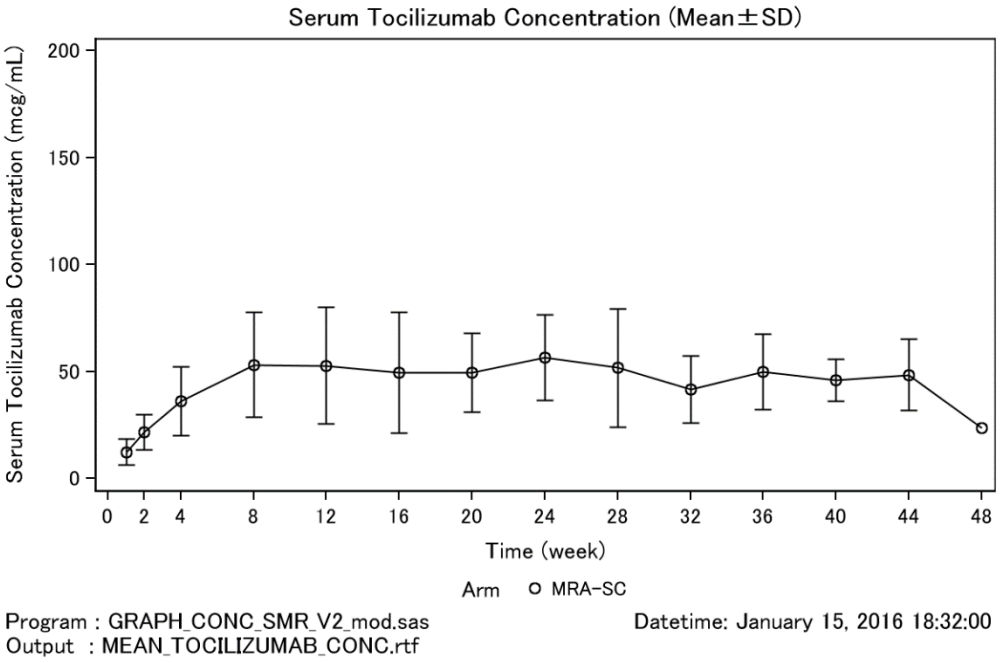
再発の徴候発現時及び二重盲検期間最終観察のデータは集計から除外した。

2.7.6.1.4.1 血清中トシリズマブトラフ濃度推移

血清中トシリズマブトラフ濃度推移を図 2.7.6.1.4.1-1に示す。

MRA-SC 162 mg/週の反復皮下投与した被験者の平均血清中トシリズマブトラフ濃度は，初回投与後8週までに，また，二重盲検下の被験者全14例の血清中トシリズマブトラフ濃度は初回投与後12週までにほぼ定常状態に達した。例数が1例であった初回投与後48週を除き，初回投与後12週以降の平均血清中トシリズマブトラフ濃度は，41.8～56.6 μg/mL で推移した。初回投与後8週前に再発した症例はなく，再発した8例の計14時点における血清中トシリズマブ濃度の平均値（最小値～最大値）は69.3 μg/mL（45.6～114 μg/mL）であり，定常状態の血清中トシリズマブ濃度と比較して著しく異なるものではなく，再発の有無と血清中トシリズマブ濃度との間に明確な関連は認められなかった。

図 2.7.6.1.4.1-1　血清中トシリズマブ濃度推移（MRA632JP 試験）

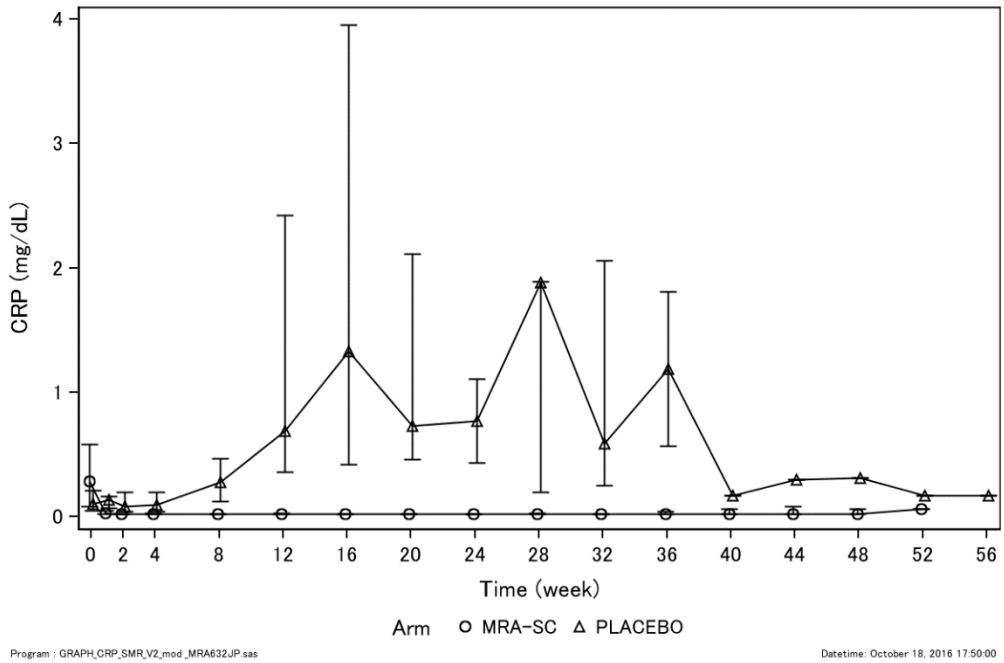


[5.3.5.1-1 図 11.4.2.1-1を再掲]

2.7.6.1.4.2 血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係

CRP 値の中央値の経時的推移を図 2.7.6.1.4.2-1に示す。また，MRA-SC の初回投与前 CRP 値を含む全期間の血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係を図 2.7.6.1.4.2-2に，再発時の血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係を図 2.7.6.1.4.2-3に示す。プラセボ群及び MRA-SC 群の投与前 CRP 値は0.264 ± 0.432 mg/dL（平均値 ± 標準偏差，以降同様，18例），0.462 ± 0.518 mg/dL（18例）であった。プラセボ群の CRP 値は初回投与後12週以降，個体間の変動が大きく，CRP 値の平均値は1 mg/dL 以上を示した。（図 2.7.6.1.4.2-1）。MRA-SC 162 mg 初回投与後，CRP 値は血清中トシリズマブ濃度に関わらず，低値を示した。プラセボ群では，再発した11例中8例で，1 mg/dL 以上の CRP 値が認められたが，MRA-SC 群では，再発した8例の計14時点における血清中トシリズマブ濃度は45.6～114 μg/mL と定常状態の血清中トシリズマブトラフ濃度と比較して著しく異なるものではなく，CRP 値の上昇は認められなかった（図 2.7.6.1.4.1-1，図 2.7.6.1.4.2-3）。MRA-SC 162 mg/週の反復投与により，CRP 値は陰性化を維持できるものと考えられた。

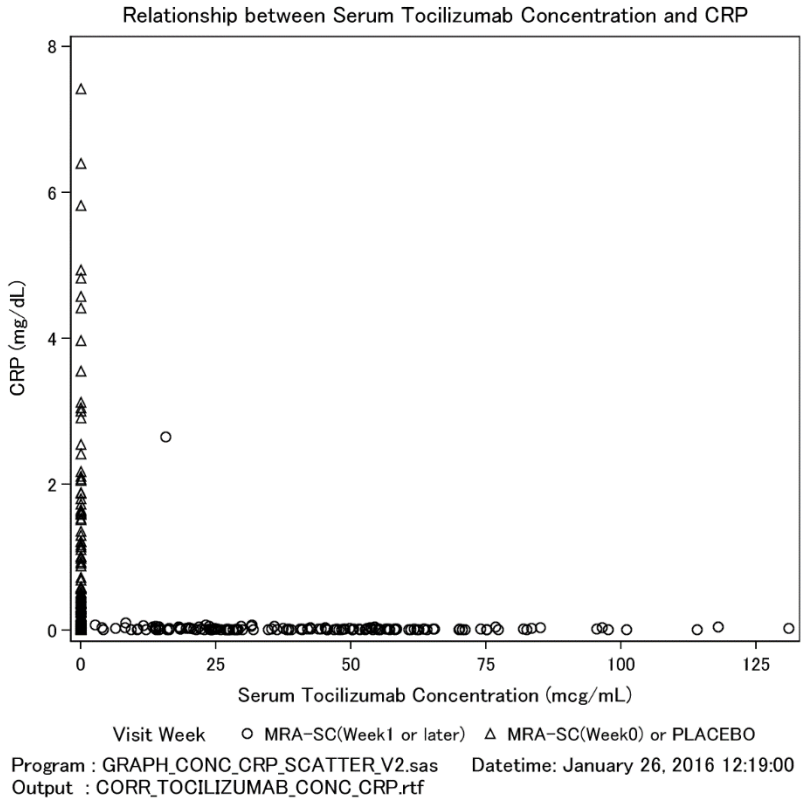
図 2.7.6.1.4.2-1　CRP 値の中央値の経時的推移（MRA632JP 試験）



プロット：中央値，バー：第1四分位～第3四分位

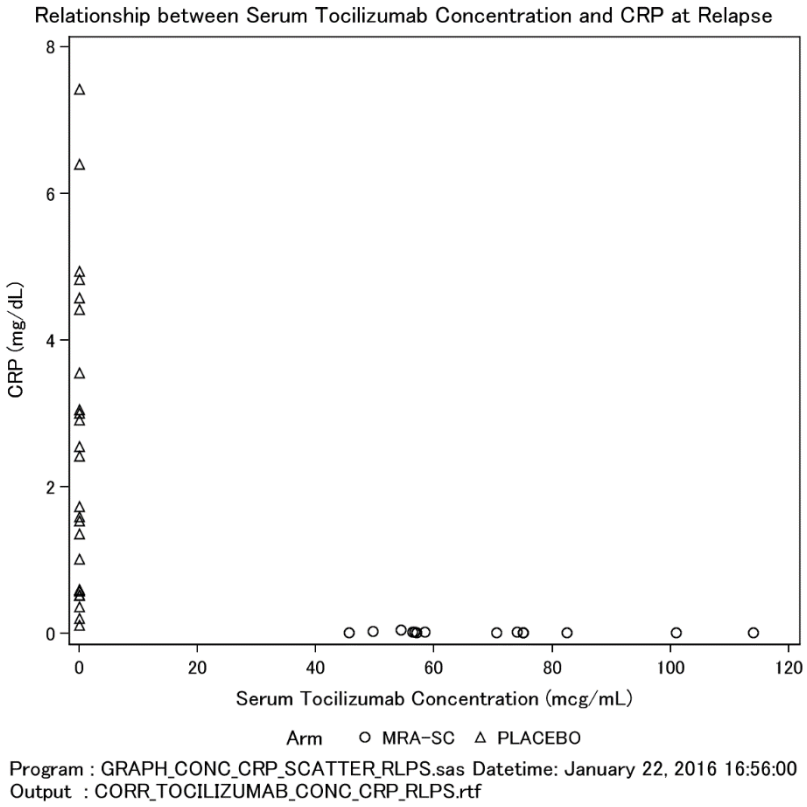
[5.3.5.3-2 図 10-1を再掲]

図 2.7.6.1.4.2-2　血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-1 図 15.4-5を再掲]

図 2.7.6.1.4.2-3　再発時の血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係（MRA632JP 試験）

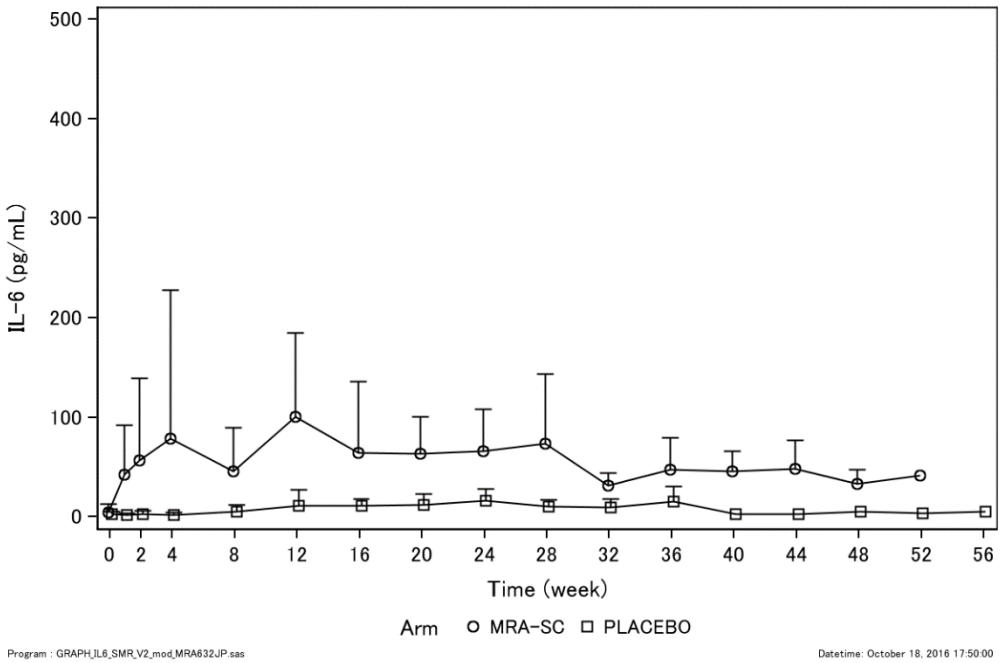


[5.3.5.1-1 図 15.4-11を再掲]

2.7.6.1.4.3 血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の関係

血中 IL-6濃度の平均値の経時的推移を図 2.7.6.1.4.3-1に，再発時の血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の関係を図 2.7.6.1.4.3-2に示す。血中 IL-6濃度は，MRA-SC 群では初回投与後1週までに急激に増加した。プラセボ群では MRA-SC 群で認められた血中 IL-6濃度の大きな変動は認められず，血中 IL-6濃度は MRA-SC を投与した被験者と比較して低値を示した（図 2.7.6.1.4.3-1）。血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の間に明確な関連は認められなかった。また，再発した8例中3例は血中 IL-6濃度500 pg/mL 以上を示したが，5例は無再発症例と同程度の血中 IL-6濃度の上昇であり，再発の有無と血中 IL-6濃度との間に明確な関連は認められなかった（図 2.7.6.1.4.3-2）。

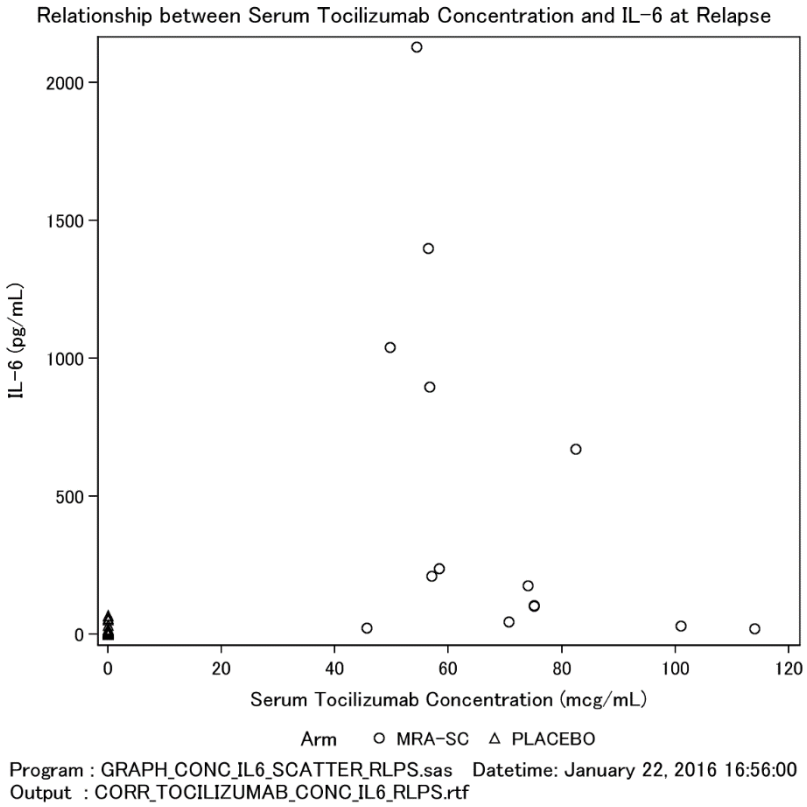
図 2.7.6.1.4.3-1　血中 IL-6濃度の経時的推移（MRA632JP 試験）



プロット：平均値，バー：標準偏差

[5.3.5.3-2 図 10-3を再掲]

図 2.7.6.1.4.3-2　再発時における血清トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6 濃度の関係（MRA632JP 試験）

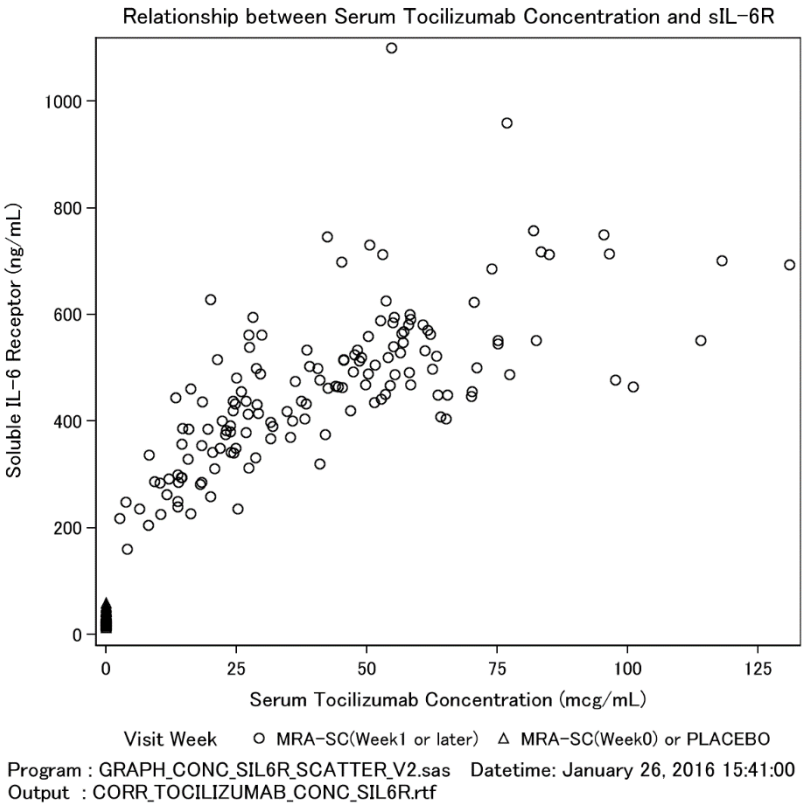


[5.3.5.1-1 図 15.4-12を再掲]

2.7.6.1.4.4 血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係

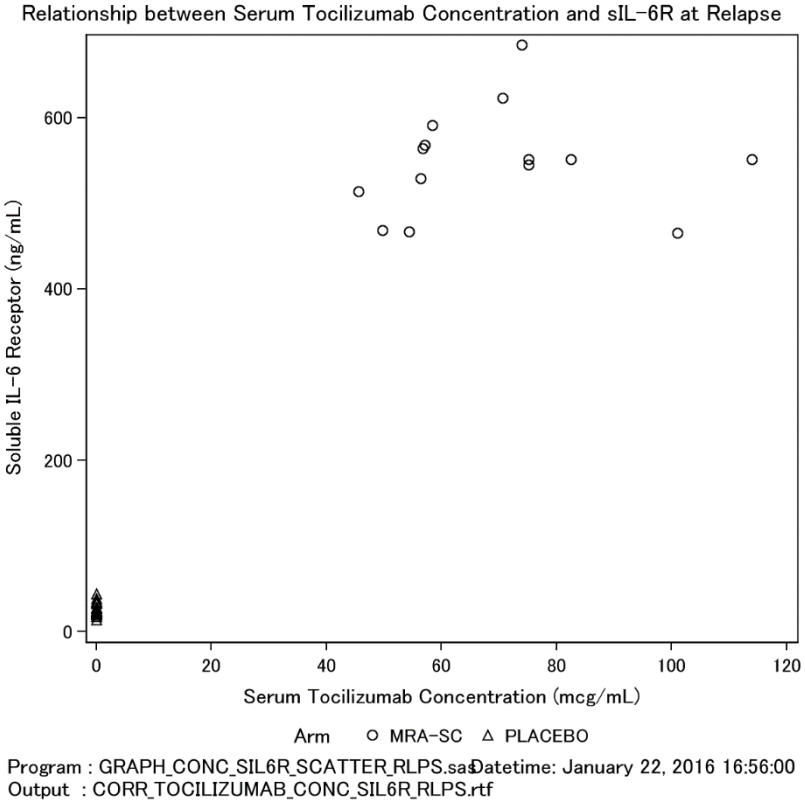
血清中トシリズマブ濃度と sIL-6R の散布図を図 2.7.6.1.4.4-1に，再発時の血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係を図 2.7.6.1.4.4-2に示す。MRA-SC 群では投与開始後に，sIL-6R の値が血清中トシリズマブ濃度の上昇に伴って上昇した。プラセボ群では MRA-SC 群でみられたような変動はなかった。再発時の血中 sIL-6R 濃度は，再発が認められなかった被験者の血中 sIL-6R 濃度と大きな差異は認められなかった（図 2.7.6.1.4.4-1，図 2.7.6.1.4.4-2）。

図 2.7.6.1.4.4-1　血清トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-1 図 15.4-9を再掲]

図 2.7.6.1.4.4-2　再発時における血清トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-1 図 15.4-13を再掲]

2.7.6.1.4.5 血清中トシリズマブトラフ濃度と体重の関係

MRA-SC 群における採血時点ごとの体重と血清中トシリズマブ濃度の散布図からの視察的評価の結果，例数が1例であった初回投与後48週を除き，いずれの採血時点でも負の相関がある可能性が考えられた。

2.7.6.1.5　安全性

2.7.6.1.5.1　有害事象

(1)　有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.1.5.1-1に示す。

有害事象の発現頻度は，プラセボ群が11/18例（61.1%）に31件，MRA-SC 群が14/18例（77.8%）に38件であり，副作用の発現頻度は，プラセボ群が3/18例（16.7%）に4件，MRA-SC 群が5/18例（27.8%）に15件であった。重症度が高度の有害事象の発現は，MRA-SC 群で認められず，プラセボ群の発現頻度は1/18例（5.6%）であり，重症度が高度の有害事象と治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められず，その他の重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群が2/18例（11.1%），MRA-SC 群が1/18例（5.6%）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群が2/18例（11.1%），MRA-SC 群が3/18例（16.7%）であり，この内副作用はプラセボ群が1/18例（5.6%），MRA-SC 群が3/18例（16.7%）であった。

以上，有害事象の発現割合はいずれのカテゴリでも群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.5.1-1　有害事象の発現状況の要約（MRA632JP 試験）

aet01_sp Adverse Events, Deaths and Withdrawals
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
Total number of patients with at least one adverse event	11 (61.1%)	14 (77.8%)
Total number of events	31	38
Total number of deaths	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	2 (11.1%)	1 (5.6%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (5.6%)	0
Related Serious AE	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0
AE leading to dose modification/interruption	2 (11.1%)	3 (16.7%)
Related AE	3 (16.7%)	5 (27.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Severe AE	1 (5.6%)	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
Deaths derived from Death page, Withdrawals derived from Study Completion page.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aet01.sas / Output:
/opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aet01_sp.out
21DEC2015 21:22

Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 表 12.2.1-1を再掲]

(2) 比較的よくみられる有害事象

いずれかの群の10%以上に発現した有害事象とその副作用の発現例数を表 2.7.6.1.5.1-2に示し，全有害事象発現例数及び副作用発現例数をそれぞれ表 2.7.6.12.1-1及び表 2.7.6.12.1-2に示した。いずれかの群の10%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎（プラセボ群，MRA-SC 群：16.7%，33.3%，以下同様），上気道感染（0%，16.7%），胃腸炎，咽頭炎（いずれも0%，11.1%），口腔咽頭痛及び体重増加（いずれも11.1%，0%）であった。これらの内，副作用は鼻咽頭炎（5.6%，16.7%），上気道感染（0%，16.7%），胃腸炎（0%，11.1%）及び咽頭炎（0%，5.6%）であった。

MRA-SC 群でプラセボ群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，胃腸炎及び咽頭炎であった。

表 2.7.6.1.5.1-2　いずれかの群の10%以上に発現した有害事象とその副作用発現例数（%）
（MRA632JP 試験）

aeaer_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions with an Incidence Rate of at Least 10% in Any Group
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

	Adverse Events		Related Adverse Events	
Adverse Event	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
鼻咽頭炎	3 (16.7%)	6 (33.3%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)
上気道感染	0	3 (16.7%)	0	3 (16.7%)
胃腸炎	0	2 (11.1%)	0	2 (11.1%)
咽頭炎	0	2 (11.1%)	0	1 (5.6%)
口腔咽頭痛	2 (11.1%)	0	0	0
体重増加	2 (11.1%)	0	0	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aeaer_sp.out
28DEC2015 18:25　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 表 12.2.3-1を再掲]

(3) 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.4.8-6に示した。

重症度が高度の有害事象は，MRA-SC 群では認められず，プラセボ群では1/18例（5.6%）に2件（出血性ショック，出血性胃潰瘍）認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象でもあった。これらの事象と治験薬との因果関係はいずれも否定された。重症度が中等度と判定された有害事象は，プラセボ群では4/18例（22.2%），MRA-SC 群では1/18例（5.6%）に認められた。重症度が軽度と判定された有害事象は，プラセボ群では6/18例（33.3%），MRA-SC 群では13/18例（72.2%）に認められた。いずれの群においても，ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり，両群間で大きな違いはなかった。

(4) 死亡

死亡例は認められなかった。

(5) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の事象別発現例数を表 2.7.6.1.5.1-3に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群が2/18例（11.1%，白内障1例，及び，1例に発現した出血性ショック及び出血性胃潰瘍），MRA-SC 群が1/18例（5.6%，白内障1例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.1.5.1-3　重篤な有害事象の集計（MRA632JP 試験）

aet02_sae_sp　Serious Adverse Events
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
Overall total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	1 (5.6%)
Overall total number of events	3	1
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Total number of events	1	1
白内障	1 (5.6%)	1 (5.6%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
出血性胃潰瘍	1 (5.6%)	0
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
出血性ショック	1 (5.6%)	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aet02_sae_sp.out
21DEC2015 21:19　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 表 12.3.1.2-1を再掲]

(6)　その他の重要な有害事象

1)　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2)　投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象

投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群が2/18例（11.1%），MRA-SC 群が3/18例（16.7%）であった（表 2.7.6.1.5.1-4）。MRA-SC 群ではいずれも「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった。副作用は，プラセボ群では帯状疱疹，MRA-SC 群では上気道感染，胃腸炎及び鼻咽頭炎であった。プラセボ群に認められた出血性胃潰瘍は重症度が高度であり，重篤な有害事象であった。その他の事象はいずれも重症度は軽度であった。いずれの事象も回復に至った。

表 2.7.6.1.5.1-4　投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の集計（MRA632JP 試験）

aet02_mod_sp　Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
Overall total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	3 (16.7%)
Overall total number of events	3	4
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	3 (16.7%)
Total number of events	1	4
上気道感染	0	2 (11.1%)
胃腸炎	0	1 (5.6%)
帯状疱疹	1 (5.6%)	0
鼻咽頭炎	0	1 (5.6%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
出血性胃潰瘍	1 (5.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
喀血	1 (5.6%)	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aet02_mod_sp.out
21DEC2015 21:20　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 表 12.3.1.3-1を再掲]

3)　投与部位反応

治験責任医師又は治験分担医師が投与部位反応と判定した有害事象はいずれの群にも認められなかった。

4)　特に注目すべき有害事象（AESI）

特に注目すべき有害事象（以降，AESI）として，感染症，治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴うアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以降，ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以降，AST）のいずれかの上昇，消化管穿孔及び関連疾患，アナフィラキシー，出血，肝臓疾患，脳卒中，心筋梗塞／急性冠症候群，悪性腫瘍，脱髄関連疾患を集計した。AESI の集計を表 2.7.6.1.5.1-5に示す。

表 2.7.6.1.5.1-5　AESI の集計（MRA632JP 試験）

aesi_sp　Adverse Events of Special Interest
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (33.3%)	10 (55.6%)
Total number of events	11	27
Suspected transmission of infectious agents by Medical Product(STIAMP)	0	0
Potential Hy's Law Cases	0	0
Infection (including opportunistic infections)	6 (33.3%)	9 (50.0%)
Gastrointestinal Perforation Events	0	0
Anaphylactic Reactions	0	0
Bleeding Events	3 (16.7%)	2 (11.1%)
Hepatic Events	0	0
Stroke	0	0
Myocardial infarction/ acute coronary syndrome	0	0
Malignancies	0	0
Demyelination Events	0	0
Other	0	0

Percentages are based on N.
Total number of events : Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted respectively.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aesi.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aesi_sp.out
28DEC2015 18:18　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 表 12.3.1.3-3を再掲]

感染症はプラセボ群の6例（33.3%），MRA-SC 群の9例（50.0%）に認められた。例数が少ないものの，MRA-SC 群ではプラセボ群に比べて，10%以上発現頻度が高かった。感染症の内，重篤な有害事象及び重症度が高度であった有害事象は認められず，中等度であった有害事象はプラセボ群の1例に認められた気管支炎であった。気管支炎は，治験薬との因果関係は否定されており，治療が行われたものの二重盲検期間終了時未回復となった。気管支炎以外の事象の重症度はいずれも軽度であった。感染症の内，プラセボ群の1/6例（帯状疱疹）及び MRA-SC 群の3/9例（上気道感染2例，胃腸炎及び鼻咽頭炎を発現した1例）では治験薬の投与間隔の延長又は休薬が行われ，回復に至った。

出血に該当する有害事象は，プラセボ群の3例（16.7%），MRA-SC 群の2例（11.1%）に認められた。その内訳は，プラセボ群の1例に認められた出血性ショック及び出血性胃潰瘍，舌出血，喀血各1例，MRA-SC 群の皮下出血，点状出血各1例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。出血に該当する有害事象の内，重症度が高度であった有害事象はプラセボ群の1例に認められた出血性ショック及び出血性胃潰瘍であり，いずれも重篤な有害事象と判断された。出血性ショック及び出血性胃潰瘍以外の事象の重症度はいずれも軽度であった。出血に該当する有害事象の内，プラセボ群の2例（出血性胃潰瘍，喀血）では治験薬の投与間隔の延長又は休薬，及び治療が行われ回復に至った。MRA-SC 群の点状出血1例は二重盲検期間終了時未回復であったが，皮下出血1例は回復に至った。

治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST のいずれかの上昇，消化管穿孔及び関連疾患，アナフィラキシー，肝臓疾患，脳卒中，心筋梗塞／急性冠症候群，悪性腫瘍，脱髄関連疾患に該当する有害事象はいずれの群にも認められなかった。

2.7.6.1.5.2　臨床検査値の評価

(1)　白血球数，好中球数及びリンパ球数

初回投与後12週の白血球数及び好中球数は，MRA-SC 群では投与開始前に比べて減少したものの，多くは基準値の下限を下回らない変化であった。初回投与後12週のリンパ球数は，いずれの群でも投与開始前と大きな違いはなかった。

白血球数が有害事象共通用語規準（以降，CTCAE）グレードでグレード3（< 2.0～1.0 × 10^9/L）以上に減少した被験者，好中球数がグレード3（< 1.0～0.5 × 10^9/L）以上に減少した被験者は，いずれの群でも認められなかった。リンパ球数がグレード3（< 0.5～0.2 ×10^9/L）以上に減少した被験者はプラセボ群（症例番号60904，60401）及び MRA-SC 群（症例番号60103，61001）で各2例であった。

(2) 血小板数

初回投与後12週の血小板数は，いずれの群でも投与開始前と大きな違いはなかった。

血小板数が CTCAE グレードでグレード2（< 75.0～50.0 × 10^9/L）以上に減少した被験者はいずれの群にも認められなかった。

(3) 肝機能関連項目

初回投与後12週の AST，ALT，総ビリルビン及び ALP は，いずれの群でも投与開始前と大きな違いはなかった。γ－グルタミルトランスフェラーゼ（以降，γ-GTP）は投与開始前から高い被験者がいずれの群にも多く，副腎皮質ステロイド投与によると考えられた。初回投与後12週の値は投与開始前と比較して大きな違いはなかった。

AST が CTCAE グレードでグレード3（> 5.0～20.0 ×基準値上限（以降，ULN）以上に上昇した被験者，及び，総ビリルビンが CTCAE グレードでグレード2（> 1.5～3.0 × ULN）以上に上昇した被験者はいずれの群でも認められなかった。ALT がグレード3（> 5.0～20.0 × ULN）以上に投与開始後新たに上昇した被験者はいずれの群にも認められなかった。

(4) 脂質関連項目

初回投与後12週の総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール及びトリグリセライドは，いずれの群でも投与開始前と大きな違いはなかった。

総コレステロールが CTCAE グレードでグレード2（> 7.75～10.34 mmol/L）以上に上昇した被験者は，プラセボ群では0例，MRA-SC 群では3例であった。トリグリセライドがグレード2（> 3.42～5.7 mmol/L）以上に上昇した被験者は，プラセボ群及び MRA-SC 群で各2例であった。

脂質検査値上昇に伴う心血管及び脳血管事象に関連した有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.5.3　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

バイタルサイン（血圧・脈拍数・体温）の推移には，プラセボ群及び MRA-SC 群とも臨床上問題となる特記すべき変化は認められなかった。

(2) 心電図

心電図で，投与開始後に新たに異常と判定された被験者はいなかった。

(3) 抗トシリズマブ抗体

MRA-SC 群において，投与開始後抗 MRA 抗体［抗 MRA 抗体（スクリーニング法：SC 法），抗 MRA-Fab 抗体，抗 MRA IgE 型抗体］が検出された被験者は認められなかった。

2.7.6.2　MRA632JP 試験（二重盲検期間と非盲検期間）（国内試験・評価資料）

（評価資料：5.3.5.1-7）

表 2.7.6.2-1　MRA632JP 試験（二重盲検期間と非盲検期間）の概要表

治験の標題 ：MRA-SC の高安動脈炎患者を対象とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験

実施医療機関：国内19施設

公表文献（引用文献）：なし

第1症例の同意日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
二重盲検期間最終症例の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
非盲検期間のデータカットオフ日：2016年11月10日

開発のフェーズ：第 III 相

目　　的：

高安動脈炎患者を対象に MRA-SC 162 mg/週又は MRA-SC プラセボを用いた二重盲検並行群間比較法にて，MRA-SC の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学の検討を行う。二重盲検期間終了後，非盲検下で，MRA-SC 162 mg/週長期投与における安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する。

治 験 方 法 ：

本治験は中央登録法により，被験者を MRA-SC 群とプラセボ群の2群に1：1に割付け，二重盲検下で経口副腎皮質ステロイドの減量（減量方法は治験実施計画書 付録1参照）を行い，プラセボに対する MRA-SC の有効性，安全性，薬物動態及び薬力学を検討した。なお，割付に際しては，ランダム化時の経口副腎皮質ステロイド投与量を因子とした。両群併せて，19例の高安動脈炎の再発が起きた時点で，二重盲検期間を終了し非盲検期間に移行した。二重盲検期間に高安動脈炎が再発した被験者は，副腎皮質ステロイドを増量し，非盲検期間に移行した。

症　例　数：

		目標	登録	投与	有効性解析対象	安全性解析対象	薬物動態解析対象
					ITT		
二重盲検期間	MRA-SC 群	17	18	18	18	18	18
	プラセボ群	17	18	18	18	18	18
	計	34	36	36	36	36	36
非盲検期間	MRA-SC 群	–	–	36	36	36	36

診断及び主要な組入基準：

以下の選択基準及び除外基準に従った。

【選択基準】

(1) 同意取得時の年齢が12歳以上の患者
(2) 血管炎症候群の診療ガイドライン（JCS 2008）にて高安動脈炎と診断された患者
(3) 0.2 mg/kg/日以上の経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算：治験実施計画書 付録2参照）による治療にも関わらず，登録前12週間以内に高安動脈炎の再発*を認める患者
* 高安動脈炎の再発の定義は治験実施計画書 付録3参照
(4) 同意取得時に年齢が20歳以上である場合は，本人から同意説明文書による治験参加の同意が得られている患者。同意取得時に年齢が20歳未満である場合は，代諾者から同意説明文書による治験参加の同意及び本人から同意説明文書（16歳未満の場合はインフォームドアセント文書）による治験参加の意思確認が得られている患者

【除外基準】
(1) 治験薬の成分に対し，過敏症の既往を有する患者
(2) 治験薬初回投与前12週間以内に抗 TNF 療法（インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ，ゴリムマブ，セルトリズマブペゴル等）及びその他生物学的製剤（アバタセプト等）による治療が実施されている患者
(3) 過去にトシリズマブを投与されたことのある患者
(4) リツキシマブ及びムロモナブ-CD3等の治験薬を含む細胞枯渇を伴う治療歴があり，枯渇となった細胞数が治療開始時あるいは基準値まで回復していない患者
(5) 治験薬初回投与前4週間以内にメトトレキサートによる治療が実施されている患者
(6) 治験薬初回投与前2週間以内に以下の治療が実施されている患者
  1) 副腎皮質ステロイドの静脈内又は筋肉内投与，及び坐剤の投与
  2) DMARDs あるいは免疫抑制剤の投与
  3) 血漿交換療法（白血球除去療法等）
  4) 外科的治療（白内障手術等の局所治療を除く）
(7) 高安動脈炎以外の疾患により，副腎皮質ステロイドを常用（外用剤等の局所療法を除く）し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(8) 治験薬初回投与前2週間以内の検査において下記基準のいずれかに該当する患者
  1) 白血球数4000 /μL 未満
  2) 好中球数1000 /μL 未満
  3) リンパ球数500 /μL 未満
  4) 血小板数10 $\times 10^4$/μL 未満
(9) 活動性結核のある患者（潜在性結核感染に対する予防的化学療法を実施中の患者は参加可）
(10) 間質性肺炎を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(11) 過去に腸管憩室又は周期的な下血が認められており，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(12) 治験期間中に高安動脈炎に対する手術が予定されている患者
(13) 登録時検査により活動性 B 型・C 型肝炎のある患者又は B 型肝炎の既往のある患者
(14) 治験薬初回投与前6週間以内に生ワクチンを接種した患者
(15) 治験薬初回投与前5年以内に悪性腫瘍を有すると診断された患者
(16) 重篤な疾患を合併しており，治験対象として治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(17) 治験薬初回投与前4週間以内に明らかな感染症を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
(18) 妊婦，授乳中の女性，閉経前又は閉経後1年以内で妊娠反応が陽性の女性，避妊する意思のない女性
(19) 治験薬初回投与前6カ月以内に他の治験薬を使用した患者
(20) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
非盲検期間
被験薬：MRA-SC オートインジェクター162 mg
用量及び投与方法：MRA-SC 162 mg を1週間隔で皮下投与した。
ロット番号：CAAMD05，14E010E，15D010E，16D020E

対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：
非盲検期間：なし

治 療 期 間 ：
各被験者の治療期間は本治験参加の同意取得日から最終観察時又は中止時までとした。本治療期間には二重盲検期間及び非盲検期間が含まれており，二重盲検期間は両群併せて19例で高安動脈炎が再発した時点で終了した。その後，非盲検期間としてトシリズマブ162 mg/週の投与を製造販売承認が得られるまで，又は治験依頼者が良好な結果が得られないと判断し，治験の中止を決定するまで継続することとした。

評 価 基 準 ：
(1) 有効性（非盲検期間）
1) 高安動脈炎の再発率
2) 高安動脈炎の再発率（Kerr の定義）
3) 高安動脈炎の再発率（臨床症状のみ）
4) 高安動脈炎の再発の各大項目の発現
5) 経口副腎皮質ステロイド投与量の推移
6) 医師による評価（ITAS 2010）の変化
7) 患者評価アウトカムの変化［SF-36，FACIT-Fatigue，患者による全般評価（VAS）］
8) 炎症マーカー（CRP，ESR，SAA 及び白血球数）のベースラインからの変化
9) 各種バイオマーカー（IL-6，MMP-9，MCP-1，PTX-3，VEGF，IL-12及び TNF-α）のベースラインからの変化
10) 画像評価のベースラインからの変化

(2) 薬物動態，薬力学
血清中トシリズマブ濃度の推移，sIL-6R 及び IL-6の推移

(3) 安全性
有害事象・副作用の発現頻度とその程度，臨床検査値の推移

統 計 手 法 ：
<u>非盲検期間</u>
二重盲検期間の統計手法に準じた。
(1) 被験者背景
二重盲検期間と同じであるため改めての集計は行わなかった。

(2) 有効性
各評価項目について，群ごと時期ごとに要約統計量を算出した。

(3) 薬物動態，薬力学
各項目の推移図を作成し，要約統計量を算出した。

(4) 安全性
有害事象名を MedDRA code を用いて読み替え，器官別大分類（SOC）と基本語（PT）で定義された事象別に発現例数及び件数を集計した。この内，因果関係が否定できないものについては副作用として別途集計した。なお，MedDRA は version 17.1を用いた。臨床検査値

等の推移は，データの要約（記述統計）を中心に検討した。

要約－結論 ：

二重盲検期間終了後，非盲検下で MRA-SC 162 mg/週長期投与における安全性，有効性，薬物動態及び薬力学の検討を行った。

二重盲検期間を終了した被験者は36例であり，全例が非盲検期間に移行した。その内の7例は非盲検期間に試験を中止し，29例が2016年11月10日のデータカットオフ時点で治験薬投与を継続中であった。

(1) 有効性

1) 再発率

非盲検期間では8/36例（22.2%）が再発し，その内訳は二重盲検期間のプラセボ群が7例（二重盲検期間での再発例6例，未再発例1例），MRA-SC 群は1例（二重盲検期間での再発例）であった。

非盲検期間の高安動脈炎の再発率は，100人・年あたりの再発率（Events / 100 Patient Years，以降 Events / 100 PYs）で表示した場合，23.6 Events / 100 PYs であり，二重盲検期間のプラセボ群の再発率の約1/9，MRA-SC 群の再発率の約1/4であった。

2) 副腎皮質ステロイド投与量

副腎皮質ステロイド投与量の中央値は，登録前再発時で12.0 mg/日（0.22 mg/kg/日），非盲検期間の2016年11月10日のデータカットオフ時点（以降，非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量）で7.00 mg/日（0.13 mg/kg/日）であった。

非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が10 mg/日以下の被験者は26/36例（72.2%），副腎皮質ステロイドが離脱に至った被験者は3例であった。

3) 低用量副腎皮質ステロイド投与時の本剤の再発抑制効果

2016年11月10日のデータカットオフ時点で，副腎皮質ステロイド量が10 mg/日以下かつ登録前再発時の副腎皮質ステロイド量未満（以降，ステロイド減量目標値）を達成した被験者は36例中25例（69.4%）であった。この25例の二重盲検期間又は非盲検期間のいずれかの本剤投与開始時以降におけるステロイド減量目標値達成後の維持期間の中央値は379.0日であった。

(2) 薬物動態，薬力学

高安動脈炎患者に対して MRA-SC 162 mg/週の反復投与により，血清中トシリズマブ濃度を長期間にわたり維持することが可能と考えられた。

例数が少なく明確な結論は得られないものの，二重盲検期間と同様に非盲検期間の結果からも，再発と血清中トシリズマブ濃度との間に明確な関連はないと考えられた。

二重盲検期間と同様に非盲検期間の結果からも，MRA-SC 162 mg/週投与により CRP 値は陰性化し，反復投与により維持できるものと考えられた。再発時においても，血清中トシリズマブ濃度の低下は認められず，CRP 値の上昇は認められなかった。

(3) 安全性

長期投与時の安全性は，二重盲検期間に MRA-SC 群に割り付けられた被験者と，非盲検期間に MRA-SC を投与された被験者を「二重盲検期間及び非盲検期間（以降，全期間）の本剤全投与例」として，それらの被験者の全期間の本剤投与期間のデータを集計し，安全性を評価した。

本剤の投与期間の中央値（最小値～最大値）は70.43週（8.1～108.0週）であった。

有害事象発現頻度は，34/36例（94.4%）で201件であった。有害事象の発現頻度が最も高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」［31/36例（86.1%）］であり，次に高かったのは「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」［16/36例（44.4%）］であった。10%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎が18例（50.0%），咽頭炎及び上気道感染が各7例（19.4%），胃腸炎が5例（13.9%），下痢，感染性腸炎，筋肉痛，鉄欠乏性貧血及び背部痛が各4例（11.1%）であった。

副作用発現頻度は，18/36例（50.0%）に49件であった。10%以上に認められた副作用は，鼻咽頭炎及び上気道感染（いずれも13.9%），胃腸炎（11.1%）であった。

重症度が高度の有害事象は，2/36例（5.6%）に2件（急性腎盂腎炎及び複合性局所疼痛症候群）認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象でもあった。

重篤な有害事象は6/36例（16.7%，急性腎盂腎炎，肺炎，齲歯，白内障，肺梗塞及び複合性局所疼痛症候群各1例）であった。この内，非盲検期間に発現した重篤な有害事象は5例（白内障以外）であり，治験薬との因果関係が否定されなかったのは3例（急性腎盂腎炎，肺炎及び複合性局所疼痛症候群）であった。

死亡例及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

投与時全身反応は認められなかった。治験責任医師又は治験分担医師が投与部位反応と判定した有害事象は1/36例（2.8%，注射部位出血）であり，治験薬との因果関係は否定された。

投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度は16/36例（44.4%）であった。この内，副作用は12/36例（33.3%）であった。その内訳は，胃腸炎2例，ヘモフィルス性肺炎，急性腎盂腎炎，肺炎，肝機能異常，せつ，インフルエンザ，上気道感染，鼻咽頭炎各1例，上気道感染及び β 溶血性レンサ球菌感染を発現した1例，胃腸炎及び鼻咽頭炎を発現した1例であった。この内，重症度が高度であった急性腎盂腎炎を除き，重症度は中等度又は軽度であり，急性腎盂腎炎，肺炎，肝機能異常，上気道感染以外の事象は回復に至った。

臨床検査値の推移では，臨床上問題となる変動は認められなかった。

本剤投与開始後に抗トシリズマブ抗体が検出された被験者は，認められなかった。

(4) 結論

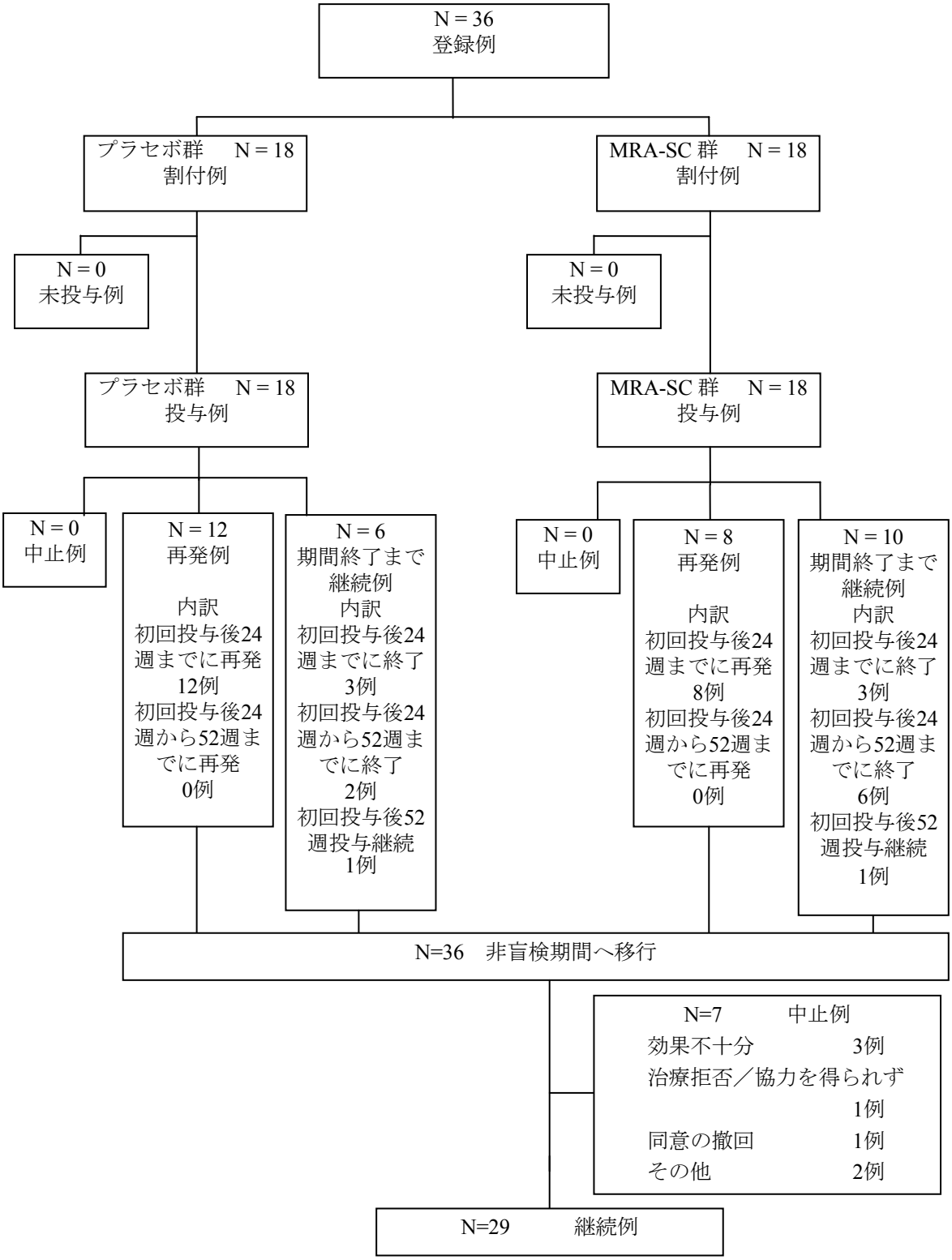
本剤の長期投与により高安動脈炎の再発率を低く維持することができた。非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が10 mg/日以下の被験者は26/36例（72.2%），副腎皮質ステロイドが離脱に至った被験者は3例であり，離脱後も再発は認められなかった。ステロイド減量目標値（副腎皮質ステロイド量が10 mg/日以下かつ登録前再発時未満）を達成後の維持期間の中央値は約1年に達した。本治験で認められた有害事象は，既に承認されている適応疾患に対する本剤又は点滴静注用製剤で確認されている安全性プロファイルから想定される事象であり，高安動脈炎患者に対する MRA-SC 162 mg/週の長期投与時の安全性は許容できると考えられた。

2.7.6.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-1に示す。二重盲検期間が終了した被験者は36例であり，全例が非盲検期間に移行し，MRA-SC 162 mg/週（以降，本剤）の投与を受けた。その内の7例は非盲検期間に試験を中止し，29例が2016年11月10日のデータカットオフ時点で治験薬投与を継続中であった。中止例の内訳は，効果不十分3例，治療拒否／協力を得られず1例，同意の撤回1例及びその他（併用禁止療法が必要となったため）2例であった。

本治験の非盲検期間の有効性の解析は，ITT を対象とした。安全性評価例及び ITT 対象は36例であった。薬物動態及び薬力学の解析は，治験薬が投与され，投与後血清中トシリズマブ濃度の測定値が得られた36例を対象に行った。

図 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-7 図 5-1を再掲]

2.7.6.2.2　被験者背景

二重盲検期間で登録され，投与開始した被験者は36例であり，全例が非盲検期間に移行したことから，二重盲検期間開始時と同じ被験者集団であった。

2.7.6.2.3　有効性

試験終了時点で解析する高安動脈炎の再発率（Kerr の定義，臨床症状のみ）以外の評価項目の結果について，以下に記載した。

2.7.6.2.3.1　再発率

非盲検期間に再発した被験者は8/36例（22.2%）であり，その内訳は二重盲検期間のプラセボ群が7例（二重盲検期間での再発例6例，未再発例1例），MRA-SC 群は1例（二重盲検期間での再発例）であった（5.3.5.1-7 表 11.2-1，表 11.4-6）。

二重盲検期間の高安動脈炎の再発率は，100人・年あたりの再発率（Events / 100 Patient Years，以降 Events / 100 PYs）で表示した場合，プラセボ群が203.1 Events / 100 PYs，MRA-SC 群が101.1 Events / 100 PYs であった（5.3.5.3-1 表 2.1.1-1）。非盲検期間の高安動脈炎の再発率は，23.6 Events / 100 PYs であり（5.3.5.1-7 表 11.2-1），二重盲検期間での MRA-SC 群の再発率は，プラセボ群の約半分であり，非盲検期間の再発率は二重盲検期間のプラセボ群の約1/9，MRA-SC 群の約1/4であった。

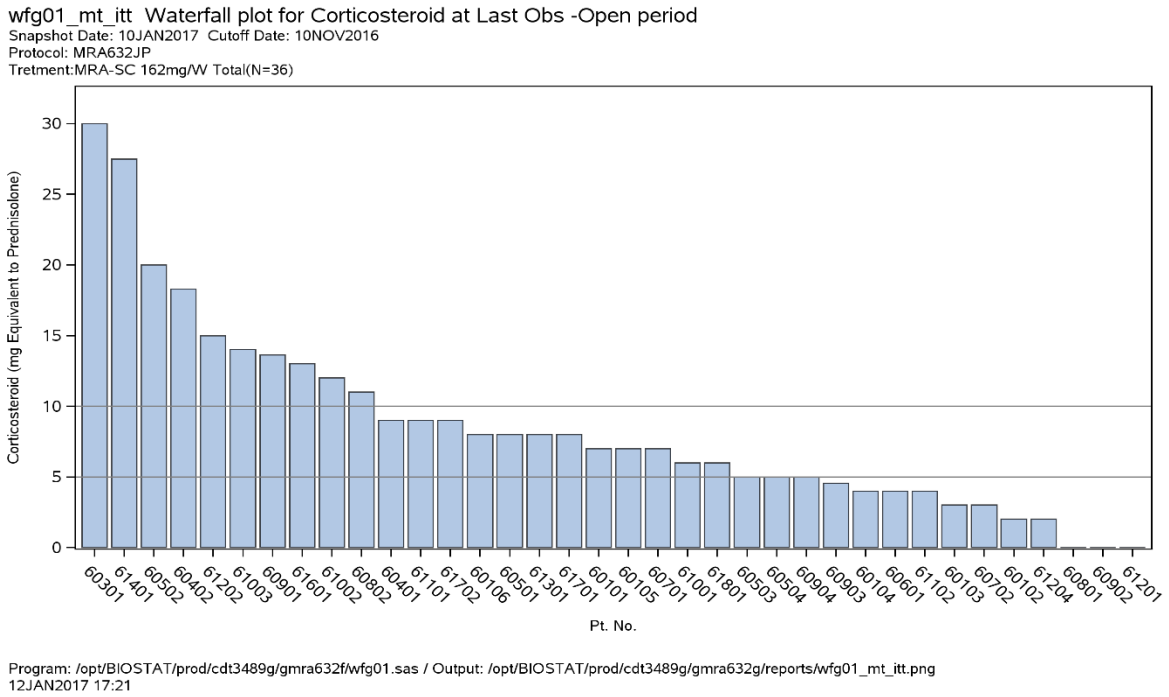
2.7.6.2.3.2　副腎皮質ステロイド投与量

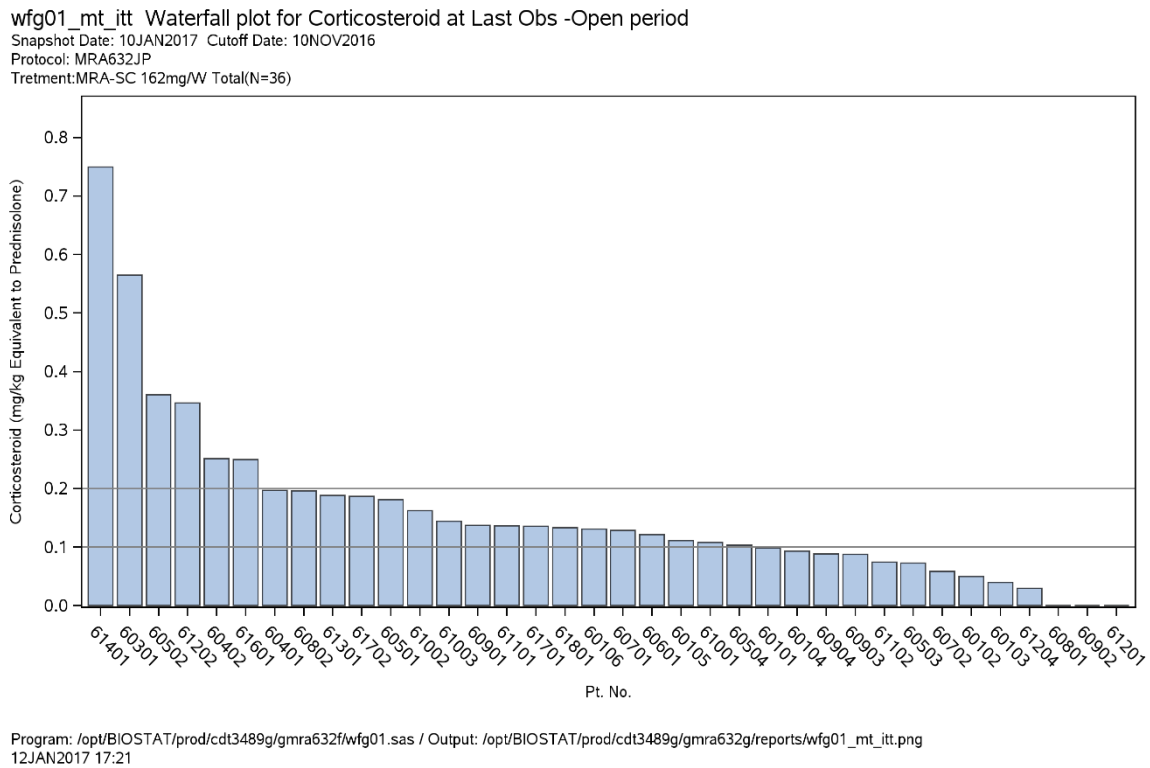
非盲検期間の副腎皮質ステロイド1日平均投与量の中央値は，半数以上の評価例数のある期間で本剤投与回数の増加に伴って減少した（5.3.5.1-7 表 11.2-9）。

副腎皮質ステロイド投与量の中央値は，登録前再発時で12.0 mg/日（0.22 mg/kg/日），非盲検期間の2016年11月10日のデータカットオフ時点（以降，非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量）で7.00 mg/日（0.13 mg/kg/日）であり，非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量の中央値は，登録前再発時の副腎皮質ステロイド投与量の中央値を下回った（表 2.7.6.2.3.2-1）。

非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が10 mg/日以下の被験者は26/36例（72.2%）（5.3.5.1-7 表 11.2-10，図 2.7.6.2.3.2-1），副腎皮質ステロイドが離脱に至った被験者は3例（症例番号：60902，61201，60801）であり，離脱後も2016年11月10日のデータカットオフ時まで再発はなかった（5.3.5.1-7 表 11.4-6，図 11.2-5）。非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が10 mg/日以下の維持期間の中央値（最小値～最大値）は349.0日（14～587日）であった（5.3.5.1-7 表 11.2-12）。非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量が登録前再発時の副腎皮質ステロイド量を下回った被験者は，31/36例（86.1%）であった（表 2.7.6.2.3.2-1）。

図 2.7.6.2.3.2-1　非盲検期間の副腎皮質ステロイド最終投与量（mg/日）の Waterfall-plot（ITT）（上：mg/日，下：mg/kg/日）（MRA632JP 試験）





[5.3.5.1-7 図 11.2-1を再掲]

表 2.7.6.2.3.2-1　副腎皮質ステロイド一覧（MRA632JP 試験）

			副腎皮質ステロイド							非盲検期間		副腎皮質ステロイド目標値以下の延べ日数[a]
			登録前		二重盲検期間		非盲検期間					
投与群	症例番号	体重(kg)	再発時		最終観察時		中止時又はデータカットオフ時点		再発時	再発回数	再発までの期間(週)	
			(mg)	(mg/kg)	(mg)	(mg/kg)	(mg)	(mg/kg)	(mg)			
PLACEBO	60105	63.0	13.0	0.21	10.0	0.16	7.0	0.11				373
PLACEBO	60106	61.2	15.0	0.25	20.0	0.33	8.0	0.13				266
PLACEBO	60301[b]	53.1	12.0	0.23	13.0	0.24	30.0	0.56				321
PLACEBO	60401	45.7	11.0	0.24	13.0	0.28	9.0	0.20				96
PLACEBO	60402[b]	72.9	20.0	0.27	17.0	0.23	18.3	0.25	12.5	1	43.0	27
PLACEBO	60501	44.1	17.5	0.40	14.0	0.32	8.0	0.18				302
PLACEBO	60502[c]	55.5	12.0	0.22	10.0	0.18	20.0	0.36	13.0	1	64.1	–
PLACEBO	60504	48.3	10.0	0.21	8.0	0.17	5.0	0.10				373
PLACEBO	60901	99.7	20.0	0.20	10.9	0.11	13.6	0.14				–
PLACEBO	60902	39.4	8.0	0.20	4.0	0.10	0.0	0.00				379
PLACEBO	60904[b,d]	56.8	12.0	0.21	6.0	0.11	5.0	0.09	5.0	1	8.3	58
PLACEBO	61002[b]	74.1	15.0	0.20	10.0	0.13	12.0	0.16	10.0	1	12.1	29
PLACEBO	61101[h]	66.1	15.0	0.23	13.0	0.20	9.0	0.14	10.0	1	28.1	202
PLACEBO									9.0	2	60.1	
PLACEBO	61201	73.2	15.0	0.20	7.0	0.10	0.0	0.00				380
PLACEBO	61202[e]	43.3	10.0	0.23	14.0	0.32	15.0	0.35	15.0	1	12.1	–
PLACEBO	61204[f]	67.7	12.0	0.18	12.0	0.18	2.0	0.03				587
PLACEBO	61601	52.1	10.0	0.19	15.0	0.29	13.0	0.25				–
PLACEBO	61701[h]	59.0	12.0	0.20	11.0	0.19	8.0	0.14	6.0	1	54.4	245
MRA-SC	60101	70.9	15.0	0.21	7.0	0.10	7.0	0.10				567
MRA-SC	60102	40.3	10.0	0.25	4.0	0.10	2.0	0.05				622
MRA-SC	60103	76.1	17.5	0.23	8.0	0.11	3.0	0.04				507
MRA-SC	60104	43.2	9.0	0.21	13.0	0.30	4.0	0.09				297
MRA-SC	60503	69.1	16.0	0.23	8.0	0.12	5.0	0.07				387
MRA-SC	60601	32.9	8.0	0.24	17.0	0.52	4.0	0.12				127
MRA-SC	60701[g]	54.4	12.0	0.22	20.0	0.37	7.0	0.13				361
MRA-SC	60702[g]	51.7	11.0	0.21	10.0	0.19	3.0	0.06				518
MRA-SC	60801	64.4	15.0	0.23	6.0	0.09	0.0	0.00				486
MRA-SC	60802	56.1	15.0	0.27	16.0	0.29	11.0	0.20				–
MRA-SC	60903	52.1	11.4	0.22	9.1	0.17	4.5	0.09				511
MRA-SC	61001	55.5	12.5	0.23	6.0	0.11	6.0	0.11				630
MRA-SC	61003[b]	97.4	22.5	0.23	19.0	0.20	14.0	0.14				28
MRA-SC	61102	54.0	14.0	0.26	5.0	0.09	4.0	0.07				450
MRA-SC	61301[g]	42.5	10.0	0.24	4.0	0.09	8.0	0.19				391
MRA-SC	61401	36.7	15.0	0.41	32.0	0.87	27.5	0.75				–
MRA-SC	61702[h]	48.3	10.0	0.21	10.0	0.21	9.0	0.19	10.0	1	26.9	84
MRA-SC	61801	45.2	9.0	0.20	13.0	0.29	6.0	0.13				307
		n	36	36	36	36	36	36				25[i]
		Median	12.0	0.22	10.5	0.18	7.0	0.13				379.0[i]
		Max	22.5	0.41	32.0	0.87	30.0	0.75				630[i]
		Min	8.0	0.18	4.0	0.09	0.0	0.00				84[i]

a：二重盲検期間又は非盲検期間のいずれかの本剤投与開始時以降に，副腎皮質ステロイド量が10 mg/日以下かつ登録前再発時の副腎皮質ステロイド量未満（ステロイド減量目標値）を達成した延べ日数。「–」は，ステロイド減量目標値の未達成6例（表 2.7.6.2.3.3-1参照）。

b：ステロイド減量目標値以下を達成した後に，データカットオフ時点で再発又は再発の徴候によりステロイド減量目標値を超える副腎皮質ステロイドの増量のある症例。

c：本剤投与開始時以降，ステロイド減量目標値以下を14日間達成したが，本剤投与による減量効果ではないため対象外とした症例。
d：中止時検査で再発が認められ，副腎皮質ステロイドの増量のない症例。
e：副腎皮質ステロイドの投与が行われなかった非盲検期間の Day 26～28は対象外とした症例。
f：非盲検期間の Day 97に副腎皮質ステロイドを増量したが再発の徴候はなく，「再発の徴候によるステロイド増量あり」に該当しない症例。
g：二重盲検期間でステロイド減量目標値以下を達成した後に再発が認められ，非盲検期間でステロイド減量目標値以下を達成した症例。
h：非盲検期間で再発が認められ，副腎皮質ステロイドの増量をした後にステロイド減量目標値以下を達成した症例。
i：全例からステロイド減量目標値の未達成6例と，ステロイド減量目標値を達成し，データカットオフ時点で再発又は再発の徴候による副腎皮質ステロイドの増量のある5例を除いた。

[5.3.5.1-7 表 7.3-1を再掲]

2.7.6.2.3.3　低用量副腎皮質ステロイド投与時の本剤の再発抑制効果

二重盲検期間又は非盲検期間のいずれかの本剤投与開始時以降に，「副腎皮質ステロイド量が10 mg/日以下かつ登録前再発時の副腎皮質ステロイド量未満（以降，ステロイド減量目標値）」を一回でも達成した被験者数は30例であり，未達は6例であった（表 2.7.6.2.3.2-1）。ステロイド減量目標値未達の6例の内，2016年11月10日のデータカットオフ時点で治験中止例が4例，治験継続例が2例であった（5.3.5.1-7 表 11.4-1）。治験中止例の中止理由は，効果不十分が3例，治療拒否／協力を得られずが1例であった。治験継続例の1例は非盲検期間の副腎皮質ステロイド漸減投与中に再発後に増量し，1例は非盲検期間の副腎皮質ステロイド漸減投与中であり，ステロイド減量目標値を今後達成する可能性はあるものの，2016年11月10日のデータカットオフ時点では達成していない。

ステロイド減量目標値を達成した30例中25例は，2016年11月10日のデータカットオフ時点で再発又は再発の徴候に伴う副腎皮質ステロイドの増量がなく，ステロイド減量目標値を達成している。25例のステロイド減量目標値達成後の維持期間の中央値（最小値～最大値）は379.0日（84～630日）であり，25例中22例（88.0%）が少なくとも半年間は副腎皮質ステロイドを低用量で維持した上で再発抑制効果を示した。一方，30例中5例は，再発又は再発の徴候から副腎皮質ステロイドが増量投与され，その内1例は中止時検査で再発が認められた。再発又は再発の徴候から副腎皮質ステロイドを増量した5例では，ステロイド減量目標値達成後の維持期間はそれぞれ27日，28日，29日，58日，321日であった。

表 2.7.6.2.3.3-1　ステロイド減量目標値の達成及び再発の有無による被験者の分類（ITT）（MRA632JP 試験）

分類	ステロイド減量目標値[a]の達成		ステロイド減量目標値[a]の未達成
	再発又は再発の徴候によるステロイド減量目標値を超える増量なし	再発又は再発の徴候によるステロイド減量目標値を超える増量あり	
例数	25例	5例	6例
症例番号	60102 60103 60104 60105[b] 60106 60501 60503 60504[b] 60601 60701[c] 60702[c] 60801 60902[b] 60903 61001 61101[e] 61102 61201[b] 61204[d] 61301[c] 61701[e] 61702[e] 61801 60101[g]（中止例） 60401[l]（中止例）	60301 60402 61002 61003 60904[b,f,g]（中止例）	60502[j] 60802 60901[l]（中止例） 61202[i,k]（中止例） 61401[h]（中止例） 61601[i]（中止例）

a：二重盲検期間又は非盲検期間のいずれかの本剤投与開始時以降に，副腎皮質ステロイド量が10 mg/日以下かつ登録前再発時の副腎皮質ステロイド量未満
b：プラセボ群に割り付けられ，二重盲検期間に副腎皮質ステロイド減量目標値を達成し，非盲検期間移行後に本剤投与下で目標値以下を維持した症例
c：二重盲検期間でステロイド減量目標値以下を達成した後に再発が認められ，非盲権期間でステロイド減量目標値以下を達成した症例
d：非盲検期間の Day 97に副腎皮質ステロイドを増量したが再発の徴候はなく，「再発の徴候による副腎皮質ステロイド増量あり」に該当しない症例
e：非盲検期間で再発が認められ，副腎皮質ステロイドの増量をした後にステロイド減量目標値を達成した症例
f：中止時検査で再発が認められ，副腎皮質ステロイドの増量のない症例
g：併用禁止療法による中止例
h：治療拒否／協力を得られずによる中止例
i：効果不十分による中止例
j：本剤投与開始時以降，ステロイド減量目標値以下を14日間達成したが，本剤投与による減量効果ではないため対象外とした症例
k：副腎皮質ステロイドの投与が行われなかった非盲検期間の Day 26～Day 28は対象外とした症例
l：同意の撤回による中止例

[5.3.5.1-7 表 7.4-1を再掲]

2.7.6.2.4　薬物動態及び薬力学の解析

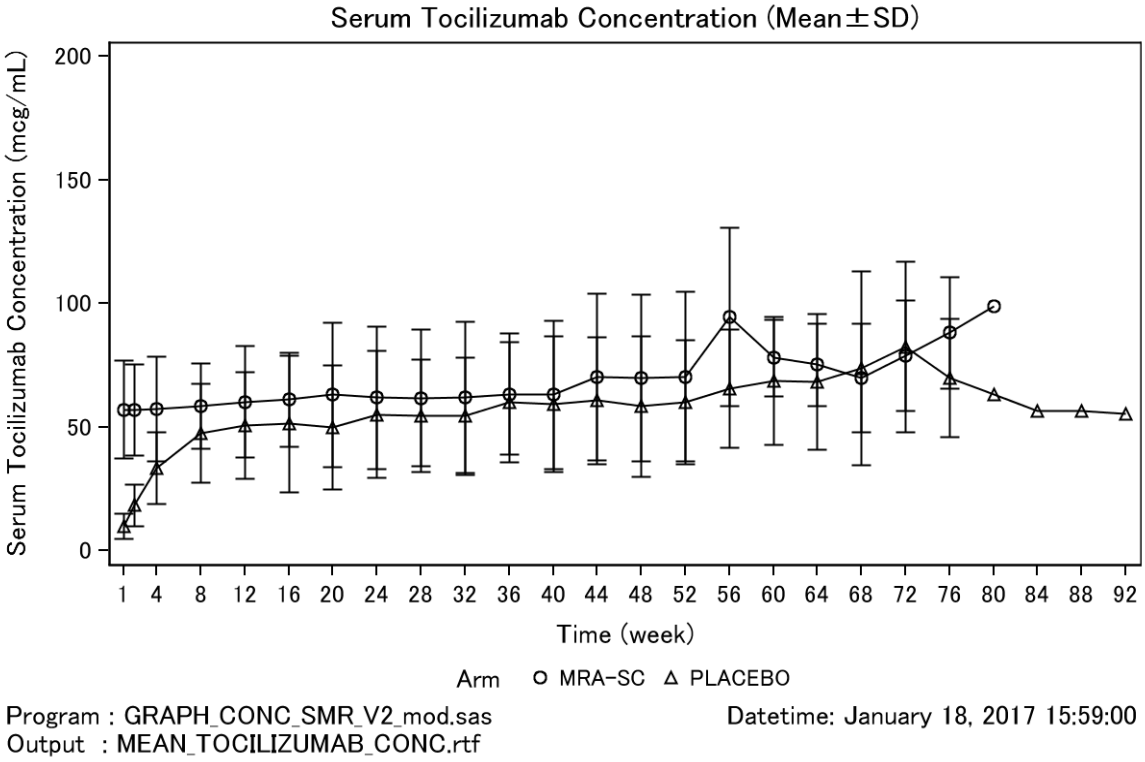
二重盲検期間が終了した被験者36例が非盲検期間に移行し，MRA-SC 162 mg/週の反復皮下投与を受けた。本章では，二重盲検期間中に認められた高安動脈炎の再発が非盲検期間移行後まで継続していた場合も，非盲検期間における再発時のデータに含めて解析を行った。再発の徴候発現時及び非盲検期間の最終観察又は中止時のデータは集計から除外した。

2.7.6.2.4.1　血清中トシリズマブトラフ濃度推移

MRA632JP 試験で得られた非盲検期間の血清中トシリズマブトラフ濃度推移を図 2.7.6.2.4.1-1に，血清中トシリズマブトラフ濃度の要約統計量一覧を表 2.7.6.2.4.1-1及び表 2.7.6.2.4.1-2に示す。二重盲検期間に MRA-SC 群であった被験者の血清中トシリズマブトラフ濃度の平均値は，2例以上の対象患者がいる期間において57.1～94.5 μg/mL で推移した。一方，二重盲検期間にプラセボ群であった被験者の血清中トシリズマブトラフ濃度の平均値は，初回投与後12週以降ほぼ定常状態に達し，2例以上の対象患者がいる期間において49.8～82.3 μg/mL で推移し

た。非盲検期間の定常状態の血清中トシリズマブトラフ濃度は，二重盲検期間の例数が1例であった初回投与後48週を除く初回投与後12週以降の41.8～56.6 μg/mL と大きな差異は認められなかった（5.3.5.1-1 表 15.4-1）。

図 2.7.6.2.4.1-1　非盲検期間における MRA-SC 162 mg/週の反復投与時の血清中トシリズマブトラフ濃度推移（Mean ± SD）（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-7 図 8.1-1を再掲]

表 2.7.6.2.4.1-1　非盲検期間における MRA-SC 群の血清中トシリズマブトラフ濃度の要約統計量一覧（MRA632JP 試験）

Analyte : Serum Tocilizumab
Dose Group : MRA-SC

Week	N	NBLQ	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max	Geometric mean
1	18	0	57.1	19.6	34.4	27.7	55.5	99.2	54.0
2	18	0	57.1	18.4	32.3	29.7	57.9	104	54.3
4	18	0	57.2	21.2	37.0	29.7	55.3	116	53.8
8	17	0	58.5	17.3	29.5	26.3	59.7	91.6	55.8
12	17	0	60.1	22.5	37.4	24.2	59.8	113	56.1
16	17	0	61.0	19.1	31.3	18.2	60.9	87.6	57.4
20	17	0	63.1	29.1	46.2	21.4	64.2	146	57.1
24	17	0	61.9	28.8	46.6	19.2	58.8	137	55.4
28	17	0	61.8	27.7	44.8	24.8	56.4	146	57.0
32	17	0	62.1	30.5	49.1	24.3	53.9	140	56.1
36	17	0	63.3	24.5	38.7	28.7	61.0	129	59.4
40	17	0	63.1	29.9	47.4	28.8	60.4	153	57.8
44	16	0	70.3	33.8	48.1	34.4	56.6	164	64.3
48	16	0	69.8	33.8	48.4	31.0	61.7	164	63.4
52	16	0	70.4	34.3	48.7	29.1	64.2	169	63.9
56	7	0	94.5	36.2	38.3	66.4	86.8	163	89.5
60	5	0	78.0	15.4	19.8	64.8	70.4	95.8	76.8
64	3	0	75.2	16.6	22.0	63.1	68.5	94.1	74.1
68	3	0	69.8	21.9	31.3	54.8	59.8	94.9	67.8
72	3	0	78.9	22.4	28.4	57.2	77.4	102	76.7
76	2	0	88.1	22.5	25.5	72.2	88.1	104	86.7
80	1	0	99.0	N.C.	N.C.	99.0	99.0	99.0	99.0

Unit : mcg/mL ; NC : Not Calculated

PROGRAM : REP_CONC_SMR_V2_mod.sas
OUTPUT   : TABLE_MEAN_TOCILIZUMAB_CONC_MRA-SC.txt
DATETIME : January 18, 2017 15:59:00

[5.3.5.1-7 表 8.1-1を再掲]

表 2.7.6.2.4.1-2　非盲検期間におけるプラセボ群の血清中トシリズマブトラフ濃度の要約統計量一覧（MRA632JP 試験）

Analyte : Serum Tocilizumab
Dose Group : PLACEBO

Week	N	NBLQ	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max	Geometric mean
1	17	0	9.92	4.93	49.6	0.346	8.99	21.3	8.02
2	17	0	18.4	8.29	45.1	1.61	18.0	35.0	15.6
4	18	0	33.5	14.6	43.5	9.42	33.2	65.2	30.2
8	17	0	47.6	20.0	42.1	7.21	54.4	75.3	42.1
12	17	0	50.6	21.5	42.5	6.01	58.2	86.5	44.2
16	16	0	51.3	27.7	53.9	5.71	47.3	88.2	40.9
20	15	0	49.8	25.2	50.6	1.94	48.1	89.0	37.7
24	15	0	55.1	25.7	46.7	7.31	61.5	91.9	46.8
28	15	0	54.5	22.8	41.8	7.94	47.7	88.1	48.1
32	15	0	54.4	23.7	43.5	10.7	44.9	92.9	48.5
36	15	0	60.2	24.4	40.5	15.8	59.6	113	55.0
40	15	0	59.3	27.5	46.3	16.4	48.5	107	53.3
44	14	0	60.8	25.8	42.4	14.2	56.2	105	54.8
48	14	0	58.4	28.3	48.5	14.0	49.3	108	51.6
52	13	0	60.1	25.2	41.9	16.0	53.8	101	54.5
56	6	0	65.6	23.9	36.4	42.2	59.4	104	62.2
60	6	0	68.8	25.8	37.6	43.5	61.5	107	64.9
64	6	0	68.4	27.4	40.0	40.2	59.4	109	64.1
68	5	0	73.8	39.4	53.4	42.6	53.5	134	66.4
72	3	0	82.3	34.4	41.8	61.2	63.7	122	78.1
76	3	0	69.7	23.9	34.3	48.3	65.4	95.5	67.1
80	1	0	63.3	N.C.	N.C.	63.3	63.3	63.3	63.3
84	1	0	56.4	N.C.	N.C.	56.4	56.4	56.4	56.4
88	1	0	56.5	N.C.	N.C.	56.5	56.5	56.5	56.5
92	1	0	55.4	N.C.	N.C.	55.4	55.4	55.4	55.4

Unit : mcg/mL ; NC : Not Calculated

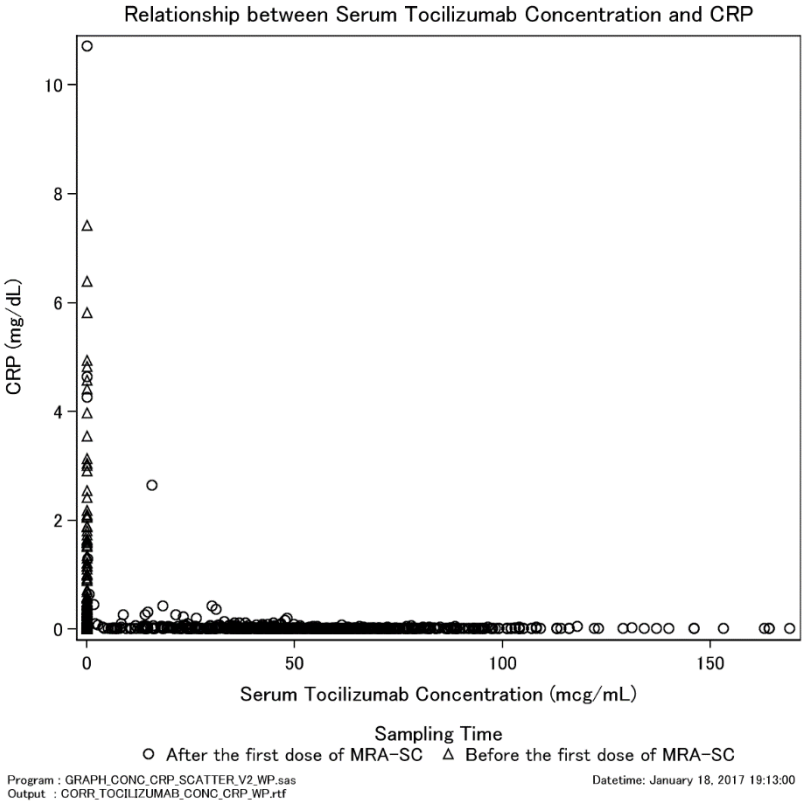
PROGRAM : REP_CONC_SMR_V2_mod.sas
OUTPUT : TABLE_MEAN_TOCILIZUMAB_CONC_PLACEBO.txt
DATETIME : January 18, 2017 15:59:00

[5.3.5.1-7 表 8.1-2を再掲]

2.7.6.2.4.2　血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係

MRA-SC 初回投与前の CRP 値を含む全期間の血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係を図 2.7.6.2.4.2-1に示す。二重盲検期間及び非盲検期間で MRA-SC 162 mg 初回投与後，CRP 値は1例の1時点を除き，MRA-SC 162 mg/週の反復投与により，低値を示した。

図 2.7.6.2.4.2-1　全期間における血清中トシリズマブトラフ濃度と CRP 値の関係
（MRA632JP 試験）

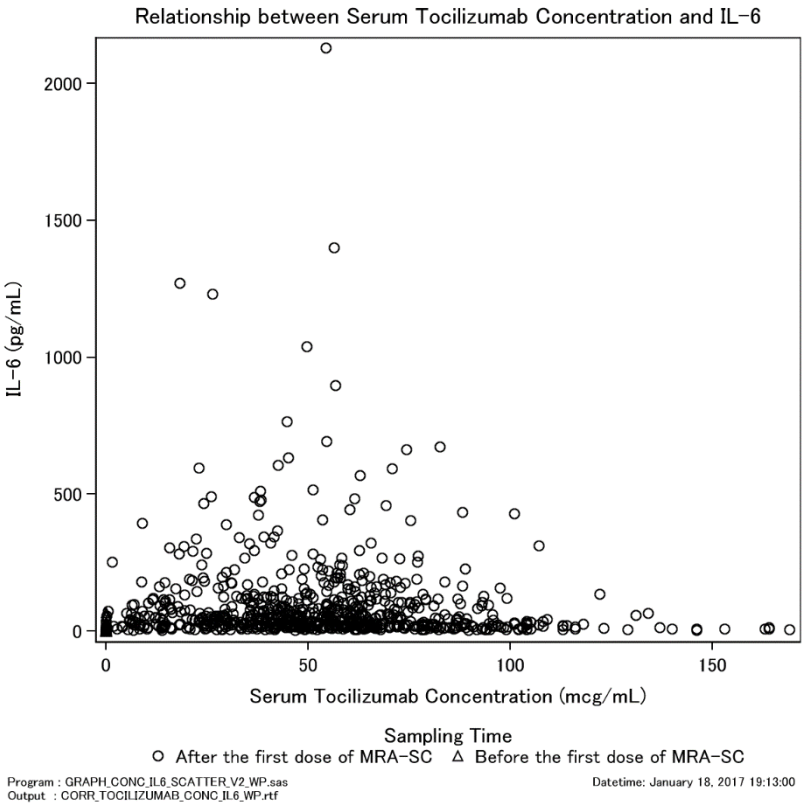


[5.3.5.1-7 図 8.2-1を再掲]

2.7.6.2.4.3　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の関係

全期間の血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の関係を図 2.7.6.2.4.3-1に示す。全期間において，本剤投与開始に伴い，血中 IL-6濃度は増加した。全期間において血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の間に明確な関連は認められなかった。

図 2.7.6.2.4.3-1　全期間における血清トシリズマブトラフ濃度と血中 IL-6濃度の関係
（MRA632JP 試験）

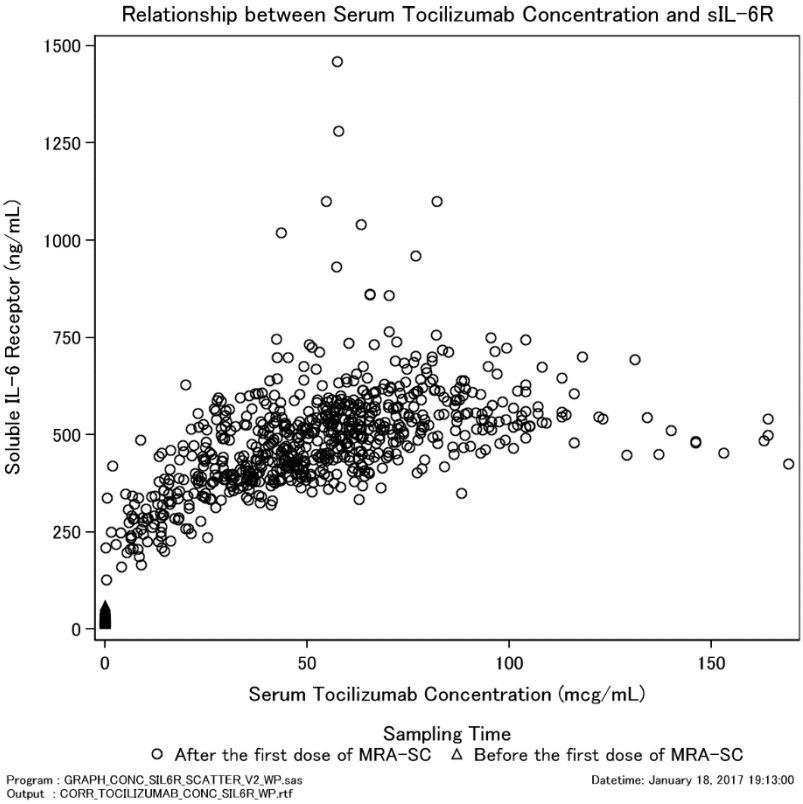


[5.3.5.1-7 図 8.3-1を再掲]

2.7.6.2.4.4　血清中トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係

全期間の血清中トシリズマブトラフ濃度と血中可溶性 IL-6R（sIL-6R）濃度の関係を図2.7.6.2.4.4-1に示す。MRA-SC 162 mg/週投与により，血中 sIL-6R 濃度は血清中トシリズマブ濃度約25～50 μg/mL まで濃度依存的に上昇し，それ以上の血清中トシリズマブ濃度では血中 sIL-6R 濃度500～600 ng/mL 付近で一定となる傾向が認められた。

図 2.7.6.2.4.4-1　全期間における血清トシリズマブトラフ濃度と血中 sIL-6R 濃度の関係（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-7 図 8.4-1を再掲]

2.7.6.2.4.5　非盲検期間の再発時の血清中トシリズマブ濃度の検討

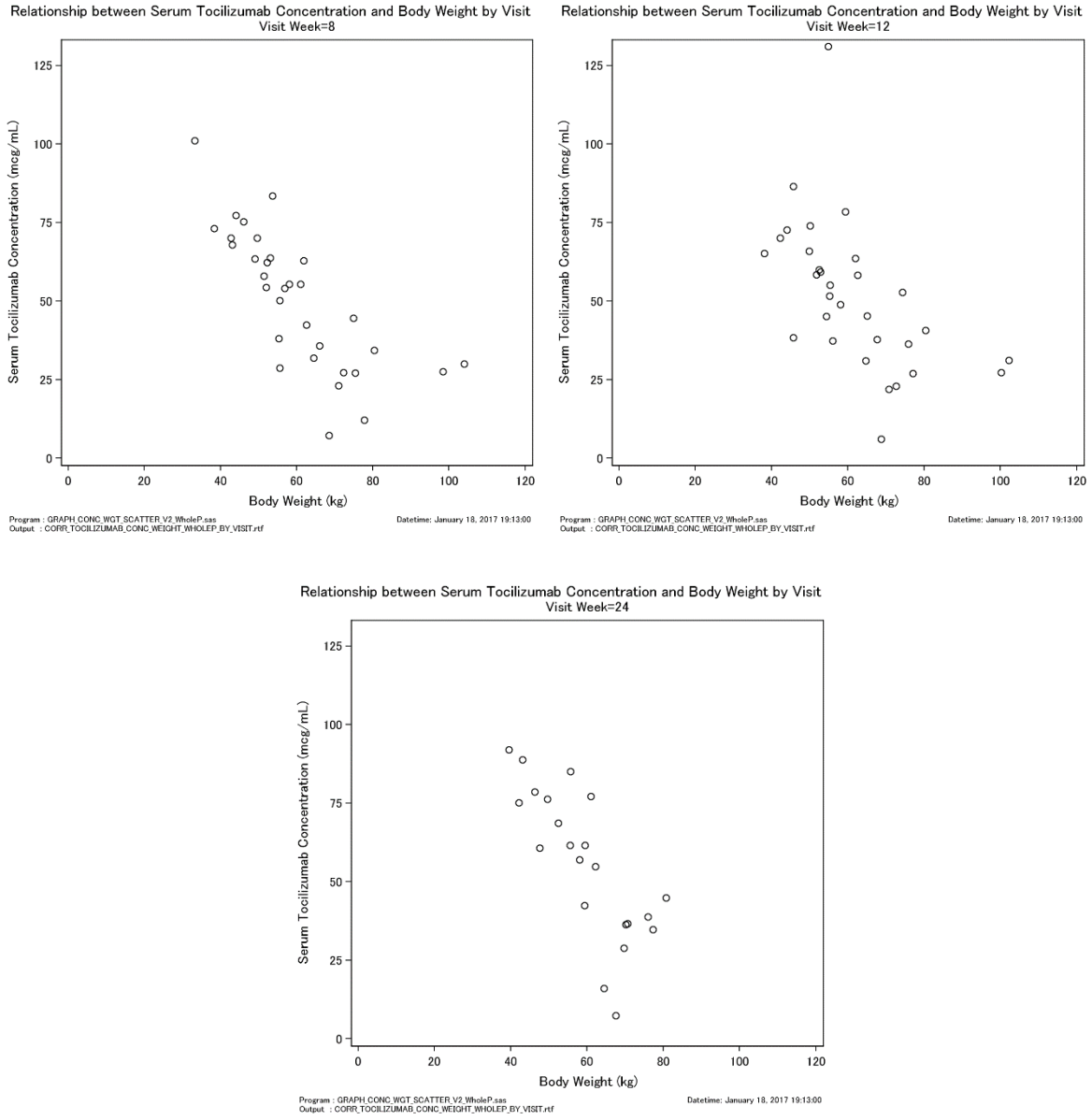
非盲検期間における再発時の MRA-SC 群及びプラセボ群の血清中トシリズマブ濃度の要約統計量をそれぞれ5.3.5.1-7 表 11.6-1と表 11.6-2に示した。また，非盲検期間における再発時の血清中トシリズマブ濃度と CRP 値，血中 IL-6濃度及び血中 sIL-6R 濃度の散布図を，それぞれ5.3.5.1-7 図 11.6-1，図 11.6-2及び図 11.6-3に示した。

非盲検期間における再発時の MRA-SC 群及びプラセボ群の血清中トシリズマブトラフ濃度は，それぞれ70.8～116 μg/mL 及び18.0～83.9 μg/mL の範囲にあり（5.3.5.1-7 表 11.6-1，表 11.6-2），再発と血清中トシリズマブ濃度との間に明確な関連はないと考えられた。非盲検期間における再発時の CRP 値は11週間本剤の投与がなかった被験者1例を除き，MRA-SC 162 mg/週の反復投与により，上昇は認められなかった（5.3.5.1-7 図 11.6-1）。また，非盲検期間における再発時の血中 IL-6濃度と血清中トシリズマブ濃度との間に明確な関連はみられず，非盲検期間の再発時の血中 sIL-6R 濃度は，再発が認められなかった被験者の血中 sIL-6R 濃度と大きな差異は認められなかった（5.3.5.1-7 図 11.6-2，図 11.6-3，図 2.7.6.2.4.4-1）。

2.7.6.2.4.6　血清中トシリズマブトラフ濃度と体重の関係

MRA-SC は，1回投与量を固定した製剤であることから分布容積，クリアランスへの影響を与える可能性がある内因性要因の体重について検討した。全期間における MRA-SC 初回投与後8，12，24週時の体重と血清中トシリズマブトラフ濃度の関係を図 2.7.6.2.4.6-1に示した。視察的評価の結果，いずれの採血時点でも負の相関がある可能性が考えられた。

図 2.7.6.2.4.6-1　全期間における MRA-SC 初回投与後8，12，24週時の血清トシリズマブトラフ濃度と体重の関係（MRA632JP 試験）



[5.3.5.1-7 図 8.6-1を再掲]

2.7.6.2.5　安全性

二重盲検期間の後，全例が非盲検期間に移行し，本剤投与を受けた。長期投与時の安全性は，二重盲検期間に MRA-SC 群に割り付けられた被験者と，非盲検期間に MRA-SC を投与された被験者を「全期間の本剤全投与例」として，それらの被験者の全期間の本剤投与期間のデータを集計し，安全性を評価した。

なお，二重盲検期間が MRA-SC 群の場合は二重盲検期間の投与開始日を Day 1とし，プラセボ群の場合は非盲検期間の MRA-SC 投与開始日を Day 1とした。

2.7.6.2.5.1　有害事象

(1) 有害事象の簡潔な要約

全期間の本剤全投与例における，有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.2.5.1-1に示す。

全期間の本剤全投与例において，有害事象の発現頻度は34/36例（94.4%）であり，副作用の発現頻度は18/36例（50.0%）であった。重症度が高度の有害事象は2例（5.6%，急性腎盂腎炎及び複合性局所疼痛症候群）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されず，未回復であった。死亡に至った有害事象は認められず，その他の重篤な有害事象の発現頻度は6/36例（16.7%）であり，うち3例の事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度は，16/36例（44.4%）であり，この内副作用は12/36例（33.3%）であった。

表 2.7.6.2.5.1-1　有害事象の発現状況の要約（全期間の本剤全投与例）（MRA632JP 試験）

aet01_mt_sp　Safety Summary
Snapshot Date: 10JAN2017　Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

	MRA-SC 162mg/W Total (N=36)
Total number of patients with at least one adverse event	34 (94.4%)
Total number of events	201
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	6 (16.7%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	3 (8.3%)
Related Serious AE	3 (8.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	16 (44.4%)
Related AE	18 (50.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Severe AE	2 (5.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
Deaths derived from Death page, Withdrawals derived from Study Completion page.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632c/aet01.sas /
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aet01_mt_sp.out
12JAN201717:16
Page 1 of 1

[5.3.5.1-7 表 11.3-1を再掲]

(2) 比較的よくみられる有害事象

全期間の本剤全投与例で10%以上に認められた有害事象とその副作用発現例数を表 2.7.6.2.5.1-2に示し，有害事象とその副作用の集計を表 2.7.6.12.1-3に示した。10%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎が18例（50.0%），咽頭炎及び上気道感染が各7例（19.4%），胃腸炎が5例（13.9%），下痢，感染性腸炎，筋肉痛，鉄欠乏性貧血及び背部痛が各4例（11.1%）であった。これらの内，副作用は鼻咽頭炎及び上気道感染（いずれも13.9%），胃腸炎（11.1%），咽頭炎（5.6%），下痢及び感染性腸炎（いずれも2.8%）であった。

表 2.7.6.2.5.1-2　10%以上に認められた有害事象とその副作用発現例数（%）
（全期間の本剤全投与例）（MRA632JP 試験）

aeaer10_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions with an Incidence Rate of at Least 10%
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

	MRA-SC 162mg/W Total (N=36)	
MedDRA Preferred Term	Adverse Events	Related Adverse Events
鼻咽頭炎	18 (50.0%)	5 (13.9%)
咽頭炎	7 (19.4%)	2 (5.6%)
上気道感染	7 (19.4%)	5 (13.9%)
胃腸炎	5 (13.9%)	4 (11.1%)
下痢	4 (11.1%)	1 (2.8%)
感染性腸炎	4 (11.1%)	1 (2.8%)
筋肉痛	4 (11.1%)	0
鉄欠乏性貧血	4 (11.1%)	0
背部痛	4 (11.1%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/aeaer10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer10_mt_sp.out
12JAN2017 17:03　Page 1 of 1

[5.3.5.1-7 表 11.3-3を再掲]

(3)　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を5.3.5.1-7 表 11.3-8に示した。

非盲検期間では，重症度が高度の有害事象が2例（急性腎盂腎炎及び複合性局所疼痛症候群）に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象でもあった。全期間の本剤投与例では，重症度が高度，中等度及び軽度の有害事象はそれぞれ2/36例（5.6%），10/36例（27.8%）及び22/36例（61.1%）に認められた。重症度が中等度で2例以上に発現した有害事象はなかった。

(4) 発現時期別有害事象

全期間の本剤全投与例において，有害事象の初発時期について12週ごとに集計し，10%以上発現した時期別有害事象発現頻度を表 2.7.6.2.5.1-3に示す。また，すべての事象ごとの時期別有害事象発現頻度を5.3.5.1-7 表 11.3-9，本剤の投与期間は5.3.5.1-7 9.1項に示した。

有害事象発現頻度は，観察期間が長い一部の被験者を除いて，本剤投与初期で高い傾向があり，投与を継続することによって発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。

いずれの有害事象の発現頻度においても時期的な特徴はなく，MRA632JP 試験において投与期間に依存して発現する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.5.1-3　有害事象の時期別発現頻度（10%以上発現の事象のみ，全期間の本剤全投与例）（MRA632JP 試験）

aeperiod_mt_sp Adverse Events by Time Period (New Onset)
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY
  Treatment: MRA-SC 162mg/W Total (N=36)

Body System/ Adverse Event	Total No. (%)	Week0-<12 No. (%)	Week12-<24 No. (%)	Week24-<36 No. (%)	Week36-<48 No. (%)	Week48-<60 No. (%)	Week60-<72 No. (%)	Week72-<84 No. (%)	Week84-<96 No. (%)	Week96-<108 No. (%)
No. of Pts treated in each period	36	36	35	32	32	31	24	16	8	3
ALL BODY SYSTEMS										
Total Pts with at Least one AE	34 (94.4)	24 (66.7)	21 (60.0)	17 (53.1)	14 (43.8)	13 (41.9)	13 (54.2)	9 (56.3)	3 (37.5)	2 (66.7)
Total Number of AEs	201	47	38	27	25	26	19	13	4	2
感染症および寄生虫症										
鼻咽頭炎	18 (50.0)	6 (16.7)	6 (17.1)	-	2 (6.3)	1 (3.2)	1 (4.2)	1 (6.3)	1 (12.5)	-
咽頭炎	7 (19.4)	3 (8.3)	1 (2.9)	-	2 (6.3)	-	-	1 (6.3)	-	-
上気道感染	7 (19.4)	4 (11.1)	-	2 (6.3)	1 (3.1)	-	-	-	-	-
胃腸炎	5 (13.9)	1 (2.8)	2 (5.7)	1 (3.1)	1 (3.1)	-	-	-	-	-
感染性腸炎	4 (11.1)	-	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (3.1)	-	-	-	1 (12.5)	-
胃腸障害										
下痢	4 (11.1)	1 (2.8)	-	-	-	1 (3.2)	1 (4.2)	1 (6.3)	-	-
筋骨格系および結合組織障害										
筋肉痛	4 (11.1)	1 (2.8)	-	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.2)	-	-	-	-
背部痛	4 (11.1)	-	1 (2.9)	-	-	1 (3.2)	2 (8.3)	-	-	-
血液およびリンパ系障害										
鉄欠乏性貧血	4 (11.1)	-	1 (2.9)	-	-	1 (3.2)	1 (4.2)	1 (6.3)	-	-

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in new onset period.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.

[5.3.5.1-7 表 9.2.4-1を再掲]

(5) 死亡

死亡例は認められなかった。

(6) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の事象別発現例数を表 2.7.6.2.5.1-4に示した。

全期間の本剤全投与例における重篤な有害事象の発現頻度は，6/36例（16.7%）であった。この内，非盲検期間に発現した重篤な有害事象は5例（急性腎盂腎炎，肺炎，齲歯，肺梗塞及び複合性局所疼痛症候群）であり，治験薬との因果関係が否定されなかったのは3例（急性腎盂腎炎，肺炎及び複合性局所疼痛症候群）であった。

表 2.7.6.2.5.1-4　重篤な有害事象の集計（全期間の本剤全投与例）（MRA632JP 試験）

aet02_sae_mt_sp Serious Adverse Events
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36)
Overall total number of patients with at least one adverse event	6 (16.7%)
Overall total number of events	6
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.6%)
Total number of events	2
急性腎盂腎炎	1 (2.8%)
肺炎	1 (2.8%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Total number of events	1
齲歯	1 (2.8%)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Total number of events	1
白内障	1 (2.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Total number of events	1
肺梗塞	1 (2.8%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Total number of events	1
複合性局所疼痛症候群	1 (2.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632c/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aet02_sae_mt_sp.out
12JAN2017 17:03　Page 1 of 1

[5.3.5.1-7 表 11.3-10を再掲]

(7) その他の重要な有害事象

1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象

全期間の本剤全投与例における投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度は

16/36例（44.4%）であり（表 2.7.6.2.5.1-5），この内，副作用は12/36例（33.3%）であった。その内訳は，胃腸炎2例，ヘモフィルス性肺炎，急性腎盂腎炎，肺炎，肝機能異常，せつ，インフルエンザ，上気道感染及び鼻咽頭炎各1例，上気道感染及びβ溶血性レンサ球菌感染を発現した1例，胃腸炎及び鼻咽頭炎を発現した1例であった。この内，重症度が高度であった急性腎盂腎炎を除き，重症度は中等度又は軽度であり，急性腎盂腎炎，肺炎，肝機能異常，上気道感染以外の事象は回復に至った。

表 2.7.6.2.5.1-5　治験薬の投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の集計
（全期間の本剤全投与例）（MRA632JP 試験）

aet02_mod_mt_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36)
Overall total number of patients with at least one adverse event	16 (44.4%)
Overall total number of events	22
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	14 (38.9%)
Total number of events	20
胃腸炎	3 (8.3%)
上気道感染	3 (8.3%)
鼻咽頭炎	3 (8.3%)
咽頭炎	2 (5.6%)
感染性腸炎	2 (5.6%)
せつ	1 (2.8%)
インフルエンザ	1 (2.8%)
ヘモフィルス性肺炎	1 (2.8%)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (2.8%)
急性腎盂腎炎	1 (2.8%)
爪囲炎	1 (2.8%)
肺炎	1 (2.8%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Total number of events	1
肝機能異常	1 (2.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Total number of events	1
肺梗塞	1 (2.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632c/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aet02_mod_mt_sp.out
12JAN2017 17:03　Page 1 of 1

[5.3.5.1-7 表 11.3-12を再掲]

3)　投与部位反応

全期間の本剤全投与例における治験責任医師又は治験分担医師が投与部位反応と判定した有害事象は1/36例（2.8%，注射部位出血）に認められ（表 2.7.6.2.5.1-6），治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.5.1-6　投与部位反応の集計（全期間の本剤全投与例）（MRA632JP 試験）

aet02_isr_mt_sp　Injection Site Reaction
Snapshot Date: 10JAN2017　Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36)
Overall total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Overall total number of events	1
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.8%)
Total number of events	1
注射部位出血	1 (2.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632c/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aet02_isr_mt_sp.out
12JAN2017 17:02　Page 1 of 1

[5.3.5.1-7 表 11.3-13を再掲]

4)　特に注目すべき有害事象（AESI）

特に注目すべき有害事象（以降，AESI）として，感染症，治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴うアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以降，ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以降，AST）のいずれかの上昇，消化管穿孔及び関連疾患，アナフィラキシー，出血，肝臓疾患，脳卒中，心筋梗塞／急性冠症候群，悪性腫瘍，脱髄関連疾患を集計した。AESI の集計を表 2.7.6.2.5.1-7に示す。

表 2.7.6.2.5.1-7　AESI の集計（全期間の本剤全投与例）（MRA632JP 試験）

aesi_mt_sp Adverse Events of Special Interest
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

	MRA-SC 162mg/W Total (N=36)
Total number of patients with at least one AESI	31 (86.1%)
Total number of events	123
Potential Hy's Law Cases	0
Suspected transmission of infectious agents by Medical Product(STIAMP)	0
Infection (including opportunistic infections)	31 (86.1%)
Gastrointestinal Perforation Events	0
Anaphylactic Reactions	0
Bleeding Events	9 (25.0%)
Hepatic Events	0
Stroke	0
Myocardial infarction/ acute coronary syndrome	0
Malignancies	0
Demyelination Events	0
Other	0

Percentages are based on N in the column headings.
Total number of events : Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted respectively.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632c/aesi.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aesi_mt_sp.out
12JAN2017 17:14　Page 1 of 1

[5.3.5.1-7 表 11.3-15を再掲]

全期間の本剤全投与例では，感染症は31例（86.1%）に認められた。この内，重篤な有害事象は2例（急性腎盂腎炎及び肺炎各1例），重症度が高度であった有害事象は1例（急性腎盂腎炎）認められた。中等度であった有害事象は1例に発現したせつ及び感染性腸炎，別の1例に発現した上気道感染及び咽頭炎，並びにヘモフィルス性肺炎，肺炎，ウイルス性腸炎各1例であった。これらの事象の内，感染性腸炎とウイルス性腸炎以外では，治験薬の投与間隔の延長又は休薬が行われ，ヘモフィルス性肺炎，急性腎盂腎炎，肺炎，せつ，感染性腸炎及びウイルス性腸炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。未回復であった急性腎盂腎炎，肺炎及びウイルス性腸炎を除き，いずれも回復に至った。

全期間の本剤全投与例では，出血に該当する有害事象は9例（25.0%）に認められた。その内，非盲検期間に発現した出血に該当する有害事象の内訳は，皮下出血及び挫傷各3例，注射部位出血，血尿，鼻出血及び喀血各1例であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。また，いずれも軽度の有害事象であった。

治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST のいずれかの上昇，消化管穿孔及び関連疾患，アナフィラキシー，肝臓疾患，脳卒中，心筋梗塞／急性冠症候群，悪性腫瘍，脱髄関連疾患に該当する有害事象はいずれの群にも認められなかった。

2.7.6.2.5.2　臨床検査値の評価

(1) 白血球数，好中球数及びリンパ球数

初回投与後52週の白血球数及び好中球数は投与開始前に比べて減少していたものの，多くは基準値の下限を下回らない変化であった。リンパ球数は，投与開始前と大きな違いはなかった。

白血球数が CTCAE グレードでグレード3に減少した被験者は1例（症例番号61204）であった。好中球数がグレード3に減少した被験者は2例（症例番号61201，61204）であった。症例番号61201の被験者は，好中球数減少後に感染症は認められなかった。白血球数と好中球数がグレード3に減少した1例（症例番号61204）は，好中球数がグレード3以上に減少した前後2週間

以内に感染症に分類される感染性腸炎及び鼻咽頭炎を発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定され，重症度は軽度であり，感染性腸炎は短期間で回復に至り，鼻咽頭炎は未回復であった。リンパ球数がグレード3に減少した被験者は4例（症例番号60103，60401，60501，61001）であった。白血球数，好中球数及びリンパ球数のいずれにおいてもグレード4に減少した被験者は認められなかった。

(2) 血小板数

血小板数は，投与開始前と大きな違いはなかった。

血小板数が CTCAE グレードでグレード2以上に減少した被験者は，認められなかった。

(3) 肝機能関連項目

初回投与後52週の AST，ALT，総ビリルビン及び ALP は，投与開始前と大きな違いはなかった。γ-GTP 値は中央値では治験期間を通して変化はなかったが，投与開始前に高値（1235 U/L）の被験者が認められ，平均値では投与開始後にわずかに減少した。

AST が CTCAE グレードでグレード3以上に上昇した被験者，総ビリルビンが CTCAE グレードでグレード2以上に上昇した被験者，ALT がグレード3以上に投与開始後新たに上昇した被験者は，いずれも認められなかった。

(4) 脂質関連項目

初回投与後52週の総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール及びトリグリセライドは，投与開始前と大きな違いはなかった。

総コレステロールが CTCAE グレードでグレード2に投与開始後新たに上昇した被験者は3例であったが，グレード3以上に投与開始後新たに上昇した被験者は認められなかった。トリグリセライドがグレード2に上昇した被験者は6例，グレード3に上昇した被験者は1例であり，グレード4以上に上昇した被験者は認められなかった。

脂質検査値上昇に伴う心血管及び脳血管事象に関連した有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.3　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

バイタルサイン（血圧・脈拍数・体温）の推移には，全期間の本剤全投与例において臨床上問題となる特記すべき変化は認められなかった。

(2) 心電図

心電図が投与開始前には正常と判定されていたが，投与開始後に異常と判定された被験者は2例であった。

(3) 抗トシリズマブ抗体

全期間の本剤全投与例において投与開始後抗トシリズマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

2.7.6.3　WA28119試験（二重盲検期間部分）（海外試験・評価資料）

（評価資料：5.3.5.1-3）

表 2.7.6.3-1　WA28119試験（二重盲検期間部分）の概要表

治験の標題 ：巨細胞性動脈炎患者を対象とした，トシリズマブの有効性及び安全性を検討する第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験	
実施医療機関：海外14カ国計76施設	
公表文献（引用文献）： • Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH. Baseline data on Patients in Giacta (Tocilizumab in giant cell arteritis). Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74(Suppl 2):514[1)]. • Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH. Baseline data on Patients enrolled in a randomized, double-blind trial of tocilizumab in giant cell arteritis. Presented at ACR/ARHP Annual Meeting, 7-11 Nov 2015, San Francisco, CA. Abstract 1979[2)]. • Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH. Classification criteria for giant cell arteritis: data from GiACTA informing the need for revision. Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75(Suppl 2):571[3)].	
第1症例のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 カットオフ日：2016年4月11日	開発のフェーズ：第 III 相
目　　的： 主要評価項目 • 巨細胞性動脈炎（GCA）患者を対象として，26週間のプレドニゾン（以降，副腎皮質ステロイド）減量レジメン治療下における，プラセボに対するトシリズマブの有効性を検証すること。評価指標は，症状が寛解導入され，かつ治験実施計画書に規定した副腎皮質ステロイド減量レジメンを遵守し，52週時に寛解を維持していた被験者の割合とした。 – 寛解への導入はランダム化後12週以内とした。 – 寛解への導入後，52週時までに再発がない状態を寛解の維持と定義した。 – 再発は，治験責任医師又は治験分担医師により判断され，巨細胞性動脈炎の徴候又は症状の再発，及び／又は巨細胞性動脈炎による ESR ≥ 30 mm/時と定義した。 – 被験者は治験実施計画書で規定する副腎皮質ステロイド減量レジメンに従うものとした。 再発（上記に規定した）がなく，CRP が正常化（<1 mg/dL）している状態を寛解と定義した。 主要な副次的評価項目 • 巨細胞性動脈炎患者を対象として，52週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下におけるプラセボに対する，26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下におけるトシリズマブの有効性を評価すること。評価指標は，症状が寛解導入され，かつ治験実施計画書に規定した副腎皮質ステロイド減量レジメンを遵守し，52週時に寛解を維持していた患者の割合とした。 その他の副次的評価項目 • 巨細胞性動脈炎患者を対象として，2つのプラセボ群に対する，26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下におけるトシリズマブの有効性を，以下を指標として評価すること。 – 臨床的寛解後，巨細胞性動脈炎疾患の再発までの期間 – 副腎皮質ステロイド累積投与量	

- 巨細胞性動脈炎患者を対象として，2つのプラセボ群に対する，26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下におけるトシリズマブの生活の質（以降，QOL）に対する効果を，SF-36及び患者による疾患の全般評価（PGA，VAS）により測定される患者報告アウトカム（以降，PRO）に基づいて評価すること。
- 巨細胞性動脈炎患者を対象として，26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下におけるトシリズマブの薬物動態（以降，PK）及び薬力学（以降，PD）を評価すること。

探索的目的
- トシリズマブ投与後の寛解の維持を，64週時に（以降，12週毎）寛解を維持していた患者の割合を指標として評価すること。
- 年間再発率を指標としてトシリズマブの有効性を評価すること。
- 治験期間を通じた寛解率を指標としてトシリズマブの有効性を評価すること。
- FACIT-Fatigue スコアを指標として PRO に対するトシリズマブの有効性を評価すること。
- EuroQol 5D（EQ-5D）スコアを指標として PRO に対するトシリズマブの有効性を評価すること。
- 投与群ごとの副腎皮質ステロイド使用期間に対するトシリズマブの有効性を評価すること。

安全性
- 巨細胞性動脈炎患者を対象として，2つのプラセボ群に対する，26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下におけるトシリズマブの安全性，忍容性及び免疫原性を評価すること。

試験デザイン：
第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照4群二重盲検並行群間試験。

症　例　数：
スクリーニングされた363例の内，計251例がランダム化された。スクリーニングで脱落した主な理由は治験実施計画書で規定した巨細胞性動脈炎の診断がなかったことであった。

診断及び主要な組入基準：
50歳以上で巨細胞性血管炎を新規発症患者（ベースライン前6週以内に診断された）又は巨細胞性血管炎を再発した患者［ベースライン前6週より以前に診断され，副腎皮質ステロイド40 mg/日以上（又は同等量）で少なくとも2週連続して治療されたことがある］。再発患者の登録は可能であれば70%に制限したが，再発例に対する新規発症例の登録率に応じて増やすことも可能とした。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

MRA-SC　ロット番号：B1028, B1018, B1004, CAALF02A

用量及び投与方法：
MRA-SC 162 mg を週に1回（162 mg/週）又は2週に1回（162 mg/2週）皮下投与する。

治 療 期 間：
二重盲検期間：52週時まで

評 価 基 準：
(1) 有効性
- 徴候又は症状の有無を指標とした巨細胞性動脈炎疾患活動性の評価
- 急性期反応物質である ESR 及び CRP の評価

- 副腎皮質ステロイドの用量及び投与期間の評価

(2) 薬力学
- IL-6
- sIL-6R
- ESR 及び CRP

(3) 薬物動態

PK 解析対象集団における投与前トシリズマブ濃度の要約統計量［最小血清中薬物濃度（以降，C_{min}）］。トシリズマブ週1回投与及び2週に1回投与での定常状態における主要評価項目の AUC_{τ}，最高血清中薬物濃度（以降，C_{max}）及び C_{min} 等のモデルによる薬物動態解析を別途 Population PK 報告書で報告する。

(4) 患者報告アウトカム
- 患者による全般評価（PGA）
- SF-36
- EQ-5D
- FACIT-Fatigue

(5) 安全性
- 有害事象の頻度及び重症度
- 好中球減少症，肝機能検査異常，血小板減少症及び脂質異常を含むが，それに限らない臨床検査異常
- 抗トシリズマブ抗体の発現頻度

統 計 手 法 ：

主要な解析として，26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下でトシリズマブの投与を受け，52週時に寛解を維持していた被験者の割合は，26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下でプラセボの投与を受け，52週時に寛解を維持していた被験者の割合と同じであるという帰無仮説を検証した。その帰無仮説は，寛解を維持していた被験者の割合がトシリズマブ群とプラセボ群で異なる場合に棄却された。

トシリズマブ投与群とプラセボ群の比較には開始時の副腎皮質ステロイド投与量（30 mg/日以下，30 mg/日超）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（以降，CMH）検定を使用した。

主要な副次解析として，トシリズマブ各投与群と52週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下のプラセボ群の52週時に寛解を維持していた被験者の割合を比較した。それぞれの比較における治療効果は，ITT における非劣性検定を使って評価した。非劣性の判断は，トシリズマブ各投与群とプラセボ群の被験者の割合の差の両側99.5%信頼区間で行った。非劣性は両側99.5%信頼区間の下限値が−22.5%以上の場合と仮定した。

他の副次的評価項目は公式に検定されなかった。なお，探索的 P 値をトシリズマブ各投与群と両プラセボ群の比較に対して算出した。

方　　法

被験者はベースライン割付けの来院時の6週（42日）前までにスクリーニングされた。スクリーニング期間に，被験者は巨細胞性動脈炎に対する治療として副腎皮質ステロイドの投与を治験責任医師又は治験分担医師の裁量により受けることができた。スクリーニング期間の終了までに，被験者は治験実施計画書で規定した副腎皮質ステロイドの減量を行うため

に，治験依頼者が提供する副腎皮質ステロイドに切り替えることができるとした。ベースライン来院時までに，すべての被験者は治験責任医師又は治験分担医師により処方された副腎皮質ステロイドから治験依頼者により提供された副腎皮質ステロイドに切り替えられた。ベースラインの1日用量は，被験者の疾患活動性及び疾患状態についての治験責任医師又は治験分担医師の評価，及び治験実施計画書で規定した副腎皮質ステロイド減量スケジュールに従って，副腎皮質ステロイド20～60 mg/日の範囲内とした。副腎皮質ステロイドは，非盲検下で20 mg/日まで減量され，その後盲検下で20 mg/日未満から0 mg まで減量した。

ベースライン時に被験者は1:1:2:1の比で以下の4群に割り付けられた：短期副腎皮質ステロイドコース［プラセボ/週と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（プラセボ+26週群）］，長期副腎皮質ステロイドコース［プラセボ/週と52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（プラセボ+52週群）］，MRA-SC 162 mg/週と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（MRA-SC QW 群），MRA-SC 162 mg/2週と26週間の副腎皮質ステロイド漸減投与（MRA-SC Q2W 群）。

52週の二重盲検投与期間の間，被験者は1，2，3及び4週目，以降4週ごとに来院した。すべての来院時に，被験者は疾患活動性を評価され，被験者が（巨細胞性動脈炎の再発又はその他の理由により）治験実施計画書で規定した副腎皮質ステロイド減量スケジュールを継続できるか（否か）について評価された。巨細胞性動脈炎の寛解維持を達成するには，ベースラインから12週以内に寛解に導入されていなければならないとした。ベースラインから12週で寛解に至らなかった被験者は解析ではノンレスポンダーとして扱った。

すべての被験者に対して，PK/PD パラメータを評価するために，投与前に，血清トシリズマブ濃度，CRP，ESR，IL-6及び sIL-6R を含むサンプルを採取した。トシリズマブの PK を更に明らかにするために，PK サブスタディにおいて，選ばれた施設で8例から追加の PK サンプルをベースラインの初回皮下投与後及び16週時の投与後採取した。有害事象及び臨床検査異常は試験期間を通して収集した。トシリズマブの免疫原性を評価するために，試験期間を通して複数回，血液サンプルを採取した。

要約－結論 ：

(1) 有効性

本試験は主要評価項目を達成した。つまり，26週間の治験実施計画書で規定した副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下，寛解に導入後，治験実施計画書で規定した副腎皮質ステロイド減量レジメンを遵守し，52週時に寛解を維持していた被験者の割合において，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群のプラセボ群（プラセボ+26週群）に対する優越性が示された（プラセボ+26週群14.0%に対して MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ56.0%及び53.1%；両群いずれも $P < 0.0001$）。

主要解析に対する感度分析［tipping point 解析，寛解の定義から CRP 正常化（1 mg/dL 未満）を除いた分析，盲検下での治験薬投与を遵守した完全例での分析，副腎皮質ステロイド減量レジメンの不遵守例を含めた分析］は MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群について主要解析と一貫しており，主要解析の頑健性が示された。

主要な副次的評価項目を MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群において達成した。つまり，52週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下のプラセボ投与群（プラセボ+52週群）と比較したとき，非劣性［非劣性マージン−22.5%に基づいて，維持割合のリスク差は MRA-SC QW 群で38.35% （99.5% 信頼区間：17.89～58.81），MRA-SC Q2W 群で35.41%（99.5% 信頼区間：10.41～60.41）］と，プラセボ+52週群に対する優越性（$P \leq 0.0002$）の両者が検証された。

主要な副次的評価項目に対する感度分析で，MRA-SC QW 群はプラセボ+52週群と比較したすべての解析でより優位な傾向であり，主要な副次的評価項目における解析結果と一致し

ていた。MRA-SC Q2W 群は，感度分析［寛解の定義から CRP 正常化（1 mg/dL 未満）を除いた分析，及び，治験薬投与を遵守した完全例での分析］で非劣性を達成した［信頼区間の下限値：それぞれ−5.46及び−1.40であり−22.5（非劣性マージン）より大きい］が，いずれの分析でも，事前に設定した優越性の有意水準（P < 0.005）を達成しなかった。副腎皮質ステロイド減量レジメンの不遵守例を含めた分析では，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でプラセボ投与群と比べて優位な傾向であった。

その他の副次的有効性評価項目については，再発までの期間の分析により，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群での巨細胞性動脈炎の再発リスクはプラセボ+26週群に比べて低いことが示された。プラセボ+52週群に対するトシリズマブの比較分析により，MRA-SC QW 群は再発のリスクが低いことが示された。また，プラセボ+52週群に対しても，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群で再発リスクを低下させ，MRA-SC QW 群の方がより低下させることが示された。

52週時までの副腎皮質ステロイド累積投与量の解析により，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群の副腎皮質ステロイド累積投与量はプラセボ+26週群と比較しても，また，プラセボ+52週群と比較しても低かった。

なお，WA28119試験の表中，プラセボを PBO，MRA-SC を TCZ で表示した。

表1　有効性の概況（ITT 集団）

Primary Endpoint: Proportion of Patients Achieving Sustained Remission at Week 52			
	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper N = 50	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper N = 100	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper N = 49
Responders	7 (14.0%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
Difference in response rates (99.5% CI)		42.00 (18.00, 66.00)	39.06 (12.46, 65.66)
p-value [a]		< 0.0001	< 0.0001
Sensitivity analysis: excluding Normalization of CRP from Definition of Remission			
Responders	10 (20.0%)	59 (59.0%)	27 (55.1%)
Difference in response rates (99.5% CI)		39.00 (14.77, 63.23)	35.10 (7.80, 62.40)
p-value [a]		< 0.0001	0.0004
Sensitivity analysis: Regardless of Adherence to Prednisone Taper Regimen			
Responders	7 (14.0%)	59 (59.0%)	26 (53.1%)
Difference in response rates (99.5% CI)		45.00 (20.87, 69.13)	39.06 (12.46, 65.66)
p-value [a]		< 0.0001	< 0.0001
Sensitivity analysis: Completers Compliant with Study Medication			
Responders	4 (14.8%)	29 (64.4%)	15 (62.5%)
Difference in response rates (99.5% CI)		49.63 (15.58, 83.68)	47.69 (9.61, 85.76)
p-value [a]		< 0.0001	0.0005
Key Secondary Endpoint: Proportion of Patients Achieving Sustained Remission at Week 52			
	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper N = 51	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper N = 100	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper N = 49
Responders	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
Difference in response rates (99.5% CI)		38.35 (17.89, 58.81)	35.41 (10.41, 60.41)
p-value [a]		< 0.0001	0.0002
Sensitivity analysis: excluding Normalization of CRP from Definition of Remission			
Responders	17 (33.3%)	59 (59.0%)	27 (55.1%)
Difference in response rates (99.5% CI)		25.67 (2.56, 48.77)	21.77 (-5.46, 48.99)
p-value [a]		0.0030	0.0292
Sensitivity analysis: Regardless of Adherence to Prednisone Taper Regimen			
Responders	9 (17.6%)	59 (59.0%)	26 (53.1%)
Difference in response rates (99.5% CI)		41.35 (20.98, 61.73)	35.41 (10.41, 60.41)
p-value [a]		< 0.0001	0.0002
Sensitivity analysis: Completers Compliant with Study Medication			
Responders	6 (26.1%)	29 (64.4%)	15 (62.5%)
Difference in response rates (99.5% CI)		38.36 (5.77, 70.94)	36.41 (-1.40, 74.23)
p-value [a]		0.0035	0.0127

表1　有効性の概況（ITT 集団）（続）

Other Secondary Efficacy Endpoints at Week 52				
	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper N = 50	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper N = 51	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper N = 100	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper N = 49
Time to First GCA Disease Flare				
Patient with event (%)	34 (68%)	25 (49%)	23 (23%)	13 (26.5%)
Median TTE (days) (range)	165 (1 - 365)	295 (1 - 362)	NE (1 - 367)	NE (1 - 364)
HR (99% CI) (vs PBO + 26 week taper)			0.23 (0.11, 0.46)	0.28 (0.12, 0.66)
Stratified p-value [b]			<0.0001	0.0001
HR (99% CI) (vs PBO + 52 week taper)			0.39 (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
Stratified p-value [b]			0.0011	0.0316
Actual Cumulative Prednisone Dose (mg)				
Median (95% CI)	3296 (2729, 4023)	3817 (2817, 4425)	1862 (1582, 1942)	1862 (1568, 2239)
P-value [c] (vs PBO + 26 week taper)			<0.0001	0.0003
P-value [c] (vs PBO + 52 week taper)			<0.0001	<0.0001

APR, acute phase reactants; CI, Confidence Interval; HR, Hazard Ratio; NE, not evaluable; PBO, placebo; QW, weekly; Q2W, every 2 weeks; TCZ, tocilizumab; TTE, time to event; vs, versus.

[a] P-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel method

[b] Cox proportional hazards model adjusting for stratification factor of starting prednisone dose (≤30 mg/日, >30 mg/日).

[c] P-value calculated using Van Elteren's test.

(2)　患者報告アウトカム

患者による全般 VAS スコアは，すべての投与群（プラセボ投与群及び MRA-SC 群）においてベースラインからの改善が認められた。MRA-SC Q2W 群のスコアはプラセボ+26週群及びプラセボ+52週群より改善した。MRA-SC Q2W 群のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ+26週群及びプラセボ+52週群より低かった。

SF-36精神的健康スコアについては，すべての投与群（プラセボ投与群及び MRA-SC 群）で52週時のベースラインからの変化量から改善が認められたが，トシリツマブとプラセボの群間では差は認められなかった。SF-36身体的健康スコアでは52週時のベースラインからの変化量から，トシリズマブ両群で改善が認められたが，一方プラセボ両群ではわずかに悪化した。MRA-SC QW 群で認められた改善はプラセボ+52週群より大きかった。

FACIT-Fatigue スコアのベースライン時の中央値はトシリズマブ投与群とプラセボ+26週群で同程度であったが，プラセボ+52週群で低かった。52週時のベースラインからの変化量の平均値は，MRA-SC QW 群（+5.61 points）及び MRA-SC Q2W 群（+1.81 points）でプラセボ+26週群（+0.26 points）又はプラセボ+52週群（−1.63 points）より高かった。

EQ-5D スコアはいずれの投与群でも治験期間を通じて，目立った悪化はなかった。52週時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，プラセボ+26週群が0.07（0.293），プラセボ+52週群が−0.02（0.159），MRA-SC QW 群が0.10（0.198），MRA-SC Q2W 群が0.05（0.215）であった。

(3)　薬物動態

投与前トシリズマブ濃度データは MRA-SC QW 群の計99例及び MRA-SC Q2W 群の48例から得られた。52週時の平均値 ± 標準偏差は MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞ

れ67.93 ± 34.40 μg/mL 及び12.22 ± 10.02 μg/mL であった。52週時寛解維持例（レスポンダー）における52週時の投与前トシリズマブ濃度の平均値 ± 標準偏差は MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ69.18 ± 35.00 μg/mL 及び13.26 ± 10.43 μg/mL であった。ノンレスポンダーにおける52週時の投与前トシリズマブ濃度の平均値 ± 標準偏差は MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ64.89 ± 33.51 μg/mL 及び8.95 ± 8.38 μg/mL であった。

PK サブスタディの結果から，初回投与後のトシリズマブ濃度は両投与群で同程度であった。16週時の濃度は両投与群で初回投与後より高く，MRA-SC QW 群の方が，MRA-SC Q2W 群に比べて曝露量は高かった。投与後初めて抗薬物抗体が検出された被験者において曝露量に一定の影響は認められなかった。

(4) 薬力学

ベースラインから16週時の初期の増加の後，sIL-6R は16週時から52週時まで比較的安定していた。52週時に，sIL-6R 値（平均値 ± 標準偏差）は MRA-SC QW 群（600.53 ± 217.52 ng/mL）で MRA-SC Q2W 群（464.30 ± 153.64 ng/mL）に比べて29%高かった。

投与前 IL-6平均値は初回投与1週後に急速に増加し，それ以降52週まで減少した。52週時に，MRA-SC QW 群の IL-6レベルは MRA-SC Q2W 群に比べて25%高かった。プラセボ群の sIL-6R 及び IL-6平均値はベースラインから52週時まで変化しなかった。

CRP 及び ESR 中央値は MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群両群で急速に減少し，試験期間を通じて低かった。ベースライン時の CRP 及び ESR 値はすべての患者で健康成人の正常上限付近であった。プラセボ群の CRP 及び ESR 平均値は，52週間を通じて，ベースライン値から不変のままであった。

(5) 安全性

ほとんどの被験者が少なくとも1件の有害事象を発現し，その被験者の割合は92.2%～98.0%であった。個々の有害事象の例数はプラセボ投与群（プラセボ+26週群で470件，プラセボ+52週群で486件）と比較して，MRA-SC 投与群［MRA-SC Q2W 群で432件，MRA-SC QW 群（被験者が他の群の2倍）で810件］で低かった。100人・年あたりの発現件数（Events / 100 Patient Years，以下 Events / 100 PYs）は，プラセボ+26週群及びプラセボ+52週群でそれぞれ990.8 Events /100 PYs（95% 信頼区間: 903.2～1084.5）及び1011.2 Events /100 PYs（95% 信頼区間: 923.3～1105.3）に比べて，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ872.0 Events /100 PYs（95% 信頼区間: 813.0～934.2）及び948.0 Events /100 PYs（95% 信頼区間: 860.7～1041.7）と低かった。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は MRA-SC 投与群（MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ15.0%及び14.3%）でプラセボ群（プラセボ+26週群及びプラセボ+52週群でそれぞれ22.0%及び25.5%）に比べて低かった。いずれの重篤な有害事象も致死的ではなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ+26週群で6%，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群でそれぞれ11%及び10%であった。プラセボ+52週群では該当する有害事象はなかった。

AESI は全般にすべての投与群で同程度であった。あらかじめ規定した AESI カテゴリの内，重篤な肝臓疾患，重篤な心筋梗塞／急性冠症候群，重篤な消化管穿孔，重篤な出血，又は重篤な脱髄関連疾患については，52週間の二重盲検期間に報告されなかった。

既に知られているトシリズマブの安全性プロファイルと一致して，好中球数及び血小板数の平均値及び中央値においてベースラインから52週時まで減少が認められた。全体的に，トランスアミナーゼの増加が MRA-SC 群でプラセボ群に比べて多く認められた。脂質プロファイルの変化量も全般的に MRA-SC 群でプラセボ群に比べて大きかった。

表 2　有害事象の概況

	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Total number of patients with at least one AE	48 (96.0%)	47 (92.2%)	98 (98.0%)	47 (95.9%)
Total number of events	470	486	810	432
Total number of deaths	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	2 (4.0%)	0	6 (6.0%)	3 (6.1%)
Total number of patients with at least one				
AE with fatal outcome	0	0	0	0
Serious AE	11 (22.0%)	13 (25.5%)	15 (15.0%)	7 (14.3%)
Serious AE related to TCZ	4 (8.0%)	6 (11.8%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
Serious AE related to Prednisone	5 (10.0%)	4 (7.8%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	6 (12.0%)	0	11 (11.0%)	6 (12.2%)
AE leading to withdrawal from blinded TCZ/placebo	3 (6.0%)	0	11 (11.0%)	5 (10.2%)
AE leading to dose modification/ interruption	12 (24.0%)	17 (33.3%)	33 (33.0%)	10 (20.4%)
AE leading to dose modification/ interruption of blinded TCZ/placebo	10 (20.0%)	11 (21.6%)	28 (28.0%)	8 (16.3%)
AE related to TCZ	21 (42.0%)	18 (35.3%)	52 (52.0%)	26 (53.1%)
AE related to Prednisone	31 (62.0%)	25 (49.0%)	50 (50.0%)	30 (61.2%)
Adverse Events of Special Interest:				
Infections and Infestations	38 (76.0%)	33 (64.7%)	75 (75.0%)	36 (73.5%)
Serious Infections	2 (4.0%)	6 (11.8%)	7 (7.0%)	2 (4.1%)
Opportunistic Infections	0	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
Malignancy AEs	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Malignancy AEs (excluding NMSC)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Serious Hepatic AEs	0	0	0	0
Serious Stroke	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Serious Myocardial Infarction	0	0	0	0
Anaphylactic Reaction AEs (SMQN)	0	0	0	0
Anaphylactic Reaction AEs (Sampson's criteria)	0	0	0	1 (2.0%)*
Serious Gastrointestinal Perforation Adverse Events	0	0	0	0
Gastrointestinal Perforation AE Confirmed by Medical Review	0	0	0	0
Serious Bleeding AEs	0	0	0	0
Serious Demyelinating AEs	0	0	0	0

(6)　免疫原性

評価可能であった被験者の内，52週時までに本剤投与後初めて抗薬物抗体が検出された被験者の割合は全体に低く，MRA-SC QW 群が1例（1.1%），MRA-SC Q2W 群が3例（6.5%）であった。検出されたいずれの抗薬物抗体も52週時まで1測定点でのみ検出されており，一時的であった。トシリズマブ投与後に抗薬物抗体を発現した4例はいずれの被験者も中和活性があったが，いずれも IgE 型ではなかった。いずれの被験者も試験期間中の休薬後の発現ではなかった。投与後初めて抗薬物抗体が検出された被験者ではいずれも，アナフィラキシー，重篤な又は臨床的に重要な過敏反応，投与部位反応又は効果不十分による中止にならなかった。MRA-SC Q2W 群で抗薬物抗体が検出された2例は，徴候，症状及び ESR 増加に基づいて治験責任医師又は治験分担医師により再発と判断された。しかしながら，投与後初めて抗薬物抗体が検出された被験者数は全体に少ないため，投与後初めての抗薬物抗体検出と臨床的反応又は有害事象との明らかな相関は認められなかった。

(7)　結論

- 本試験は主要評価項目及び主要な副次的評価項目を達成し，トシリズマブ162 mg 週1回及

び2週に1回皮下投与が，巨細胞性動脈炎患者において副腎皮質ステロイド離脱下で，寛解を維持するのに有効であることを示した。
- 26週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下のトシリズマブ両群のプラセボに対する優越性が，寛解へ導入された後，治験実施計画書に規定した副腎皮質ステロイド減量レジメンを遵守し，52週時に寛解を維持していた患者の割合において検証された。
- 52週間の副腎皮質ステロイド減量レジメン治療下のプラセボに対するトシリズマブ両群の非劣性が，寛解へ導入された後，治験実施計画書に規定した副腎皮質ステロイド減量レジメンを遵守し，52週時に寛解を維持していた患者の割合において検証された。更に，トシリズマブ両群のプラセボ+52週群に対する優越性が検証された。
- トシリズマブ両群は，再発のリスクを抑制しプラセボに比べて再発が少なかった。
- トシリズマブ両群の副腎皮質ステロイド累積投与量の平均値はプラセボ群に比べ低かった。この副腎皮質ステロイド投与量の減少は，高用量の副腎皮質ステロイドによる毒性を減少させることにおいて臨床的に意義があると考えられる。
- 健康関連 QOL は，PRO 測定（SF-36，患者による全般 VAS，FACIT-Fatigue）による評価において，一貫して，トシリズマブ両群での改善傾向が認められた。
- トシリズマブ両群で認められた有害事象の種類は，プラセボ群と同様であり，巨細胞性動脈炎患者でのトシリズマブの安全性は，関節リウマチで得られている安全性プロファイルと一致していた。
- MRA-SC QW 群における定常状態の投与前トシリズマブ濃度の平均値は，MRA-SC Q2W 群に比べて5～6倍高かった。また，MRA-SC Q2W 群では曝露量の変動が大きいことが分かった（MRA-SC Q2W 群の CV：82%，MRA-SC QW 群の CV：51%）
- MRA-SC QW レジメンではトシリズマブの曝露量が多いことに関連して，sIL-6R 濃度が MRA-SC Q2W 群に比べて MRA-SC QW 群で29%高く，MRA-SC Q2W レジメンでは IL-6レセプターは完全には飽和されないことが明らかに示された。
- 投与後初めて抗薬物抗体を発現した被験者の割合は低く（MRA-SC QW 群が1.1%，MRA-SC Q2W 群が6.5%），検出されたいずれの抗薬物抗体は52週時まで1測定点でのみ発現しており，一時的であった。投与後初めての抗薬物抗体発現と臨床的反応，安全性，薬物動態との明らかな相関は認められなかった。本患者集団でのトシリズマブ投与での免疫原性は低いと考えられた。

2.7.6.3.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.1-1に示す。251例の被験者が割り付けられ，プラセボ+26週群50例，プラセボ+52週群51例，MRA-SC QW 群100例，MRA-SC Q2W 群50例がランダム化された。MRA-SC Q2W 群の治験薬未投与例1例を除いた250例に治験薬の投与が開始された。

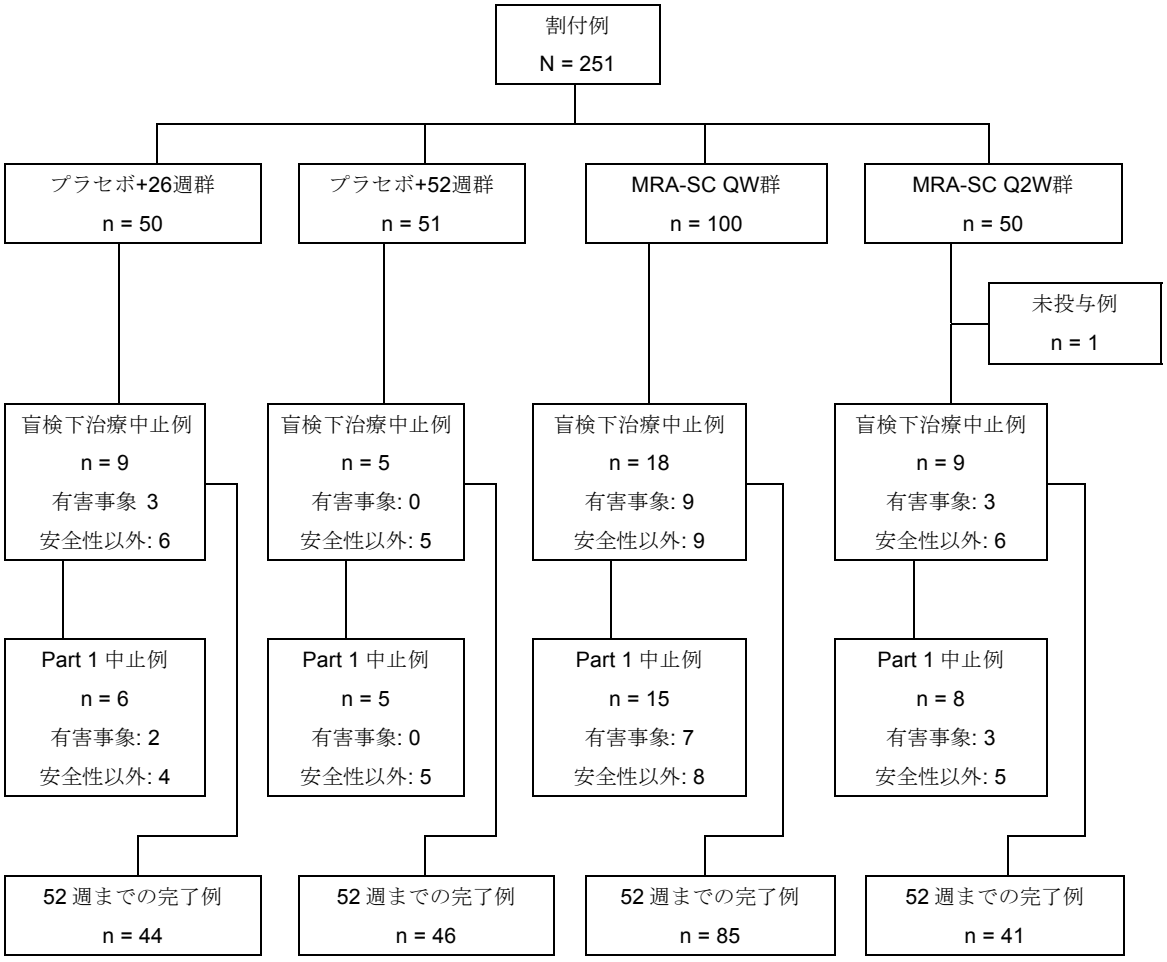
治験薬投与を中止した被験者は二重盲検期間（Part 1）の参加を継続し，盲検下の副腎皮質ステロイド漸減レジメンを継続できるとしていた。被験者が再発した場合又は規定された副腎皮質ステロイド漸減レジメンを継続できない場合は，試験参加は継続し医師の処方する用量で副腎皮質ステロイドの治療を受けることができるとしていた。二重盲検期間中に，治験薬投与を中止した被験者はプラセボ+26週群9例，プラセボ+52週群5例，MRA-SC QW 群18例，MRA-SC Q2W 群9例の計41例であった。治験薬投与の中止例の内訳は，有害事象がプラセボ+26週群3例，プラセボ+52週群では認められず，MRA-SC QW 群9例，MRA-SC Q2W 群3例，安全性以外の理由がプラセボ+26週群6例，プラセボ+52週群5例，MRA-SC QW 群9例，MRA-SC Q2W 群6例であった。

治験薬投与を中止した被験者の内，二重盲検期間を中止した被験者はプラセボ+26週群6例，プラセボ+52週群5例，MRA-SC QW 群15例，MRA-SC Q2W 群8例の計34例であった。10例は二重盲検期間を中止したときに試験を中止し，残りの24例はその後中止した。二重盲検期間を中

止した理由の内訳は，有害事象がプラセボ+26週群2例，プラセボ+52週群では認められず，MRA-SC QW 群7例，MRA-SC Q2W 群3例，同意撤回10例，その他1例等であった。

ITT 対象例及び安全性評価例は，いずれもプラセボ+26週群50例，プラセボ+52週群51例，MRA-SC QW 群100例，MRA-SC Q2W 群49例であり，250例であった

図 2.7.6.3.1-1　被験者の内訳（WA28119試験）



[5.3.5.1-3 Figure 2を改変]

2.7.6.3.2　被験者背景

主な被験者背景を表 2.7.6.3.2-1に示す。

女性の割合は，4群で70.0～78.0%であった。年齢の中央値（最小値～最大値）は各群で68.0～71.0歳（51～91歳）であった。ベースライン時の体重の中央値（最小値～最大値）は各群で66.65～70.60 kg（46.4～124.1 kg），治験薬投与前の1日あたりの副腎皮質ステロイド投与量（プレドニゾロン換算量）の中央値（最小値～最大値）は各群で30.00～35.00 mg/日（5.0～60.0 mg/日）であった。罹病期間の中央値（最小値～最大値）は，各群で41.50～80.00日（8.0～2856.0日）であった。再発例（ベースラインの6週より以前に巨細胞性動脈炎と診断され，40 mg/日以上の副腎皮質ステロイドによる2週間以上の連続した治療歴）と新規発症例（ベースライン前の6週以内に新たに巨細胞性動脈炎と診断）を対象としており，新規発症例が全群合わせて47%に対して，再発例は53%であった。

表 2.7.6.3.2-1　主な被験者背景（WA28119試験）

試験番号	WA28119			
群 例数[1)]	プラセボ+26週群 50例	プラセボ+52週群 51例	MRA-SC QW 群 100例	MRA-SC Q2W 群 50例
女性（%）	38（76.0）	37（72.5）	78（78.0）	35（70.0）
男性（%）	12（24.0）	14（27.5）	22（22.0）	15（30.0）
年齢（歳）の中央値 （最小値～最大値）	70.5（52～83）	68.0（52～84）	71.0（51～85）	71.0（53～91）
65歳以上	34（68.0%）	34（66.7%）	68（68.0%）	33（66.0%）
体重（kg）の中央値 （最小値～最大値）	66.65 （47.7～120.0）	70.60 （48.5～108.0）	67.50 （48.0～105.0）	69.20 （46.4～124.1）
罹病期間の中央値 （最小値～最大値）	80.00日 （12.0～2698.0日）	53.00日 （8.0～1789.0日）	52.00日 （9.0～2856.0日）	41.50日 （13.0～2708.0日）
新規発症例[2)]	23（46.0%）	23（45.1%）	47（47.0%）	26（52.0%）
治験薬投与前の副腎皮質ステロイド投与量の中央値（最小値～最大値）	30.00 mg/日 （20.0～60.0 mg/日）	30.00 mg/日 （5.0～60.0 mg/日）	30.00 mg/日 （10.0～60.0 mg/日）	35.00 mg/日 （5.0～60.0 mg/日）

1)：ALL で集計した。
2)：ベースライン前の6週以内に新たに巨細胞性動脈炎と診断された被験者。

[5.3.5.1-3 Table 10，Table 12を改変]

2.7.6.3.3　有効性

52週時の寛解維持割合以外の有効性評価項目では検定結果と P 値を探索的な結果として示した。

(1)　52週時の寛解維持割合

1)　プラセボ+26週群に対する MRA-SC の有効性（主要評価項目）

MRA-SC 群とプラセボ+26週群の52週時点での寛解維持割合の群間比較には，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした CMH 法を用いた（表 2.7.6.3.3-1）。

52週時の寛解維持割合は，プラセボ+26週群で14.0%，MRA-SC QW 群で56.0%［リスク差：42.00%（99.5%信頼区間：18.00～66.00），CMH 検定による P 値：0.0001未満］，MRA-SC Q2W 群で53.1%［リスク差：39.06%（99.5%信頼区間：12.46～65.66），CMH 検定による P 値：0.0001未満］であり，プラセボ+26週群に対する MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の優越性が示された。

本試験では，再発がなく，CRP が正常化（1 mg/dL 未満）の状態を寛解と定義したが、急性期反応物質に対するトシリズマブの既知の薬力学的効果による結果へのバイアスの可能性を緩和するために，CRP 値に関わらず巨細胞性動脈炎の症状や徴候のみで評価した際の52週時の寛解維持割合の感度分析では，52週時の寛解維持割合はプラセボ+26週群で20.0%，MRA-SC QW 群で59.0%［リスク差：39.00%（99.5%信頼区間：14.77～63.23），CMH 検定による P 値：0.0001未満］，MRA-SC Q2W 群で55.1%［リスク差：35.10%（99.5%信頼区間：7.80～62.40），CMH 検定による P 値：0.0004］であり，主要評価項目の結果と一貫していることから，本試験結果の頑健性が確認された（5.3.5.1-3 Table 15）。

2)　プラセボ+52週群に対する MRA-SC の有効性（主要な副次的評価項目）

主要評価項目と同じ52週時の寛解維持割合について，プラセボ+52週群に対する MRA-SC 群の非劣性を検証した（非劣性マージン：−22.5%）。MRA-SC 群とプラセボ+52週群の52週時点

での寛解維持割合の群間比較には，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした CMH 法を用いた（表 2.7.6.3.3-1）。

52週時の寛解維持割合は，プラセボ+52週群で17.6%，MRA-SC QW 群で56.0%［リスク差：38.35%（99.5%信頼区間：17.89～58.81），CMH 検定による P 値：0.0001未満］，MRA-SC Q2W 群で53.1%［リスク差：35.41（99.5%信頼区間：10.41～60.41），CMH 検定による P 値：0.0002］であり，プラセボ+52週群に対する MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の非劣性と優越性が示された。

CRP 値に関わらず巨細胞性動脈炎の症状や徴候のみで評価した際の52週時の寛解維持割合は，プラセボ+52週群で33.3%，MRA-SC QW 群で59.0%［リスク差：25.67%（99.5%信頼区間：2.56～48.77），CMH 検定による P 値0.0030］，MRA-SC Q2W 群で55.1%［リスク差：21.77%（99.5%信頼区間：−5.46～48.99），CMH 検定による P 値0.0292］であった（5.3.5.1-3 Table 20）。

表 2.7.6.3.3-1　52週時の寛解維持割合（WA28119試験）

Summary and Analysis of the Proportion of Patients Achieving Sustained Remission Whilst Adhering to the Protocol-defined Prednisone Taper Regimen at Week 52, ITT Population
Protocol: WA28119

	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Responders	7 (14.0%)	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
Non-Responders	43 (86.0%)	42 (82.4%)	44 (44.0%)	23 (46.9%)
TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)				
Unadjusted Difference in Response Rates	42.00	38.35		
99.5% CI	(18.00, 66.00)	(17.89, 58.81)		
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	<.0001	<.0001		
TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)				
Unadjusted Difference in Response Rates	39.06	35.41		
99.5% CI	(12.46, 65.66)	(10.41, 60.41)		
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	<.0001	0.0002		

Patients in remission will be classed as responders.
Patients are in sustained remission when they are responders from Week 12 to Week 52.
Patients who have elevated CRP and their next CRP value is elevated or missing will be classed as non-responders.
Elevated ESR which attribute to GCA is reflected in Flare by investigator.
Patients who Flare, move to Escape medication or withdrawn prior to week 52 will be classed as non-responders.
Patients who did not adhere to the protocol-defined prednisone taper will be classed as non-responders.
Patients who have received more than 100mg additional CS dosing from Week 12 to Week 52 are considered as not adhered to the protocol-defined prednisone taper regimen.
Superiority comparison to 'PBO QW + 26 Week Taper' uses pooled SE. Non-inferiority comparison to 'PBO QW + 52 Week Taper' uses unpooled SE.
The stratification factor, starting prednisone dose (<=30mg/day, >30mg/day) was included in the model.
Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusted for the randomization stratification factor applied at Baseline.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/t_ef_sum.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/reports/t_ef_sum_IT.out
11JUL2016 23:17　Page 1 of 1

[5.3.5.1-3 Page 417を再掲]

(2) 再発までの期間

二重盲検期間の再発までの期間については，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルにより，プラセボ群に対する MRA-SC 群のハザード比及び信頼区間をそれぞれ算出した結果を表 2.7.6.3.3-2に示す。なお，ベースライン時から12週間以内に寛解しなかった被験者は，ベースライン時で打切りとした。

再発までの期間の中央値（99%信頼区間）は，プラセボ+26週群165.0日（120.0～260.0），プラセボ+52週群295.0日（168.0～推定不能），MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群では算出できなかった。

再発までの期間の MRA-SC 群のプラセボ+26週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.23（99%信頼区間：0.11～0.46，P 値：0.0001未満），MRA-SC Q2W 群で0.28（99%信頼区間：0.12～0.66），P 値：0.0001］であった。MRA-SC 群のプラセボ+52週群に対するハザード比は，MRA-SC QW 群で0.39（99%信頼区間：0.18～0.82，P 値：0.0011），MRA-SC Q2W 群で0.48（99%信頼区間：0.20～1.16），P 値：0.0316］であった。よって，プラセボ+26週群に対して，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群で再発リスクを低下させた。また，プラセボ+52週群に対しても，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群で再発リスクを低下させ，MRA-SC QW 群の方がより低下させることが示された。

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，12週時以降はプラセボ群より MRA-SC 群が上に位置していた（図 2.7.6.3.3-1）。試験開始から最初の数週間は，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群の再発例数の違いにより，両曲線はかい離していたが12週時には重なった。しかし，盲検化された副腎皮質ステロイド投与量が0 mg/日になり始める20週時から24週時の間にかい離し，それ以降は MRA-SC Q2W 群より MRA-SC QW 群の曲線が上に位置していた。

表 2.7.6.3.3-2　再発までの期間（WA28119試験）

Summary and Analysis of Time to First GCA Disease Flare Following Clinical Remission, by Treatment Group, ITT Population
Protocol: WA28119

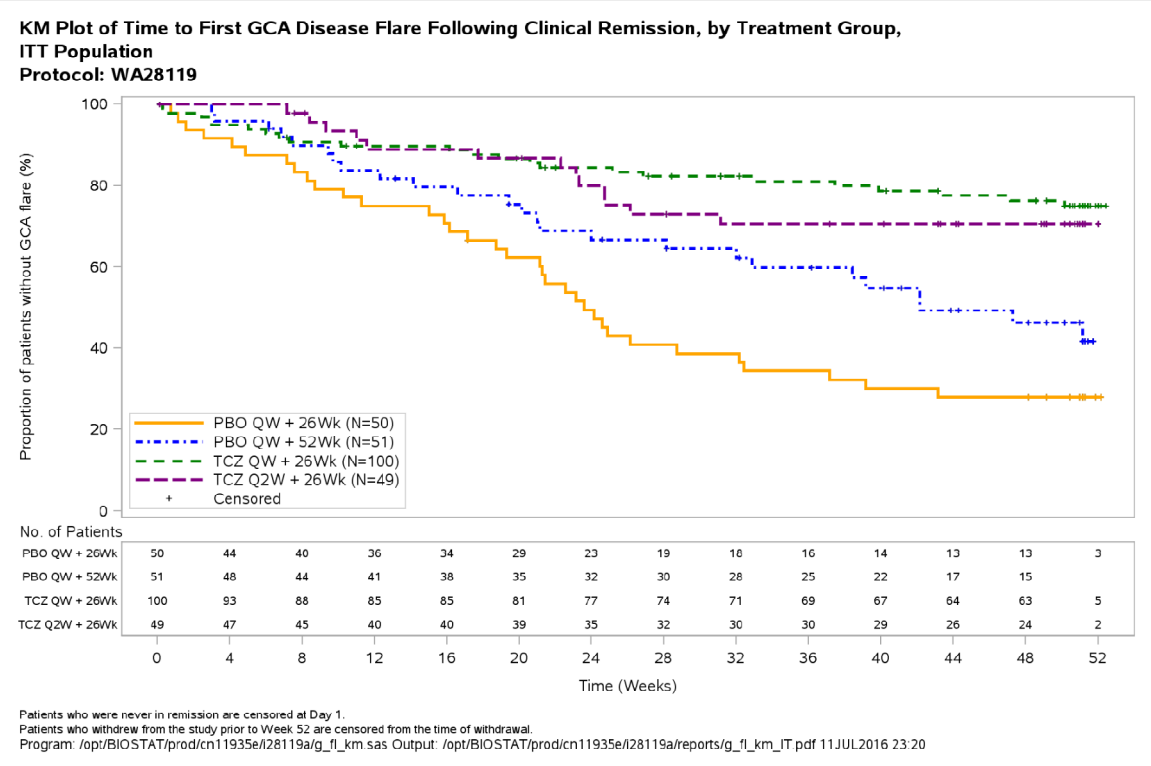
	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Patients included in analysis	50 (100.0%)	51 (100.0%)	100 (100.0%)	49 (100.0%)
Patients with event (%)	34 (68.0%)	25 (49.0%)	23 (23.0%)	13 (26.5%)
Patients without event (%)	16 (32.0%)	26 (51.0%)	77 (77.0%)	36 (73.5%)
Time to event (days)				
Median	165.0	295.0	NE	NE
99% CI for Median	(120.0, 260.0)	(168.0, NE)	NE	NE
25% and 75%-ile	92.0, NE	141.0, NE	NE	183.0, NE
Range	1 to 365	1 to 362	1 to 367	1 to 364
Stratified Analysis (vs PBO + 26 WK Taper)				
p-value			<.0001	0.0001
Hazard Ratio			0.23	0.28
99% CI			(0.11, 0.46)	(0.12, 0.66)
Stratified Analysis (vs PBO + 52 WK Taper)				
p-value			0.0011	0.0316
Hazard Ratio			0.39	0.48
99% CI			(0.18, 0.82)	(0.20, 1.16)

Patients who were never in remission are censored at Day 1.
Patients who withdrew from the study prior to Week 52 are censored from the time of withdrawal.
The treatment groups are compared to Placebo using a Cox proportional hazards model adjusting for the stratification factor of starting prednisone dose.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/t_fl_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/reports/t_fl_km_IT.out
11JUL2016 23:17

[5.3.5.1-3 Table 23を再掲]

図 2.7.6.3.3-1　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（WA28119試験）



[5.3.5.1-3 Figure 4を再掲]

(3)　副腎皮質ステロイド投与量

52週までの副腎皮質ステロイドの予想累積投与量は，26週間又は52週間の副腎皮質ステロイド漸減投与の開始量に基づいて算出し，実累積投与量は，副腎皮質ステロイドの救済治療（escape therapy）へ移行後の副腎皮質ステロイド，使用した治験薬ではない市販の副腎皮質ステロイドをすべてまとめて算出した。副腎皮質ステロイド累積投与量は，試験開始時の副腎皮質ステロイド量（30 mg/日以下，30 mg/日超）を層別因子とした van Elteren 検定を用いて評価した（表 2.7.6.3.3-3）。また，52週までの副腎皮質ステロイドの累積投与量中央値の推移図を図 2.7.6.3.3-2に示した。

52週までの副腎皮質ステロイド予想累積投与量（中央値）は，プラセボ+26週群では1337.00 mg，プラセボ+52週群では2607.50 mg，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群はそれぞれ1337.00 mg，1442.00 mg であり，副腎皮質ステロイド投与が52週時まで継続するプラセボ+52週群で他群より多かった。52週までの副腎皮質ステロイド実累積投与量（中央値）は，プラセボ+26週群では3296.00 mg，プラセボ+52週群では3817.50 mg であるのに対し，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群はいずれも1862.00 mg であり，プラセボ群より MRA-SC 群で少なかった（表 2.7.6.3.3-3）。

試験開始時の副腎皮質ステロイド量を層別因子とした van Elteren 検定による副腎皮質ステロイド累積投与量のプラセボ+26週群に対する MRA-SC QW 群の P 値は0.0001未満であり，プラセボ+26週群に対する MRA-SC Q2W 群の P 値は0.0003であった。

副腎皮質ステロイドの累積投与量（中央値）は，22週時位までは26週間で副腎皮質ステロイドを漸減する MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群，プラセボ+26週群とも同様に推移したが，それ以降は副腎皮質ステロイド投与量が増加しないと考えられる MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群ではほとんど上昇せず，プラセボの2群では上昇し，副腎皮質ステロイド投与が継続しているプラセボ+52週群が最も高く推移した（図 2.7.6.3.3-2）。

表 2.7.6.3.3-3　52週までの副腎皮質ステロイド累積投与量（WA28119試験）

Summary and Analysis of Cumulative Corticosteroid (CS) Dose, ITT Population
Protocol: WA28119

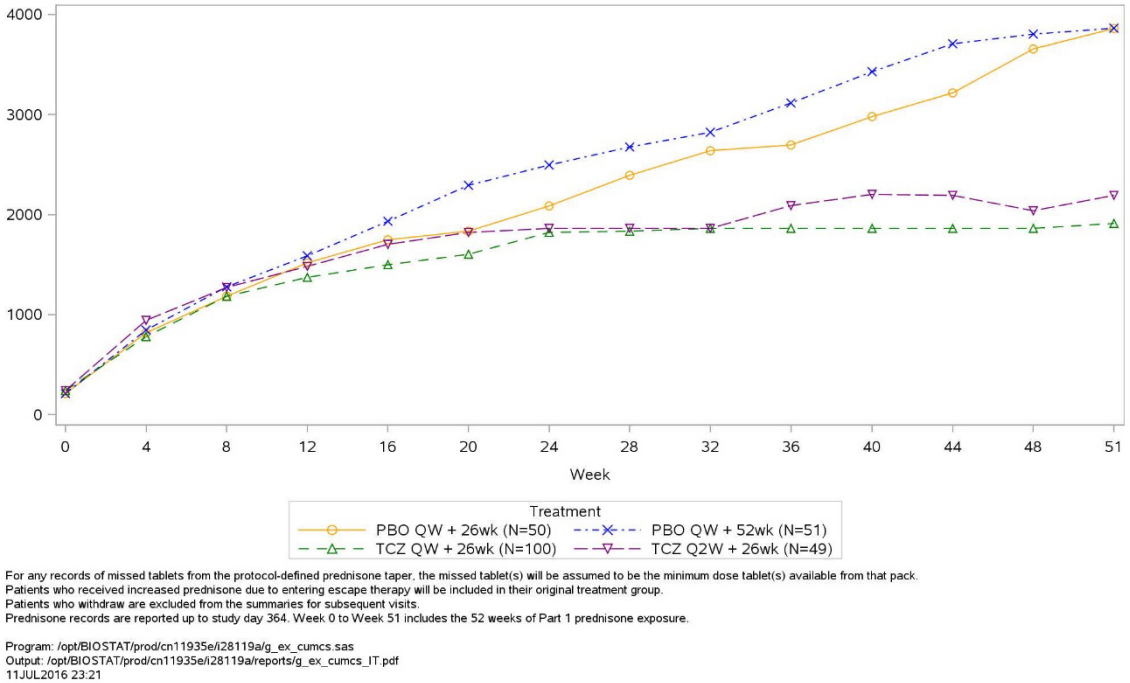
Statistics	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Expected Cumulative Dose (mg)				
n	50	51	100	49
Mean	1522.78	2694.52	1500.80	1606.93
Median	1337.00	2607.50	1337.00	1442.00
SD	540.10	732.88	567.75	571.83
Min - Max	952.0 - 2632.0	822.5 - 3902.5	350.0 - 2632.0	332.5 - 2632.0
Actual Cumulative Dose (mg)				
n	50	51	100	49
Mean	3765.19	4199.00	2097.84	2447.00
Median	3296.00	3817.50	1862.00	1862.00
SD	2022.45	2291.32	1248.45	1827.31
Min - Max	932.0 - 9777.5	822.5 - 10697.5	630.0 - 6602.5	295.0 - 9912.5
95% CI of the Median	(2729.5, 4023.5)	(2817.5, 4425.5)	(1582.0, 1942.0)	(1568.0, 2239.5)
P-Value				
PBO QW + 26 Week Prednisone Taper		0.8297	<.0001	0.0003
PBO QW + 52 Week Prednisone Taper			<.0001	<.0001

Van Elteren's test was used to calculate p-values. Analysis was stratified by starting prednisone dose (<=30mg/day, >30mg/day).
For any records of missed tablets from the protocol-defined prednisone taper, the missed tablet(s) will be assumed to be the minimum dose tablet(s) available from that pack. Patients who received increased prednisone due to entering escape therapy will be included in their original treatment group. Expected cumulative dose is based on a patient's starting prednisone dose in the taper and assumes they continued the taper without error. Actual cumulative dose is based on actual records of prednisone taken and includes all escape therapy and commercial prednisone as well as taper prednisone

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/t_ex_cumvelt.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/reports/t_ex_cumvelt_IT.out
11JUL2016 23:20　Page 1 of 1

[5.3.5.1-3 Table 28を再掲]

図 2.7.6.3.3-2　52週までの副腎皮質ステロイドの累積投与量中央値の推移（WA28119試験）



For any records of missed tablets from the protocol-defined prednisone taper, the missed tablet(s) will be assumed to be the minimum dose tablet(s) available from that pack.
Patients who received increased prednisone due to entering escape therapy will be included in their original treatment group.
Patients who withdraw are excluded from the summaries for subsequent visits.
Prednisone records are reported up to study day 364. Week 0 to Week 51 includes the 52 weeks of Part 1 prednisone exposure.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/g_ex_cumcs.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/reports/g_ex_cumcs_IT.pdf
11JUL2016 23:21

[5.3.5.1-3 Figure 5を再掲]

(4)　再発率

再発率（1人年あたりの再発回数）の平均値は，プラセボ+26週群で1.74/年，プラセボ+52週群で1.30/年，MRA-SC QW 群で0.41/年，MRA-SC Q2W 群で0.67/年であった。MRA-SC QW 群の1年あたりの再発率はプラセボ+26週群の約1/4，プラセボ+52週群の約1/3，MRA-SC Q2W 群はプラセボ+26週群の約1/3，プラセボ+52週群の約1/2であった。

再発率の中央値は，プラセボ+26週群とプラセボ+52週群では1であったが，MRA-SC QW 群と MRA-SC Q2W 群では0であった。

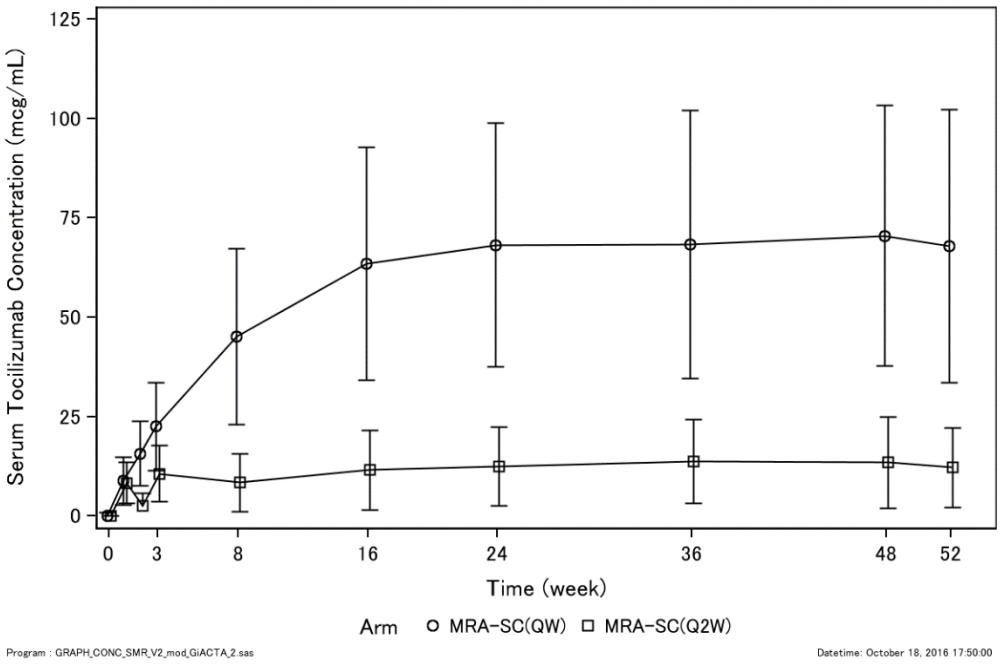
2.7.6.3.4　薬物動態及び薬力学の解析

2.7.6.3.4.1　血清中トシリズマブ濃度推移

血清中トシリズマブ濃度推移を図 2.7.6.3.4.1-1に示す。また，レスポンダーとノンレスポンダーの血清中トシリズマブ濃度推移を図 2.7.6.3.4.1-2及び図 2.7.6.3.4.1-3に示す。

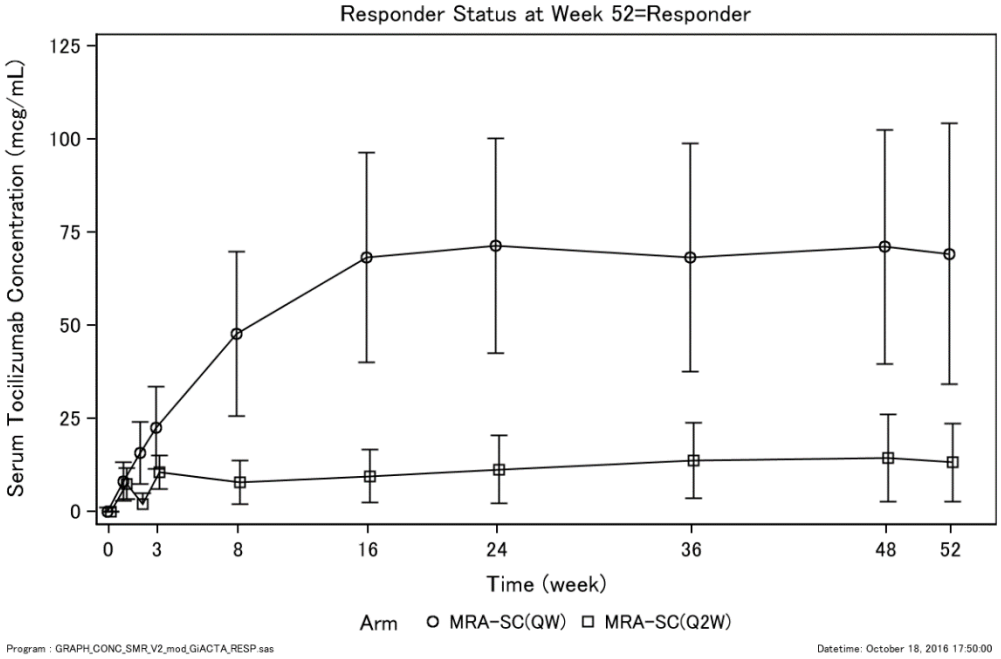
MRA-SC QW 群において，MRA-SC 162 mg/週の反復皮下投与後，血清中トシリズマブ濃度がほぼ定常状態に達した初回投与後16週以降の平均トラフ濃度は，63.49～70.46 μg/mL で推移した。また，MRA-SC Q2W 群では，MRA-SC 162 mg/2週の反復皮下投与後，血清中トシリズマブトラフ濃度がほぼ定常状態に達した初回投与後16週以降の平均トラフ濃度は，11.57～13.77 μg/mL で推移した。24週時における MRA-SC QW 群の血清中トシリズマブトラフ濃度は，MRA-SC Q2W 群と比較して，5.47倍と高い結果が得られた。MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群において，レスポンダーの初回投与後52週後の平均血清中トシリズマブ濃度は，69.18 ± 35.00 μg/mL 及び13.26 ± 10.43 μg/mL であった。一方，MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群のノンレスポンダーにおいては，64.89 ± 33.51 μg/mL 及び8.95 ± 8.38 μg/mL であった。

図 2.7.6.3.4.1-1　二重盲検期間における MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群の血清中トシリズマブ濃度推移（Mean ± SD）（WA28119試験）



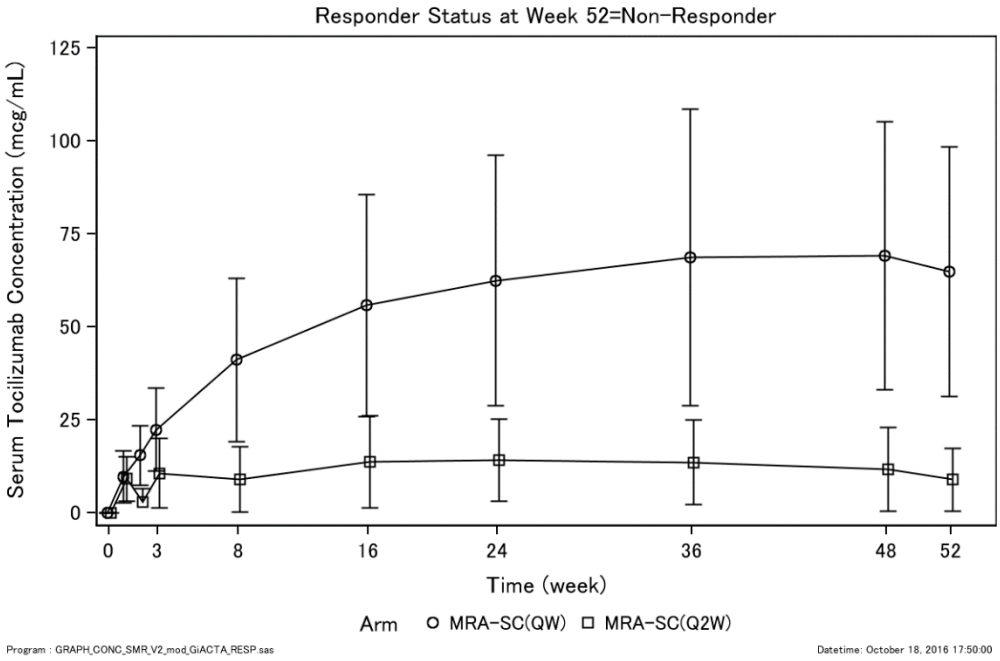
[5.3.5.3-2 図 10-7を再掲]

図 2.7.6.3.4.1-2　レスポンダーにおける MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群の血清中トシリズマブ濃度推移（Mean ± SD）（WA28119試験）



[5.3.5.3-2 図 10-8を再掲]

図 2.7.6.3.4.1-3　ノンレスポンダーにおける MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群の血清中トシリズマブ濃度推移（Mean ± SD）（WA28119試験）

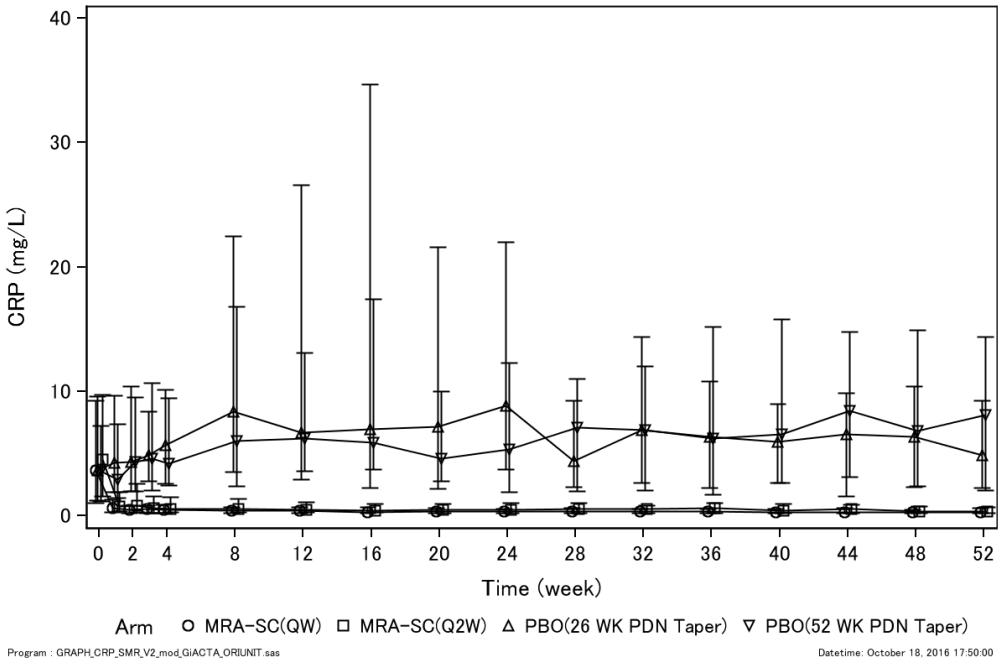


[5.3.5.3-2 図 10-9を再掲]

2.7.6.3.4.2　MRA-SC162 mg/週及び162 mg/2週投与による CRP 値の経時的推移

各群の CRP 値の中央値の経時的推移を図 2.7.6.3.4.2-1に示す。投与前 CRP 値の中央値は，MRA-SC QW 群で，3.67 mg/L（平均値 ± 標準偏差: 6.78 ± 8.70 mg/L，100例），MRA-SC Q2W 群で，4.52 mg/L（11.36 ± 25.38 mg/L，49例），プラセボ+26週群で，3.64 mg/L（7.69 ± 10.32 mg/L，50例），プラセボ+52週群で，3.56 mg/L（8.17 ± 21.00 mg/L，51例）であり，各群で大きな偏りは見受けられなかった。プラセボ群+26週群及びプラセボ+52週群では，プラセボの初回投与後，CRP 値の中央値は4.28～8.84 mg/L，2.93～8.43 mg/L の範囲で変動した。一方，MRA-SC を投与した MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群の CRP 値の中央値は，0.27～0.63 mg/L，0.33～0.83 mg/L とプラセボ群+26週群及びプラセボ+52週群と比較して，MRA-SC の初回投与後に速やかに低下した。

図 2.7.6.3.4.2-1　CRP 値の中央値の経時的推移（WA28119試験）



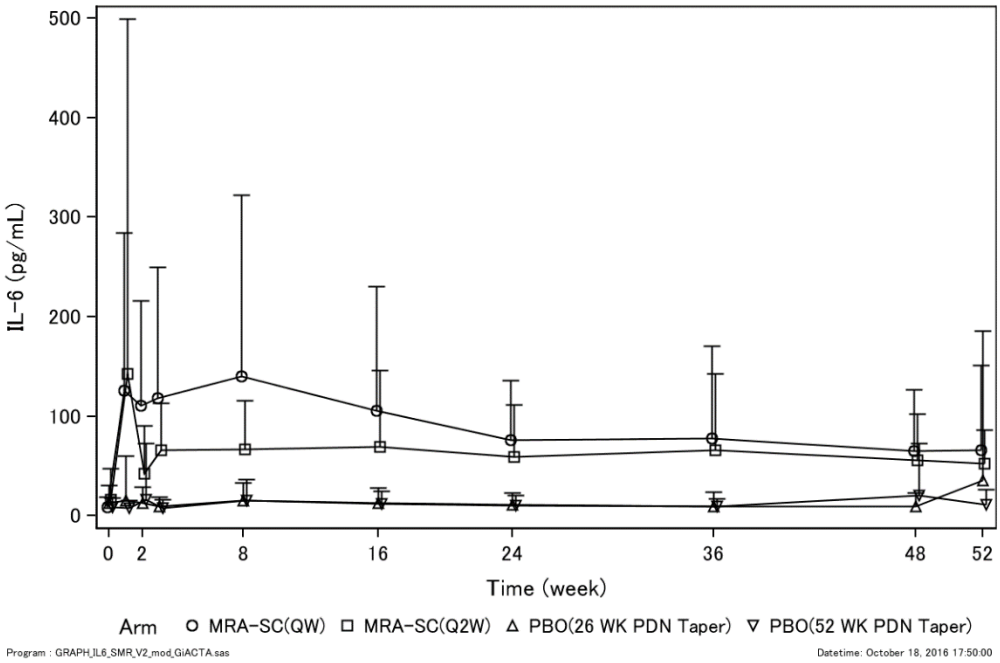
プロット：中央値，バー：第1四分位～第3四分位

[5.3.5.3-2 図 10-10を再掲]

2.7.6.3.4.3　MRA-SC 162 mg/週及び162 mg/2週投与による血中 IL-6濃度の経時的推移

血中 IL-6濃度の平均値の経時的推移を図 2.7.6.3.4.3-1 に示す。血中 IL-6濃度は，MRA-SC 162 mg/週及び162 mg/2週の初回投与前から投与後1週にかけて増加した。プラセボの2群ではMRA-SC QW 群や MRA-SC Q2W 群で認められた血中 IL-6濃度の大きな変動は認められなかった。MRA-SC QW 群の平均血中 IL-6濃度は，初回投与後2週以降，MRA-SC Q2W 群と比較し，高値であることが示され，52週後においては，65.99 ± 84.92 pg/mL（平均値 ± 標準偏差）であり，MRA-SC Q2W 群では52.70 ± 33.10 pg/mL であった。

図 2.7.6.3.4.3-1　血中 IL-6濃度の平均値の経時的推移（Mean ± SD）（WA28119試験）

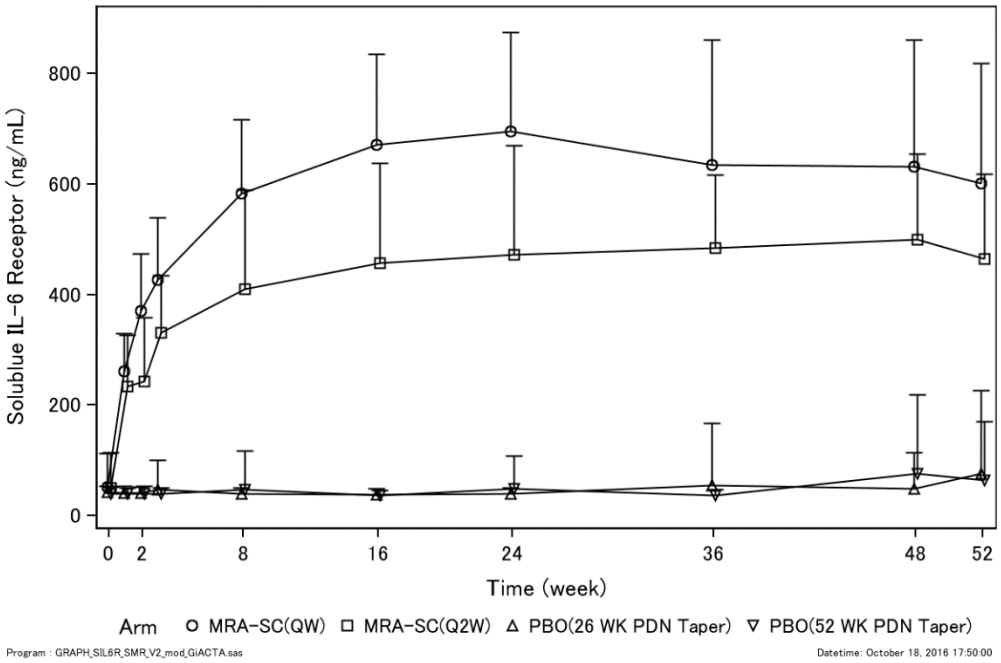


[5.3.5.3-2 図 10-11を再掲]

2.7.6.3.4.4　MRA-SC162 mg/週及び162 mg/2週投与による血中 sIL-6R 濃度の経時的推移

血中 sIL-6R 濃度の平均値の経時的推移を図 2.7.6.3.4.4-1に示す。血中 sIL-6R 濃度は，いずれの MRA-SC 投与群においても16週まで増加し，その後定常に達することが認められた。52週時の MRA-SC QW 群及び MRA-SC Q2W 群の血中 sIL-6R 濃度は600.53 ± 217.52 ng/mL（平均値 ± 標準偏差），464.30 ± 153.64 ng/mL と，MRA-SC QW 群の血中 sIL-6R 濃度が29%高かった。

図 2.7.6.3.4.4-1　血中 sIL-6R 濃度の平均値の経時的推移（Mean ± SD）（WA28119試験）



[5.3.5.3-2 図 10-12を再掲]

2.7.6.3.5　安全性

2.7.6.3.5.1　有害事象

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現状況の要約を表 2.7.6.3.5.1-1に示す。

有害事象の発現頻度は，プラセボ+26週群が48/50例（96.0%），プラセボ+52週群が47/51例（92.2%），MRA-SC QW 群が98/100例（98.0%），MRA-SC Q2W 群が47/49例（95.9%）であり，治験薬の副作用発現頻度は，プラセボ+26週群が21/50例（42.0%），プラセボ+52週群が18/51例（35.3%），MRA-SC QW 群が52/100例（52.0%），MRA-SC Q2W 群が26/49例（53.1%）であった。治験薬又は副腎皮質ステロイドの副作用の発現頻度は，プラセボ+26週群が32/50例（64.0%），プラセボ+52週群が27/51例（52.9%），MRA-SC QW 群が68/100例（68.0%），MRA-SC Q2W 群が36/49例（73.5%）であった（表 2.7.6.12.1-5）。重症度がグレード4の有害事象の発現頻度は，プラセボ+26週群が1/50例（2.0%），プラセボ+52週群が1/51例（2.0%），MRA-SC QW 群が2/100例（2.0%），MRA-SC Q2W 群が1/49例（2.0%）であった。死亡に至った有害事象は認められず，重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ+26週群が11/50例（22.0%），プラセボ+52週群が13/51例（25.5%），MRA-SC QW 群が15/100例（15.0%），MRA-SC Q2W 群が7/49例（14.3%）であり，この内，治験薬の副作用はプラセボ+26週群が4/50例（8.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が4/100例（4.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ+26週群が3/50例（6.0%），プラセボ+52週群には該当例がなく，MRA-SC QW 群が11/100例（11.0%），MRA-SC Q2W 群が5/49例（10.2%）であった。治験薬又は副腎皮質ステロイドの投与中止に至った有害事象はプラセボ+26週群が6/50例（12.0%），プラセボ+52週群には該当例がなく，MRA-SC QW 群が11/100例（11.0%），MRA-SC Q2W 群が6/49例（12.2%）であった。治験薬の投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の発現頻度はプラセボ+26週群が10/50例（20.0%），プラセボ+52週群が11/51例（21.6%），MRA-SC QW 群が28/100例（28.0%），MRA-SC Q2W 群が8/49例（16.3%）であり，治験薬若しくは副腎皮質ステロイドの投与間隔の

延長，休薬，又は非盲検副腎皮質ステロイドの休薬若しくは減量に至った有害事象の発現頻度はプラセボ+26週群が12/50例（24.0%），プラセボ+52週群が17/51例（33.3%），MRA-SC QW群が33/100例（33.0%），MRA-SC Q2W 群が10/49例（20.4%）であった。この内治験薬の副作用はプラセボ+26週群が6/50例（12.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW群が12/100例（12.0%），MRA-SC Q2W 群が4/49例（8.2%）であった。

以上，有害事象の発現頻度はいずれのカテゴリでも群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.5.1-1　有害事象の発現状況の要約（WA28119試験）

	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Total number of patients with at least one AE	48 (96.0%)	47 (92.2%)	98 (98.0%)	47 (95.9%)
Total number of events	470	486	810	432
Total number of deaths	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	2 (4.0%)	0	6 (6.0%)	3 (6.1%)
Total number of patients with at least one				
AE with fatal outcome	0	0	0	0
Serious AE	11 (22.0%)	13 (25.5%)	15 (15.0%)	7 (14.3%)
Serious AE related to TCZ	4 (8.0%)	6 (11.8%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
Serious AE related to Prednisone	5 (10.0%)	4 (7.8%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	6 (12.0%)	0	11 (11.0%)	6 (12.2%)
AE leading to withdrawal from blinded TCZ/placebo	3 (6.0%)	0	11 (11.0%)	5 (10.2%)
AE leading to dose modification/ interruption	12 (24.0%)	17 (33.3%)	33 (33.0%)	10 (20.4%)
AE leading to dose modification/ interruption of blinded TCZ/placebo	10 (20.0%)	11 (21.6%)	28 (28.0%)	8 (16.3%)
AE related to TCZ	21 (42.0%)	18 (35.3%)	52 (52.0%)	26 (53.1%)
AE related to Prednisone	31 (62.0%)	25 (49.0%)	50 (50.0%)	30 (61.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
* The events matching an anaphylactic reaction based on Sampson's criteria (eye pruritus, dyspnoea) were clinically not considered to be anaphylactic in nature. The investigator did not consider either of these events to be related to study drug and there were no modifications to either the TCZ or prednisone dose.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/t_ae_oview.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cn11935e/i28119a/reports/t_ae_oview_SE.out　28SEP2016 11:32 (PDRD)

[5.3.5.1-3 Table 34を改変]

(2)　比較的よくみられる有害事象

いずれかの群の10%以上に発現した有害事象及びその治験薬又は副腎皮質ステロイドの副作用の発現例数をそれぞれ表 2.7.6.3.5.1-2及び表 2.7.6.3.5.1-3に示す。いずれかの群の10%以上に認められた有害事象は，頭痛（プラセボ+26週群，プラセボ+52週群，MRA-SC QW 群，MRA-SC Q2W 群：32.0%，23.5%，27.0%，20.4%，以下同様），鼻咽頭炎（18.0%，25.5%，29.0%，24.5%），末梢性浮腫（16.0%，11.8%，16.0%，24.5%），関節痛（22.0%，15.7%，13.0%，16.3%），背部痛（14.0%，19.6%，14.0%，14.3%），浮動性めまい（12.0%，15.7%，6.0%，20.4%），下痢（16.0%，9.8%，12.0%，6.1%），上気道感染（10.0%，13.7%，10.0%，12.2%），高血圧（8.0%，7.8%，12.0%，12.2%），筋骨格痛（10.0%，3.9%，12.0%，12.2%），疲労（16.0%，5.9%，8.0%，10.2%），口腔咽頭痛（10.0%，15.7%，7.0%，8.2%），四肢痛（10.0%，9.8%，8.0%，10.2%），気管支炎（10.0%，9.8%，8.0%，8.2%），脱毛症（6.0%，9.8%，5.0%，14.3%），筋痙縮（12.0%，7.8%，4.0%，12.2%），尿路感染（4.0%，7.8%，10.0%，8.2%），咳嗽（14.0%，5.9%，6.0%，6.1%），悪心（10.0%，7.8%，8.0%，4.1%），発疹（8.0%，3.9%，7.0%，10.2%），錯感覚（10.0%，7.8%，4.0%，4.1%），口腔ヘルペス（6.0%，3.9%，4.0%，10.2%），無力症（10.0%，0%，5.0%，6.1%）及び不安（12.0%，2.0%，

3.0%，2.0%）であった。これらの内，治験薬又は副腎皮質ステロイドの副作用は，頭痛（4.0%，2.0%，3.0%，0%），鼻咽頭炎（2.0%，7.8%，7.0%，4.1%），末梢性浮腫（4.0%，3.9%，3.0%，4.1%），関節痛（2.0%，0%，1.0%，4.1%），背部痛（0%，0%，2.0%，0%），浮動性めまい（2.0%，5.9%，2.0%，4.1%），下痢（2.0%，3.9%，0%，2.0%），上気道感染（6.0%，5.9%，4.0%，4.1%），高血圧（2.0%，3.9%，4.0%，4.1%），筋骨格痛（2.0%，0%，0%，2.0%），疲労（0%，0%，1.0%，0%），口腔咽頭痛（4.0%，3.9%，3.0%，0%），四肢痛（2.0%，0%，0%，0%），気管支炎（4.0%，5.9%，4.0%，0%），脱毛症（2.0%，3.9%，2.0%，6.1%），筋痙縮（0%，0%，0%，2.0%），尿路感染（0%，3.9%，2.0%，2.0%），咳嗽（2.0%，2.0%，2.0%，0%），発疹（0%，2.0%，1.0%，4.1%），錯感覚（2.0%，3.9%，0%，0%），口腔ヘルペス（4.0%，3.9%，2.0%，4.1%），無力症（6.0%，0%，2.0%，2.0%），不安（8.0%，2.0%，0%，2.0%）であった。

MRA-SC QW 群で，プラセボ+26週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，プラセボ+52週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象はなかった。MRA-SC Q2W 群で，プラセボ+26週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象はなく，プラセボ+52週群に比べて10%以上発現頻度が高かった有害事象は末梢性浮腫であった。

表 2.7.6.3.5.1-2　いずれかの群の10%以上に発現した有害事象発現例数（%）（WA28119試験—二重盲検期間）

MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
頭痛	16 (32.0%)	12 (23.5%)	27 (27.0%)	10 (20.4%)
鼻咽頭炎	9 (18.0%)	13 (25.5%)	29 (29.0%)	12 (24.5%)
末梢性浮腫	8 (16.0%)	6 (11.8%)	16 (16.0%)	12 (24.5%)
関節痛	11 (22.0%)	8 (15.7%)	13 (13.0%)	8 (16.3%)
背部痛	7 (14.0%)	10 (19.6%)	14 (14.0%)	7 (14.3%)
浮動性めまい	6 (12.0%)	8 (15.7%)	6 (6.0%)	10 (20.4%)
下痢	8 (16.0%)	5 (9.8%)	12 (12.0%)	3 (6.1%)
上気道感染	5 (10.0%)	7 (13.7%)	10 (10.0%)	6 (12.2%)
高血圧	4 (8.0%)	4 (7.8%)	12 (12.0%)	6 (12.2%)
筋骨格痛	5 (10.0%)	2 (3.9%)	12 (12.0%)	6 (12.2%)
疲労	8 (16.0%)	3 (5.9%)	8 (8.0%)	5 (10.2%)
口腔咽頭痛	5 (10.0%)	8 (15.7%)	7 (7.0%)	4 (8.2%)
四肢痛	5 (10.0%)	5 (9.8%)	8 (8.0%)	5 (10.2%)
気管支炎	5 (10.0%)	5 (9.8%)	8 (8.0%)	4 (8.2%)
脱毛症	3 (6.0%)	5 (9.8%)	5 (5.0%)	7 (14.3%)
筋痙縮	6 (12.0%)	4 (7.8%)	4 (4.0%)	6 (12.2%)
尿路感染	2 (4.0%)	4 (7.8%)	10 (10.0%)	4 (8.2%)
咳嗽	7 (14.0%)	3 (5.9%)	6 (6.0%)	3 (6.1%)
悪心	5 (10.0%)	4 (7.8%)	8 (8.0%)	2 (4.1%)
発疹	4 (8.0%)	2 (3.9%)	7 (7.0%)	5 (10.2%)
錯感覚	5 (10.0%)	4 (7.8%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
口腔ヘルペス	3 (6.0%)	2 (3.9%)	4 (4.0%)	5 (10.2%)
無力症	5 (10.0%)	0	5 (5.0%)	3 (6.1%)
不安	6 (12.0%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.

[5.3.5.1-3 Table 39を改変]

表 2.7.6.3.5.1-3　いずれかの群の10%以上に発現した有害事象の，治験薬又は副腎皮質ステロイドに対する副作用発現例数（%）（WA28119試験—二重盲検期間）

MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
頭痛	2 (4.0%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	0
鼻咽頭炎	1 (2.0%)	4 (7.8%)	7 (7.0%)	2 (4.1%)
末梢性浮腫	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)	2 (4.1%)
関節痛	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	2 (4.1%)
背部痛	0	0	2 (2.0%)	0
浮動性めまい	1 (2.0%)	3 (5.9%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
下痢	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
上気道感染	3 (6.0%)	3 (5.9%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
高血圧	1 (2.0%)	2 (3.9%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
筋骨格痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
疲労	0	0	1 (1.0%)	0
口腔咽頭痛	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)	0
四肢痛	1 (2.0%)	0	0	0
気管支炎	2 (4.0%)	3 (5.9%)	4 (4.0%)	0
脱毛症	1 (2.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	3 (6.1%)
筋痙縮	0	0	0	1 (2.0%)
尿路感染	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
咳嗽	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
悪心	0	0	0	0
発疹	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
錯感覚	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0
口腔ヘルペス	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
無力症	3 (6.0%)	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
不安	4 (8.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.

[表 2.7.6.12.1-5を改変]

(3)　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象発現頻度及び重症度別の事象別有害事象発現例数をそれぞれ表 2.7.6.3.5.1-4及び表 2.7.4.8-8に示した。

重症度がグレード4と判定された有害事象発現頻度は，プラセボ+26週群が1/50例（2.0%）に1件（関節痛），プラセボ+52週群が1/51例（2.0%）に5件（肝酵素上昇，低カリウム血症，慢性心不全，心不全，腎機能障害），MRA-SC QW 群が2/100例（2.0%）に2件（肺塞栓症，好中球減少症），MRA-SC Q2W 群が1/49例（2.0%）に1件（血栓性脳卒中）認められた。重症度がグレード4の有害事象の発現頻度は投与群間で異ならなかった。MRA-SC QW 群の好中球減少症を除き，これらの事象は重篤な有害事象でもあった。また，グレード4の有害事象の内，治験薬の副作用はプラセボ+52週群の肝酵素上昇，慢性心不全，MRA-SC QW 群の好中球減少症であった。

重症度がグレード3と判定された有害事象は，プラセボ+26週群が11/50例（22.0%），プラセボ+52週群が13/51例（25.5%），MRA-SC QW 群が24/100例（24.0%），MRA-SC Q2W 群が11/49例（22.4%）に認められた。MRA-SC QW 群又は MRA-SC Q2W 群ではプラセボ+26週群又はプラセボ+52週群に比べて重症度が高い事象が多く認められるということはなかった。重症度がグレード1と判定された有害事象及びグレード2と判定された有害事象の発現頻度は表 2.7.6.3.5.1-4に示すとおりであった。

表 2.7.6.3.5.1-4　重症度別の有害事象発現頻度（WA28119試験—二重盲検期間）

Grade	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
- Any Grade -	48 (96.0%)	47 (92.2%)	98 (98.0%)	47 (95.9%)
1	16 (32.0%)	20 (39.2%)	33 (33.0%)	16 (32.7%)
2	20 (40.0%)	13 (25.5%)	39 (39.0%)	19 (38.8%)
3	11 (22.0%)	13 (25.5%)	24 (24.0%)	11 (22.4%)
4	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)

[表 2.7.4.8-8を改変]

(4)　死亡

死亡例は認められなかった。

(5)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の事象別発現例数を表 2.7.6.3.5.1-5に，重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.8-13にそれぞれ示した。

重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ+26週群が11/50例（22.0%），プラセボ+52週群が13/51例（25.5%），MRA-SC QW 群が15/100例（15.0%），MRA-SC Q2W 群が7/49例（14.3%）であり，プラセボ投与群に比べて MRA-SC 投与群で低かった。重篤な有害事象の内，治験薬の副作用はプラセボ+26週群が4/50例（8.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が4/100例（4.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。治験薬又は副腎皮質ステロイドに対する副作用はプラセボ+26週群が7/50例（14.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が6/100例（6.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。いずれかの群に2例以上認められた重篤な治験薬又は副腎皮質ステロイドの副作用は帯状疱疹（プラセボ+52週群に2例，MRA-SC QW 群に1例）であった。その他の事象は，プラセボ+26週群の肺炎，丹毒，鼻の炎症，口腔咽頭痛，錯感覚，失神，緑内障，口内炎，関節痛各1例，プラセボ+52週群の陰部帯状疱疹，気道感染，労作性呼吸困難，慢性心不全，肝酵素上昇各1例，MRA-SC QW 群の肺炎，胃腸炎，ヘモフィルス性肺炎，腎盂腎炎，頻脈性不整脈各1例，MRA-SC Q2W 群の過敏症，感染性胆管炎各1例であった。重篤な治験薬に対する副作用の内，転帰が未回復であった慢性心不全以外はいずれも回復に至った。

表 2.7.6.3.5.1-5　重篤な有害事象の集計（WA28119試験）

t_ae_se_ser_sp Serious Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Overall total number of patients with at least one adverse event	11 (22.0%)	13 (25.5%)	15 (15.0%)	7 (14.3%)
Overall total number of events	15	21	27	10
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	6 (11.8%)	7 (7.0%)	2 (4.1%)
Total number of events	2	6	9	2
胃腸炎	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
帯状疱疹	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
肺炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1 (1.0%)	0
陰部帯状疱疹	0	1 (2.0%)	0	0
感染性胆管炎	0	0	0	1 (2.0%)
気道感染	0	1 (2.0%)	0	0
腎盂腎炎	0	0	1 (1.0%)	0
丹毒	1 (2.0%)	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (1.0%)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (1.0%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	1 (2.0%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
Total number of events	2	1	5	2
側頭動脈炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
高血圧クリーゼ	0	0	2 (2.0%)	0
乾性壊疽	0	0	0	1 (2.0%)
高血圧	1 (2.0%)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	2	2	2	1
胸水	0	0	1 (1.0%)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (2.0%)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (1.0%)	0
鼻の炎症	1 (2.0%)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (2.0%)	0	0
喘息	0	1 (2.0%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	3	1
アルコール中毒	0	0	1 (1.0%)	0
術後創合併症	1 (2.0%)	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	1 (2.0%)
裂傷	0	0	1 (1.0%)	0
腱断裂	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_se_ser_sp Serious Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	2	1	1	1
一過性脳虚血発作	0	1 (2.0%)	0	0
血栓性脳卒中	0	0	0	1 (2.0%)
錯感覚	1 (2.0%)	0	0	0
失神	1 (2.0%)	0	0	0
頭痛	0	0	1 (1.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
Total number of events	1	2	1	0
関節痛	1 (2.0%)	0	0	0
線維筋痛	0	1 (2.0%)	0	0
変形性関節症	0	1 (2.0%)	0	0
腱痛	0	0	1 (1.0%)	0
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
Total number of events	0	3	2	0
上室性頻脈	0	0	1 (1.0%)	0
心不全	0	1 (2.0%)	0	0
大動脈弁狭窄	0	1 (2.0%)	0	0
頻脈性不整脈	0	0	1 (1.0%)	0
慢性心不全	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_ser.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_ser_sp.out
04OCT2016 17:55

t_ae_se_ser_sp Serious Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	3	0	1	0
びらん性胃炎	1 (2.0%)	0	0	0
下痢	0	0	1 (1.0%)	0
口内炎	1 (2.0%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	1	0	1
悪性黒色腫	0	1 (2.0%)	0	0
乳癌	1 (2.0%)	0	0	0
卵巣腺腫	0	0	0	1 (2.0%)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
Total number of events	1	2	0	0
白内障	0	1 (2.0%)	0	0
緑内障	1 (2.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	0	1
低カリウム血症	0	1 (2.0%)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_ser.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_ser_sp.out
04OCT2016 17:55

t_ae_se_ser_sp Serious Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	0	1	1
過敏症	0	0	0	1 (2.0%)
薬物過敏症	0	0	1 (1.0%)	0
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.0%)	0	0
Total number of events	0	1	0	0
腎機能障害	0	1 (2.0%)	0	0
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	2	0
ストレス	0	0	1 (1.0%)	0
不安	0	0	1 (1.0%)	0
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.0%)	0	0
Total number of events	0	1	0	0
肝酵素上昇	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_ser.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_ser_sp.out
04OCT2016 17:55

[5.3.5.3-1 表 2.4-8を再掲]

(6) その他の重要な有害事象

1) 治験薬の中止に至った有害事象

治験薬又は副腎皮質ステロイドの投与中止に至った有害事象はプラセボ+26週群が6/50例（12.0%），プラセボ+52週群には該当例がなく，MRA-SC QW 群が11/100例（11.0%），MRA-SC Q2W 群が6/49例（12.2%）であった。いずれかの群に2例以上認められた有害事象はなかった（表 2.7.6.3.5.1-6）。この内治験薬に対する副作用はプラセボ+26週群が1/50例（2.0%），MRA-SC QW 群が6/100例（6.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。その内訳は，プラセボ+26週群の1例に発現した鼻の炎症及び口内炎，MRA-SC QW 群の好中球減少症，肺炎，帯状疱疹，胃腸炎，辺縁帯リンパ腫各1例，1例に発現したヘモフィルス性肺炎及び敗血症，MRA-SC Q2W 群の発疹，過敏症各1例であった（5.3.5.1-3 Page 3323）。これらの内，治験薬の副作用は未回復であった辺縁帯リンパ腫及び転帰不明であった発疹を除いていずれも回復に至った。

表 2.7.6.3.5.1-6　治験薬又は副腎皮質ステロイドの投与中止に至った有害事象の集計（WA28119試験）

t_ae_se_dsc_sp Adverse Events leading to Discontinuation of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Overall total number of patients with at least one adverse event	6 (12.0%)	0	11 (11.0%)	6 (12.2%)
Overall total number of events	7	0	22	7
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	5 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	7	1
肺炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1 (1.0%)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.0%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.0%)	0
敗血症	0	0	1 (1.0%)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (2.0%)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (1.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	0	3 (3.0%)	0
Total number of events	2	0	3	0
筋肉痛	1 (2.0%)	0	0	0
筋力低下	1 (2.0%)	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (1.0%)	0
脊椎炎	0	0	1 (1.0%)	0
変形性関節症	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Table includes AEs that lead to blinded SC and/or prednisone discontinuation.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_dsc.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_dsc_sp.out
04OCT2016 17:56

t_ae_se_dsc_sp Adverse Events leading to Discontinuation of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	1	1
悪心	0	0	1 (1.0%)	0
口内炎	1 (2.0%)	0	0	0
歯の知覚過敏	0	0	0	1 (2.0%)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	2 (4.1%)
Total number of events	0	0	2	2
乾性壊疽	0	0	0	1 (2.0%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.0%)	0
側頭動脈炎	0	0	0	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (2.0%)	0
Total number of events	0	0	3	0
好中球減少症	0	0	1 (1.0%)	0
白血球増加症	0	0	1 (1.0%)	0
貧血	0	0	1 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	1	0	1	0
胸水	0	0	1 (1.0%)	0
鼻の炎症	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Table includes AEs that lead to blinded SC and/or prednisone discontinuation.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_dsc.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_dsc_sp.out
04OCT2016 17:56

t_ae_se_dsc_sp Adverse Events leading to Discontinuation of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
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）				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	1	0	1	0
乳癌	1 (2.0%)	0	0	0
辺縁帯リンパ腫	0	0	1 (1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
末梢性浮腫	0	0	1 (1.0%)	0
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (2.0%)
Total number of events	0	0	0	1
虚血性視神経症	0	0	0	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
腱断裂	0	0	1 (1.0%)	0
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0
坐骨神経痛	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Table includes AEs that lead to blinded SC and/or prednisone discontinuation.

t_ae_se_dsc_sp Adverse Events leading to Discontinuation of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
不安	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (2.0%)
Total number of events	0	0	0	1
発疹	0	0	0	1 (2.0%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (2.0%)
Total number of events	0	0	0	1
過敏症	0	0	0	1 (2.0%)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Table includes AEs that lead to blinded SC and/or prednisone discontinuation.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_dsc.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_dsc_sp.out
04OCT2016 17:56

[5.3.5.3-1 表 2.4-10を再掲]

2)　投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象

治験薬若しくは副腎皮質ステロイドの投与間隔の延長，休薬，又は非盲検副腎皮質ステロイドの減量に至った有害事象の発現頻度はプラセボ+26週群が12/50例（24.0%），プラセボ+52週群が17/51例（33.3%），MRA-SC QW 群が33/100例（33.0%），MRA-SC Q2W 群が10/49例（20.4%）であった。いずれかの群に2例以上認められた有害事象は，鼻咽頭炎（プラセボ+52週群に2例，MRA-SC QW 群に4例，MRA-SC Q2W 群に1例），上気道感染（プラセボ+26週群に1例，MRA-SC QW 群に3例，MRA-SC Q2W 群に1例），気管支炎（プラセボ+52週群に2例，MRA-SC QW 群に1例，MRA-SC Q2W 群に1例），尿路感染（プラセボ+26週群に1例，プラセボ+52週群に1例，MRA-SC QW 群に2例），ALT 増加（MRA-SC QW 群に4例，MRA-SC Q2W 群に1例），AST 増加及び好中球減少症（いずれも MRA-SC QW 群に3例），下気道感染及び白血球減少症（いずれも MRA-SC QW 群に2例）であった（表 2.7.6.3.5.1-7）。治験薬の副作用はプラセボ+26週群が6/50例（12.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が12/100例（12.0%），MRA-SC Q2W 群が4/49例（8.2%）であった。この内，重症度がグレード2であった大腸炎1例（MRA-SC QW 群）は未回復であったが，その事象以外はいずれの事象も回復に至った。

表 2.7.6.3.5.1-7　治験薬又は副腎皮質ステロイドの投与間隔の延長又は休薬に至った有害事象の集計（WA28119試験）

t_ae_se_dsm_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Overall total number of patients with at least one adverse event	12 (24.0%)	17 (33.3%)	33 (33.0%)	10 (20.4%)
Overall total number of events	24	31	52	16
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	7 (14.0%)	10 (19.6%)	18 (18.0%)	7 (14.3%)
Total number of events	14	18	22	9
鼻咽頭炎	0	2 (3.9%)	4 (4.0%)	1 (2.0%)
上気道感染	1 (2.0%)	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
気管支炎	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
尿路感染	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
丹毒	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
胃腸炎	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
下気道感染	0	0	2 (2.0%)	0
喉頭炎	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
帯状疱疹	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
肺炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
副鼻腔炎	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
蜂巣炎	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
膀胱炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
せつ	1 (2.0%)	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (2.0%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.0%)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (2.0%)	0	0	0
陰部帯状疱疹	0	1 (2.0%)	0	0
感染性腸炎	0	1 (2.0%)	0	0
気道感染	0	1 (2.0%)	0	0
憩室炎	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_se_dsm_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
限局性感染	0	0	1 (1.0%)	0
細菌性眼感染	1 (2.0%)	0	0	0
歯周炎	0	1 (2.0%)	0	0
歯髄炎	0	0	0	1 (2.0%)
腎盂腎炎	1 (2.0%)	0	0	0
創傷感染	0	0	1 (1.0%)	0
乳房蜂巣炎	0	0	1 (1.0%)	0
肺感染	1 (2.0%)	0	0	0
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.0%)	5 (5.0%)	0
Total number of events	0	2	6	0
亜イレウス	0	0	1 (1.0%)	0
悪心	0	1 (2.0%)	0	0
胃炎	0	0	1 (1.0%)	0
下痢	0	0	1 (1.0%)	0
歯肉潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0
上腹部痛	0	1 (2.0%)	0	0
大腸炎	0	0	1 (1.0%)	0
腸憩室	0	0	1 (1.0%)	0
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.0%)	4 (4.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	1	7	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (4.0%)	1 (2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (3.0%)	0
肝酵素上昇	0	1 (2.0%)	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_se_dsm_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	4 (4.0%)	0
Total number of events	1	0	5	0
好中球減少症	0	0	3 (3.0%)	0
白血球減少症	0	0	2 (2.0%)	0
リンパ節症	1 (2.0%)	0	0	0
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
Total number of events	1	1	1	2
側頭動脈炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
リンパうっ滞	0	0	0	1 (2.0%)
乾性壊疽	0	0	0	1 (2.0%)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	3	0	1
発熱	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
悪寒	0	1 (2.0%)	0	0
嚢胞	0	1 (2.0%)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_se_dsm_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
Total number of events	1	1	2	0
関節炎	0	0	1 (1.0%)	0
頚部痛	1 (2.0%)	0	0	0
線維筋痛	0	1 (2.0%)	0	0
背部痛	0	0	1 (1.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	3 (3.0%)	0
Total number of events	1	0	4	0
歯牙破折	0	0	1 (1.0%)	0
術後創合併症	1 (2.0%)	0	0	0
転倒	0	0	1 (1.0%)	0
腱断裂	0	0	1 (1.0%)	0
靱帯捻挫	0	0	1 (1.0%)	0
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Total number of events	1	1	1	0
心不全	0	1 (2.0%)	0	0
動悸	1 (2.0%)	0	0	0
頻脈性不整脈	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_dsm.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_dsm_sp.out
04OCT2016 17:57

t_ae_se_dsm_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	1	1	0
白内障	0	1 (2.0%)	0	0
霧視	0	0	1 (1.0%)	0
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	1	0	1	0
頭痛	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (3.9%)	0	0
Total number of events	0	2	0	0
易刺激性	0	1 (2.0%)	0	0
不眠症	0	1 (2.0%)	0	0
外科および内科処置				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0
股関節形成	1 (2.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
鼻茸	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_se_dsm_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0
前庭障害	1 (2.0%)	0	0	0
製品の問題				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
医療機器破損	0	0	1 (1.0%)	0
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (2.0%)
Total number of events	0	0	0	1
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (2.0%)
Total number of events	0	0	0	1
皮膚出血	0	0	0	1 (2.0%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0
薬物過敏症	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_se_dsm_sp Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Trial Drug (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
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）				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (2.0%)	0	0
Total number of events	0	1	0	0
消化器の良性新生物	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_se_dsm.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_se_dsm_sp.out
04OCT2016 17:57

[5.3.5.3-1 表 2.4-12を再掲]

3) 投与部位反応

治験責任医師又は治験分担医師が投与部位反応と判定した有害事象は，プラセボ+26週群が5/50例（10.0%），プラセボ+52週群が1/51例（2.0%），MRA-SC QW 群が6/100例（6.0%），MRA-SC Q2W 群が7/49例（14.3%）であった。いずれかの群に2例以上認められた有害事象は，注射部位そう痒感，注射部位反応（いずれも MRA-SC Q2W 群に2例）であった（表2.7.6.3.5.1-8）。

表 2.7.6.3.5.1-8　重症度別投与部位反応の集計（WA28119試験—二重盲検期間）

System Organ Class Preferred Term	Grade	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
- Any adverse events -	- Any Grade -	5	1	6	7
	1	4	1	5	7
	2	1	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
- Overall -	- Any Grade -	2	1	2	6
	1	1	1	2	6
	2	1	0	0	0
注射部位血腫	- Any Grade -	0	1	1	0
	1	0	1	1	0
注射部位疼痛	- Any Grade -	1	0	0	1
	1	0	0	0	1
	2	1	0	0	0
注射部位そう痒感	- Any Grade -	0	0	0	2
	1	0	0	0	2
注射部位反応	- Any Grade -	0	0	0	2
	1	0	0	0	2
注射部位内出血	- Any Grade -	0	0	0	1
	1	0	0	0	1
注射部位紅斑	- Any Grade -	0	0	0	1
	1	0	0	0	1
注射部位出血	- Any Grade -	0	0	1	0
	1	0	0	1	0
注射部位蕁麻疹	- Any Grade -	0	0	0	1
	1	0	0	0	1
末梢性浮腫	- Any Grade -	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害					
- Overall -	- Any Grade -	1	0	2	0
	1	1	0	1	0
	2	0	0	1	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.0. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term. To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for the highest grade AE within that SOC. Injection site reactions include AEs that have a 'Yes' response for the 'Did the event occur at injection site?' tick box or if there is a preferred term with High Level Term Injection Site Reactions.

System Organ Class Preferred Term	Grade	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
紅斑	- Any Grade -	0	0	1	0
	2	0	0	1	0
発疹	- Any Grade -	0	0	1	0
	1	0	0	1	0
皮膚灼熱感	- Any Grade -	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症					
- Overall -	- Any Grade -	0	0	1	1
	1	0	0	1	1
挫傷	- Any Grade -	0	0	0	1
	1	0	0	0	1
注射に伴う反応	- Any Grade -	0	0	1	0
	1	0	0	1	0
胃腸障害					
- Overall -	- Any Grade -	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
腹腔内血腫	- Any Grade -	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
感染症および寄生虫症					
- Overall -	- Any Grade -	0	0	1	0
	1	0	0	1	0
膿疱性皮疹	- Any Grade -	0	0	1	0
	1	0	0	1	0
血管障害					
- Overall -	- Any Grade -	1	0	0	0
	1	1	0	0	0
血腫	- Any Grade -	1	0	0	0
	1	1	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.0. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term. To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for the highest grade AE within that SOC. Injection site reactions include AEs that have a 'Yes' response for the 'Did the event occur at injection site?' tick box or if there is a preferred term with High Level Term Injection Site Reactions.

[5.3.5.1-3 Table 43を改変]

4) AESI

AESI として，感染症，日和見感染，消化管穿孔，Medical Review により確認された消化管穿孔及び関連疾患，アナフィラキシー，出血，肝臓疾患，脳卒中，心筋梗塞／急性冠症候群，悪性腫瘍，脱髄関連疾患を集計した。AESI の集計を表 2.7.6.3.5.1-9に示す。

表 2.7.6.3.5.1-9　AESI の集計（WA28119試験）

	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Adverse Events of Special Interest:				
Infections and Infestations	38 (76.0%)	33 (64.7%)	75 (75.0%)	36 (73.5%)
Serious Infections	2 (4.0%)	6 (11.8%)	7 (7.0%)	2 (4.1%)
Opportunistic Infections	0	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
Malignancy AEs	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Malignancy AEs (excluding NMSC)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Serious Hepatic AEs	0	0	0	0
Serious Stroke	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Serious Myocardial Infarction	0	0	0	0
Anaphylactic Reaction AEs (SMQN)	0	0	0	0
Anaphylactic Reaction AEs (Sampson's criteria)	0	0	0	1 (2.0%)*
Serious Gastrointestinal Perforation Adverse Events	0	0	0	0
Gastrointestinal Perforation AE Confirmed by Medical Review	0	0	0	0
Serious Bleeding AEs	0	0	0	0
Serious Demyelinating AEs	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of events" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
* The events matching an anaphylactic reaction based on Sampson's criteria (eye pruritus, dyspnoea) were clinically not considered to be anaphylactic in nature. The investigator did not consider either of these events to be related to study drug and there were no modifications to either the TCZ or prednisone dose.

[5.3.5.1-3 Table 34を改変]

感染症の発現頻度は各群で64.7～76.0%であり，群間で大きな違いは認められなかった。感染症の内，重篤な有害事象はプラセボ+26週群が2/50例（4.0%），プラセボ+52週群が6/51例（11.8%），MRA-SC QW 群が7/100例（7.0%），MRA-SC Q2W 群が2/49例（4.1%）であった。その内訳はプラセボ+26週群が肺炎及び丹毒各1例，プラセボ+52週群が胃腸炎及び帯状疱疹各2例，陰部帯状疱疹及び気道感染各1例，MRA-SC QW 群が胃腸炎，帯状疱疹，蜂巣炎，肺炎，慢性副鼻腔炎，ヘモフィルス性肺炎，腎盂腎炎，尿路感染及び尿路性敗血症各1例，MRA-SC Q2W 群が蜂巣炎及び感染性胆管炎各1例であった。感染症で重篤な有害事象の内，投与中止に至った有害事象はプラセボ+26週群に1例（肺炎），MRA-SC QW 群に5例（肺炎，慢性副鼻腔炎，胃腸炎，帯状疱疹，ヘモフィルス性肺炎），MRA-SC Q2W 群に1例（蜂巣炎）であった。

Sampson's criteria でのアナフィラキシーが MRA-SC Q2W 群に1例（眼そう痒症及び呼吸困難）認められた。本被験者では，9日目にグレード1の眼そう痒症が，10日目に呼吸困難が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定され，いずれの事象も回復に至った。治験薬は休薬されなかった。

出血に該当する有害事象の発現頻度は各群で15.7～24.0%であり，群間で大きな違いは認められなかった。その内，重篤な出血に該当する有害事象は認められなかった（表 2.7.6.3.5.1-9）。内訳は，プラセボ+26週群の鼻出血4例，血腫3例，結膜出血2例，斑状出血，肛門出血，腹腔内血腫及び血尿各1例，プラセボ+52週群の斑状出血3例，挫傷2例，骨挫傷，血腫，結膜出血及び注射部位血腫各1例，MRA-SC QW 群の血腫5例，挫傷4例，鼻出血3例，骨挫傷，眼窩周囲血腫，皮下血腫，点状出血，結膜出血，眼出血，注射部位血腫，注射部位出血，腟出血及び出血性関節症各1例，MRA-SC Q2W 群の血腫3例，挫傷2例，斑状出血2例，骨挫傷，外傷性血腫，鼻出血，皮膚出血，結膜出血，注射部位内出血，胃腸出血及び不正子宮出血各1例であった。治験薬との因果関係が否定されなかったのは，プラセボ+26週群の腹腔内血腫1例，

MRA-SC QW 群の注射部位血腫1例，MRA-SC Q2W 群の胃腸出血1例であった。これら3例の内，注射部位血腫の転帰は未回復，残り2例は回復に至った。重症度がグレード3であった MRA-SC QW 群の骨挫傷及び出血性関節症各1例以外の重症度はグレード1又は2であった。

脳卒中がプラセボ+52週群（一過性脳虚血発作）及び MRA-SC Q2W 群（血栓性脳卒中）に各1例認められた。いずれの事象も重篤と判断され，また，治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も回復に至った。

悪性腫瘍がプラセボ+26週群（乳癌，腎新生物），プラセボ+52週群（悪性黒色腫）及び MRA-SC QW 群（辺縁帯リンパ腫）に各1例認められた。この内，重篤な有害事象は乳癌及び悪性黒色腫であり，いずれも回復又は軽快に至った。腎新生物及び辺縁帯リンパ腫の転帰はいずれも未回復であった。また，悪性腫瘍の内，治験薬との因果関係が否定されなかったのは辺縁帯リンパ腫であった。

消化管穿孔及び関連疾患，Anaphylactic Reaction SMQ Narrow に該当するアナフィラキシー，肝臓疾患，心筋梗塞／急性冠症候群，脱髄関連疾患に該当する有害事象はいずれの群にも認められなかった（表 2.7.6.3.5.1-9）。

2.7.6.3.5.2　臨床検査値の評価

(1)　白血球数，好中球数及びリンパ球数

MRA-SC 投与群の好中球数の平均値及び中央値は，初回投与後基準値（1.80～7.70 × 10^9/L）の範囲内で減少し，52週間の間，基準値下限付近で推移した。MRA-SC 投与群の白血球数の平均値は初回投与後24週にかけて減少し，以降52週間の間，基準値下限付近で推移した。

白血球数が CTCAE グレードでグレード3以上に減少した被験者は MRA-SC QW 群で1例認められた。好中球数がグレード3に減少した被験者はプラセボ+26週群及びプラセボ+52週群に認められず，MRA-SC QW 群で4例，MRA-SC Q2W 群で2例であった。好中球数がグレード4に減少した被験者は認められなかった。好中球数がグレード3以上に減少した被験者の内3例（症例番号10983，10544，11041）は，グレード3以上に減少した前後2週間以内に感染症に分類される有害事象（尿路感染2例，気管支炎及び胃腸炎を発現した1例）を発現したが，いずれの事象も重症度はグレード2以下で，重篤な有害事象ではなく，回復に至った。リンパ球数がグレード3以上に減少した被験者はプラセボ+26週群で2例，プラセボ+52週群に認められず，MRA-SC QW 群で2例，MRA-SC Q2W 群で2例であった。

(2)　血小板数

MRA-SC 投与群の血小板数の平均値及び中央値は，初回投与後減少し，以降52週間の間，基準値（150～350 × 10^9/L）下限付近で推移した。

血小板数が CTCAE グレードでグレード2以上に減少した被験者はいずれの群にも認められなかった。

(3)　肝機能関連項目

AST，ALT，総ビリルビン，ALP の平均値及び中央値は，いずれの群においても大きな変化はなかった。

AST がグレード3以上に投与開始後新たに上昇した被験者は MRA-SC Q2W 群で1例であった。ALT が CTCAE グレードでグレード3以上に上昇した被験者は，プラセボ+26週群で認められず，プラセボ+52週群で1例，MRA-SC QW 群で2例，MRA-SC Q2W 群で1例であった。総ビリルビンが CTCAE グレードでグレード2以上に上昇した被験者は，MRA-SC QW 群で4例，MRA-SC Q2W 群で1例であった。

(4)　脂質関連項目

両 MRA-SC 群の総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値及び中央値は，両プラ

セボ群と同様の推移であった。

総コレステロールが CTCAE グレードでグレード2以上に投与開始後新たに上昇した被験者はプラセボ+26週群で1例，MRA-SC QW 群で3例であった。

2.7.6.3.5.3　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

二重盲検期間のバイタルサイン（血圧・脈拍数・体温）の推移には臨床上問題となる変化は認められなかった。

(2) 抗トシリズマブ抗体

投与開始後抗トシリズマブ抗体が検出された被験者は MRA-SC QW 群で1/95例（1.1%）MRA-SC Q2W 群で3/46例（6.5%）であった。いずれの被験者もアナフィラキシー，重篤又は臨床的に重要な過敏症，投与部位反応を認めず，効果不十分による中止もなかった。

2.7.6.4　MRA227JP 試験（国内試験・参考資料）

（評価資料：5.3.5.4-1）

表 2.7.6.4-1　MRA227JP 試験の概要表

治 験 の 標 題 ：MRA 皮下投与時の関節リウマチ患者を対象とした非盲検・個体間用量漸増第 I／II 相臨床試験

治験責任医師 ：国内　計2名

実施医療機関：国内　計2施設

公表文献（引用文献）：太田修二，都留智巳，生野英祐. 関節リウマチ患者を対象としたトシリズマブ皮下投与時の疼痛評価　-トシリズマブ皮下注製剤と生理食塩液の比較-.薬理と治療 2013;41(3):241-47.

治験期間：[redacted]カ月 第1症例の同意日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終症例の最終検査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 I／II 相

目　　的：

関節リウマチ（RA）患者を対象に MRA 皮下投与時の安全性，薬物動態，CRP を指標にした IL-6シグナル伝達阻害に関する薬動力学，皮下投与時の疼痛及び有効性について検討する。併せて24週間の継続使用期間における安全性，有効性及び薬物動態に関する検討を行う。

治　験　方　法：

多施設非盲検・個体間漸増試験（ただし，疼痛評価のみ単盲検とした。）

関節リウマチ（RA）患者を対象に，81 mg/2週群（8例），162 mg/2週群（12例）及び162 mg/週群（12例）の3群で実施した。81 mg/2週群及び162 mg/2週群は初回投与3週後までの安全性，薬物動態及び注射時の疼痛を評価し（第 I 期），その後2週間隔で MRA を3回反復投与し，反復投与時の安全性を検討し（第 II 期），そして更に6カ月間反復投与し，安全性，有効性及び薬物動態を検討した（第 III 期）。162 mg/週群は1週間隔で3回反復投与し（第 II 期），更に6カ月間反復投与した（第 III 期）。

第 I 期から第 II 期へは，忍容性が確認された後に移行した。第 II 期から第 III 期へは，忍容性が確認され，かつ患者が同意した場合に移行した。

また，用量漸増のための移行については，81 mg/2週群の予定患者数8例の初回投与3週後までの結果から安全性を確認した後に162 mg/2週群の投与を開始した。162 mg/2週群の予定患者数12例の投与開始3週後までの結果から安全性を確認した後に162 mg/週群の投与を開始した。

症　　例　　数：

	81 mg/2週群	162 mg/2週群	162 mg/週群	計
目標例数	8例	12例	12例	32例
安全性評価例	8例	12例	12例	32例
FAS 対象例	8例	12例	12例	32例
PPS 対象例	8例	12例	12例	32例

診断及び主要な組入基準：

(1) 選択基準

1) 登録時に年齢が20歳以上75歳未満の患者
2) アメリカリウマチ学会（ACR）の1987年分類基準によって，RA と診断される患者
3) 1剤以上の DMARDs あるいは免疫抑制剤による治療において効果不十分であった患者
4) 関節リウマチの罹病期間が6カ月以上の患者
5) ESR（Westergen 法）が30 mm/時以上若しくは CRP が1.0 mg/dL 以上の患者
6) 文書で本人より治験参加の同意が得られている患者

(2) 除外基準

下記項目のいずれかに該当する患者は，本治験から除外した。

1) 治験薬投与前4週間以内の評価において Steinbrocker の機能的活動性が Class IV の患者
2) 治験薬投与前6週間以内に生物学製剤（インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ等）が投与されている患者
3) 過去にトシリズマブを投与したことのある患者
4) 治験薬投与6週間以内にレフルノミドによる治療が実施されている患者
5) 治験薬投与前4週間以内において経口副腎皮質ホルモン剤の投与量が副腎皮質ステロイド換算で10 mg/日を超える患者，若しくは用法用量が一定でない患者及び新規投与が行われた患者
6) 治験薬投与4週間以内に以下の治療が施されている患者
   ① 使用中の DMARDs あるいは免疫抑制剤の増量若しくは新規投与
   （DMARDs，免疫抑制剤については MRA 投与日以降中止とした）
   ② 血漿交換療法
   ③ 外科的治療（手術）
7) 治験薬投与前2週間以内に白血球数3500 /μL 未満の患者
8) 治験薬投与前2週間以内に好中球数1000 /μL 未満の患者
9) 治験薬投与前2週間以内にリンパ球数500 /μL 未満の患者
10) 治験薬投与前2週間以内に血小板数が施設基準値下限値未満の患者
11) 過去にアレルギー既往歴（ショック，アナフィラキシー様症状等）のある患者で治験責任医師あるいは治験分担医師が医学的根拠に基づいて治験参加を不適当と判断した患者
12) 以下の疾患を合併しており，治験責任医師あるいは治験分担医師が医学的根拠に基づいて治験参加を不適当と判断した患者
    循環器疾患，血液・造血器疾患，呼吸器疾患，神経・筋疾患，内分泌疾患，泌尿器疾患，消化器疾患
13) 腸管憩室若しくは悪性腫瘍を有すると診断された患者
14) 治験薬投与4週間以内に明らかな感染症を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
15) 治験薬投与前6カ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者
16) 妊娠あるいは授乳中の女性，閉経前で妊娠反応が陽性の女性，治験期間中も避妊する意思のない女性
17) その他，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者

被験薬，用量及び投与方法：

被験薬：MRA 皮下注162 mg［トシリズマブ（遺伝子組換え）］

用量及び投与方法：MRA81 mg（0.45 mL），若しくは162 mg（0.9 mL）を腹部に皮下投与した。

	81 mg/2週群	162 mg/2週群	162 mg/週群
第 I 期（単回投与）	Day 1に投与	Day 1に投与	—
第 II 期（反復投与）	2週間隔で投与		1週間隔で投与
第 III 期（継続反復投与）	2週間隔投与を原則とし，1週間隔への短縮を認めた。	2週間隔で投与	1週間隔投与を原則とし，2週間隔への延長を認めた。

治　験　期　間：各患者の治験期間は同意取得日から最終検査日又は中止日までとした。

	81 mg/2週群	162 mg/2週群	162 mg/週群
第 I 期（単回投与）	21 ± 3日	21 ± 3日	―
第 II 期（反復投与）	42 ± 7日	42 ± 7日	21 ± 3日
第 III 期（継続反復投与）	182 ± 7日	182 ± 7日	182 ± 7日
合計	245 ± 7日	245 ± 7日	203 ± 7日

対照薬，用量及び投与方法：

81 mg/2週群及び162 mg/2週群の初回投与時（第 I 期），注射部位の疼痛評価での対照として生理食塩液を用いた。

注射筒に MRA，生理食塩液をそれぞれ81 mg/2週群は0.45 mL，162 mg/2週群は0.9 mL 充填して使用した。

薬剤の投与方法は，MRA 及び生理食塩液ともに同種類の24 G 注射針を用い，MRA あるいは生理食塩液を約5秒かけて左及び右の腹部の皮下（左右のほぼ同一部位）に，投与間隔を5分あけて同一の医師が注射した。

評　価　基　準：

(1) 安全性

1) 主要評価基準

有害事象・副作用の発現頻度とその程度

2) 副次的評価項目

臨床症状，生理学的検査（体温，血圧，脈拍数），12誘導心電図，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）

(2) 注射部位の疼痛評価

生理食塩液と MRA 投与時の注射部位の疼痛についての痛みの違いの判定，VAS スケール，Wong-Baker Faces Pain Raiting Scale

(3) 薬物動態・薬力学的評価・抗 MRA 抗体濃度

血清中 MRA 濃度，抗 MRA 抗体濃度，CRP，IL-6，及び sIL-6R

(4) 有効性

1) 主要評価基準

第 I 期，II 及び III 期終了時点の CRP・ESR 及びその推移

2) 副次的評価項目

① 第 I 期，II 及び III 期終了時点の ACR20%，50%及び70%改善頻度及びその推移

② 第 I 期，II 及び III 期終了時点の DAS28及びその推移

③ MRA 濃度と CRP の関連

統　計　手　法：

(1) 患者特性

投与量ごとの患者背景の要約統計量を算出し，集積した集団の特徴を示した。

(2) 安全性

有害事象を MedDRA code を用いて読み替え，器官別大分類と基本語で定義された事象別に発現例数，発現件数を集計した。この内，因果関係が否定できないものについては副作用として別途発現例数，発現件数を集計した。臨床検査値等の推移はデータの要約（要約統計）を中心に検討を行った。

(3) 注射部位の疼痛評価

痛みの違いの判定について，出現頻度を算出した。また，Wong-Baker Faces Pain Rating Scale 法及び VAS スケールについて分散分析により MRA と生理食塩液間の違いを比較検討した。

(4) 薬物動態・薬力学的評価

血清中 MRA 濃度から，各患者の薬物動態パラメータ［C_{max}，最高血清中濃度到達時間（T_{max}），AUC，消失半減期（$t_{1/2}$），見かけの血清クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vd/F）等］を求めた。定常状態及び単回投与時における血清中 MRA トラフ値より累積係数を求めた。

(5) 有効性

1) 主要評価基準

CRP・ESR について，時期ごとに要約統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を算出した。また，推移をグラフで表示した。

2) 副次的評価項目

① ACR20%，50%及び70%改善頻度

時期ごとに改善率を算出した。また，推移をグラフで表示した。

② DAS28

時期ごとに要約統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を算出した。また，推移をグラフで表示した。

③ MRA 濃度と CRP の関連

MRA 濃度のトラフ値と CRP の散布図を作成し，関連性を検討した。

要約－結論：

81 mg/2週群の第 III 期（投与開始9週後以降）では，治験を中止した1例を除く7/8例で投与間隔が1週間へ短縮された。162 mg/週群の第 III 期（投与開始3週後以降）では4/12例で1回以上投与間隔が延長され，この内3例では有害事象による1回のみの延長であり，有効性が認められていたため継続的に延長されたのは1例であった。

(1) 有効性

1) CRP は，81 mg/2週群で，第 II 期（2週に1回投与）が終了した投与開始9週後の正常化率（1 mg/dL 未満になった患者の割合）は25.0%（2/8例）であった。81 mg/2週群で中止例を除く7例が毎週投与になった第 III 期の投与開始11週後以降正常化率は上がったものの，最終観察時の投与開始35週後でも正常化したのは83.3%（5/6例）であり，治験期間を通して全例の正常化には至らなかった。162 mg/2週群では投与開始7週後には全例が正常化に至り，以降，維持された。第 II 期から投与開始し，投与開始から1週ごとに MRA を投与した162 mg/週群では，3回投与後の投与開始3週後には全例が正常化し，以降，維持された。

2) ESR は投与開始3週後（81 mg/2週群では81 mg 単回投与3週後，162 mg/2週群では162 mg 単回投与3週後，162 mg/週群では1週に1回で3回投与後），81 mg/2週群及び162 mg/2週群ではいずれも正常化（施設基準値の範囲内）した患者は認められず，162 mg/週群では75.0%（9/12例）の患者で正常化した。投与開始9週後（81 mg/2週群は81 mg を，162 mg/2週群は162 mg をいずれも初回投与3週後から2週ごとに3回目投与した2週後であっていずれも第 II 期終了時，162 mg/週群では第 III 期途中），81 mg/2週群，162 mg/2週群及び162 mg/週群ではそれぞれ12.5%（1/8例），50.0%（6/12例）及び58.3%（7/12例）が正常化した。最終観察時，81 mg/2週群及び162 mg/2週群の投与開始35週後，162 mg/週群の投与開始28週後ではそれぞれ66.7%（4/6例），83.3%（10/12例）及び66.7%（8/12例）で正常化した。

3) ACR 基準20%及び50%改善頻度は，投与開始7週後以降162 mg/2週群と162 mg/週群とで大きな違いはなく，20%改善頻度は投与開始13週後にいずれも約80%に至り，50%改善頻度は162 mg/週群では投与開始17週後に，162 mg/2週群では投与開始21週後にいずれも約80%に至り，その頻度が持続した。81 mg/2週群では，投与開始9週後までは ACR 基準20%改善頻度が12.5%以下，50%改善頻度は0.0%であり，投与開始9週後以降，中止例の

1例を除く7/8例で投与間隔が1週間へ短縮され，ACR 基準20%及び50%改善頻度ともに増加したものの，それぞれ50.0%及び37.5%にとどまった。

4) ACR core set の各項目については，162 mg/2週群及び162 mg/週群では，腫脹関節数，疼痛関節数，VAS で評価した疼痛，患者による全般評価では，治験期間を通して同様な推移を示した。一方，患者による日常生活動作の評価（以降，JHAQ）及び ESR では，162 mg/2週群に比べて162 mg/週群で投与開始後の改善が早かったが，治験期間の後半ではほぼ同様の推移であった。医師による全般評価では，投与開始3週後までは2群の推移は同様であったが，投与開始5週後以降29週後までは162 mg/2週群に比べて162 mg/週群で低値を示した。81 mg/2週群では，投与開始9週後までは，疼痛関節数，VAS で評価した疼痛，患者による全般評価，JHAQ で改善が認められず，腫脹関節数，医師による全般評価で改善が認められたものの，162 mg/2週群及び162 mg/週群に比べて高かった。投与開始9週後以降では，投与開始時と比べて JHAQ を除く項目で改善が認められたものの，投与開始35週後の値が162 mg/2週群の投与開始35週後及び162 mg/週群の投与開始28週後に比べて高かった。

5) DAS28は81 mg/2週群では，投与開始9週後まで投与開始前値とほぼ変わらず，投与開始13週後以降改善が認められたが，投与開始25週後以降，平均値が3.3前後で推移した。162 mg/2週群及び162 mg/週群はそれぞれ投与開始3週後及び2週後から経過とともに改善し，162 mg/2週群は投与開始35週後の平均値が1.60，及び162 mg/週群は投与開始28週後の平均値が1.19であった。

(2) 薬物動態

1) 81 mg 及び162 mg 初回皮下投与時の C_{max} は，それぞれ3.39 ± 4.29 μg/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様）及び10.9 ± 5.63 μg/mL，定量可能投与後時間までの血清中薬物濃度−時間曲線下面積（AUC_{last}）はそれぞれ21.4 ± 33.3 μg•day/mL 及び96.7 ± 53.7 μg•day/mL，T_{max} の範囲はそれぞれ1.50～6.02日及び2.00～7.21日であった。81 mg 初回皮下投与後の血清中 MRA 濃度は低く，消失相を評価できず，162 mg 初回皮下投与後の $t_{1/2}$は1.61 ± 0.236日であった。

2) 反復投与時の血清中 MRA 濃度のトラフ値は，81 mg/2週群では投与開始9週後まで過半数の患者で定量下限値未満であった。162 mg/2週群及び162 mg/週群で，定常状態に達した投与開始15週後以降では，それぞれ6～9 μg/mL 及び25～30 μg/mL で推移した。

3) 血清中 MRA 濃度のトラフ値を1 μg/mL 以上に保つことにより，CRP 濃度は1 mg/dL 未満になることが示され，また，関節症状を含む ACR core set の関節症状の改善が認められることが示唆された。

(3) 安全性

1) 有害事象はいずれの群でも全例に認められ，群ごとの発現件数は81 mg/2週群，162 mg/2週群及び162 mg/週群でそれぞれ31件，55件及び48件であった。

2) SOC 別では3群合計での発現頻度順に，「臨床検査」が78.1%（25例，60件），「感染症および寄生虫症」が53.1%（17例，27件），「胃腸障害」が28.1%（9例，11件），「皮膚および皮下組織障害」が28.1%（9例，9件），「筋骨格系および結合組織障害」が18.8%（6例，7件），「肝胆道系障害」が12.5%（4例，4件），「傷害，中毒および処置合併症」が12.5%（4例，4件）であり，その他の SOC の発現頻度は10%以下であった。

3) 副作用は3群合計で93.8%（30/32例，122件）に認められ，群ごとでは81 mg/2週群，162 mg/2週群及び162 mg/週群でそれぞれ100.0%（8/8例，28件），83.3%（10/12例，51件）及び100.0%（12/12例，43件）に認められた。

4) 副作用の3群合計での内訳は，発現頻度順に，血中トリグリセリド増加が31.3%（10

例），鼻咽頭炎が28.1%（9例），低比重リポ蛋白増加が25.0%（8例），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が21.9%（7例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中コレステロール増加，好中球数減少及び咽頭炎が15.6%（5例），湿疹が12.5%（4例），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，萎縮性胃炎及び変形性脊椎炎が9.4%（3例），血小板数減少，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血中尿酸増加，白血球数減少，胃腸炎，上気道感染，帯状疱疹，尿路感染，口内炎，肝機能異常及び咳嗽が6.3%（2例）であり，その他の事象の発現頻度は5%以下であった。

5) 死亡に至った患者は認められなかった。
6) 重篤な有害事象は81 mg/2週群の1/32例（3.1%）に1件，腎盂腎炎が認められた。MRA と腎盂腎炎との因果関係は否定されなかった。
7) 臨床検査値の推移では，いずれの群でも，白血球数，好中球数，血小板数，フェリチン及び補体価の減少，赤血球系項目，脂質関連項目及びアルブミンの増加が認められた。
8) 抗 MRA 抗体が検出された患者は，スクリーニング法では81 mg/2週群で3/8例（症例番号2106，1103及び1104），162 mg/2週群で認められず，162 mg/週群で2/12例（症例番号2311及び1305）であった。IgE 型抗体では81 mg/2週群で3/8例（症例番号1101，1103及び1104），162 mg/2週群で2/12例（症例番号2205及び2209），162 mg/週群で認められなかった。中和抗体はいずれの群でも認められなかった。いずれかの抗 MRA 抗体検査項目で陽性となった患者の内，投与部位反応又は投与時反応と判定された有害事象は162 mg/2週群の1例に発現した注射部位出血であったが，時間的関連はなかった。
9) 81 mg/2週群及び162 mg/2週群での MRA と生理食塩液とでの注射部位の疼痛に関する投与順序の痛みの判定，Wong-Baker Faces Pain Rating Scale による判定及び Visual analog scale（VAS）による判定のいずれでも，MRA と生理食塩液とで特に傾向は認められなかった。

(4) 結論

1) 関節リウマチ患者に MRA 81 mg を単回皮下投与した場合には，血清中 MRA 濃度は低く，消失相を評価できなかった。また，162 mg/2週群及び162 mg/週群の血清中 MRA 濃度のトラフ値は，定常状態時で，それぞれ6～9 μg/mL 及び25～30 μg/mL で推移した。
2) 静脈内投与試験時に確認されたときと同様に MRA 濃度のトラフ値を1 μg/mL 以上に保つことにより，CRP 濃度は1 mg/dL 未満になることが示され，また，関節症状を含む ACR core set の関節症状の改善が認められることが示唆された。
3) MRA81 mg/1～2週又は162 mg/1～2週を35週間皮下投与した際の忍容性が確認された。

2.7.6.5　MRA229JP 試験（二重盲検期間部分）（国内試験・参考資料）

（評価資料：5.3.5.4-2）

表 2.7.6.5-1　MRA229JP 試験（二重盲検期間部分）の概要表

治 験 の 標 題 ：MRA-SC の関節リウマチ患者を対象とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験	
治験責任医師 ：計　52名	
実施医療機関：計　52施設	
公表文献（引用文献）：なし	
治験期間（二重盲検期間のみ）：[redacted]カ月 第1被験者の同意日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終被験者の最終検査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 III 相
目　　的： 関節リウマチ（RA）患者を対象に，MRA-SC（皮下投与）162 mg/2週あるいは MRA（点滴静脈内投与）8 mg/kg/4週を用いた24週間の二重盲検並行群間比較試験にて，MRA-SC の有効性及び安全性について検討を行う。24週終了後，非盲検試験にて MRA-SC 長期投与における有効性及び安全性を検討する。また，非盲検試験時に副次的目的として自己注射による MRA-SC の有効性及び安全性についても検討を行う。	
治　験　方　法： 本治験は中央登録法により MRA-SC 群（MRA-SC 162 mg を2週ごとに皮下投与及び MRA プラセボを4週ごとに点滴静脈内投与する群）と MRA-IV 群（MRA-SC プラセボを2週ごとに皮下投与及び MRA 8 mg/kg を4週ごとに点滴静脈内投与する群）の二群に割り付け，二重盲検下にダブルダミー法により24週間投与する。 非盲検期間では，二重盲検期間で24週間の観察を終了した患者を対象に，MRA-SC 162 mg を原則として2週間隔で84週間皮下投与する。 非盲検期間の8回目の投与以降は，臨床症状や臨床検査値の推移に応じて，3週間隔又は1週間隔で投与することも可とする。更に，可能な患者では，非盲検期間の7回目の投与から MRA-SC 皮下投与製剤を用いて，また二重盲検期間治験薬初回投与から起算して36週，48週，60週又は72週目に設定されたいずれかの血液検査日から MRA-SC オートインジェクター付製剤を用いて，原則として2週間隔で自己注射させる。	
患者数（二重盲検期間）： 目　標　例　数　　MRA-SC 群：165例，MRA-IV 群：165例 登　録　例　数　　MRA-SC 群：174例，MRA-IV 群：174例 投　与　例　数　　MRA-SC 群：173例，MRA-IV 群：173例 安全性評価例数　　MRA-SC 群：173例，MRA-IV 群：173例 FAS 対象例数　　MRA-SC 群：173例，MRA-IV 群：173例 PPS 対象例数　　MRA-SC 群：159例，MRA-IV 群：156例	
診断及び主要な組入基準： (1) 選択基準 下記項目のすべてに該当する患者を本治験の対象とする。 1) アメリカリウマチ学会（ACR）の1987年分類基準によって，RA と診断された患者 2) 関節リウマチの罹病期間6カ月以上の患者 3) 同意取得時において年齢20歳以上75歳以下の患者 4) 過去にメトトレキサート，サラゾスルファピリジン，ブシラミン，レフルノミド，タクロリムス，インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブの内，1剤以上について，通常量を12週間以上継続するも治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分と判断した患者	

5) 登録時（治験薬投与前2週間以内）に以下の項目のすべてを満たす患者
   ① 圧痛関節数8関節以上（68関節）
   ② 腫脹関節数6関節以上（66関節）
   ③ ESR ≥ 30 mm/時又は CRP ≥ 1.0 mg/dL
6) 文書で本人より治験参加の同意が得られている患者

(2) 除外基準
下記項目のいずれかに該当する患者は，本治験から除外する。
1) 治験薬投与前4週間以内の評価において Steinbrocker の機能的活動性が Class IV の患者
2) 治験薬投与前12週間以内にインフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブによる治療が実施されている患者
3) 過去にトシリズマブを投与したことのある患者
4) 治験薬を含む細胞枯渇を伴う治療歴があり，対象となった細胞数が治療開始時あるいは正常値下限まで回復していない患者
5) 治験薬投与前2週間以内に以下の治療が実施されている患者
   ① 副腎皮質ステロイド換算1日10 mg を超える経口副腎皮質ホルモン剤の投与
   ② 経口副腎皮質ホルモン剤の増量あるいは新規投与
   ③ 副腎皮質ホルモン剤の静脈内あるいは筋肉内注射
6) 治験薬投与前4週間以内に以下の治療が実施されている患者
   ① DMARDs あるいは免疫抑制剤の用法及び用量を変更しての投与
   ② 血漿交換療法（白血球除去療法等）
   ③ 外科的治療（手術等）
7) 治験薬投与前2週間以内の検査において下記基準に該当する患者
   ① 白血球数4000 /μL 未満
   ② 好中球数1000 /μL 未満
   ③ リンパ球数500 /μL 未満
   ④ 血小板数10×10^4 /μL 未満
8) 過去に重篤なアレルギーの既往歴（ショック，アナフィラキシー様症状等）のある患者
9) 活動性結核のある患者（潜在性結核感染に対する予防的化学療法を実施中の患者は参加可）
10) 間質性肺炎を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
11) 過去に腸管憩室が認められており，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
12) 慢性活動性 B 型・C 型肝炎のある患者
13) 治験薬投与前6週間以内に生ワクチンを接種した患者
14) 治験薬投与前5年以内に悪性腫瘍を有すると診断された患者
15) 以下の重篤な疾患を合併しており，治験対象として治験責任医師あるいは治験分担医師が医学的根拠から不適当と判断した患者
    循環器疾患，血液・造血器疾患，呼吸器疾患，神経・筋疾患，内分泌疾患，
    腎・泌尿器疾患，消化器疾患
16) 治験薬投与前4週間以内に明らかな感染症を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
17) 妊婦，授乳中の女性，閉経前で妊娠反応が陽性の女性，避妊する意思のない患者
18) 治験薬投与前6カ月以内に他の治験薬の使用がある患者
19) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が医学的根拠から不適当と判断した患者

治験薬，用量，投与方法及び投与期間：

二重盲検期間

(1) 治験薬
  1) 被験薬：MRA-SC シリンジ製剤（MRA 皮下注シリンジ162 mg）
     及び MRA-SC プラセボ（MRA 皮下注シリンジ0 mg）
  2) 対照薬：MRA（MRA 注200 mg）及び MRA プラセボ（MRA 注0 mg）
(2) 用量
  1) 被験薬：トシリズマブ（遺伝子組換え）として162 mg
  2) 対照薬：トシリズマブ（遺伝子組換え）として8 mg/kg
(3) 投与方法
  1) MRA-SC 群：MRA-SC シリンジ製剤を2週ごとに，原則として腹部に皮下投与，及び MRA プラセボを4週ごとに点滴静脈内投与する。
  2) MRA-IV 群：MRA-SC プラセボを2週ごとに，原則として腹部に皮下投与，及び MRA を4週ごとに点滴静脈内投与する。
(4) 投与期間
  MRA-SC 群，MRA-IV 群とも24週間

非盲検期間

(1) 治験薬
  1) 被験薬：MRA-SC シリンジ製剤（MRA 皮下注シリンジ162 mg）
     及び MRA-SC オートインジェクター付製剤（MRA 皮下注 AI162 mg）
  2) 対照薬：なし
(2) 用量
  トシリズマブ（遺伝子組換え）として162 mg
(3) 投与方法
  MRA-SC シリンジ製剤を2週間隔で原則として腹部に皮下投与する。非盲検期間8回目投与以降は，臨床症状や臨床検査値の推移に応じて MRA-SC の投与間隔を3週間隔又は1週間隔に変更を可とする。更に，可能な患者では，非盲検期間の7回目の投与から MRA-SC 皮下投与製剤を用いて，また二重盲検期間治験薬初回投与から起算して36週，48週，60週又は72週目に設定されたいずれかの血液検査日から MRA-SC オートインジェクター付製剤を用いて，原則として2週間隔で自己注射させる。
(4) 投与期間
  84週間

評　価　基　準：

二重盲検期間

(1) 有効性
  1) 主要評価項目
     初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度
  2) 副次的評価項目
     ① 初回投与24週後までの ACR 基準20%，50%，70%改善頻度の推移
     ② 初回投与24週後までの ACR core set 中の各項目の推移
     ③ 初回投与24週後までの DAS28の推移
     ④ 初回投与24週後までの EULAR 有効率の推移
     ⑤ 初回投与24週後までの ACR-N AUC の推移
(2) 安全性
  有害事象・副作用の発現頻度とその程度

(3) 薬物動態
血清中トシリズマブ濃度の推移

非盲検期間
(1) 有効性
1) 主要評価項目
二重盲検期間初回投与前からの ACR 基準20%改善頻度の推移
2) 副次的評価項目
① 二重盲検期間初回投与前からの ACR 基準50%，70%改善頻度の推移
② 二重盲検期間初回投与前からの ACR core set 中の各項目の推移
③ 二重盲検期間初回投与前からの DAS28の推移
④ 二重盲検期間初回投与前からの EULAR 有効率の推移
(2) 安全性
有害事象・副作用の発現頻度とその程度
(3) 薬物動態
血清中トシリズマブ濃度の推移

統 計 手 法：
二重盲検期間
(1) 患者背景
各群の患者背景について集計・要約し，比較可能性を検討する。
(2) 有効性
本治験は，MRA-IV 群に対する MRA-SC 群の非劣性の検証を目的とする。非劣性マージンは18%とし，有意水準は片側2.5%とする。なお，二重盲検期間の有効性評価は，PPS を解析対象とする。
1) 主要評価項目［初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度（改善例の割合）］
主要解析：初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度の MRA-SC 群と MRA-IV 群との差（「MRA-SC 群」−「MRA-IV 群」）について，登録時の体重（60 kg 未満，60 kg 以上）と抗 TNF 製剤の前治療の有無を層とし，Mantel-Haenszel 法を用いて調整した95%信頼区間を算出する。その下限値が非劣性信頼限界（−18%）を下回らなければ非劣性が成り立つものとする。
2) 副次的評価項目
各評価項目について，群ごと，時期ごとに要約統計量を算出する。
(3) 安全性
有害事象を「MedDRA Version 13.0」を用いて読み替え，SOC と PT で定義された事象別に発現例数，発現件数を集計する。この内因果関係が否定できないものについては副作用として別途集計する。臨床検査値等の推移はデータの要約（記述統計）を中心に検討する。

非盲検期間
二重盲検期間の解析内容に準ずることとする。

要約－結論：
本治験の二重盲検期間では，MRA-SC 群，MRA-IV 群とも173例に治験薬が投与された。安全性評価例及び FAS は MRA-SC 群，MRA-IV 群ともに173例であった。PPS は MRA-SC 群が159例，MRA-IV 群が156例であった。

(1) 有効性
1) 主要評価項目である初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度は，MRA-SC 群では79.2%，MRA-IV 群では88.5%であった。登録時の体重（60 kg 未満，60 kg 以上）と抗

TNF 製剤の前治療の有無を層とし，Mantel-Haenszel 法を用いて調整した MRA-SC 群と MRA-IV 群の初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度の差は−9.4%，差の95%信頼区間は−17.6%～−1.2%であった。95%信頼区間の下限値が非劣性マージンとして設定した−18%を下回らなかったことから，MRA-IV 群に対する MRA-SC 群の非劣性が検証された。

2) 副次的評価項目である ACR 基準20%，50%及び70%改善頻度，ACR core set の各項目（腫脹関節数，圧痛関節数，患者による疼痛評価，患者による全般評価，医師による全般評価，患者による日常生活動作の評価，CRP 及び ESR），DAS28並びに EULAR 有効率は，いずれも初回投与24週後まで MRA-SC 群と MRA-IV 群とでほぼ同様に推移し，経時的に改善した。

(2) 薬物動態

1) MRA-SC 群と MRA-IV 群の血清中 MRA トラフ濃度は，初回投与4週後から両群でほぼ同様に推移し，経時的に上昇した。また，初回投与12週後及び24週後に血清中 MRA 濃度が定量下限値（0.1 μg/mL）未満であった患者の割合は，両群でほぼ同程度であった。初回投与24週後に血清中 MRA 濃度が1 μg/mL 以上であった患者の割合は，MRA-SC 群及び MRA-IV 群でそれぞれ85.9%（134/156例）及び89.4%（143/160例）であり，両群でほぼ同程度であった。

2) 両群とも，血清中 MRA トラフ濃度が1 μg/mL 以上の場合には，多くの検体の CRP 濃度は0.5 mg/dL 未満になることが示された。また，血清中 MRA トラフ濃度とその他の有効性評価項目及び臨床検査の関係にも，両群で大きな違いは認められなかった。

3) 抗 MRA 抗体（SC 法）と血清中 MRA 濃度との間には，明らかな関係は認められなかった。抗 MRA-Fab 抗体が陽性になった患者では，血清中 MRA 濃度が一度も検出できなかったため，抗 MRA-Fab 抗体が血清中 MRA 濃度に与える影響を検討できなかった。抗 MRA IgE 型抗体が陽性になった患者では，血清中 MRA 濃度への影響は認められず，抗 MRA IgE 型抗体は MRA のクリアランスに影響を及ぼさないことが示唆された。

4) MRA-SC 群では，体重，体表面積及び BMI が増加するほど，初回投与12週後及び24週後の血清中 MRA トラフ濃度が低下する傾向が認められた。一方，MRA-IV 群では，体重，体表面積及び BMI と初回投与12週後及び24週後の血清中 MRA トラフ濃度の間に関係性は認められなかった。

(3) 安全性

1) 有害事象の発現頻度は，MRA-SC 群では89.0%（154/173例），MRA-IV 群では90.8%（157/173例）であった。副作用の発現頻度は，MRA-SC 群では83.2%（144/173例），MRA-IV 群では86.1%（149/173例）であった。いずれかの群での発現頻度が10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，血中コレステロール増加，低比重リポ蛋白増加，血中トリグリセリド増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であり，いずれの事象の発現頻度も両群で同程度であった。

2) 死亡例は，いずれの投与群にも認められなかった。重篤な有害事象は，MRA-SC 群では7.5%（13/173例）に18件，MRA-IV 群では5.8%（10/173例）に13件認められた。両群で発現頻度に顕著な違いは認められなかった。SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象の発現頻度は，MRA-SC 群では1.2%（2/173例，蜂巣炎及び胃腸炎が各1例），MRA-IV 群では2.9%（5/173例，帯状疱疹及び肺炎が各2例，蜂巣炎が1例）であった。重篤な副作用は，MRA-SC 群では3.5%（6/173例）に7件，MRA-IV 群では5.8%（10/173例）に11件認められた。

3) 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，MRA-SC 群では1.7%（3/173例），MRA-IV 群では5.2%（9/173例）であった。投与間隔の変更又は休薬に至った有害事象の

発現頻度は，MRA-SC 群では14.5%（25/173例），MRA-IV 群では12.7%（22/173例）であった。両群で発現頻度に顕著な違いが認められた事象はなかった。

4) MRA-SC 群での投与時全身反応及び MRA-IV 群での注射時反応の発現頻度は，それぞれ3.5%（6/173例）及び6.9%（12/173例）であった。投与部位反応の発現頻度は，MRA-SC 群の実薬の皮下投与部位では12.1%（21/173例），MRA-IV 群のプラセボの皮下投与部位では5.2%（9/173例）であり，両群で発現した事象はすべて軽度であった。
5) 臨床検査値は MRA-SC 群，MRA-IV 群とも同様に推移した。バイタルサイン，心電図検査及び胸部 X 線検査には，両群とも，臨床上問題となる変化は認められなかった。
6) 抗 MRA IgE 型抗体が陽性であった患者の割合は，MRA-SC 群では14.5%（25/173例），MRA-IV 群では5.2%（9/173例）であり，陽性率は MRA-IV 群よりも MRA-SC 群の方が高かった。MRA-SC 群の投与部位反応の発現頻度は，陽性例では20.0%（5/25例），陰性例では10.8%（16/148例）であり，陰性例よりも陽性例の方が高かった。MRA-SC 群，MRA-IV 群ともに，陽性例において重篤なアナフィラキシー反応は認められなかった。

(4) 全般的結論

以上の結果から，MRA-IV 群に対する MRA-SC 群の非劣性が検証され，MRA の162 mg/2 週の皮下投与は十分な有効性を示すと推測された。また，MRA の皮下投与に特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.6　MRA229JP 試験（最終報告書）（国内試験・参考資料）

（評価資料：5.3.5.4-3）

表 2.7.6.6-1　MRA229JP 試験（最終報告書）の概要表

治 験 の 標 題 ：MRA-SC の関節リウマチ患者を対象とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験	
治験責任医師 ：計　52名	
実施医療機関：計　52施設	
公表文献（引用文献）：なし	
治験期間：[redacted]カ月 第1被験者の同意日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終被験者の最終検査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 III 相
目　　的： 関節リウマチ（RA）患者を対象に，MRA-SC（皮下投与）162 mg/2週あるいは MRA（点滴静脈内投与）8 mg/kg/4週を用いた24週間の二重盲検並行群間比較試験にて，MRA-SC の有効性及び安全性について検討を行う。24週終了後，非盲検試験にて MRA-SC 長期投与における有効性及び安全性を検討する。また，非盲検試験時に副次的目的として自己注射による MRA-SC の有効性及び安全性についても検討を行う。	
治　験　方　法： 本治験は中央登録法により MRA-SC 群（MRA-SC 162 mg を2週ごとに皮下投与及び MRA プラセボを4週ごとに点滴静脈内投与する群）と MRA-IV 群（MRA-SC プラセボを2週ごとに皮下投与及び MRA 8 mg/kg を4週ごとに点滴静脈内投与する群）の二群に割り付け，二重盲検下にダブルダミー法により24週間投与した。 非盲検期間では，二重盲検期間で24週間の観察を終了した被験者を対象に，MRA-SC 162 mg を原則として2週間隔で84週間皮下投与した。 非盲検期間の8回目の投与以降は，臨床症状や臨床検査値の推移に応じて，3週間隔又は1週間隔で投与することも可とした。更に，可能な被験者では，非盲検期間の7回目の投与から MRA-SC 皮下投与製剤を用いて，また二重盲検期間治験薬初回投与から起算して36週，48週，60週又は72週目に設定されたいずれかの血液検査日から MRA-SC オートインジェクター付製剤を用いて，原則として2週間隔で自己注射させた。	
被験者数 投与例数（二重盲検期間）　MRA-SC 群：173例，MRA-IV 群：173例 投与例数（非盲検期間）　MRA-SC 群：159例，MRA-IV 群：160例 安全性評価例数　MRA-SC 群：173例，MRA-IV 群：173例 FAS 対象例数　MRA-SC 群：173例，MRA-IV 群：173例	
診断及び主要な組入基準： (1) 選択基準 下記項目のすべてに該当する被験者を本治験の対象とした。 1) アメリカリウマチ学会（ACR）の1987年分類基準によって，RA と診断された患者 2) 関節リウマチの罹病期間6カ月以上の患者 3) 同意取得時において年齢20歳以上75歳以下の患者 4) 過去にメトトレキサート，サラゾスルファピリジン，ブシラミン，レフルノミド，タクロリムス，インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブの内，1剤以上について，通常量を12週間以上継続するも治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分と判断した患者 5) 登録時（治験薬投与前2週間以内）に以下の項目のすべてを満たす患者 ① 圧痛関節数8関節以上（68関節）	

② 腫脹関節数6関節以上（66関節）
③ ESR ≥ 30 mm/時又は CRP ≥ 1.0 mg/dL

6) 文書で本人より治験参加の同意が得られている患者

(2) 除外基準

下記項目のいずれかに該当する被験者は，本治験から除外した。

1) 治験薬投与前4週間以内の評価において Steinbrocker の機能的活動性が Class IV の患者
2) 治験薬投与前12週間以内にインフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブによる治療が実施されている患者
3) 過去にトシリズマブを投与したことのある患者
4) 治験薬を含む細胞枯渇を伴う治療歴があり，対象となった細胞数が治療開始時あるいは正常値下限まで回復していない患者
5) 治験薬投与前2週間以内に以下の治療が実施されている患者
   ① 副腎皮質ステロイド換算1日10 mg を超える経口副腎皮質ホルモン剤の投与
   ② 経口副腎皮質ホルモン剤の増量あるいは新規投与
   ③ 副腎皮質ホルモン剤の静脈内あるいは筋肉内注射
6) 治験薬投与前4週間以内に以下の治療が実施されている患者
   ① DMARDs あるいは免疫抑制剤の用法及び用量を変更しての投与
   ② 血漿交換療法（白血球除去療法等）
   ③ 外科的治療（手術等）
7) 治験薬投与前2週間以内の検査において下記基準に該当する患者
   ① 白血球数4000 /μL 未満
   ② 好中球数1000 /μL 未満
   ③ リンパ球数500 /μL 未満
   ④ 血小板数10×10^4/μL 未満
8) 過去に重篤なアレルギーの既往歴（ショック，アナフィラキシー様症状等）のある患者
9) 活動性結核のある患者（潜在性結核感染に対する予防的化学療法を実施中の患者は参加可）
10) 間質性肺炎を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
11) 過去に腸管憩室が認められており，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
12) 慢性活動性 B 型・C 型肝炎のある患者
13) 治験薬投与前6週間以内に生ワクチンを接種した患者
14) 治験薬投与前5年以内に悪性腫瘍を有すると診断された患者
15) 以下の重篤な疾患を合併しており，治験対象として治験責任医師あるいは治験分担医師が医学的根拠から不適当と判断した患者
    循環器疾患，血液・造血器疾患，呼吸器疾患，神経・筋疾患，内分泌疾患，
    腎・泌尿器疾患，消化器疾患
16) 治験薬投与前4週間以内に明らかな感染症を有し，治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
17) 妊婦，授乳中の女性，閉経前で妊娠反応が陽性の女性，避妊する意思のない患者
18) 治験薬投与前6カ月以内に他の治験薬の使用がある患者
19) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が医学的根拠から不適当と判断した患者

治験薬，用量，投与方法及び投与期間：

<u>二重盲検期間</u>

(1) 治験薬

1) 被験薬：MRA-SC シリンジ製剤（MRA 皮下注シリンジ162 mg）
及び MRA-SC プラセボ（MRA 皮下注シリンジ0 mg）
2) 対照薬：MRA（MRA 注200 mg）及び MRA プラセボ（MRA 注0 mg）

(2) 用量
1) 被験薬：トシリズマブ（遺伝子組換え）として162 mg
2) 対照薬：トシリズマブ（遺伝子組換え）として8 mg/kg

(3) 投与方法
1) MRA-SC 群：MRA-SC シリンジ製剤を2週ごとに，原則として腹部に皮下投与，及び MRA プラセボを4週ごとに点滴静脈内投与した。
2) MRA-IV 群：MRA-SC プラセボを2週ごとに，原則として腹部に皮下投与，及び MRA を4週ごとに点滴静脈内投与した。

(4) 投与期間
MRA-SC 群，MRA-IV 群とも24週間

非盲検期間

(1) 治験薬
1) 被験薬：MRA-SC シリンジ製剤（MRA 皮下注シリンジ162 mg）
及び MRA-SC オートインジェクター付製剤（MRA 皮下注 AI162 mg）
2) 対照薬：なし

(2) 用量
トシリズマブ（遺伝子組換え）として162 mg

(3) 投与方法
MRA-SC シリンジ製剤を2週間隔で原則として腹部に皮下投与した。非盲検期間8回目投与以降は，臨床症状や臨床検査値の推移に応じて MRA-SC の投与間隔を3週間隔又は1週間隔に変更を可とした。更に，可能な被験者では，非盲検期間の7回目の投与から MRA-SC 皮下投与製剤を用いて，また二重盲検期間治験薬初回投与から起算して36週，48週，60週又は72週目に設定されたいずれかの血液検査日から MRA-SC オートインジェクター付製剤を用いて，原則として2週間隔で自己注射させた。

(4) 投与期間
84週間

評　価　基　準：

二重盲検期間

(1) 有効性
1) 主要評価項目
初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度
2) 副次的評価項目
① 初回投与24週後までの ACR 基準20%，50%，70%改善頻度の推移
② 初回投与24週後までの ACR core set 中の各項目の推移
③ 初回投与24週後までの DAS28の推移
④ 初回投与24週後までの EULAR 有効率の推移
⑤ 初回投与24週後までの ACR-N AUC の推移

(2) 安全性
有害事象・副作用の発現頻度とその程度

(3) 薬物動態
血清中トシリズマブ濃度の推移

非盲検期間
(1) 有効性
1) 主要評価項目
二重盲検期間初回投与前からの ACR 基準20%改善頻度の推移
2) 副次的評価項目
① 二重盲検期間初回投与前からの ACR 基準50%，70%改善頻度の推移
② 二重盲検期間初回投与前からの ACR core set 中の各項目の推移
③ 二重盲検期間初回投与前からの DAS28の推移
④ 二重盲検期間初回投与前からの EULAR 有効率の推移
(2) 安全性
有害事象・副作用の発現頻度とその程度
(3) 薬物動態
血清中トシリズマブ濃度の推移

統 計 手 法：
二重盲検期間
(1) 被験者背景
各群の被験者背景について集計・要約し，比較可能性を検討した。
(2) 有効性
本治験は，MRA-IV 群に対する MRA-SC 群の非劣性の検証を目的とした。非劣性マージンは18%とし，有意水準は片側2.5%とした。なお，二重盲検期間の有効性評価は，PPS を解析対象とした。
1) 主要評価項目［初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度（改善例の割合）］
主要解析：初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度の MRA-SC 群と MRA-IV 群との差（「MRA-SC 群」−「MRA-IV 群」）について，登録時の体重（60 kg 未満，60 kg 以上）と抗 TNF 製剤の前治療の有無を層とし，Mantel-Haenszel 法を用いて調整した95%信頼区間を算出した。その下限値が非劣性信頼限界（−18%）を下回らなければ非劣性が成り立つものとした。
2) 副次的評価項目
各評価項目について，群ごと，時期ごとに要約統計量を算出した。
(3) 安全性
有害事象を「MedDRA Version 13.0」を用いて読み替え，SOC と PT で定義された事象別に発現例数，発現件数を集計した。この内因果関係が否定できないものについては副作用として別途集計した。臨床検査値等の推移はデータの要約（記述統計）を中心に検討した。

非盲検期間
二重盲検期間の解析内容に準じた。

要約－結論：
本治験の二重盲検期間では，MRA-SC 群，MRA-IV 群とも173例に治験薬が投与され，ともに161例が治験を完了した。
非盲検期間には，MRA-SC 群の163例及び MRA-IV 群の161例が移行した。この内，それぞれ159例及び160例に治験薬が投与され，ともに139例が108週間の治験を完了した。
2週間隔での投与では十分な有効性を得られず，非盲検期間に投与間隔を1週に短縮した被験者は24例であった。一方，有効性が継続していたため，投与間隔を3週に延長した被験者は26例であった。
本治験の全期間での有効性の解析では，FAS を主たる解析対象とした。FAS 対象例数は MRA-SC 群，MRA-IV 群とも173例であった。全期間での薬物動態及び安全性の解析対象例数は，FAS 対象と同様に，MRA-SC 群，MRA-IV 群とも173例であった。

(1) 有効性

1) MRA-SC 群と MRA-IV 群を併せた初回投与48週後の ACR 基準20%，50%，70%改善頻度はそれぞれ89.4%，72.1%及び49.7%であり，DAS28の平均値は初回投与前の6.21から2.38に低下した。初回投与108週後の最終観察時では，ACR 基準20%，50%，70%改善頻度はそれぞれ92.5%，80.6%及び61.6%であり，DAS28の平均値は1.92であった。この結果から，本剤の長期投与による効果減弱は認められず，耐薬性は示唆されなかった。また，ACR 基準改善頻度及び DAS28の結果から，MRA-IV 群の有効性は皮下投与に切り替えた後でも概ね維持されていた。
2) 投与間隔を1週に短縮した被験者では，DAS28は短縮開始後に改善し，投与間隔短縮前の4.63 ± 1.56が短縮24週後には2.29 ± 1.61に低下した。また，DAS28による臨床的寛解を達成していた被験者の割合は，短縮開始前の8.3%から短縮24週後には70.0%へと上昇した。この結果から，本剤の2週間隔の皮下投与でも高い疾患活動性を有している患者では，投与間隔の短縮が有効である可能性が示された。
3) 投与間隔を3週に延長した被験者では，DAS28及び臨床的寛解を達成していた被験者の割合は，投与間隔短縮前にはそれぞれ1.85 ± 0.65及び88.5%，延長48週後にはそれぞれ1.90 ± 1.00及び71.4%であり，延長48週後でも改善状態が維持されていた。この結果から，長期間疾患活動性が低い状態が維持されている被験者では，投与間隔が延長できる可能性が示唆された。
4) プレフィルドシリンジ（以降，PFS）製剤又はオートインジェクター（以降，AI）製剤を用いた自己投与は82例で実施された。ACR 基準20%，50%，70%改善頻度及び DAS28には，自己投与開始前後で大きな変動は認められなかった。この結果から，自己投与でも医療従事者による投与と同程度の有効性が得られ，有効性は投与者に依存しないことが示唆された。また，AI 製剤でも PFS 製剤と同程度の有効性が得られ，有効性は製剤に依存しないことが示唆された。
5) 医療従事者及び被験者へのアンケートで，PFS 製剤と MRA-IV 製剤の満足度の「総合評価」が「満足」（7段階の満足度が5以上）と回答された医療従事者の割合は，PFS 製剤では90.4%，MRA-IV 製剤では26.9%，被験者の割合は PFS 製剤では79.7%，MRA-IV 製剤では54.3%であり，MRA-IV 製剤と比較して PFS 製剤は満足度が高かった。また，PFS 製剤と AI 製剤の満足度の「総合評価」が「満足」と回答された医療従事者の割合は PFS 製剤では46.2%，AI 製剤では76.9%，被験者の割合は PFS 製剤では66.0%，AI 製剤では87.5%であり，PFS 製剤と比較して AI 製剤は満足度が高かった。これらの結果から，PFS 製剤及び AI 製剤の有用性の高さが確認された。

(2) 薬物動態

1) MRA-SC 群と MRA-IV 群の血清中 MRA トラフ濃度は，初回投与4週後から24週後までは両群でほぼ同様に推移した。また，非盲検期間に移行し，MRA-IV 群が皮下投与に切り替えた後も，血清中 MRA トラフ濃度は両群でほぼ同様に推移した。血清中 MRA 濃度が定量下限値（0.1 μg/mL）未満であった被験者の割合は，いずれの時期でも両群でほぼ同程度であった。血清中 MRA 濃度が1 μg/mL 以上であった被験者の割合は，MRA-SC 群及び MRA-IV 群の初回投与24週後ではそれぞれ85.9%及び89.4%，48週後ではそれぞれ88.9%及び91.0%，96週後ではそれぞれ90.6%及び91.7%であり，いずれの時期でも両群でほぼ同程度であった。
2) 医療機関で投与した場合及び自己投与した場合の平均血清中 MRA 濃度のトラフ濃度は，それぞれ10.5～13.5及び11.7～15.4 μg/mL であった。この結果から，自己投与でも医療従事者による投与と同程度の血清中 MRA 濃度が得られ，血清中 MRA 濃度は投与者

に依存しないことが示唆された。

3) 血清中 MRA 濃度測定の直近の投与で，PFS 製剤が使われた場合と AI 製剤が使われた場合の，投与48週以降の平均血清中 MRA 濃度のトラフ濃度は，PFS 製剤及び AI 製剤でそれぞれ11.1～13.9及び10.3～14.5 μg/mL であった。この結果から，PFS 製剤と AI 製剤では同程度の血清中 MRA トラフ濃度が得られることが示唆された。
4) RA の有効性評価指標である ESR，腫脹関節数（以降，SJC）及び疼痛関節数（以降，TJC）は，MRA-SC 群，MRA-IV 群とも血清中 MRA 濃度の上昇とともに低下し，SJC の変化量及び TJC の変化量は，MRA-SC 群，MRA-IV 群とも血清中 MRA 濃度の上昇とともにマイナス方向に増加した。MRA の投与によって上昇することが知られている臨床検査値である AST，ALT，HDL コレステロール及び LDL コレステロールには，血清中 MRA 濃度との関連性は認められなかった。
5) 抗 MRA 抗体（SC 法），抗 MRA-Fab 抗体及び抗 MRA IgE 型抗体のいずれについても，血清中 MRA 濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。

(3) 安全性

1) 本治験の全期間では，有害事象は98.3%（340/346例）に2473件，副作用は96.5%（334/346例）に1921件認められた。全例での発現頻度が10%以上であった有害事象（PT）及びその発現頻度は，鼻咽頭炎（46.5%），上気道感染（21.1%），血中コレステロール増加（20.2%），咽頭炎（15.0%），低比重リポ蛋白増加（18.5%），血中トリグリセリド増加（13.3%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（13.0%），口内炎（11.3%），湿疹（11.3%），γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加（10.7%），白血球数減少（10.7%）及び注射部位紅斑（10.7%）であった。発現頻度が30%以上であった事象（SOC）及びその発現頻度は，「感染症および寄生虫症」（80.1%），「臨床検査」（62.7%），「胃腸障害」（49.1%）及び「皮膚および皮下組織障害」（44.2%）であった。
2) 全期間を通じて，死亡例は非盲検期間に1例認められた。重篤な有害事象は，22.3%（77/346例）に107件認められた。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に分類される事象が多かった［8.7%（30/346例）］。
3) 全期間を通じて，治験薬の投与中止に至った有害事象は，10.4%（36/346例）に44件認められた。SOC 別では，「感染症および寄生虫症」［3.8%（13/346例）］，「胃腸障害」［2.3%（8/346例）］及び「良性，悪性および詳細不明の新生物」［1.4%（5/346例）］に分類される事象が多かった。投与間隔の変更又は休薬に至った有害事象は，52.3%（181/346例）に299件認められた。SOC 別では，「感染症および寄生虫症」に分類される事象が多かった［38.2%（132/346例）］。
4) 全期間を通じて，MRA が皮下投与された333例では，投与時全身反応は4.8%（16/333例）に24件認められた。各事象の重症度は，アレルギー性鼻炎及び好酸球増多症が中等度と判定された以外は軽度であった。投与部位反応は，13.2%（44/333例）に57件認められた。各事象の重症度は，いずれも軽度であった。
5) 投与間隔を短縮した24例の内，22例（91.7%）に82件の有害事象が短縮期間中に発現した。短縮期間及びそれ以外の期間の有害事象の発現頻度はそれぞれ414.8 E/100 PYs 及び538.0 E/100 PYs と同程度であり，投与間隔の短縮による発現頻度の上昇は認められなかった。また，短縮期間に特有な有害事象は認められなかった。
6) 理由を問わず，投与間隔が1度でも21日以上になった被験者は251例であった。投与間隔が21日以上になった後でも，投与時全身反応及び投与部位反応の発現頻度の上昇は認められなかった。
7) PFS 製剤又は AI 製剤を用いて自己投与を開始した前後12週間ずつの有害事象の発現頻

度は，それぞれ54.9%（45/82例，77件）及び58.5%（48/82例，85件）であり，自己投与の開始前後で同程度であった。また，投与部位反応の発現頻度は自己投与開始後の方が高かったものの，いずれの事象も重症度は軽度であり，投与部位反応により自己投与を中止した被験者はいなかった。

8) AI 製剤を用いて自己投与を開始した前後12週間の有害事象の発現頻度は，それぞれ45.1%（23/51例，34件）及び51.0%（26/51例，49件）であり，自己投与の開始前後で同程度であった。

9) 全期間を通じて，臨床検査値，バイタルサイン，心電図検査及び胸部 X 線検査の変化は点滴静注用製剤と同様であり，皮下注製剤で特異的な変化は認められなかった。臨床検査値の個別推移では，白血球数，好中球数及びリンパ球数が CTCAE グレードでグレード3以上に減少した被験者はそれぞれ2例，19例及び11例であった。総ビリルビン及び ALP がグレード3以上に上昇した被験者は認められなかった。AST，ALT 及び γ-GTP がグレード3以上に上昇した被験者は，それぞれ1例，4例及び6例であった。総コレステロールがグレード3以上に増加した被験者は認められなかった。中性脂肪がグレード3以上に増加した被験者は5例であった。

10) 抗 MRA IgE 型抗体は，二重盲検期間では MRA-SC 群及び MRA-IV 群でそれぞれ173例中26例（15.0%）及び173例中9例（5.2%）に発現した。非盲検期間に移行後には，MRA-SC 群の2例及び MRA-IV 群（皮下投与）の8例で抗 MRA 抗体（SC 法）が検出された。抗 MRA IgE 型抗体は，投与早期に発現する可能性が高いことが示された。

(4) 全般的結論

本剤の長期投与による効果減弱は認められず，耐薬性は示唆されなかった。また，MRA-IV 群の有効性は，皮下投与に切り替えた後でも概ね維持されていた。本剤の2週間隔の皮下投与でも高い疾患活動性を有している患者では，投与間隔の短縮が有効である可能性が示された。一方，長期間疾患活動性が低い状態が維持されている被験者では，投与間隔が延長できる可能性が示唆された。本剤は，自己投与でも医療従事者による投与と同程度の有効性が得られることが示唆された。医療従事者及び被験者へのアンケートから，PFS 製剤及び AI 製剤の有用性の高さが確認された。

MRA-SC 群と MRA-IV 群の血清中 MRA トラフ濃度は，初回投与4週後から両群でほぼ同様に推移した。本剤を医療従事者が投与した場合と自己投与した場合とで同程度の血清中 MRA 濃度が得られ，血清中 MRA 濃度は投与者に依存しないことが示唆された。また，PFS 製剤と AI 製剤でも同程度の血清中 MRA トラフ濃度が得られることが示唆された。抗 MRA 抗体（SC 法），抗 MRA-Fab 抗体及び抗 MRA IgE 型抗体のいずれについても，血清中 MRA 濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。

MRA-SC 群の安全性プロファイルは，これまでに点滴静脈内投与で報告されているものと大きな相違は認められず，MRA の皮下投与に特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。静脈内投与から皮下投与に切り替えた場合と最初から皮下投与した場合とで安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられた。投与間隔を短縮又は延長した時，PFS 製剤又は AI 製剤を用いて自己投与した時の安全性には，特記すべき問題は認められなかった。

2.7.6.7　WA22762試験（二重盲検期間部分）（海外試験・参考資料）

（参考資料：5.3.5.4-4）

表 2.7.6.7-1　WA22762試験（二重盲検期間部分）の概要表

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：中等症から重症の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした，既存DMARDs 併用下における，トシリズマブの静脈内投与に対する皮下投与の安全性及び有効性を検討する，ランダム化二重盲検並行群間試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計209施設（25カ国）</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献（引用文献）：なし</td></tr>
<tr><td>治験期間：第1症例のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
第1症例の割付実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
24週解析のカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>開発のフェーズ：第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目　　的：
主要目的
• 8 mg/kg/4週のトシリズマブ点滴静脈内投与に対する162 mg/週のトシリズマブ皮下投与の有効性（24週時の ACR 基準20%改善頻度の非劣性）
• 8 mg/kg/4週のトシリズマブ点滴静脈内投与に対する162 mg/週のトシリズマブ皮下投与の安全性（有害事象及び臨床検査値）
副次的目的
• 長期安全性及び有効性
• 皮下投与後のトシリズマブの薬物動態及び薬力学
• 皮下投与後のトシリズマブの免疫原性
• 静脈内投与から皮下投与へ変更することによる，トシリズマブの安全性，有効性，薬物動態及び薬力学への影響
探索的目的
• 医薬品に関連する有効性及び安全性とバイオマーカーの関連性の研究
• 疾患の生物学に関する知識と理解の向上
• バイオマーカー若しくは診断分析の開発，これらの分析のパフォーマンス特性の確立</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：2群，2年，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間，多施設試験
• A 群：24週間にトシリズマブ162 mg を週1回皮下投与及びプラセボを4週に1回点滴静脈内投与
• B 群：24週間にトシリズマブを8 mg/kg で4週に1回点滴静脈内投与及びプラセボを週1回皮下投与
その後，被験者は非盲検治療期間用に再度割り付けられた。
被験者には，24週間の二重盲検期間中に実施される薬物動態／薬力学サブスタディに同意する選択肢があった。
すべての患者が24週に到達した時に行った主要解析は報告される。</td></tr>
<tr><td colspan="2">症例数：目標例数：1200例（600例／群）
登録例数：1262例（631例／群）</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入基準：
DMARDs（1剤以上の抗 TNF 生物学的製剤を含む）で効果不十分であった，6カ月以上の罹病期間を有する18歳以上の活動性関節リウマチ患者。
スクリーニング時及びベースライン時に4関節以上（66関節中）の腫脹関節及び4関節以上（68関節中）の圧痛関節を有すること。
1種類以上の抗 TNF 生物学的製剤を中止した患者の割合は，約20%に制限した。</td></tr>
</table>

治験薬，用量，投与方法及び投与期間：
(1) 治験薬
1) 被験薬：トシリズマブ皮下注
2) 対照薬：トシリズマブ静注
(2) 用量
1) 被験薬：162 mg を週1回皮下投与（24回投与）
2) 対照薬：8 mg/kg を4週に1回点滴静脈内投与（6回投与）
(3) 投与期間：ともに24週間

評価基準（24週時）：
(1) 有効性
1) 主要パラメータ
- 24週時の ACR 基準20%改善頻度

2) 副次的パラメータ
- 24週時の ACR 基準50%改善頻度
- 24週時の ACR 基準70%改善頻度
- 24週時の DAS28<2.6（DAS 寛解）患者の割合
- ベースライン時から24週時までに Health Assessment Questionnaire−Disability Index（以降，HAQ-DI）が0.3以上改善した患者の割合
- 24週時に治療効果が不十分であったために投与を中止した患者の割合

3) 探索的パラメータ
- 24週時点のベースライン時からの DAS28の変化
- 24週時の DAS28<3.2（DAS28低疾患活動性）患者の割合
- 12週時の ACR 基準20%改善頻度
- 24週時の HAQ-DI の MCID（minimum clinically important difference：ベースラインから0.22以上の改善）患者の割合
- 24週時点のベースライン時からの HAQ-DI の変化
- 12週時及び24週時の ACR ハイブリッドスコア

(2) QOL
- HAQ-DI，SF-36

(3) 薬力学／薬物動態
- Visit（試験で予定された週）ごとの投与前の血清中トシリズマブ濃度
- ノンコンパートメント解析法及び母集団薬物動態解析法を用いて算出した薬物動態パラメータ
- Visit（試験で予定された週）ごとの IL-6，sIL-6R，CRP 及び ESR を含む血清中薬力学パラメータ

(4) 安全性
- 有害事象，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，抗トシリズマブ抗体，sIL-6R，トシリズマブ濃度

統　計　手　法：
(1) 主要エンドポイント
主要解析は Per protocol 解析集団で行い，A 群（トシリズマブ162 mg を週1回皮下投与）の24週時の ACR 基準20%改善頻度が，B 群（トシリズマブ8 mg/kg を4週に1回静脈内投与）の24週時の ACR 基準20%改善頻度よりも12%以上低いという帰無仮説の検定を行った。ACR 基準20%改善頻度に関して，A 群から B 群を引いた値の両側95%信頼区間の下限が−12%より小さくなければ，その帰無仮説を棄却するものとした。24週時の ACR 基準20%改善は，圧痛関節数（68関節中）及び腫脹関節数（66関節中）の両方，及び ACR core set の残りの5

項目［患者による疼痛評価，患者による疾患活動性の全般評価，医師による疾患活動性の全般評価，HAQ 及び急性期反応物質（CRP 又は ESR のいずれか）］の内の3項目が，ベースラインに比べて20%以上改善（低下）することで達成と判断した。主要な帰無仮説が棄却された場合には，主要な解析から計算された95%信頼区間について，非劣性限界値を−10%として検定した。主要評価項目の頑健性を評価するために，Intent-to-treat 解析集団についても同様の解析を行った。最小化法によって割り付けられた治療が本試験の結果に影響しなかったかどうかを確認するために，主要解析については並替え検定を用いた解析も行った。

副次的エンドポイント

24週時の ACR 基準50%改善頻度，ACR 基準70%改善頻度，DAS28，HAQ-DI 及び効果不十分についての解析（各群の差の95%信頼区間を含む）は，拡張 CMH 法でランダム化に用いた層別因子で調整した解析を行った。解析は Per protocol 解析集団で行った。非劣性マージンは主要エンドポイントについて規定したものであるので，これらの項目での非劣性の検定は行わなかった。

(2) 探索的エンドポイント

すべての探索な有効性の解析は，Per protocol 解析集団で行った。群間比較のための解析は行わなかった。

(3) QOL のエンドポイント

QOL は，HAQ-DI 及び SF-36質問表を用いて評価した。

方　法：

同意が得られた患者を，登録前の21日以内にスクリーニングした。登録基準を充たした患者を，162 mg のトシリズマブを週1回皮下投与（+プラセボを4週に1回静脈内投与）する治療群，又は8 mg/kg のトシリズマブを4週に1回静脈内投与（+プラセボを週1回皮下投与）する治療群に，1：1の比率でランダム化した。主要解析は，すべての患者が24週に到達してから行った。患者には，薬物動態／薬力学サブスタディに同意する選択肢があった。24週時に，患者を非盲検投与のために再割付けした（別冊にて報告）。

試験期間を通じて，許容される1種類以上の DMARD を登録前から一定用量で服用した。また，トシリズマブ投与前に服用開始されていた副腎皮質ステロイド剤及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は服用可能とした。

有効性の評価はベースライン時，2週時，4週時及び以後4週ごとに，安全性の評価は最初の4週間は毎週，それ以後は4週ごとに行った。

盲検性を保つため，二人の評価者にて評価した。

有効性の結果：

本試験は，主要エンドポイントを達成した。24週時の ACR 基準20%改善頻度を非劣性マージン12%を用いて検証したところ，トシリズマブ162 mg の週1回皮下投与はトシリズマブ8 mg/kg の4週1回点滴静脈内投与に対する非劣性が示された。より厳格な非劣性マージン10%においてもトシリズマブの皮下投与はトシリズマブ点滴静脈内投与に対して非劣性であった。Intent-to-treat 解析集団を用いた主要エンドポイントの感度解析は，主要解析と同様の結果を示し，頑健性が確認された。また，副次的エンドポイント（ACR 基準50%改善，ACR 基準70%改善，DAS 寛解，HAQ-DI の低下及び効果不十分による中止例）の解析からも，トシリズマブ皮下投与がトシリズマブ点滴静脈内投与に対して非劣性であるという仮説が支持された。ベースライン時と24週時の QOL エンドポイント（HAQ-DI 及び SF-36）の改善は両投与群で同様に認められた。QOL のエンドポイント（HAQ-DI スコア及び SF-36）の，ベースライン時から24週時にかけての改善が，両投与群で同様に観察された。

	162 mg SC qw +DMARD n = 558	8 mg/kg IV 4w +DMARD n = 537
Primary endpoint: percentage of ACR20 responders at Week 24		
Percentage of ACR20 responders	69.4%	73.4%
Weighted difference (95% CI)	−4.0 (−9.2, 1.2)	
Sensitivity analysis, ITT population	n = 631	n=631
Percentage of ACR20 responders	67.7%	70.2%
Weighted difference (95% CI)	−2.7 (−7.6, 2.2)	
Secondary endpoints at Week 24		
ACR50 responders, n (%)	262 (47.0)	261 (48.6)
Weighted difference (95% CI)	−1.8 (−7.5, 4.0)	
ACR70 responders, n (%)	134 (24.0)	150 (27.9)
Weighted difference (95% CI)	−3.8 (−9.0, 1.3)	
DAS remission (<2.6), n (%)	198 (38.4)	184 (36.9)
Weighted difference (95% CI)	0.9 (−5.0, 6.8)	
Decrease in HAQ-DI ≥0.3, n (%)	336 (65.2)	337 (67.4)
Weighted difference (95% CI)	−2.3 (−8.1, 3.4)	
Withdrawal due to lack of therapeutic response, n (%)	10 (1.8)	5 (0.9)
Weighted difference (95% CI)	0.9 (−0.9, 2.7)	

ACR=American College of Rheumatology; CI=confidence interval; DAS=disease activity score; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire−Disability Index; ITT=intent to treat; IV=intravenous; LOCF=last observation carried forward; PP=per protocol; SC=subcutaneous.

注：解析は，投与開始時に適用された層別因子（地域及び体重の区分）で補正される。
DAS スコアの補完：圧痛関節数及び腫脹関節数には LOCF を適用したが，ESR 及び患者による疾患活動性 VAS の全般評価には，補完は行わなかった。ESR が0であった場合には，DAS28スコアが欠測にならないように，DAS28の算出の際には ESR に1を代入した。
ACR 反応の補完：ACR 反応を算出する際には CRP の値を優先的に使ったが，もしそれが欠測の場合には，ESR で代替した。関節数の値が欠測の場合には LOCF を適用したが，ACR スコアの他の構成要素については補完を行わなかった。早い時期に投与を中止した患者，又は ACR 改善を計算できなかった患者は，「無効例」として取り扱った。

薬力学の結果：

162 mg の週1回の皮下投与を受けた患者の薬力学プロファイルは，反応速度及び反応の程度ともに，8 mg/kg を4週に1回点滴静脈投与した場合と同様であった。トシリズマブの作用機序に関連するマーカー（IL-6及び sIL-6R）及び炎症に関連する薬力学的マーカー（CRP 及び ESR）の経時推移は，皮下投与と点滴静脈内投与で同様であった。全体的に皮下投与群でトシリズマブのトラフ濃度が高かったことに一致して，sIL-6R の上昇若しくは CRP 及び ESR の低下の程度は皮下投与後に若干大きい傾向が認められた。

薬物動態の結果：

薬物動態／薬力学サブスタディと本試験の両試験結果から，両群の曝露を比較するため，トシリズマブの薬物動態が評価された。162 mg を週1回皮下投与した群と比較して，8 mg/kg を4週に1回静脈内投与した群の定常状態の C_{max} 及び4週あたりの AUC は，それぞれ約3～4倍及び約1.2～1.4倍高かった。定常状態のトラフ濃度は，週1回皮下投与した群では約

40 μg/mL，4週に1回静脈内投与した群では約18 μg/mL であり，これらは過去の試験で得られたデータよりも両群で高い値であった。

定常状態のトラフ濃度は，静脈内投与群では体重とは関係がなかったが，皮下投与群では体重と逆相関した。

薬物曝露－有効性に関して，皮下投与患者も静脈内投与患者も，DAS28と C_{trough} との間には明確な相関はなかった。皮下投与群では，ACR 基準20%，50%及び70%改善頻度は，全般的にトラフ濃度の四分位に応じて上昇していた。静脈内投与群では，トラフ濃度の四分位に応じた反応率の上昇傾向は認められなかった。

薬物曝露－安全性に関して，グレード1及び2の好中球減少症と白血球減少症の患者の割合は，全般的にトラフ濃度の四分位の増加に応じて増加する傾向があった。しかし，グレード3及び4の好中球減少症及び白血球減少症，血小板減少症の発現頻度，並びに ALT/AST の上昇には，その傾向はなかった。LDL コレステロールがベースライン時には130 mg/dL 未満であったものが，最終観察時には130 mg/dL 以上に上昇した患者の割合は，皮下投与群，静脈内投与群とも，トラフ濃度の四分位に応じて若干増加した。

安全性の結果：

トシリズマブの皮下投与群で観察された安全性プロファイルは，投与部位反応を除いて，トシリズマブの静脈内投与でのそれと一致し，臨床的に重要な新しい安全性シグナルは観察されなかった。患者の大部分（皮下投与群で76.2%，静脈内投与群で77.0%）は，この試験の間に，少なくと1つの有害事象を経験した。その事象の大部分は，グレード1又は2の重症度だった。死亡例は1例のみ報告された（静脈内投与群での敗血症）。両投与群で，同程度の比率の患者が，少なくとも1回の重篤な有害事象，有害事象による投与の早期中止，又は（主に臨床検査値の異常により）有害事象による投与量変更又は休薬を経験した。

最も高頻度（少なくともいずれかの治療群で10%を超える頻度）で報告された有害事象（PT）は，上気道感染，ALT 上昇及び AST 上昇であった。上気道感染は，静脈内投与でより頻度が高かった。重篤な有害事象については，最も高頻度の事象は感染症（各群1.4%）だった。

Type of Adverse Events	No. of Patients (%)	
	162 mg SC qw+DMARD (n=631)	8 mg/kg IV q4w+DMARD (n=631)
Any AE	481 (76.2)	486 (77.0)
SAEs	29 (4.6)	33 (5.2)
Deaths	0 (0)	1 (<1)
Withdrawals due to AE	30 (4.8)	41 (6.5)
AEs leading to dose modification or interruption	172 (27.3)	170 (26.9)

臨床検査値の安全性パラメータについては，好中球数及び血小板数の平均値の正常範囲内での減少が両群で観察された。好中球数については静脈内投与群より，皮下投与群で数値上の減少は大きかった。総じて，肝機能プロファイルの変化（ALT，AST 及びビリルビンの平均値の上昇，並びにアルカリホスファターゼの低下）及び平均空腹時脂質レベル（総コレステロール，LDL，HDL 及び中性脂肪）のベースラインからの上昇は，皮下投与群と静脈内投与群で同程度であった。

他の臨床検査値又はバイタルサインのパラメータ（収縮期及び拡張期血圧，心拍数）については，投与期間を通じて注目すべき変化はなく，群間で臨床的に関連のある違いもなかった。

結論：

有効性の結果から，24週時の ACR 改善率において162 mg のトシリズマブの週1回皮下投与は8 mg/kg の4週1回点滴静脈内投与に対して非劣性であるという統計的及び臨床的根拠が示された。この結果は，副次的エンドポイント（ACR 基準50%改善及び ACR 基準70%改善，DAS28寛解，HAQ-DI スコアの変化及び効果不十分による中止例数）からも支持された。

両群は，同様な薬力学プロファイルを示した。定常状態の4週あたりの C_{max} 及び AUC は静脈内投与後の方が高かったがトラフ濃度は皮下投与後で静脈内投与後の2倍高かった。トラフ濃度の上昇に伴い，皮下投与群のみで ACR 改善率は上昇する傾向が認められ，両群ともにグレード1又は2の好中球減少症及び白血球減少症の頻度が上昇する傾向が認められた。

皮下投与群と静脈内投与群とは同様な有害事象プロファイルを示し，両群とも総じて忍容性が良好であった。皮下投与群では投与部位反応の発現頻度は低く，その重症度は大部分が軽度であった。いずれの剤形でも，トシリズマブ点滴静脈内投与と比較して予測できない有害事象や新規の有害事象は観察されなかった。本試験のトシリズマブ皮下投与で観察された有害事象プロファイルと臨床検査値の変化は，関節リウマチ患者を対象とした過去の試験のものと一致した。総じて，162 mg のトシリズマブの週1回皮下投与のベネフィットーリスクプロファイルは，8 mg/kg のトシリズマブの4週に1回静脈内投与と同様であった。

2.7.6.8　WA22762試験（最終報告書）（海外試験・参考資料）

（参考資料：5.3.5.4-5）

表 2.7.6.8-1　WA22762試験（最終報告書）の概要表

<table>
<tr><td colspan="2">治 験 の 標 題 ：中等症から重症の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした，既存DMARDs 併用下における，トシリズマブの静脈内投与に対する皮下投与の安全性及び有効性を検討する，ランダム化二重盲検並行群間試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師 ：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計209施設（25カ国）</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献（引用文献）：なし</td></tr>
<tr><td>治験期間：第1症例の登録日：20[redacted]年[redacted]月
最終症例の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月</td><td>開発のフェーズ：第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目　　的：
1. トシリズマブ162 mg，週1回皮下投与とトシリズマブ8 mg/kg，4週に1回静脈内投与を，24週を超えて継続したときの長期的な安全性と有効性を明らかにする。
2. トシリズマブを皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する。
3. トシリズマブを皮下投与したときの免疫原性を評価する。
4. トシリズマブを皮下投与から静脈内投与に変更したときの安全性，有効性及び薬力学への影響を評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治 験 方 法：中等症から重症の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした，既存DMARDs 併用下における，トシリズマブの静脈内投与に対する皮下投与の安全性及び臨床アウトカムへの影響を検討する，第 III 相，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間，2年間，2パート，多施設共同試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">症　　例　　数：25カ国209施設の合計1262例の患者が本治験に割り付けられた（631例はトシリズマブ皮下投与，631例はトシリズマブ静脈内投与）。1262例全例が，少なくとも1回，治験薬の投与を受けた。24週時に，皮下投与群の患者は，皮下投与と静脈内投与の比が11：1になるように再度ランダム化された。一方，静脈内投与群の患者は，静脈内投与と皮下投与の比が2：1になるように再度割り付けられた。再割付けの結果，皮下投与群の48例が静脈内投与に再割付けされ（皮下投与－静脈内投与切替群），524例で皮下投与が継続された（皮下投与群）。静脈内投与群では186例が皮下投与に再割付けされ（静脈内投与－皮下投与切替群），377例で静脈内投与が継続された（静脈内投与群）。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入基準：
DMARDs（1剤以上の抗 TNF 生物学的製剤を含む）で効果不十分であった，6カ月以上の罹病期間を有する18歳以上の活動性関節リウマチ患者。
スクリーニング時及びベースライン時に4関節以上（66関節中）の腫脹関節及び4関節以上（68関節中）の圧痛関節を有すること。
1種類以上の抗 TNF 生物学的製剤を中止した患者の割合は，約20%に制限した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験薬，用量，投与方法及び投与期間：
162 mg を週1回皮下投与：24週までは二重盲検，25週から97週までは非盲検</td></tr>
<tr><td colspan="2">対照薬，用量，投与方法及び投与期間：
8 mg/kg を4週に1回静脈内投与：24週までは二重盲検，25週から97週までは非盲検</td></tr>
<tr><td colspan="2">評 価 基 準：
有効性：
以下の項目は97週までの解析：
• ACR 基準20%／50%／70%改善頻度
• ACR ハイブリッドスコア反応
• HAQ-DI スコアのベースラインからの変化</td></tr>
</table>

- HAQ-DI スコアがベースラインから0.22以上及び0.30以上改善した患者の割合
- DAS28スコアのベースラインからの変化
- DAS28<3.2（DAS28低疾患活動性）及び DAS28 <2.6（DAS28寛解）の患者の割合
- 効果不十分のために試験を中止した患者の割合

薬力学：

- Visit（試験で予定された週）ごとの投与前の血清中トシリズマブ濃度
- Visit（試験で予定された週）ごとの sIL-6R，CRP 及び ESR を含む血清中薬力学パラメータ

安全性：

臨床カットオフ日までの有害事象，死亡，臨床検査パラメータ，バイタルサイン及び免疫原性

統　計　手　法：

すべての試験データは，記述的に要約される。仮説検定の計画及び実施はしなかった。

- 有効性：解析は Intent to Treat 解析集団で行われる。記述統計は治療群ごとに，97週までのすべてのエンドポイントと Visit について表示される。関心がある主要な評価時期は，24週，49週及び97週である。
- 有害事象：解析は，安全性解析集団で行われる。皮下投与群と静脈内投与群の解析は，二重盲検期間と非盲検ラベル期間で収集されたデータに基づいて行われる。一方，静脈内投与－皮下投与切替群と皮下投与－静脈内投与切替群の解析は，治療変更後，すなわち非盲検ラベル期間のみで収集されたデータに基づいて行われる。有害事象のデータは，4群の患者数とトシリズマブの投与期間の違いの影響を最小化するため，主に人・年あたりの発現頻度で表示される。
- 臨床検査パラメータ及びバイタルサイン：解析は Intent to Treat 解析集団に基づき，4群すべての二重盲検期間と非盲検ラベル期間のデータを含めて行われる。

方　法：

本試験は24週間の二重盲検期間と，それに続く72週間の非盲検ラベル継続期間で構成されている。25週時の非盲検ラベル期間の初回投与前に，1週間の休薬期間（24週から25週の間）が含まれる。

ベースライン時に，患者は24週間の二重盲検期間用に，以下の2群の内の1群に割り付けられた。

- グループ A：トシリズマブ162 mg を週1回皮下投与及びプラセボを4週に1回静脈内投与 ＋DMARD
- グループ B：トシリズマブ8 mg/kg を4週に1回静脈内投与及びプラセボを週1回皮下投与 ＋DMARD

患者は，非盲検ラベル期間で最初の24週間に実施した治療を継続するか，又はもう一方の治療に変更するかに，それぞれのグループ内で24週時に再度割り付けられた。

- グループ A1：トシリズマブ162 mg を週1回皮下投与 ＋DMARD（皮下投与群）
- グループ A2：トシリズマブ8 mg/kg を4週に1回静脈内投与 ＋ DMARD（皮下投与－静脈内投与切替群）
- グループ B1：トシリズマブ8 mg/kg を4週に1回静脈内投与+ DMARD（静脈内投与群）
- グループ B2：トシリズマブ162 mg を週1回皮下投与+ DMARD（静脈内投与－皮下投与切替群）

非盲検ラベル期間用の最初の投与は25週時に開始された。非盲検ラベル期間は最長で72週間とした。有効性パラメータは，37週時，49週時，73週時及び97週時，又は早期中止時の来院時に評価された。

すべての患者は，関節評価を行わない医師の処方に基づいて，少なくとも1種類の許容された既存の DMARD を，登録前と同じ用量で，試験期間を通じて投与された。

有効性の結果：

解析結果から，トシリズマブの有効性は24週間の二重盲検期間以降，2年の継続投与期間を通じて維持されたことが示された。24週時から97週時までの皮下投与群の有効性（ACR基準20%，50%及び70%改善頻度，ACR ハイブリッドスコアの平均値，HAQ-DI が0.22及び0.30以上改善した患者の割合を含む HAQ-DI の変化，DAS28スコアの平均値，DAS28低疾患活動性及び DAS28寛解の患者の割合）は，全体として静脈内投与群と同程度であった。効果不十分による中止例数も，試験終了まで両群で同程度であった（表 1）。

25週時に静脈内投与から皮下投与へ切り替えた患者，及び皮下投与から静脈内投与へ切り替えた患者でも，トシリズマブの有効性は維持された。しかし，皮下投与－静脈内投与切替群の有効性は，他の群の有効性と比較してばらつきが大きかった。これは，皮下投与－静脈内投与切替群の被験者数が他の群よりも少なかったこと，及び皮下投与－静脈内投与切替群の被験者の有効性の数値は概してベースライン時から他の群よりも低かったことに起因する可能性がある。

ベースライン時の体重（60 kg 未満，60 kg 以上－100 kg 未満，及び100 kg 以上）を用いたサブグループ解析の結果，ACR 基準20%，50%及び70%改善頻度，DAS28寛解及び DAS28低疾患活動性の患者の割合は，評価指標及び体重の区分によってばらつきがあったが，概して，これらのデータは同程度であり，有効性は個々の被験者で Week 97まで維持されていた。

表 1　97週までの有効性結果の概要（ITT 解析集団）

	No. of Patients (%)			
	162 mg SC qw +DMARD n=521	8 mg/kg IV q4w +DMARD n=372	IV-SC n =186	SC-IV n = 48
ACR20 response rate				
Week 24	391/518 (76%)	291/372 (78%)	148/186 (80%)	33/48 (69%)
Week 49	397/502 (79%)	278/355 (78%)	150/178 (84%)	32/45 (71%)
Week 97	377/451 (84%)	264/317 (83%)	146/165 (89%)	33/40 (83%)
ACR50 response rate				
Week 24	263/518 (51%)	196/372 (53%)	97/186 (52%)	23/48 (48%)
Week 49	278/502 (55%)	206/355 (58%)	104/178 (58%)	22/45 (49%)
Week 97	295/451 (65%)	198/317 (63%)	111/165 (67%)	23/40 (58%)
ACR70 response rate				
Week 24	143/518 (28%)	114/372 (31%)	52/186 (28%)	7/48 (15%)
Week 49	173/502 (35%)	130/355 (37%)	66/178 (37%)	13/45 (29%)
Week 97	202/451 (45%)	133/317 (42%)	78/165 (47%)	15/40 (38%)
Decrease in HAQ-DI ≥0.22				
Week 24	383/516 (74%)	277/371 (75%)	137/186 (74%)	33/47 (70%)
Week 49	383/499 (77%)	267/354 (75%)	141/177 (80%)	30/44 (68%)
Week 97	347/445 (78%)	250/317 (79%)	130/162 (80%)	26/39 (67%)

Decrease in HAQ-DI ≥0.30				
Week 24	347/516 (67%)	254/371 (69%)	120/186 (65%)	28/47 (60%)
Week 49	347/499 (70%)	247/354 (70%)	124/177 (70%)	28/44 (64%)
Week 97	322/445 (72%)	219/317 (69%)	115/162 (71%)	22/39 (56%)
DAS28-ESR remission (<2.6)				
Week 24	198/517 (38%)	137/370 (37%)	68/185 (37%)	17/47 (36%)
Week 49	217/498 (44%)	156/352 (44%)	85/176 (48%)	17/45 (38%)
Week 97	238/446 (53%)	142/306 (46%)	90/162 (56%)	20/40 (50%)
Withdrawal due to lack of therapeutic response [a]				
	9/521 (1.7%)	11/372 (3.0%)	3/186 (1.6%)	2/48 (4.2%)

ACR = American College of Rheumatology; DAS28 = Disease Activity Score 28;
DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drug; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT = intent to treat; IV = intravenous; qw = once weekly;
q4w = once every 4 weeks; SC = subcutaneous.
a 試験終了までの非盲検ラベル期間に収集されたデータに基づく。

薬物動態／薬力学の結果：

97週まで投与を継続したときの薬物動態／薬力学プロファイルは，これまでに報告されていたものと一致していた。「切替群」の定常状態でのトシリズマブの濃度は，25週時に切り替えてから12週後には再び定常状態となり，切替え前の元の投与方法の影響を受けないようであった。

トシリズマブ投与後，sIL-6R 濃度の平均値は急速に上昇した後，16週時から97週時まで一定のレベルとなった。25週時に投与方法を変更した後，sIL-6R 濃度は61週時に再び定常状態となり，97週時まで維持された。一定のレベルとなった sIL-6R 濃度は，二重盲検期間の同じ投与方法での sIL-6R 濃度のレベルと一致していた。

トシリズマブの初回投与後，CRP と ESR の平均値は皮下投与群と静脈内投与群とで同程度に急速に低下し，97週時まで低値を維持した。25週時に行われた投与経路の変更は，CRP と ESR の反応に影響しなかった。

sIL-6R，CRP 及び ESR によって示される薬力学反応の推移は，トシリズマブの曝露と一致しており，本試験の97週間の試験期間を通じてトシリズマブの薬力学反応が持続することを示している。

安全性の結果：

総じて，トシリズマブの忍容性は，全4治療群の患者で良好であった（表 2）。有害事象の発現頻度は，試験期間を通じて，すべての群で同程度であった。100人・年当たりの有害事象の発現頻度は，非盲検ラベル継続期間で作成した総括報告書のデータよりも低かった。このことは，投与の継続は有害事象の発現頻度の上昇の原因とはならないことを示している。トシリズマブの安全性プロファイルは，トシリズマブを皮下投与された患者でより多く認められた投与部位反応を除いて，既に知られている静脈内投与でのトシリズマブの安全性プロファイルと一致していた（表 3）。2年の試験期間を通じて，臨床的に重要な新しい安全性シグナルは認められず，アナフィラキシーや脱髄疾患は報告されなかった。人・年当たりの有害事象の発現頻度は皮下投与群で高かったが，特に注目すべき有害事象の発現頻度は，非盲検ラベル継続期間のカットオフまでの総括報告書で報告されたデータと比較して，大きな差異は認められなかった。

97週時には，有害事象，重篤な有害事象，及び特に注目すべき有害事象（臨床的に重要な過敏症と重篤な過敏症を含む）の人・年で調整した発現頻度は，投与部位反応（静脈内投与

群と比較して皮下投与群で発現頻度が高い）及び過敏症反応（静脈内投与群と比較して皮下投与群で発現頻度が低い）を除いて，皮下投与群と静脈内投与群とで同程度であった。しかし，全体としては，投与部位反応及び過敏症反応の発現頻度は，両群とも，人・年当たりの曝露の増加に伴って，非盲検ラベル継続期間の総括報告書で報告されたデータよりも低下した。

25週時に静脈内投与から皮下投与に変更した患者では，非盲検ラベル継続期間での人・年に調整した有害事象発現頻度は，総じて，静脈内投与を継続した患者で認められた有害事象の発現頻度と類似していた。いくつかの事象では，数値の上では静脈内投与－皮下投与切替群の方が発現頻度が高かったが，発現頻度の95%信頼区間は総じて広く，静脈内投与群での発現頻度の95%信頼区間と重なっていた。例外は過敏症反応と投与部位反応の発現頻度であり，前者は静脈内投与－皮下投与切替群で皮下投与に切り替えた後の方が静脈内投与群よりも低く，後者は高かった。皮下投与に切り替えた後の方が投与部位反応の発現頻度が数値的に高かった理由は，1件以上の投与部位反応が報告された5例の患者で，ほぼ毎回の皮下投与後に（投与部位反応の再発により）複数回の投与部位反応が発現したことによると考えられる。

非盲検ラベル継続期間の人・年期間は，皮下投与－静脈内投与切替群で少なかった（66.2 PY）。しかし，25週時に皮下投与から静脈内投与に変更した患者の，人・年に調整した有害事象発現頻度は，総じて，皮下投与を継続した患者で認められた有害事象の発現頻度と類似していた。この群では，特に注目していた有害事象はほとんど認められなかった。

試験全体で抗トシリズマブ抗体が発現した患者の割合は，すべての投与群で一貫して低かった。抗トシリズマブ抗体が発現した患者の中で重篤な過敏症反応が認められた患者はおらず， 静脈内投与群の1例に臨床的に重要な過敏症反応が，皮下投与群の2例に投与部位反応が認められただけであった。中和の可能性がある抗トシリズマブ抗体が発現した患者の中で，治療効果が不十分であったため，又は「効果の減弱」の基準に該当したため試験を中止した患者はいなかった。抗トシリズマブ IgE 型抗体が陽性であった患者は皮下投与群の2例のみであり，いずれの患者にも過敏症反応及び投与部位反応は認められなかった。

臨床検査パラメータの解析結果から，好中球減少症，白血球減少症及び血小板減少症の大部分は，トシリズマブの投与開始後に新たに発現したもの（すなわち，ベースライン時には正常下限値よりも高かった［グレード0］が投与開始後に減少したことを意味する）であり，これらの変動は4群すべてで同程度であった。Adult treatment panel III（ATP-III）の閾値を基準にしたときの総コレステロール，LDL-コレステロール及び中性脂肪の有害変動は，数値の上では静脈内投与群よりも皮下投与群の方が多かったが，ALT，AST，総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの臨床検査パラメータの変動は，皮下投与群及び静脈内投与群で同程度であった。

表 2　有害事象の概略：発現頻度（／100人・年）［95% CI］（安全性解析集団）

	162 mg SC qw +DMARD	8 mg/kg IV q4w +DMARD	SC-IV	IV-SC
PY Duration	1013.26	816.53	66.19	255.75
All AEs				
No. of events	4214	3336	180	1010
Rate per 100 PY	415.89	408.56	271.93	394.92
[95% CI]	[403.42, 428.64]	[394.81, 422.66]	[233.66, 314.69]	[370.94, 420.05]
Deaths				
No. of events	4	4	0	2
Rate per 100 PY	0.39	0.49	0.00	0.78
[95% CI]	[0.11, 1.01]	[0.13, 1.25]	[0, 5.57]	[0.09, 2.82]
SAEs				
No. of events	148	126	6	50
Rate per 100 PY	14.61	15.43	9.06	19.55
[95% CI]	[12.35, 17.16]	[12.85, 18.37]	[3.33, 19.73]	[14.51, 25.78]
AEs leading to withdrawal				
No. of events	91	80	2	16
Rate per 100 PY	8.98	9.80	3.02	6.26
[95% CI]	[7.23, 11.03]	[7.77, 12.19]	[0.37, 10.91]	[3.58, 10.16]

AE = adverse event; AESI=AE of special interest; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; IV=intravenous; PY=patient years; qw=once weekly; q4w=every 4weeks; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous.

Note: SC-IV and IV-SC switch arms include data from the open-label phase only.

表 3　特に注目していた有害事象の概要：発現頻度（／100 PYs）［95% CI］
（安全性解析集団）

	162 mg SC qw +DMARD	8 mg/kg IV q4w +DMARD	SC-IV	IV-SC
PY Exposure	1013.26	816.53	66.19	255.75
Infection and infestation events				
No. of events	1101	862	56	248
Rate per 100 PY	108.66	105.57	84.60	96.97
[95% CI]	[102.34, 115.27]	[98.64, 112.86]	[63.91, 109.86]	[85.28, 109.82]
Serious infection				
No. of events	40	32	1	17
Rate per 100 PY	3.95	3.92	1.51	6.65
[95% CI]	[2.82, 5.38]	[2.68, 5.53]	[0.04, 8.42]	[3.87, 10.64]
Adjudicated malignancies (including NMSC adverse events)				
No. of events	9	6	1	2
Rate per 100 PY	0.89	0.73	1.51	0.78
[95% CI]	[0.41, 1.69]	[0.27, 1.60]	[0.04, 8.42]	[0.09, 2.82]
Serious malignancies				
No. of events	7	4	1	1
Rate per 100 PY	0.69	0.49	1.51	0.39
[95% CI]	[0.28, 1.42]	[0.13, 1.25]	[0.04, 8.42]	[0.01, 2.18]
Anaphylaxis events				
No. of events	0	0	0	0
Hypersensitivity reactions [a]				
No. of events	89	121	1	10
Rate per 100 PY	8.78	14.82	1.51	3.91
[95% CI]	[7.05, 10.81]	[12.30, 17.71]	[0.04, 8.42]	[1.88, 7.19]
Serious hypersensitivity reactions (reported as an SAE) [b]				
No. of events	5	2	0	0
Rate per 100 PY	0.49	0.24	0.00	0.00
[95% CI]	[0.16, 1.15]	[0.03, 0.88]	[0, 5.57]	[0, 1.44]
Injection site reactions				
No. of events	264	91	0	239
Rate per 100 PY	26.05	33.63	0.00	93.45
[95% CI]	[23.01, 29.39]	[27.08, 41.29]	[0, 5.57]	[81.98, 106.08]
Serious hepatic events				
No. of events	0	3	0	0
Rate per 100 PY	0.00	0.37	0.00	0.00
[95% CI]	[0, 0.36]	[0.08, 1.07]	[0, 5.57]	[0, 1.44]

表 3　特に注目していた有害事象の概要：発現頻度（／100 PYs）［95% CI］（安全性解析集団）（続）

	162 mg SC qw +DMARD	8 mg/kg IV q4w +DMARD	SC-IV	IV-SC
PY Exposure	454.20	401.02	12.98	58.37
Serious stroke events				
No. of events	4	10	0	0
Rate per 100 PY	0.39	1.22	0.00	0.00
[95% CI]	[0.11, 1.01]	[0.59, 2.25]	[0, 5.57]	[0, 1.44]
Serious MI events				
No. of events	2	0	0	1
Rate per 100 PY	0.20	0.00	0.00	0.39
[95% CI]	[0.02, 0.71]	[0, 0.45]	[0, 5.57]	[0.01, 2.18]
Serious GI perforation events (medically confirmed GI)				
No. of events	1	0	0	2
Rate per 100 PY	0.10	0.00	0.00	0.78
[95% CI]	[0.00, 0.55]	[0, 0.45]	[0, 5.57]	[0.09, 2.82]
Serious bleeding events				
No. of events	5	7	0	1
Rate per 100 PY	0.49	0.86	0.00	0.39
[95% CI]	[0.16, 1.15]	[0.34, 1.77]	[0, 5.57]	[0.01, 2.18]
Serious demyelinating disorders				
No. of events	0	0	0	0

AE=adverse event; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; GI = gastrointestinal; ISR = injection site reaction; IV = intravenous; MI = myocardial infarction; NMSC = non-melanoma skin cancer; PY = patient years; qw = once weekly; q4w = once every 4 weeks; SC = subcutaneous.

Note: SC-IV and IV-SC switch arms include data from the open-label phase only.

a 皮下投与又は点滴静脈内投与の最中又は投与後24時間以内に発現し，治験担当医師から，治験薬との関連性が「なし」と判定されなかった，投与部位反応を除くすべての有害事象（それらが過敏症反応と臨床的に一致しているか否かは問わない）。

b 皮下投与又は点滴静脈内投与の最中又は投与後24時間以内に発現し，治験担当医師から，治験薬との関連性が「なし」と判定されなかった，投与部位反応を除くすべての有害事象（それらが過敏症反応及びと臨床的に一致しているか否かは問わない）で，重篤な有害事象と報告されたもの。

結論：

本総括報告書に提示した解析の結果は，8 m/kg のトシリズマブの4週に1回の点滴静脈内投与に対する有望な代替治療としての，162 mg のトシリズマブの週1回皮下投与の長期投与時の有効性（97週時まで）と安全性を確認するものである。

- トシリズマブの皮下投与での有効性は，24週時から97週時まで，トシリズマブの静脈内投与での有効性と同程度であった。これは，トシリズマブの有効性は24週時以降も維持されることを示している。
- 97週まで投与を継続したときの薬物動態／薬力学プロファイルは，これまでに報告されていたものと一致していた。定常状態でのトシリズマブの濃度は，切替え前の投与方法と切替え後の投与方法で一致していた。

- トシリズマブの薬力学マーカ（sIL-6R，CRP 及び ESR）の推移は，97週間を通じて皮下投与群と静脈内投与群とで同様であった。
- トシリズマブを皮下投与したときの長期安全性プロファイルは，総じて静脈内投与群と同様であった。投与部位反応は皮下投与後に認められたが，その発現頻度は低く，重症度はほとんどが軽度であった。新規の有害事象や予測できない有害事象は認められなかった。有害事象プロファイルと臨床検査値の変化は，トシリズマブでの関節リウマチ患者を対象としたこれまでの臨床試験でのものと同様であった。
- トシリズマブを2年まで皮下投与しても，臨床的に重要な過敏症及び重篤な過敏症の発現頻度は低く，アナフィラキシー反応は認められなかった。このことは，在宅治療での皮下投与によるトシリズマブの使用を支持するものである。

25週時で静脈内投与製剤から皮下投与製剤，又はその逆へ変更したことは，有効性の結果，薬物動態プロファイル，薬力学プロファイル及び安全性プロファイルに特筆すべき影響を及ぼさなかった。概して，162 mg のトシリズマブを毎週皮下投与するベネフィットとリスクのプロファイルは，8 mg/kg でのトシリズマブの4週ごとの静脈内投与と類似していた。

2.7.6.9　NA25220試験（二重盲検期間部分）

（参考資料：5.3.5.1-6）

表 2.7.6.9-1　NA25220試験（二重盲検期間部分）の概要表

治験の標題：中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした，既存DMARDs 併用下における，プラセボ皮下投与に対するトシリズマブ皮下投与の安全性及び有効性を検討する，ランダム化二重盲検並行群間試験	
治験責任医師：[redacted]	
実施医療機関：計124施設（21カ国）	
公表文献（引用文献）：なし	
治験期間：第1症例のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 第1症例の割付実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 解析のための臨床カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 III 相
目　　的： 主要目的 以下を評価する： • 24週時の ACR 基準20%改善頻度を指標とした，DMARDs 併用下における，プラセボに対するトシリズマブ162 mg の2週に1回皮下投与の有効性 • 有害事象と臨床検査値に関する，DMARDs 併用下における，プラセボに対するトシリズマブ162 mg の2週に1回皮下投与の安全性 副次的目的 以下を評価する： • 24週時及び48週時の構造的関節破壊の進行予防 • 身体機能の改善 • 長期の安全性及び有効性 • 皮下投与後のトシリズマブの薬物動態及び薬力学 • 皮下投与後のトシリズマブの免疫原性	
治験方法：第 III 相，2群，2年間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設試験	
症例数： スクリーニングされた1034例の患者の内，合計で656例の患者が割り付けられ，試験に組み入れられた。スクリーニングで除外された主な理由は，中央読影施設により判定された関節リウマチに起因する明確なびらんが，X 線画像で1関節も認められないことであった。 割り付けられ試験に組み入れられた656例（437例はトシリズマブ群，219例はプラセボ群）の内，1例で誤投与があったため，初回投与時は438例にトシリズマブが，218例にプラセボが投与された。 更に，トシリズマブの投与を受けた1例ではベースライン時以降の安全性データがなかったため，安全性解析対象から除外された。	
診断及び主要な組入基準： 1種類以上の抗 TNF-α 製剤を含む DMARDs に対して効果が不十分であった，中等度から重度の18歳以上の患者。患者は，スクリーニング時及び投与開始時に，腫脹関節数が6関節以上（66関節中），及び圧痛関節数が8関節以上（68関節中）でなければならない。1種類以上の抗 TNF-α 製剤で効果が不十分であった患者の割合は，約20%に制限した。	
被験薬，用量，投与方法及び投与期間： (1) 治験薬 1) 被験薬：トシリズマブ皮下注 2) 対照薬：プラセボ皮下注 (2) 用量，投与方法及び投与期間 1) 被験薬：24週までは二重盲検下で，24週から96週までは非盲検ラベルで，トシリズマブ162 mg を2週に1回皮下投与	

2) 対照薬：24週までは二重盲検下でプラセボを2週に1回皮下投与

評 価 基 準：

(1) 有効性

ITT（Intent-to-treat）集団は，少なくとも1回の治験薬の投与を受けた，すべての割り付けられた患者から成る。

治験完了集団は，本試験の二重盲検投与部分を完遂し適正な24週時評価を受けた（すなわち，24週時の効果判定がなされている），すべての ITT 集団から成る。救済治療を受けた患者は，治験完了集団に含めなかった。

(2) 薬力学

薬力学の解析は ITT 集団に基づいて行った。

(3) 薬物動態

投与後の薬物動態試料が1検体以上得られたすべての患者を薬物動態解析集団とした。

加えて，薬物動態サブスタディに同意し，24週間の二重盲検期間又は72週間の非盲検ラベル期間に1検体以上の試料が得られた患者は，それぞれ，プレフィルドシリンジを用いた薬物動態解析集団及びオートインジェクターを用いた薬物動態解析集団とした。

(4) 安全性

治験薬の投与を少なくとも1回受け，投与後の安全性評価を少なくとも1回受けた患者を対象とした。

統 計 手 法：

- 主要解析として，グループ A（162 mg のトシリズマブを2週に1回皮下投与）の24週時の ACR 基準20%改善頻度が，グループ B（プラセボを2週に1回皮下投与）の24週時の ACR 基準20%改善頻度と同じであるという帰無仮説の検定を行った。グループ A とグループ B の ACR 基準20%改善頻度が異なっていれば，帰無仮説は棄却された。
- 主要エンドポイントは，24週時の ACR 基準20%改善頻度とした。162 mg のトシリズマブを2週に1回皮下投与した患者群（グループ A）とプラセボを2週に1回皮下投与した患者群（グループ B）を，主要な比較対象とした。
  ACR 基準20%改善頻度は，割付け時の層別因子［地域（欧州，北米，南米及びその他の地域）と体重（60 kg 未満，60 kg 以上100 kg 未満，100 kg 以上）］で調整した Cochran−Mantel−Haenszel (CMH)検定を用いて解析した。感度分析として，及び投与群と層別因子間の交互作用を検討するため，ロジスティック回帰モデルを適用させた。いずれかの交互作用が有意（$p < 0.10$）であれば，ロジスティックモデルを主要モデルとして使用することとした。投与群と層別因子との交互作用を含めた場合と含めなかった場合とで，投与群間の比較のために，オッズ比の95%信頼区間を表示した。
- 24週時の副次的エンドポイントの解析として，改善頻度，平均値又は中央値が群間で差がないという帰無仮説の検定を行った。ACR 基準20%，50%及び70%改善に達するまでの時間の中央値の検定を行った。

方 法：

投与開始時の来院時に，患者は，162 mg のトシリズマブを2週に1回，24週間皮下投与する群（グループ A），又はプラセボを2週に1回，24週間皮下投与する群（グループ B）に，2：1の割合でランダムに割り付けられた。主要解析は，すべての患者が24週に達してから実施された。トシリズマブ皮下投与後の薬物動態と薬力学反応（可溶性 IL-6受容体［sIL-6R］及び IL-6）を評価するため，患者に24週間の二重盲検期間中に行われた薬物動態／薬力学サブスタディへの参加に同意する選択肢を設けた。

12週から48週までの間に腫脹関節数と圧痛関節数の投与開始前からの改善率が20%未満であった場合には，トシリズマブ群又はプラセボ群に割り付けられた患者ともに，162 mg のトシリズマブを週1回皮下投与する救済治療に移行することを可とした。そのような患者は，本試験が終了するまで，非盲検ラベルで投与を受けることを可とした。12週時に救済治

療を受けた患者の割合は本総括報告書に掲載したが，更に詳細な内容は，非盲検ラベル長期投与報告書105275に掲載した。

24週時に，すべての患者を，非盲検ラベル期間用に以下のように再度割り付けた。

- グループ A：オートインジェクター製剤を用いる群（グループ A1），又はプレフィルドシリンジ製剤を用いる群（グループ A2）に，1：1の比率で再度割り付け，トシリズマブ162 mg を2週に1回皮下投与した。
- グループ B：オートインジェクター製剤を用いる群（グループ B1）又はプレフィルドシリンジ製剤を用いる群（グループ B2）に，1：1の比率で再度割り付け，トシリズマブ162 mg を2週に1回皮下投与した。

有効性の結果：

本試験では，ACR 基準20%改善頻度の差に関して，トシリズマブ162 mg の2週に1回皮下投与がプラセボに対し優っていることが検証され，主要エンドポイントを達成した。治験完了集団を用いた主要エンドポイントの感度分析の結果から，主要解析の頑健性が示された。鍵となる副次的エンドポイント（ACR 基準50%改善頻度，ACR 基準70%改善頻度，DAS28<2.6［DAS28寛解］，HAQ-DI の減少及び手足 X 線評価）の解析から，トシリズマブの皮下投与はプラセボ投与より優れているという仮説が支持された。QOL エンドポイント（HAQ-DI スコア及び SF-36）に関しても，投与開始前と24週時の間で同様な改善が認められた。

表 1　有効性の要約（ITT 集団）—閉手順で行った副次的エンドポイントの解析結果

	TCZ 162 mg SC q2w + DMARD (n=437)	Placebo + DMARD (n=219)	
Primary Endpoint – Percentage of ACR20 Responders at Week 24			
Percentage of ACR20 Responders	n=437 60.9%	n=219 31.5%	
Weighted difference (95% CI)	29.5 (22.0, 37.0)		p<0.0001
Sensitivity analysis – completer population	n=347	n=124	
Mean ACR20 Responders	76.7%	55.6%	
Weighted difference (95% CI)	22.4 (12.8, 31.9)		p<0.0001
Secondary Endpoints – at Week 24			
Secondary Endpoints Presented as per Hierarchical Testing			
1. ACR50 Responders, %	n=437 39.8%	n=219 12.3%	
Weighted difference (95% CI)	27.9 (21.5, 34.4)		p<0.0001
2. ACR70 Responders, %	n=437 19.7%	n=219 5.0%	
Weighted difference (95% CI)	14.8 (9.8, 19.9)		p<0.0001
3. Change in DAS28, mean	n=344 −3.1	n=123 −1.7	
Weighted difference (95% CI)	−1.4 (−1.7, −14.1)		p<0.0001
4. DAS28 <2.6 (DAS28 Remission), %	n=347 32%	n=124 4%	
Weighted difference (95% CI)	28.6 (22.0, 35.2)		p<0.0001
5. Change in TJC, mean	n=432 −14.2	n=219 −7.8	
Weighted difference (95% CI)	−6.4 (−8.5, −4.3)		p<0.0001

表 1　有効性の要約（ITT 集団）−閉手順で行った副次的エンドポイントの解析結果（続）

	TCZ 162 mg SC q2w + DMARD (n=437)	Placebo + DMARD (n=219)	
Secondary Endpoints – at Week 24 (cont.)			
6. Change in SJC, mean	n=432 −9.3	n=219 −5.6	
Weighted difference (95% CI)	−3.7 (−5.1, −2.3)		p<0.0001
7. Change in CRP, mean	n=345 −1.6	n=124 −0.4	
Weighted difference (95% CI)	−1.2 (−1.4, −1.0)		p<0.0001
8. Change in ESR, mean	n=347 −35.6	n=124 −12.0	
Weighted difference (95% CI)	−23.6 (−26.7, −20.5)		p<0.0001
9. DAS LDA (≤3.2), %	n=347, 45.2%	n=124, 15.3%	
Weighted difference (95% CI)	30.3 (22.0, 38.6)		p<0.0001
10. DAS Categorical Responders (good), %	n=374 41.7%	n=138 13.8%	p<0.0001
11. Change in van der Heijde modified Sharp radiographic score to Week 24			
mTSS at Week 24 (Campaign 1)			
Mean Change mTSS (SD) Linear Extrapolation Method	n=391 0.62 (2.692)	n=186 1.23 (2.816)	p=0.0149 [a] p=0.0145 [b]
12. Median Time to onset of ACR20	57 Days	86 Days	p<0.0001
13. Change in Hemoglobin, mean	n=344 8.7	n=123 0.2	
Difference (95% CI)	8.5 (6.6, 10.3)		p<0.0001
14. Change in Patient Global VAS, mean	n=346 −29.3	n=123 −19.8	
Weighted difference (95% CI)	−9.4 (−14.0, −4.9)		p<0.0001
15. Change in Pain VAS, mean	n=346 −24.9	n=123 −13.6	
Weighted difference (95% CI)	−11.2 (−15.6, −6.9)		p<0.0001
16. Change in Physician Global VAS, mean	n=348 −34.3		n=124 −28.7
Weighted difference (95% CI)	−5.6 (−9.4, −1.7)		p=0.0048
17. Change in HAQ-DI, mean	n=348 −0.4		n=124 −0.3
Weighted difference (95% CI)	−0.2 (−0.3, 0.0)		p=0.0054

表 1　有効性の要約（ITT 集団）−閉手順で行った副次的エンドポイントの解析結果（続）

	TCZ 162 mg SC q2w + DMARD (n=437)	Placebo + DMARD (n=219)	
Secondary Endpoints – at Week 24 (cont.)			
18. Decrease ≥ 0.3 in HAQ, %	n=348 58.0	n =124 46.8	
Weighted difference (95% CI)	12.1 (2.2, 22.0)		p=0.0170
19. Change in SF-36 (Physical), mean	n=347 5.3	n=123 2.9	
Difference (95% CI)	2.4 (1.0, 3.8)		p=0.0006
20. Change in SF-36 (Mental), mean	n=347 6.5	n=123 3.8	
Difference (95% CI)	2.7 (0.7, 4.6)		p=0.0068
21. Median Time to onset of ACR50	115 Days	Not computable [c]	p<0.0001
22. Median Time to onset of ACR70	174 Days		p<0.0001

ACR=American College of Rheumatology; CI=confidence interval; CRP=C-reactive protein; DAS=disease activity score; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT=intent-to=treat; IV=intravenous; LOCF=last observation carried forward; mTSS=modification of the Sharp score; SC=subcutaneous; SF-36=Short Form 36; VAS=visual analog scale.

注：

解析はベースライン時の層別割付因子（地域及び体重カテゴリ）にて調整した。

DAS スコアの補完：圧痛関節数及び腫脹関節数は LOCF 法により補完した。ESR 及び患者全般評価 VAS は補完しなかった。ESR=0 の場合，DAS28 スコアが欠損しないよう ESR=1 として補完した。

ACR 改善頻度の補完：ACR 改善頻度の計算は CRP を優先的に用い，もし CRP が欠測の場合は，ESR で補完した。欠測した関節数評価は LOCF 法により補完したが，他の ACR コンポーネントは補完しなかった。早期中止例や ACR 改善を計算できなかった症例は Non-responder として取り扱った。

Campaign 1 は投与前，24 週，24 週までの早期中止若しくは救済治療実施時の評価により構成された

[a] van Elteren.

[b] 分散分析

[c] Week24 までに 50%の患者が ACR 基準 50%改善頻度を達成しなかったため，プラセボ群では算出せず。

薬力学の結果：

トシリズマブ投与後，最初の2週間以内に，可溶性 IL-6レセプター（sIL-6R）濃度は急速に上昇した。その後，反復投与と共に sIL-6R 濃度が上昇し，12週時までに一定となった。プラセボ投与では，sIL-6R の値は変らなかった。

薬物動態の結果：

12週時の投与14日後の血中濃度（7.80 μg/mL）は，12週時の投与前の血中濃度（6.92 μg/mL）よりわずかに高く，主試験に参加したすべての患者から得られたデータからでは，12週までに血中濃度が定常状態に達したかどうかは明確とはならなかった。

曝露—有効性解析として，DAS28とトラフ濃度間には明確な相関は認められなかった。トラフ濃度の第3四分位までは，ACR 基準20%，50%及び70%改善頻度は増加していた。

曝露—安全性解析として，トラフ濃度の四分位が上がると，グレード1及び2の好中球減少症（及びグレード1の白血球減少症）を伴う患者比率が全体的に増える傾向があった。

安全性の結果：

有害事象プロファイルは既に知られており確立されているトシリズマブ静脈内投与の安全性プロファイルと一致しており，トシリズマブの2週に1回の皮下投与は，総じて良好な忍容

性を示した。大半の患者（トシリズマブ群62.7%，プラセボ群57.8%）に有害事象が発現し，その有害事象の多くの重症度はグレード1又はグレード2であった。有害事象の発現頻度を投与開始前の体重のカテゴリ別に解析したところ，体重が軽い方の2カテゴリでは投与群間に明確な差は認められなかった。トシリズマブ投与群では，体重が重い（100 kg 以上）患者の方が体重が軽い患者に比べて有害事象の発現頻度が高かったが，その結果は少数の患者（219例中11例）に基づいたものであった。

総じて，注目すべき有害事象は，大部分は軽度であった投与部位反応を含めて，トシリズマブ群の方がプラセボ群よりも高い頻度で認められた。

3例の死亡例がトシリズマブ群で報告され，2例は敗血症，1例は下気道感染によるものであった。プラセボ群では死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は，両群で同程度であった（重篤な有害事象；トシリズマブ4.6%，プラセボ群3.7%）。人・年当たりの重篤な有害事象発現頻度は，トシリズマブ群で13.68（95%信頼区間：8.86，20.20），プラセボ群で14.67（95%信頼区間：7.58，25.62）だった。有害事象のために投与を中止した被験者の割合（トシリズマブ群2.1%，プラセボ群1.4%），又は有害事象（主に臨床検査値異常）のために投与量の変更又は中断を必要とした被験者の割合（トシリズマブ群13.5%，プラセボ群8.3%）は，トシリズマブ投与群の方が高かった。

- 最も多く報告された有害事象は上気道感染であり，「臨床検査」では ALT 上昇と AST 上昇であった。上気道感染は両群で同程度に発現したが，トランスアミナーゼの上昇はトシリズマブ群でより発現頻度が高かった。
- トシリズマブ投与群で敗血症による2例の死亡と下気道感染による1例の死亡（ともに治験薬と因果関係あり）が報告された。
- 重篤な有害事象は，両群で同程度に報告され（トシリズマブ群4.6%，プラセボ群3.7%），最も多く報告された事象は感染症であった（トシリズマブ群2.1%，プラセボ群1.8%）。
- 総じて，注目すべき有害事象は，大部分は軽度であった投与部位反応を含めて，トシリズマブ群の方がプラセボ群よりも高い頻度で認められた。

  感染症の総発現頻度は，トシリズマブ群で約30%，プラセボ群で28%であり，最も多く発現した事象は上気道感染，尿路感染，鼻咽頭炎，インフルエンザ及び咽頭炎であった。

  過敏症反応（すなわち，投与部位反応を除いて，注射／点滴している最中又は注射／点滴後24時間以内に発現し，医師により治験薬との因果関係はないと判定されなかった有害事象）は，トシリズマブ群で4.3%，プラセボ群で3.7%報告された。

  投与部位反応は，プラセボ群（4.1%）よりもトシリズマブ群（7.1%）の方が発現頻度が高かった。

  重篤な日和見感染（プラセボ群），心筋梗塞（プラセボ群）及び出血の重篤な有害事象（出血；トシリズマブ群）が，それぞれ1例ずつ観察された。

  トシリズマブ群に3例の悪性腫瘍（基底細胞癌，膵臓腺癌及び腎癌）が報告されたが，すべて治験薬とは因果関係はないと判定された。プラセボ群では，悪性腫瘍は観察されなかった。

  アナフィラキシー反応，重篤な過敏症反応，重篤な肝臓の有害事象，脳卒中（虚血性及び出血性の両方の脳血管疾患を含む），消化管穿孔，脱髄障害（又は，潜在的な脱髄事象）は，試験期間中には観察されなかった。
- トシリズマブで確認されている安全性プロファイルと一致して，好中球数及び血小板数の平均値及び中央値の，投与前値からの顕著な減少が観察された。
- 総じて，トランスアミナーゼの上昇はプラセボ群よりもトシリズマブ群の方が高頻度で観察された。

- 投与前値からの平均空腹時脂質レベル（総コレステロール，LDL，HDL 及び中性脂肪）の増加が観察された。変化の程度は，概ね，トシリズマブ投与群の方がプラセボ群よりも大きかった。
- 他の臨床検査値又はバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数）に関しては，試験期間を通じて特筆すべき変化又は群間での臨床的に意味のある差異はなかった。

24週間の二重盲検期間に，抗トシリズマブ抗体が発現した患者の割合は低く，両群で同程度であった（トシリズマブ群1.6%，プラセボ群1.4%）。臨床的に重要な過敏症反応又は投与部位反応は認められなかった。臨床的に重要な過敏症反応（投与部位反応を除く）は，投与中又は投与後の24時間以内に発現し，医師により治験薬と「因果関係なし」とは判定されず，事象が過敏症反応と一致しているかいないかに係わらず投与中止に至った有害事象と定義された。更に，効果不十分による投与中止した患者又は効果の消失を経験した患者に分類された患者で，抗トシリズマブ中和抗体が発現した患者はいなかった。

結論：

- 本試験では，トシリズマブ162 mg の2週に1回皮下投与は，24週時の ACR 基準20%改善頻度の差に関して，プラセボに優るという主要エンドポイントを達成した。重要な副次的エンドポイント（ACR 基準50%改善頻度，ACR 基準70%改善頻度，DAS28<2.6［DAS 寛解］，HAQ-QI の低下及び mTSS の変化）の解析結果は，トシリズマブ皮下投与がプラセボ投与より優ることを支持した。
- 24週時の van der Heijde modified Sharp radiographic score の投与前値からの変化に，トシリズマブ群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差があったことから，プラセボに比べて，トシリズマブ投与により関節破壊が抑制されることが示された。
- トシリズマブの2週に1回皮下投与は，有害事象のプロファイルから総じて忍容性が良好であり，その有害事象のプロファイルは既存のトシリズマブ静脈内投与の安全性プロファイルと一致していた。また，臨床的に意味のある新しい安全性シグナルは観察されなかった。総じて，多くは軽度であった投与部位反応を含めて，注目すべき有害事象は，プラセボ群よりもトシリズマブ群の方が発現頻度が高かった。
- 曝露 − 有効性解析では，DAS28とトラフ濃度の間には明確な相関は認められなかったが，曝露 − 反応性解析では，トラフ濃度の四分位と ACR 基準20%，50%及び70%改善頻度の間の相関が観察された。
- 本試験では，抗トシリズマブ抗体の発現と臨床反応性，又は有害事象との間に関連性は認められなかった。

2.7.6.10 NA25220試験（最終報告書）

（参考資料：5.3.5.4-7）

表 2.7.6.10-1 NA25220試験（最終報告書）の概要表

治験の標題：中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした，既存DMARDs 併用下における，プラセボ皮下投与に対するトシリズマブ皮下投与の安全性及び有効性を検討する，ランダム化二重盲検並行群間試験（非盲検ラベル継続投与の最終結果）	
治験責任医師：[redacted]	
実施医療機関：計115施設（19カ国）	
公表文献（引用文献）：なし	
治験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで	開発のフェーズ：第 III 相
目　　的： 主要目的 • 24週時の ACR 基準20%改善頻度を指標とした，DMARDs 併用下における，プラセボに対するトシリズマブ162 mg の2週に1回皮下投与の有効性を評価する。 • 有害事象と臨床検査値に関する，DMARDs 併用下における，プラセボに対するトシリズマブ162 mg の2週に1回皮下投与の安全性を評価する。 副次的目的 • 24週時及び48週時の構造的関節破壊の進行予防を評価する。 • 身体機能の改善を評価する。 • 長期の安全性及び有効性を評価する。 • 皮下投与によるトシリズマブの薬物動態及び薬力学を評価する。 • 皮下投与によるトシリズマブの免疫原性を評価する。 探索的目的 • トシリズマブの薬物動態と安全性及び薬物動態と有効性の関連性を探索的に検討する。	
治験方法： 本試験は，DMARDs（1剤以上の抗 TNF-α 製剤を含む。1剤以上の抗 TNF-α 製剤が無効であった患者の割合は，約20%に制限した）で効果不十分であった，中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした，第 III 相，2群，2年間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設試験であった。 患者は，トシリズマブ162 mg を2週に1回，24週間皮下投与する群（グループ A），又はプラセボを2週に1回，24週間皮下投与する群（グループ B）に，2：1の割合でランダムに割り付けられた。12週以降に，腫脹関節数と圧痛関節数の投与開始前からの改善率が20%未満であった患者は，治験担当医師が必要と判断した場合には，割り付けられた治験薬の投与（162 mg 又はプラセボを2週に1回皮下投与）を中止し，トシリズマブ162 mg を週1回，プレフィルドシリンジを用いて非盲検ラベルで皮下投与する救済治療に移行することを可とした。 救済治療に移行せずプラセボ又はトシリズマブ162 mg を2週に1回，プレフィルドシリンジ（PFS）製剤を用いて皮下投与を継続した患者は，非盲検ラベル期間ではトシリズマブ162 mg を2週に1回皮下投与をオートインジェクター（AI）製剤を用いて投与する群又は PFS 製剤を用いて投与する群に，1：1の比率で24週時に再割付けされた。 安全性の評価は投与期間の特定の時期に行われ，フォローアップ評価が行われた。この報告書に提示されたデータは，96週時までの解析結果に基づいており，試験治療での最終投与の4週後に行われた安全性フォローアップのための来院時の結果を含んでいる。 非盲検ラベル継続期間では，トシリズマブ皮下投与製剤を PFS 製剤又は AI 製剤で投与に関する，患者，介護者及び医療従事者の使用能力及び対応能力を評価するための付随する利	

便性サブスタディがカナダと米国のみで実施された。
24週時の主要解析と，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の臨床カットオフ日までの非盲検ラベル投与期間の中間解析の結果を提示した試験報告書は，既に作成されている。
この報告書は96週時までの最終結果を含み，24週時から96週時までの結果に主に焦点を合わせている。

症　例　数：
トシリズマブ群の338例及びプラセボ群の119例が，24週時に非盲検ラベル投与に再割付けされた。この被験者数は，非盲検ラベル継続期間の中間報告時の被験者数よりも4例多い。二重盲検期間中にトシリズマブ PFS の投与を受けた168例の被験者はトシリズマブ AI 群に再割付けされ，他の170例の被験者は，トシリズマブ PFS を継続する群に再割付された。二重盲検期間中にプラセボの投与を受けた被験者の内，59例はトシリズマブ AI 群に，他の60例は PFS 群（プラセボ-トシリズマブ PFS 群）に，非盲検ラベル期間では再割付けされた。
24週時に再割付けされた被験者の大部分は非盲検ラベル継続期間を完了し，2週に1回の投与を合計で96週間受けた［トシリズマブ PFS 群：152例（89.4%），トシリズマブ PFS-AI 切替群：143例（85.1%），プラセボ-トシリズマブ PFS 切替群：51例（85.0%），プラセボ-トシリズマブ AI 切替群：57例（96.6%）］。
本治験では，合計で189例の被験者が救済治療（トシリズマブの週1回投与）を受けた。その内，91例は救済治療の前にプラセボの投与を，98例は救済治療の前にトシリズマブの投与を受けていた。救済治療を受けた被験者の大部分［162例，前プラセボ群：90例（41.3%），前トシリズマブ群：72例（16.4%）］は，24週時よりも前に救済治療を受けた。24週時の再割付け後に，更に27例が救済治療を開始した。

診断及び主要な組入基準：
DMARDs（1剤以上の抗 TNF-α 製剤を含む）で効果不十分であった，1987年改訂 ACR 診断基準で関節リウマチと診断された，6カ月以上の罹病期間を有する，中等度から重度の18歳以上の男性及び妊娠していない女性の関節リウマチ患者。

被験薬，用量，投与方法及び投与期間：
(1) 被験薬
162 mg/0.9 mL のトシリズマブの PFS 製剤，及び162 mg/0.9 mL のトシリズマブの AI 製剤

非盲検ラベル治療用の被験薬（トシリズマブ）は，以下の2つの剤形の内，1つが提供された。
- 162 mg/0.9 mL のトシリズマブ溶液を含む，1 mL，即使用可能，使い捨て，針付き PFS（針の安全装置付き）
- 上記の162 mg/0.9 mL のトシリズマブ溶液を含む PFS を組み込んだ，使い捨ての AI ユニット

(2) 投与方法及び投与期間
投与はベースライン時から開始し，96週時まで2週に1回，皮下投与した。
救済治療は救済開始時から開始し，96週時まで週1回，皮下投与した。

評　価　基　準：
(3) 有効性
この総括報告書に記載した有効性解析は，トシリズマブ PFS 群の患者で24週時に認められた有効性が維持されることを評価するために実施された。非盲検ラベル継続期間は，AI 製剤で投与された際のトシリズマブの有効性，プラセボから PFS 製剤又は AI 製剤によるトシリズマブ投与へ変更した患者での有効性，及び24週の期間中に救済治療で PFS を用いて週1回の皮下投与を受けた患者での有効性を評価するためにデザインされた。
長期投与試験での有効性の解析は，ITT 解析集団と救済治療患者とで別々に実施された。

長期投与試験で解析された ITT 解析集団からは，24週時よりも前に中止したすべての患者と救済治療患者が除外された。長期投与試験でのすべての解析は探索的であり，群間比較のための正式な検定は行われなかった。提示されたデータは，24週時までの二重盲検の結果と，患者と医師は実薬を投与されていることを認識している非盲検ラベルが含まれるため，24週以降の圧痛関節数，腫脹関節数，VAS 及び HAQ のようなすべての主観的なエンドポイントにはバイアスが生じる可能性がある。

(4) 薬物動態

薬物動態／薬力学サブスタディ用の薬物動態パラメータから，36週時の AI 製剤におけるトシリズマブの C_{max}，C_{min}，T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336hr}$，並びに PFS 製剤の96週時までのトラフ値を求めた。本報告書の目的から，96週時までの投与前のトシリズマブ濃度のみを表示した。

(5) 薬力学

薬力学パラメータは，96週時までの sIL-6R，CRP 及び ESR を含む。

(6) 安全性

安全性の評価は，有害事象，標準的な臨床検査値評価，理学的検査，バイタルサイン及び免疫原性を含む。.

(7) 利便性

患者，介護者又は現場の職員における PFS 又は AI の操作能力，及び注射の取扱説明書に従う能力が，ユーザーアンケート及び観察者アンケートへの回答（26週時から44週時に実施）により評価された。

統　計　手　法：

この非盲検ラベル継続期間の報告書で用いた有効性解析は探索的なものであり，ベースラインから96週時までのデータを含む。4つの再割付投与群のいずれについても，ベースラインとしてはトシリズマブ群もプラセボ群も治験薬の最初の投与時を用いた。データは再割付投与群で表示するが，各投与群の各時点での成績は，該当する Visit で投与された治験薬を反映する。救済治療患者では，ベースラインは再設定され，初回救済治療前の最後の評価がベースラインとして用いられた。

24週時以降のデータを用いて，トシリズマブの長期投与時の有効性を評価し，PFS 製剤を用いた患者と AI 製剤を用いた患者の有効性エンドポイントの差を探索的に検討した。以下の項目の解析を探索的な解析とみなした。

- ACR 基準20%改善頻度
- ACR 基準50%改善頻度
- ACR 基準70%改善頻度
- ACR コアセットの個々のパラメータ（CRP，ESR 及び HAQ–DI）のベースラインからの変化量
- HAQ-DI の MCID（minimum clinically important difference：ベースラインから0.22以上の改善）患者の割合
- ベースラインからの DAS28の変化
- DAS28 ≤ 3.2（DAS28低疾患活動性）患者の割合
- HAQ-DI がベースラインから0.3以上改善した患者の割合
- EULAR 有効率
- DAS28<2.6（DAS28寛解）患者の割合
- ベースラインからの SF-36サブスケール及びサマリースコアの変化

- ベースラインからの FACIT 尺度スコアの変化
- ベースラインからの HAQ-DI の変化
- ACR ハイブリッドスコア
- 治療効果が不十分であったために投与を中止した患者の割合

薬物動態と薬力学反応の解析は，24週時以降のデータの投与群間の比較に基づいて行った。非盲検ラベル継続期間での薬物動態サブスタディに参加した患者の薬物動態パラメータは，WinNonlin® Enterprise（Version 5.2.1）を用いて，ノンコンパートメント法で評価した。トシリズマブ濃度のデータは，一覧表と算術平均，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を含む要約統計量で表示された。この報告書中の薬力学データは，sIL-6R，ESR 及び CRP を含む。

方　法：

患者は，トシリズマブ162 mg を2週に1回，24週間皮下投与する群（グループ A），又はプラセボを2週に1回，24週間皮下投与する群（グループ B）に，2：1の比率でランダムに割り付けられた。主要解析は，すべての患者が24週時に達してから実施された。

12週から48週までの間に投与開始前からの腫脹関節数と圧痛関節数の改善率が20%未満であった患者は，割り付けられた治験薬の投与（トシリズマブ又はプラセボを2週に1回皮下投与）を中止し，救済治療としてトシリズマブ162 mg を週1回，PFS を用いて非盲検ラベルで皮下投与することを可とした。48週時以降に，腫脹関節数と圧痛関節数の投与開始前からの改善率が70%未満であった患者は，治験担当医師が必要と判断した場合には，トシリズマブの2週に1回の皮下投与を中止し，トシリズマブ162 mg を週1回，皮下投与することを可とした。医師が適当と判断した場合には，追加の安全性評価を救済治療の開始4週後から8週後に実施することを可とした。

救済治療が24週後以前に開始された患者は，24週時点で再割付けされることなく，試験終了（96週）まで PFS 製剤で投与した。救済治療が24週後以降に開始された患者は，試験終了（96週）まで，24週時に割り付けられたものと同じ薬剤（AI 製剤か PFS 製剤）で投与した。いかなる理由であれ，12週以前に治験を中止した患者は，救済治療を受けることができないものとした。救済治療を受けたすべての患者は，スケジュール通りに24週時と48週時に X 線評価を受けた。

トシリズマブ皮下投与時の薬物動態と薬力学反応（sIL-6R）の評価のため，患者には，24週の二重盲検期間に実施された薬物動態／薬力学サブスタディに参加する選択肢を設けた。.

24週時点で救済治療に移行していなかった患者は，以下の非盲検ラベル期間用に再割付けされた。

- グループ A：トシリズマブ162 mg の2週に1回の皮下投与に AI 製剤を用いる群（グループ A1）又は PFS 製剤を用いる群（グループ A2）に，1：1の比率で再割付けされた。
- グループ B：トシリズマブ162 mg の2週に1回の皮下投与に AI 製剤を用いる群（グループ B1）又は PFS 製剤を用いる群（グループ B2）に，1：1の比率で再割付けされた。

集中薬物動態サンプリングは，非盲検ラベル試験期間に AI 群に割り付けられ，同意を得た36例の患者で行われた。

追加で実施した利便性サブスタディは，NA25220試験の長期投与試験の治験実施計画書の Amendment C（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）として導入された。このサブスタディは，カナダと米国で NA25220試験に組み入れられたすべての患者で参加可能であり，このサブスタディに組み入れられる患者数に制限はなかった。このサブスタディは，患者，介護者又は現場の職員における PFS 又は AI の操作能力，及び注射の取扱説明書に従う能力を評価するためにデザ

インされた。使用者による主観的データと観察者による観察に基づくデータは，いずれも，サブスタディ中に参加者が記入したアンケートにより収集された。使用者のタイプは，患者，介護者（非専門家及び専門家）及び医療従事者を含む。

非盲検ラベル治療の最長期間は72週であった。

有効性の結果：

ITT 解析集団

24週の二重盲検期間にトシリズマブを投与された患者で認められた有効性は，トシリズマブを PFS で継続投与された患者，及び PFS 製剤から AI 製剤に切り替えられた患者でも最長2年維持された。同様の有効性は，ベースライン時にプラセボ群に割り付けられ，24週時にトシリズマブ PFS 製剤又は AI 製剤に切り替えられた患者でも認められた。

2年の試験期間を通じてトシリズマブ PFS 群の患者での ACR 基準20%改善は，24週時以降も維持され，各時期での ACR 基準20%改善頻度は80%以上であり，96週時では81.1%であった。PFS 製剤から AI 製剤に切り替えられた患者の ACR 基準20%改善頻度は，同様に24週後以降も維持され，96週時でもトシリズマブ PFS 群と同程度であった(82.4%)。ACR 基準50%及び70%改善頻度の結果は，ACR 基準20%改善頻度の結果と同様に，トシリズマブ PFS 群でもトシリズマブ PFS-AI 群でも効果は維持された。96週時では，トシリズマブ PFS 群及びトシリズマブ PFS-AI 群のそれぞれ67.1%及び65.4%の被験者が ACR 基準50%改善頻度の基準を満たし，それぞれ49.0%及び47.1%の被験者が ACR 基準70%改善頻度の基準を満たした。

トシリズマブ PFS 群又はトシリズマブ AI 群への再割付け後は，それまでプラセボが投与されていた患者では，24週時以降，32週時まで ACR 基準20%，50%及び70%改善頻度が改善した。その結果は，二重盲検期間にトシリズマブを投与されていた患者と概ね同様であった。96週時の ACR 基準20%，50%及び70%改善頻度は，プラセボ-トシリズマブ PFS 群ではそれぞれ85.1%，68.1%及び38.3%であり，プラセボ-トシリズマブ AI 群ではそれぞれ75.9%，51.9%及び38.9%であった。

本試験で評価された他の有効性パラメータ［ACR hybrid score，HAQ-DI score と変化，DAS28，DAS28 low disease activity（LDA），DAS28 remission，SF-36及び FACIT scores］の結果は，ACR 改善頻度の結果と同様に，二重盲検期間にトシリズマブを投与されていた患者では維持され，プラセボから PFS 製剤又は AI 製剤に切り替えられた患者で24週以降に改善した。

24週時及び48週時の X 線評価の結果では，プラセボ群よりもトシリズマブ群の方が改善の程度が大きかった。24週時，48週時とも，X 線画像上の関節破壊の進行が認められなかった患者（mTSS が0.5以下の患者）の割合は，プラセボ群よりもトシリズマブ群の方が大きかった（Week 24　トシリズマブ群：78%，プラセボ群：67%，Week 48　トシリズマブ群：74%，プラセボ群：65%）。

	No. of Patients (%)

Efficacy Endpoint Study Week	TCZ PFS q2w (N=170)	TCZ PFS q2w→ TCZ AI q2w (N=168)	Placebo PFS q2w → TCZ PFS q2w (N=60)	Placebo PFS q2w → TCZ AI q2w (N=59)
ACR20 response rate				
Week 24	133/170 (78.2)	130/168 (77.4)	38/59 (64.4)	29/59 (49.2)
Week 96	116/143 (81.1)	112/136 (82.4)	40/47 (85.1)	41/54 (75.9)
ACR50 response rate				
Week 24	91/170 (53.5)	82/168 (48.8)	14/59 (23.7)	12/59 (20.3)
Week 96	96/143 (67.1)	89/136 (65.4)	32/47 (68.1)	28/54 (51.9)
ACR70 response rate				
Week 24	44/170 (25.9)	41/168 (24.4)	5/59 (8.5)	6/59 (10.2)
Week 96	70/143 (49.0)	64/136 (47.1)	18/47 (38.3)	21/54 (38.9)
DAS28 Remission (< 2.6)				
Week 24	50/170 (29.4)	61/168 (36.3)	2/59 (3.4)	3/59 (5.1)
Week 96	73/142 (51.4)	71/134 (53.0)	23/47 (48.9)	24/53 (45.3)
DAS28 LDA (≤3.2)				
Week 24	74/170 (43.5)	83/168 (49.4)	10/59 (16.9)	9/59 (15.3)
Week 96	92/142 (64.8)	88/134 (65.7)	27/47 (57.4)	32/53 (60.4)
DAS 28 responders (% good EULAR response)				
Week 24	73/168 (43.5)	83/167 (49.7)	10/58 (17.2)	9/59 (15.3)
Week 96	91/140 (65.0)	88/134 (65.7)	27/46 (58.7)	32/53 (60.4)
Decrease in HAQ-DI ≥0.22				
Week 24	123/169 (72.8)	106/168 (63.1)	34/59 (57.6)	31/59 (52.5)
Week 96	106/143 (74.1)	96/136 (70.6)	34/47 (72.3)	37/54 (68.5)
Decrease in HAQ-DI ≥0.30				
Week 24	107/169 (63.3)	91/168 (54.2)	28/59 (47.5)	28/59 (47.5)
Week 96	96/143 (67.1)	84/136 (61.8)	32/47 (68.1)	31/54 (57.4)
Withdrawal Due to Lack of Therapeutic Response				
	1/170 (< 1%)	1/168 (< 1%)	0	0

ACR20=American College of Rheumatology 20% response; ACR50=American College of Rheumatology 50% response; ACR70=American College of Rheumatology 70% response; AI=Autoinjector; DAS=Disease Activity Score; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDA=Low disease activity; PFS=Pre filled syringe; q2w=Every 2 weeks; TCZ=Tocilizumab.

ベースライン時の体重による有効性のサブグループ解析では，体重が100 kg 未満の患者ではいずれの治療群にも一貫した有効性の差は認められなかった。ベースライン時の体重が100 kg 以上であった患者の数は少なかったものの，それらの患者は他の体重区分の患者よりも反応が悪かった。この結果は，24週時に作成した本試験の総括報告書，及び最近公表された試験（その試験では，肥満の患者は抗 TNFα 療法への反応が悪かった）の結果と一致していた。

救済治療を受けた患者

プラセボ群では合計で90例（41.1%）の患者が，トシリズマブ群では72例（17.3%）の患者が24週以前に救済治療を受けた。非盲検ラベル期間の再割付後に，更に27例が救済治療を受

けた。概して，救済治療を受けた患者の内，トシリズマブの2週に1回の投与に反応しなかった患者では，毎週投与への移行後に ACR 改善頻度において改善が認められ，救済治療開始後，84週間にわたり反応が持続した。

救済治療（トシリズマブを週1回投与）を受けた患者の内，救済治療に移行する前にプラセボの投与を受けていた患者の方が，トシリズマブを2週に1回投与されていた患者よりも，ACR 基準20%，50%及び70%改善を達成した患者の割合が高かった。救済治療前にプラセボを投与されていた群とトシリズマブを投与されていた群の反応の違いは，トシリズマブを投与されていた群に，トシリズマブの週1回の投与を必要とする患者のみならず，真にトシリズマブに反応が認められない患者が含まれていた可能性がある。

Efficacy Endpoint Study Week	TCZ PFS qw (prior Placebo q2w) N = 91 No. of Responder/n (%)	TCZ PFS qw (prior TCZ q2w) N = 98 No. of Responder/n (%)	TCZ PFS q2w[a] N = 170 No. of Responder/n (%)
ACR20 response rate			
24 Weeks after Escape	60/78 (76.9)	42/75 (56.0)	133/170 (78.2)
84 Weeks after Escape	57/66 (86.4)	34/54 (63.0)	116/143 (81.1)
ACR50 response rate			
24 Weeks after Escape	40/78 (51.3)	20/75 (26.7)	91/170 (53.5)
84 Weeks after Escape	40/66(60.6)	22/54 (40.7)	96/143 (67.1)
ACR70 response rate			
24 Weeks after Escape	22/78 (28.2)	11/75 (14.7)	44/170 (25.9)
84 Weeks after Escape	31/66 (47.0)	11/54 (20.4)	70/143 (49.0)
DAS28 LDA (≤3.2)			
24 Weeks after Escape	38/75 (50.7)	28/73 (38.4)	74/170 (43.5)
84 Weeks after Escape	41/65 (63.1)	29/54 (53.7)	92/142 (64.8)
DAS28 responders (% good EULAR response)			
24 Weeks after Escape	38/75 (50.7)	25/73 (34.2)	73/168 (43.5)
84 Weeks after Escape	41/65 (63.1)	25/54 (46.3)	91/140 (65.0)
DAS28 remission (<2.6)			
24 Weeks after Escape	27/75 (36.0)	19/73 (26.0)	50/170 (29.4)
84 Weeks after Escape	37/65 (56.9)	19/54 (35.2)	73/142 (51.4)

ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; ACR50 = American College of Rheumatology 50% response; ACR70 = American College of Rheumatology 70% response; DAS = Disease Activity Score; LDA = Low disease activity; PFS = Pre filled syringe; qw = Every week; q2w = Every 2 weeks; TCZ = Tocilizumab.

a TCZ-PFS 群の24週時及び96週時の結果

利便性サブスタディ：

観察に基づく使用データ及び主観的使用データを収集したアンケート結果は，使用者（患者，介護者及び医療従事者）の大部分が，トシリズマブ皮下投与の全量を正しく投与するために必要な一連の操作を行うことができたこと，及び PFS 製剤と AI 製剤は使いやすいと感じたことを示した。トシリズマブが全量投与できていない可能性のある操作ミスとして，プランジャーを完全には押し込まなかった（PFS が完全には空にならなかった）事例，及び AI を早く持ち上げてしまった（保持時間が20秒未満であった，又は投与後に大量の薬剤が

皮膚に残ってしまった）事例が挙げられた。しかし，トシリズマブへの曝露（C_{min}）の減少，有効性（ACR 基準改善）の低下及び安全性への懸念（投与部位反応又は過敏性事象）はこれらの患者では認められず，これらの事例での全量投与できていない程度は低く，臨床的な影響は限定的であると考えられる。

薬物動態の結果：

24週時まで PFS を用いて実薬を投与されていた患者（トシリズマブ PFS 群及びトシリズマブ PFS-AI 群）の投与前のトシリズマブ濃度の平均値は，24週時の再割付け後，96週時まで概ね同程度で推移した。

24週時までプラセボを投与されていた群（プラセボ-トシリズマブ PFS 群及びプラセボ-トシリズマブ AI 群）の投与前のトシリズマブ濃度の平均値は，24週時の再割付け後，PFS 又は AI を用いて実薬を繰返し投与されたことにより上昇した。プラセボ-トシリズマブ PFS 群及びプラセボ-トシリズマブ AI 群のトシリズマブ濃度の平均値は，24週時から96週時まで，概ね同程度であった。この結果は，96週時まで，いずれのデバイスでも同程度の投与量のトシリズマブを毎回供給できることを示している。

薬力学の結果：

すべての投与群で，sIL-6R の平均濃度は急速に上昇し，実薬投与の12週後（トシリズマブに割り付けられた患者では12週時，プラセボに割り付けられた患者では36週時）には定常状態に達した。sIL-6R の平均濃度は治験期間を通じて一定の値で推移し，トシリズマブ PFS 群及びトシリズマブ PFS-AI 群，及びプラセボ-トシリズマブ PFS 群で同程度であった。プラセボ-トシリズマブ AI 群でも，sIL-6R の平均濃度は治験期間を通じて一定の値で推移したが，他の3群よりもわずかに低かったものの，平均値の標準誤差は概ね重なっていた。全体の sIL-6R 濃度の推移は，投与前のトシリズマブ濃度の推移と類似していた。

CRP と ESR の平均値のレベルは，36週時から96週時の間では，概して PFS と AI とで類似していた。

安全性の結果：

総じて，トシリズマブの忍容性は，トシリズマブを2週に1回投与された患者，及びトシリズマブを週1回救済治療された患者で良好であった。非盲検ラベル期間でのトシリズマブの安全性プロファイルは，24週間の二重盲検期間での結果，及びトシリズマブ静脈内投与の既知の安全性プロファイルと一致していた。新規の臨床的に重要な安全性シグナルは認められなかった。

有害事象発現頻度の算出のための治験薬への曝露の人・年の値は，トシリズマブ PFS 群が他の3つの再割付投与群よりもはるかに大きかった。また，各群の例数が少なかったため，プラセボ–トシリズマブ群の曝露は限定的であった。4群すべてで，100 PYs に調整した有害事象発現頻度は治験期間を通して一定しており，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフデータに基づく非盲検ラベル継続期間の中間総括報告書で報告した人・年に調整した有害事象発現頻度よりも低かった。このことは，投与を継続しても有害事象発現頻度が上昇することはないことを示している。アナフィラキシー，脱髄疾患，（臨床的に一貫した）重篤な過敏症反応，（臨床的に確認された）重篤な消化管穿孔，又は重篤な肝障害は，96週間の治験期間を通じて報告されなかった。いずれの投与群でも，有害事象が発現したために治験を中止した被験者はほとんどいなかった。

臨床検査パラメータの解析結果から，好中球減少症，白血球減少症及び，血小板減少症の大部分は新規に発現した事象（すなわち，ベースライン時には正常下限値を上回っていた値から減少が認められた）であり，ITT 解析集団では，それらの発現頻度は4群すべてで同程

度であった。また，ALT，AST，総ビリルビン及び ALP 等の臨床検査パラメータの変動も，4群すべてで類似していた。

	TCZ PFS q2w (N=437)[a]	TCZ PFS q2w → TCZ AI q2w (N=168)	Placebo PFS q2w → TCZ PFS q2w (N=61)	Placebo PFS q2w → TCZ AI q2w (N=59)
Total PY	404.34	211.61	75.55	78.65
Any AE				
No. of events	1438	612	174	197
Rate per 100 PY	355.64	289.22	230.32	250.47
(95% CI)	(337.50,374.51)	(266.75,313.07)	(197.37,267.21)	(216.71,287.99)
Deaths				
No. of events	4	3	1	0
Rate per 100 PY	0.99	1.42	1.32	0
(95% CI)	(0.27, 2.53)	(0.29, 4.14)	(0.03, 7.38)	(0.00, 4.69)
SAEs				
No. of events	46	23	2	0
Rate per 100 PY	11.38	10.87	2.65	0
(95% CI)	(8.33, 15.17)	(6.89, 16.31)	(0.32, 9.56)	(0.00, 4.69)
Withdrawals due to AE				
No. of events	16	10	1	1
Rate per 100 PY	3.96	4.73	1.32	1.27
(95% CI)	(2.26, 6.43)	(2.27, 8.69)	(0.03, 7.38)	(0.03, 7.08)
AEs of special interest				
AnyInfections				
No. of events	352	181	68	47
Rate per 100 PY	87.06	85.54	90.01	59.76
(95% CI)	(78.20, 96.64)	(73.53, 98.95)	(69.90, 114.11)	(43.91, 79.46)
Infections (SAEs)				
No. of events	16	4	1	0
Rate per 100 PY	3.96	1.89	1.32	0
(95% CI)	(2.26, 6.43)	(0.52, 4.84)	(0.03, 7.38)	(0.00, 4.69)
Malignancies				
No. of events	4	2	0	2
Rate per 100 PY	0.99	0.95	0	2.54
(95% CI)	(0.27, 2.53)	(0.11, 3.41)	(0.00, 4.89)	(0.31, 9.19)
Hypersensitivity reactions				
No. of events	23	9	3	1
Rate per 100 PY	5.69	4.25	3.97	1.27
(95% CI)	(3.61, 8.54)	(1.94, 8.07)	(0.82, 11.61)	(0.03, 7.08)
Clinically significant hypersensitivity reactions				
No. of events	1	0	0	0
Rate per 100 PY	0.25	0	0	0
(95% CI)	(0.01, 1.38)	(0.00, 1.74)	(0.00, 4.89)	(0.00, 4.69)
Serious hypersensitivity reactions				

No. of events	0	1	0	0
Rate per 100 PY	0	0.47	0	0
(95% CI)	(0.00, 0.91)	(0.01, 2.63)	(0.00, 4.88)	(0.00, 4.69)
Injection-site reactions				
No. of events	89	33	2	1
Rate per 100 PY	22.01	15.60	2.65	1.27
(95% CI)	(17.68, 27.09)	(10.73, 21.90)	(0.32, 9.56)	(0.03, 7.08)
Myocardial infarction (SAEs)				
No. of events	1	1	1	0
Rate per 100 PY	0.25	0.47	1.32	0
(95% CI)	(0.01, 1.38)	(0.01, 2.63)	(0.03, 7.38)	(0.00, 4.69)
Bleeding events (SAEs)				
No. of events	1	0	0	0
Rate per 100 PY	0.25	0	0	0
(95% CI)	(0.01, 1.38)	(0.00, 1.74)	(0.00, 4.89)	(0.00, 4.69)

AE=Adverse event; AI=Autoinjector; CI=Confidence interval; GI = Gastrointestinal; No.=Number; NMSC=Non-melanoma skin cancer; PFS=Pre filled syringe; PY=Patient years; qw = Every week; q2w=Every 2 weeks; SAE=Serious adverse event.

a トシリズマブ-PFS 群は，初回投与のトシリズマブ162 mg 皮下投与を PFS により投与したすべての患者を含む。データは，24週時までのすべての患者のデータ及びトシリズマブ PFS 群へ再割付けされた患者の96週時までのすべてのデータを含む。

救済治療を受けた患者の有害事象の全般的なパターンは，既に知られているトシリズマブの安全性プロファイルと一致していた。重篤な有害事象，有害事象による投与中止及び感染症の発現頻度は，救済治療を受けた患者の方がトシリズマブを2週に1回投与された患者よりもやや高かった。しかし，それらの発現頻度は，二重盲検期間のプラセボ群と同程度であり，信頼区間は大きく重なっていた。

投与部位反応の発現頻度は，プラセボ群とトシリズマブを2週に1回投与された患者とで同程度であった。救済治療中に，アナフィラキシー，消化管穿孔，重篤な肝障害及び重篤な脳卒中は認められなかった。

救済治療でトシリズマブを週1回投与された患者の臨床検査値の結果は，トシリズマブを2週に1回投与された患者の臨床検査値の結果と概ね同様であった。ほとんどの臨床検査値において，救済治療を実施した患者の新規に発現した異常の発現頻度は以前にプラセボ群であった患者で高頻度であった。この結果は，トシリズマブの投与を始めた際に観察された臨床検査値の変動と傾向が一致していた。

	Escape Patients		Safety Population
	TCZ PFS qw (prior TCZ q2w) (N=98)	TCZ PFS qw (prior Placebo q2w) (N=91)	TCZ PFS q2w (N=437)[a]
Total PY	126.54	129.27	404.34
Any AE			
No. of events	420	466	1438
Rate per 100 PY (95% CI)	331.90 (328.49, 394.74)	360.48 (328.49, 394.74)	355.64 (337.50, 374.51)
Deaths			
No. of events	0	1	4
Rate per 100 PY (95% CI)	0 (0.00, 2.92)	0.77(0.02, 4.31)	0.99 (0.27, 2.53)
SAEs			
No. of events	23	19	46
Rate per 100 PY (95% CI)	18.18 (11.52, 27.27)	14.7 (8.85, 22.95)	11.38 (8.33, 15.17)
Withdrawals due to AE			
No. of events	8	7	16
Rate per 100 PY (95% CI)	6.32 (2.73, 12.46)	5.41 (2.18, 11.16)	3.96 (2.26, 6.43)
AEs of special interest			
Any Infections			
No. of events	128	124	352
Rate per 100 PY (95% CI)	101.15 (84.39, 120.27)	95.92 (79.78, 114.37)	87.06 (78.20, 96.64)
Infections (SAEs)			
No. of events	12	7	16
Rate per 100 PY (95% CI)	9.48 (4.90, 16.56)	5.41 (2.18, 11.16)	3.96 (2.26, 6.43)
Malignancies			
No. of events	2	5	4
Rate per 100 PY (95% CI)	1.58 (0.19, 5.71)	3.87 (1.26, 9.03)	0.99 (0.27, 2.53)
Injection-site reactions			
No. of events	15	15	89
Rate per 100 PY (95% CI)	11.85 (6.63, 19.55)	11.60 (6.49, 19.14)	22.01 (17.68, 27.09)
Bleeding events (SAEs)			
No. of events	0	1	1
Rate per 100 PY (95% CI)	0 (0.00, 2.92)	0.77 (0.02, 4.31)	0.25 (0.01, 1.38)

AE=Adverse event; AI=Autoinjector; CI=Confidence interval; GI=Gastrointestinal; No.=Number; NMSC = Non-melanoma skin cancer; PFS=Pre filled syringe; PY=Patient years; qw=Every week; q2w=Every 2 weeks; SAE=Serious adverse event.

a トシリズマブ-PFS 群は，初回投与のトシリズマブ162 mg 皮下投与を PFS で投与されたすべての患者を含んだ。データは，24週時までのすべての患者のデータ及びトシリズマブ PFS 群へ再割付けされた患者のデータカットオフまでのすべての期間のデータを含んだ。

selected AE をベースライン時の体重の区分（60 kg 未満，60 kg～100 kg，100 kg 以上）でサブグループ解析した結果，すべての有害事象及び重篤な有害事象について，ベースライン時の体重が100 kg 未満の患者よりも100 kg 以上の患者において，発現頻度が高い傾向が認められた。これは，トシリズマブの IV 製剤で認められた傾向と一致していた。しかし，これ

らの結果は，体重が100 kg 以上の区分の患者数が少なかったため，限定的であった。プラセボ–トシリズマブ群では，各区分の患者数と事象数が少なかったため，ベースライン時の体重による意味のあるサブグループ解析はできなかった。

ベースライン時の体重で臨床検査値をサブグループ解析した結果，Grade が1～3の好中球減少症の発現頻度は体重が軽いほど高い傾向にあった。体重による注目すべき影響は，肝機能検査及び脂質レベルには認められなかった。

免疫原性の結果

抗トシリズマブ抗体が発現した患者の割合は，再割付治療群及び救済治療を受けた患者では低かった。IgE のアイソタイプを含む抗トシリズマブ抗体が発現した患者には，治験中にアナフィラキシー，重篤な又は臨床的に重要な過敏症反応，又は投与部位反応は発現しなかった。

トシリズマブへの中和能を有する抗体が発現した患者の割合も，すべての投与群で低かった。救済治療を受けた患者も含め，抗トシリズマブ中和抗体が発現した患者の内，効果が減少したり，効果が不十分なために治験を中止したりした患者はいなかった。

抗トシリズマブ抗体の発現は，すべての患者で一過性であると考えられた。1例の患者で，抗トシリズマブ抗体が発現した時期にトシリズマブ濃度が検出限界未満であったが，トシリズマブ濃度が低くデータのばらつきも大きいため，トシリズマブの薬物動態と薬力学作用に及ぼす抗トシリズマブ抗体の影響について意味のある結論を下すことは困難であった。

結論：

トシリズマブ162 mg の2週に1回皮下投与の長期有効性は96週時まで良好に維持されていた。24週時の PFS 製剤から AI 製剤への切替えには，有効性の結果への注目すべき影響はなかった。トシリズマブ162 mg を週1回皮下投与された救済治療患者の結果から，十分な効果を得るために週1回の投与が必要である患者も存在することが示唆された。

トシリズマブ皮下投与の長期安全性プロファイルは，二重盲検期間での安全性プロファイルと同様であった。PFS 製剤と AI 製剤の忍容性は総じて良好であり，プラセボからトシリズマブに切り替えた群の安全性は，最初にトシリズマブ群に割り付けられた患者の安全性と同程度であった。トシリズマブを毎週皮下投与した救済治療の安全性プロファイルと臨床検査値の変化は，感染のわずかな増加を除き，トシリズマブの2週に1回皮下投与と同様であった。この結果から，2週に1回の投与と週1回の投与は，いずれも安全であり，忍容性は良好であることが示唆された。付加的に実施した利便性サブスタディの結果から，PFS 製剤と AI 製剤は使いやすく，患者は安全に効率的に投与可能であることが確認された。

総合的に，この総括報告書に掲載した解析の結果から，トシリズマブ162 mg の，PFS 製剤と AI 製剤を用いた2週に1回の皮下投与の長期有効性と安全性が確認された。

2.7.6.11 参考文献

1) Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH. Baseline data on Patients in Giacta (Tocilizumab in giant cell arteritis). Ann Rheum Dis. 2015;74(Suppl 2):514.

2) Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH. Baseline data on Patients enrolled in a randomized, double-blind trial of tocilizumab in giant cell arteritis. Presented at ACR/ARHP Annual Meeting, 7-11 Nov 2015, San Francisco, CA. Abstract 1979.

3) Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH. Classification criteria for giant cell arteritis: data from GiACTA informing the need for revision. Ann Rheum Dis. 2016;75(Suppl 2):571.

2.7.6.12 付録
2.7.6.12.1 有害事象の集計表

表 2.7.6.12.1-1 有害事象の集計（MRA632JP 試験—二重盲検期間）

aet02_sp Adverse Events
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
Overall total number of patients with at least one adverse event	11 (61.1%)	14 (77.8%)
Overall total number of events	31	38
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (33.3%)	9 (50.0%)
Total number of events	6	18
鼻咽頭炎	3 (16.7%)	6 (33.3%)
上気道感染	0	3 (16.7%)
胃腸炎	0	2 (11.1%)
咽頭炎	0	2 (11.1%)
癜風	1 (5.6%)	1 (5.6%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (5.6%)
気管支炎	1 (5.6%)	0
口腔ヘルペス	0	1 (5.6%)
帯状疱疹	1 (5.6%)	0
麦粒腫	0	1 (5.6%)
膀胱炎	0	1 (5.6%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	5 (27.8%)	3 (16.7%)
Total number of events	6	3
悪心	0	1 (5.6%)
胃腸の炎症	0	1 (5.6%)
下痢	1 (5.6%)	0
出血性胃潰瘍	1 (5.6%)	0
上腹部痛	1 (5.6%)	0
舌出血	1 (5.6%)	0
腸炎	1 (5.6%)	0
腹痛	0	1 (5.6%)
嘔吐	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	6 (33.3%)
Total number of events	2	8
ざ瘡	1 (5.6%)	1 (5.6%)
そう痒症	0	1 (5.6%)
寒冷蕁麻疹	0	1 (5.6%)
結節性紅斑	0	1 (5.6%)
多形紅斑	0	1 (5.6%)
点状出血	0	1 (5.6%)
皮下出血	0	1 (5.6%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.6%)	0
皮膚乾燥	0	1 (5.6%)
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	1 (5.6%)
Total number of events	2	1
白内障	1 (5.6%)	1 (5.6%)
眼脂	1 (5.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	0
Total number of events	3	0
口腔咽頭痛	2 (11.1%)	0
喀血	1 (5.6%)	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aet02_sp.out
21DEC2015 21:18

aet02_sp Adverse Events
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	2 (11.1%)
Total number of events	1	2
感覚鈍麻	0	1 (5.6%)
傾眠	0	1 (5.6%)
頭痛	1 (5.6%)	0
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Total number of events	1	1
不安	0	1 (5.6%)
不眠症	1 (5.6%)	0
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	0
Total number of events	5	0
体重増加	2 (11.1%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	0
血中クレアチニン増加	1 (5.6%)	0
血中フィブリノゲン増加	1 (5.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
胸痛	1 (5.6%)	0
肝胆道系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
肝機能異常	1 (5.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.6%)
Total number of events	0	3
筋肉痛	0	1 (5.6%)
頚部痛	0	1 (5.6%)
四肢痛	0	1 (5.6%)
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
貧血	1 (5.6%)	0
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
出血性ショック	1 (5.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.6%)
Total number of events	0	1
肋骨骨折	0	1 (5.6%)
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (5.6%)
Total number of events	0	1
食欲減退	0	1 (5.6%)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aet02_sp.out
21DEC2015 21:18

aet02_sp Adverse Events
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
内分泌障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
ステロイド離脱症候群	1 (5.6%)	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aet02_sp.out
21DEC2015 21:18

[5.3.5.1-1 表 12.2.3-2を再掲]

表 2.7.6.12.1-2　副作用の集計（MRA632JP 試験―二重盲検期間）

aet02_rel_sp Related Adverse Events
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PLACEBO (N=18)	MRA-SC 162mg/w (N=18)
Overall total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	5 (27.8%)
Overall total number of events	4	15
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	5 (27.8%)
Total number of events	3	11
鼻咽頭炎	1 (5.6%)	3 (16.7%)
上気道感染	0	3 (16.7%)
胃腸炎	0	2 (11.1%)
癜風	1 (5.6%)	1 (5.6%)
咽頭炎	0	1 (5.6%)
口腔ヘルペス	0	1 (5.6%)
帯状疱疹	1 (5.6%)	0
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Total number of events	1	1
胃腸の炎症	0	1 (5.6%)
下痢	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (11.1%)
Total number of events	0	3
寒冷蕁麻疹	0	1 (5.6%)
結節性紅斑	0	1 (5.6%)
多形紅斑	0	1 (5.6%)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632a/reports/aet02_rel_sp.out
21DEC2015 21:21

[5.3.5.1-1 表 12.2.3-3を再掲]

表 2.7.6.12.1-3　有害事象とその副作用の集計（MRA632JP 試験―全期間の本剤全投与例）

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
Overall total number of patients with at least one adverse event	34 (94.4%)	18 (50.0%)
Overall total number of events	201	49
感染症および寄生虫症		
Total Pts With at Least one AE	31 (86.1%)	15 (41.7%)
Total Number of AEs	70	29
鼻咽頭炎	18 (50.0%)	5 (13.9%)
咽頭炎	7 (19.4%)	2 (5.6%)
上気道感染	7 (19.4%)	5 (13.9%)
胃腸炎	5 (13.9%)	4 (11.1%)
感染性腸炎	4 (11.1%)	1 (2.8%)
口腔ヘルペス	3 (8.3%)	1 (2.8%)
膀胱炎	3 (8.3%)	0
インフルエンザ	2 (5.6%)	1 (2.8%)
外陰部腟カンジダ症	2 (5.6%)	2 (5.6%)
副鼻腔炎	2 (5.6%)	0
せつ	1 (2.8%)	1 (2.8%)
ウイルス性腸炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (2.8%)	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (2.8%)	1 (2.8%)
急性腎盂腎炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)
歯冠周囲炎	1 (2.8%)	0
歯周炎	1 (2.8%)	0
食道カンジダ症	1 (2.8%)	1 (2.8%)
爪囲炎	1 (2.8%)	0
尿路感染	1 (2.8%)	0
肺炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
麦粒腫	1 (2.8%)	0
皮膚真菌感染	1 (2.8%)	0
鼻炎	1 (2.8%)	0
毛包炎	1 (2.8%)	0
癜風	1 (2.8%)	1 (2.8%)
胃腸障害		
Total Pts With at Least one AE	16 (44.4%)	5 (13.9%)
Total Number of AEs	24	7
下痢	4 (11.1%)	1 (2.8%)
悪心	3 (8.3%)	0
腹痛	3 (8.3%)	1 (2.8%)
齲歯	3 (8.3%)	0
口唇炎	2 (5.6%)	1 (2.8%)
口内炎	2 (5.6%)	1 (2.8%)
腹部不快感	2 (5.6%)	0
胃腸の炎症	1 (2.8%)	1 (2.8%)
過敏性腸症候群	1 (2.8%)	0
歯肉痛	1 (2.8%)	1 (2.8%)
腸炎	1 (2.8%)	0
便秘	1 (2.8%)	1 (2.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
皮膚および皮下組織障害		
Total Pts With at Least one AE	16 (44.4%)	2 (5.6%)
Total Number of AEs	22	3
ざ瘡	3 (8.3%)	0
皮下出血	3 (8.3%)	0
湿疹	2 (5.6%)	0
発疹	2 (5.6%)	0
皮膚乾燥	2 (5.6%)	0
蕁麻疹	2 (5.6%)	0
そう痒症	1 (2.8%)	0
寒冷蕁麻疹	1 (2.8%)	1 (2.8%)
結節性紅斑	1 (2.8%)	1 (2.8%)
多形紅斑	1 (2.8%)	1 (2.8%)
脱毛症	1 (2.8%)	0
点状出血	1 (2.8%)	0
皮膚剥脱	1 (2.8%)	0
嵌入爪	1 (2.8%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02 Page 3 of 8

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
筋骨格系および結合組織障害		
Total Pts With at Least one AE	11 (30.6%)	0
Total Number of AEs	17	0
筋肉痛	4 (11.1%)	0
背部痛	4 (11.1%)	0
四肢痛	2 (5.6%)	0
顎関節症候群	1 (2.8%)	0
関節痛	1 (2.8%)	0
筋骨格痛	1 (2.8%)	0
頚部痛	1 (2.8%)	0
足底筋膜炎	1 (2.8%)	0
椎間板突出	1 (2.8%)	0
変形性関節症	1 (2.8%)	0
神経系障害		
Total Pts With at Least one AE	9 (25.0%)	2 (5.6%)
Total Number of AEs	12	2
失神寸前の状態	3 (8.3%)	0
頭痛	3 (8.3%)	1 (2.8%)
感覚鈍麻	2 (5.6%)	0
緊張性頭痛	1 (2.8%)	0
傾眠	1 (2.8%)	0
坐骨神経痛	1 (2.8%)	0
複合性局所疼痛症候群	1 (2.8%)	1 (2.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
傷害、中毒および処置合併症		
Total Pts With at Least one AE	7 (19.4%)	0
Total Number of AEs	8	0
挫傷	3 (8.3%)	0
肋骨骨折	2 (5.6%)	0
処置による疼痛	1 (2.8%)	0
節足動物刺傷	1 (2.8%)	0
足骨折	1 (2.8%)	0
眼障害		
Total Pts With at Least one AE	6 (16.7%)	0
Total Number of AEs	7	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.8%)	0
眼乾燥	1 (2.8%)	0
眼瞼炎	1 (2.8%)	0
眼瞼発疹	1 (2.8%)	0
視力障害	1 (2.8%)	0
嚢下白内障	1 (2.8%)	0
白内障	1 (2.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total Pts With at Least one AE	6 (16.7%)	1 (2.8%)
Total Number of AEs	7	1
肺梗塞	2 (5.6%)	0
咳嗽	1 (2.8%)	0
気縦隔症	1 (2.8%)	1 (2.8%)
声帯肥厚	1 (2.8%)	0
鼻出血	1 (2.8%)	0
喀血	1 (2.8%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
血液およびリンパ系障害		
Total Pts With at Least one AE	5 (13.9%)	0
Total Number of AEs	5	0
鉄欠乏性貧血	4 (11.1%)	0
貧血	1 (2.8%)	0
精神障害		
Total Pts With at Least one AE	5 (13.9%)	0
Total Number of AEs	6	0
不眠症	3 (8.3%)	0
うつ病	1 (2.8%)	0
パニック障害	1 (2.8%)	0
不安	1 (2.8%)	0
臨床検査		
Total Pts With at Least one AE	5 (13.9%)	3 (8.3%)
Total Number of AEs	9	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3%)	1 (2.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.8%)	1 (2.8%)
胸部Ｘ線異常	1 (2.8%)	1 (2.8%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (2.8%)	1 (2.8%)
白血球数減少	1 (2.8%)	1 (2.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total Pts With at Least one AE	3 (8.3%)	0
Total Number of AEs	3	0
胸痛	1 (2.8%)	0
注射部位出血	1 (2.8%)	0
疼痛	1 (2.8%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
肝胆道系障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (5.6%)	1 (2.8%)
Total Number of AEs	2	1
肝機能異常	2 (5.6%)	1 (2.8%)
腎および尿路障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (5.6%)	1 (2.8%)
Total Number of AEs	2	1
緊張性膀胱	1 (2.8%)	1 (2.8%)
血尿	1 (2.8%)	0
生殖系および乳房障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (5.6%)	0
Total Number of AEs	3	0
月経困難症	1 (2.8%)	0
産褥期乳汁分泌増加	1 (2.8%)	0
卵巣嚢胞	1 (2.8%)	0
代謝および栄養障害		
Total Pts With at Least one AE	2 (5.6%)	0
Total Number of AEs	2	0
脂質異常症	1 (2.8%)	0
食欲減退	1 (2.8%)	0
内分泌障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (2.8%)	0
Total Number of AEs	1	0
ステロイド離脱症候群	1 (2.8%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02

aeaer_mt_sp Adverse Events and Adverse Drug Reactions
Snapshot Date: 10JAN2017 Cutoff Date: 10NOV2016
Protocol: MRA632JP
Analysis: SAFETY

MedDRA Preferred Term	MRA-SC 162mg/W Total (N=36) Adverse Events	Related Adverse Events
免疫系障害		
Total Pts With at Least one AE	1 (2.8%)	0
Total Number of AEs	1	0
造影剤アレルギー	1 (2.8%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/aeaer.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632g/reports/aeaer_mt_sp.out
12JAN2017 17:02　Page 8 of 8

[5.3.5.1-7 表 11.3-4を再掲]

表 2.7.6.12.1-4　有害事象の集計（WA28119試験—二重盲検期間）

t_ae_pt_sp Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Overall total number of patients with at least one adverse event	48 (96.0%)	47 (92.2%)	98 (98.0%)	47 (95.9%)
Overall total number of events	470	486	810	432
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	38 (76.0%)	33 (64.7%)	75 (75.0%)	36 (73.5%)
Total number of events	74	101	186	73
鼻咽頭炎	9 (18.0%)	13 (25.5%)	29 (29.0%)	12 (24.5%)
上気道感染	5 (10.0%)	7 (13.7%)	10 (10.0%)	6 (12.2%)
気管支炎	5 (10.0%)	5 (9.8%)	8 (8.0%)	4 (8.2%)
尿路感染	2 (4.0%)	4 (7.8%)	10 (10.0%)	4 (8.2%)
胃腸炎	4 (8.0%)	4 (7.8%)	3 (3.0%)	4 (8.2%)
鼻炎	2 (4.0%)	3 (5.9%)	6 (6.0%)	4 (8.2%)
口腔ヘルペス	3 (6.0%)	2 (3.9%)	4 (4.0%)	5 (10.2%)
膀胱炎	2 (4.0%)	3 (5.9%)	7 (7.0%)	0
結膜炎	4 (8.0%)	1 (2.0%)	4 (4.0%)	1 (2.0%)
副鼻腔炎	1 (2.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)	4 (8.2%)
帯状疱疹	0	2 (3.9%)	5 (5.0%)	2 (4.1%)
咽頭炎	1 (2.0%)	3 (5.9%)	4 (4.0%)	0
喉頭炎	0	2 (3.9%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)
歯肉炎	1 (2.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.0%)	3 (3.0%)	0
下気道感染	0	1 (2.0%)	3 (3.0%)	0
歯膿瘍	2 (4.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
消化管感染	1 (2.0%)	0	3 (3.0%)	0
丹毒	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
膿疱性皮疹	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
麦粒腫	2 (4.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
皮膚真菌感染	0	0	4 (4.0%)	0
インフルエンザ	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
外陰腟真菌感染	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
気道感染	0	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
口腔カンジダ症	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0
歯感染	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
歯周炎	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0
爪囲炎	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
爪真菌症	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
肺炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
蜂巣炎	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
せつ	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
ウイルス感染	0	0	0	2 (4.1%)
ヘルペスウイルス感染	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
眼部単純ヘルペス	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
限局性感染	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
口腔真菌感染	0	0	0	2 (4.1%)
腎盂腎炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
創傷感染	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
皮膚カンジダ	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
毛包炎	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
腟感染	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.0%)	0
ウイルス性気道感染	1 (2.0%)	0	0	0
ウイルス性迷路炎	1 (2.0%)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1 (1.0%)	0
陰部帯状疱疹	0	1 (2.0%)	0	0
外陰部腟炎	1 (2.0%)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (1.0%)	0
感染性胆管炎	0	0	0	1 (2.0%)
感染性腸炎	0	1 (2.0%)	0	0
感染性皮膚潰瘍	1 (2.0%)	0	0	0
気管炎	0	0	1 (1.0%)	0
憩室炎	0	1 (2.0%)	0	0
口角口唇炎	1 (2.0%)	0	0	0
口腔膿瘍	0	0	0	1 (2.0%)
細菌性眼感染	1 (2.0%)	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	1 (2.0%)
耳感染	0	0	1 (1.0%)	0
真菌感染	0	0	1 (1.0%)	0
真菌性喉頭炎	0	0	0	1 (2.0%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (2.0%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (1.0%)	0
中咽頭カンジダ症	0	0	0	1 (2.0%)
中耳炎	0	0	1 (1.0%)	0
乳房蜂巣炎	0	0	1 (1.0%)	0
乳様突起炎	0	0	1 (1.0%)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (1.0%)	0
膿尿	1 (2.0%)	0	0	0
敗血症	0	0	1 (1.0%)	0
肺感染	1 (2.0%)	0	0	0
白癬感染	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚感染	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
皮膚細菌感染	0	0	1 (1.0%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (1.0%)	0
迷路炎	0	0	1 (1.0%)	0
咬傷感染	0	0	1 (1.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	34 (68.0%)	32 (62.7%)	63 (63.0%)	28 (57.1%)
Total number of events	72	71	125	73
関節痛	11 (22.0%)	8 (15.7%)	13 (13.0%)	8 (16.3%)
背部痛	7 (14.0%)	10 (19.6%)	14 (14.0%)	7 (14.3%)
筋骨格痛	5 (10.0%)	2 (3.9%)	12 (12.0%)	6 (12.2%)
四肢痛	5 (10.0%)	5 (9.8%)	8 (8.0%)	5 (10.2%)
筋肉痛	4 (8.0%)	4 (7.8%)	9 (9.0%)	4 (8.2%)
筋痙縮	6 (12.0%)	4 (7.8%)	4 (4.0%)	6 (12.2%)
変形性関節症	3 (6.0%)	4 (7.8%)	7 (7.0%)	2 (4.1%)
頚部痛	2 (4.0%)	4 (7.8%)	6 (6.0%)	1 (2.0%)
滑液包炎	2 (4.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	4 (8.2%)
顎痛	2 (4.0%)	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
筋骨格硬直	1 (2.0%)	0	4 (4.0%)	1 (2.0%)
骨粗鬆症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
脊椎痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
腱炎	1 (2.0%)	0	4 (4.0%)	0
関節炎	0	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
筋力低下	2 (4.0%)	0	2 (2.0%)	0
骨減少症	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
関節硬直	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0
関節腫脹	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
四肢不快感	2 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0
線維筋痛	2 (4.0%)	1 (2.0%)	0	0
側腹部痛	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
足底筋膜炎	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0
ミオパチー	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
筋緊張	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
斜頚	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
椎間板突出	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
変形性脊椎症	0	0	2 (2.0%)	0
腱痛	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
腱付着部症	0	2 (3.9%)	0	0
鼠径部痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
シェーグレン症候群	0	1 (2.0%)	0	0
リウマトイド結節	1 (2.0%)	0	0	0
関節可動域低下	1 (2.0%)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (1.0%)	0
関節障害	0	0	1 (1.0%)	0
筋硬化症	0	0	0	1 (2.0%)
筋骨格不快感	0	1 (2.0%)	0	0
筋攣縮	0	1 (2.0%)	0	0
頚部脊柱管狭窄症	0	1 (2.0%)	0	0
骨端症	0	0	1 (1.0%)	0
出血性関節症	0	0	1 (1.0%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (1.0%)	0
脊椎炎	0	0	1 (1.0%)	0
弾発指	1 (2.0%)	0	0	0
軟骨痛	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
腱鞘炎	0	1 (2.0%)	0	0
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	23 (46.0%)	22 (43.1%)	43 (43.0%)	22 (44.9%)
Total number of events	54	49	79	49
頭痛	16 (32.0%)	12 (23.5%)	27 (27.0%)	10 (20.4%)
浮動性めまい	6 (12.0%)	8 (15.7%)	6 (6.0%)	10 (20.4%)
錯感覚	5 (10.0%)	4 (7.8%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
感覚鈍麻	2 (4.0%)	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
坐骨神経痛	2 (4.0%)	0	2 (2.0%)	2 (4.1%)
振戦	3 (6.0%)	3 (5.9%)	0	0
傾眠	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
失神	2 (4.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
片頭痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
知覚過敏	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0
健忘	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
構語障害	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
手根管症候群	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
ジスキネジア	0	0	1 (1.0%)	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (2.0%)	0	0
意識消失	0	0	0	1 (2.0%)
異常感覚	0	0	1 (1.0%)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (2.0%)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (2.0%)
起立不耐性	0	0	1 (1.0%)	0
蟻走感	0	0	1 (1.0%)	0
血栓性脳卒中	0	0	0	1 (2.0%)
三叉神経痛	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
灼熱感	0	0	1 (1.0%)	0
神経痛	0	1 (2.0%)	0	0
神経変性障害	0	0	1 (1.0%)	0
脊髄性跛行症	0	0	0	1 (2.0%)
足根管症候群	0	0	0	1 (2.0%)
多発ニューロパチー	0	0	1 (1.0%)	0
注意力障害	0	0	0	1 (2.0%)
平衡障害	1 (2.0%)	0	0	0
味覚異常	0	1 (2.0%)	0	0
味覚消失	0	0	0	1 (2.0%)
肋間神経痛	0	0	1 (1.0%)	0
嗜眠	1 (2.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	21 (42.0%)	14 (27.5%)	37 (37.0%)	25 (51.0%)
Total number of events	33	25	67	46
末梢性浮腫	8 (16.0%)	6 (11.8%)	16 (16.0%)	12 (24.5%)
疲労	8 (16.0%)	3 (5.9%)	8 (8.0%)	5 (10.2%)
無力症	5 (10.0%)	0	5 (5.0%)	3 (6.1%)
発熱	2 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
非心臓性胸痛	1 (2.0%)	3 (5.9%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
末梢腫脹	0	2 (3.9%)	4 (4.0%)	1 (2.0%)
倦怠感	1 (2.0%)	0	3 (3.0%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
胸痛	0	0	1 (1.0%)	2 (4.1%)
腫脹	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
嚢胞	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
浮腫	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
悪寒	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
空腹	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
注射部位そう痒感	0	0	0	2 (4.1%)
注射部位血腫	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
注射部位反応	0	0	0	2 (4.1%)
注射部位疼痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
熱感	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
歩行障害	0	0	2 (2.0%)	0
冷感	0	0	2 (2.0%)	0
疼痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
異常感	0	0	0	1 (2.0%)
胸部不快感	0	0	1 (1.0%)	0
重力性浮腫	0	0	1 (1.0%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (2.0%)
注射部位出血	0	0	1 (1.0%)	0
注射部位内出血	0	0	0	1 (2.0%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (2.0%)
不快感	0	0	0	1 (2.0%)
歩行不能	0	0	1 (1.0%)	0
薬物不耐性	0	0	1 (1.0%)	0
腋窩痛	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	17 (34.0%)	17 (33.3%)	33 (33.0%)	25 (51.0%)
Total number of events	26	34	48	38
脱毛症	3 (6.0%)	5 (9.8%)	5 (5.0%)	7 (14.3%)
発疹	4 (8.0%)	2 (3.9%)	7 (7.0%)	5 (10.2%)
そう痒症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	4 (8.2%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
紅斑	1 (2.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)
湿疹	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
寝汗	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (6.1%)
多汗症	2 (4.0%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	0
斑状出血	1 (2.0%)	3 (5.9%)	0	2 (4.1%)
皮膚乾燥	0	0	2 (2.0%)	3 (6.1%)
ざ瘡	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
乾癬	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.0%)	2 (4.1%)
皮膚炎	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚疼痛	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
顔面腫脹	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
光線過敏性反応	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
光線角化症	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
全身性皮疹	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
蕁麻疹	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0
そう痒性皮疹	0	1 (2.0%)	0	0
びまん性脱毛症	0	0	1 (1.0%)	0
一過性棘融解性皮膚症	1 (2.0%)	0	0	0
間擦疹	1 (2.0%)	0	0	0
結節性紅斑	0	0	1 (1.0%)	0
脂腺障害	0	0	0	1 (2.0%)
水疱	0	0	0	1 (2.0%)
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (1.0%)	0
爪線状隆起	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
点状出血	0	0	1 (1.0%)	0
斑状皮疹	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚灼熱感	1 (2.0%)	0	0	0
皮膚腫脹	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚出血	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚障害	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚病変	0	0	0	1 (2.0%)
嵌入爪	0	0	1 (1.0%)	0
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	19 (38.0%)	15 (29.4%)	36 (36.0%)	18 (36.7%)
Total number of events	65	46	65	32
下痢	8 (16.0%)	5 (9.8%)	12 (12.0%)	3 (6.1%)
悪心	5 (10.0%)	4 (7.8%)	8 (8.0%)	2 (4.1%)
上腹部痛	3 (6.0%)	4 (7.8%)	3 (3.0%)	3 (6.1%)
嘔吐	2 (4.0%)	3 (5.9%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
便秘	3 (6.0%)	4 (7.8%)	0	1 (2.0%)
胃食道逆流性疾患	2 (4.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
腹痛	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)	0
胃炎	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
鼓腸	2 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
口腔内潰瘍形成	0	2 (3.9%)	3 (3.0%)	0
口内乾燥	2 (4.0%)	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
歯痛	0	2 (3.9%)	3 (3.0%)	0
消化不良	4 (8.0%)	1 (2.0%)	0	0
痔核	2 (4.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
腹部膨満	2 (4.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.0%)	2 (4.1%)
胃腸障害	2 (4.0%)	0	0	1 (2.0%)
歯肉痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
びらん性胃炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
下腹部痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
歯の知覚過敏	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
舌苔	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
大腸炎	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
腹部不快感	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
便意切迫	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
齲歯	0	0	2 (2.0%)	0
亜イレウス	0	0	1 (1.0%)	0
胃酸過多	0	0	0	1 (2.0%)
胃腸出血	0	0	0	1 (2.0%)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (2.0%)
憩室	0	1 (2.0%)	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	1 (2.0%)
口内炎	1 (2.0%)	0	0	0
歯の脱落	0	0	1 (1.0%)	0
歯肉退縮	0	0	1 (1.0%)	0
歯肉潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0
消化管運動障害	0	1 (2.0%)	0	0
食道痙攣	0	0	0	1 (2.0%)
舌痛	0	0	1 (1.0%)	0
舌潰瘍	0	1 (2.0%)	0	0
大腸ポリープ	1 (2.0%)	0	0	0
腸憩室	0	0	1 (1.0%)	0
腹腔内血腫	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
変色便	1 (2.0%)	0	0	0
嚥下障害	0	1 (2.0%)	0	0
肛門出血	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	16 (32.0%)	17 (33.3%)	22 (22.0%)	11 (22.4%)
Total number of events	25	26	29	22
口腔咽頭痛	5 (10.0%)	8 (15.7%)	7 (7.0%)	4 (8.2%)
咳嗽	7 (14.0%)	3 (5.9%)	6 (6.0%)	3 (6.1%)
呼吸困難	1 (2.0%)	3 (5.9%)	3 (3.0%)	4 (8.2%)
鼻出血	4 (8.0%)	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
労作性呼吸困難	3 (6.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
胸膜痛	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
肺塞栓症	0	0	2 (2.0%)	0
発声障害	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
鼻茸	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
鼻漏	0	0	0	2 (4.1%)
喘息	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
カタル	0	0	0	1 (2.0%)
咽頭紅斑	0	1 (2.0%)	0	0
間質性肺疾患	0	0	1 (1.0%)	0
逆流性喉頭炎	0	1 (2.0%)	0	0
胸水	0	0	1 (1.0%)	0
好酸球性気管支炎	0	0	0	1 (2.0%)
湿性咳嗽	0	1 (2.0%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (2.0%)
肺臓炎	1 (2.0%)	0	0	0
鼻の炎症	1 (2.0%)	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (2.0%)
喘鳴	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	15 (30.0%)	14 (27.5%)	18 (18.0%)	13 (26.5%)
Total number of events	20	23	21	18
白内障	3 (6.0%)	5 (9.8%)	5 (5.0%)	1 (2.0%)
眼乾燥	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (6.1%)
霧視	2 (4.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
結膜出血	2 (4.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
眼充血	2 (4.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
眼瞼炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
緑内障	2 (4.0%)	0	0	1 (2.0%)
眼そう痒症	0	0	0	2 (4.1%)
眼痛	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
眼部不快感	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
視力障害	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
視力低下	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
複視	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
流涙増加	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
核性白内障	0	0	0	1 (2.0%)
眼の異物感	0	1 (2.0%)	0	0
眼の炎症	0	0	0	1 (2.0%)
眼球乾燥症	0	0	0	1 (2.0%)
眼出血	0	0	1 (1.0%)	0
眼精疲労	1 (2.0%)	0	0	0
眼部腫脹	0	1 (2.0%)	0	0
虚血性視神経症	0	0	0	1 (2.0%)
強膜炎	0	0	1 (1.0%)	0
高眼圧症	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
硝子体剥離	0	0	0	1 (2.0%)
閃輝暗点	0	1 (2.0%)	0	0
虹彩炎	0	0	1 (1.0%)	0
虹彩毛様体炎	0	0	1 (1.0%)	0
網膜剥離	0	0	1 (1.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	10 (20.0%)	14 (27.5%)	26 (26.0%)	10 (20.4%)
Total number of events	13	21	41	12
転倒	2 (4.0%)	2 (3.9%)	7 (7.0%)	2 (4.1%)
挫傷	0	2 (3.9%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
裂傷	1 (2.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
節足動物咬傷	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
骨挫傷	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
創傷	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
肋骨骨折	2 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0
アルコール中毒	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
歯牙破折	0	0	2 (2.0%)	0
手骨折	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
処置によるめまい	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
上顆炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
肉離れ	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
半月板損傷	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
腱断裂	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
靱帯捻挫	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
サンバーン	0	1 (2.0%)	0	0
ストレス骨折	0	0	1 (1.0%)	0
外傷性血腫	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
眼内異物	1 (2.0%)	0	0	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (1.0%)	0
顔面損傷	0	0	1 (1.0%)	0
筋損傷	0	1 (2.0%)	0	0
筋断裂	0	0	1 (1.0%)	0
腰椎骨折	0	0	1 (1.0%)	0
四肢損傷	1 (2.0%)	0	0	0
術後創合併症	1 (2.0%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.0%)	0
足骨折	0	0	1 (1.0%)	0
損傷	0	1 (2.0%)	0	0
注射に伴う反応	0	0	1 (1.0%)	0
頭部損傷	0	0	0	1 (2.0%)
軟部組織損傷	0	0	0	1 (2.0%)
熱傷	1 (2.0%)	0	0	0
皮下血腫	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚化学熱傷	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_pt_sp Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	13 (26.0%)	9 (17.6%)	23 (23.0%)	13 (26.5%)
Total number of events	18	15	30	14
高血圧	4 (8.0%)	4 (7.8%)	12 (12.0%)	6 (12.2%)
血腫	3 (6.0%)	1 (2.0%)	5 (5.0%)	3 (6.1%)
側頭動脈炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
高血圧クリーゼ	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
深部静脈血栓症	0	0	3 (3.0%)	0
低血圧	2 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0
ほてり	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
レイノー現象	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
血栓性静脈炎	0	2 (3.9%)	0	0
末梢冷感	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
リンパうっ滞	0	0	0	1 (2.0%)
拡張期高血圧	0	1 (2.0%)	0	0
顎筋跛行	1 (2.0%)	0	0	0
乾性壊疽	0	0	0	1 (2.0%)
間欠性跛行	1 (2.0%)	0	0	0
鎖骨下動脈狭窄	1 (2.0%)	0	0	0
潮紅	0	0	0	1 (2.0%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (1.0%)	0
末梢血管障害	1 (2.0%)	0	0	0
末梢動脈狭窄	0	1 (2.0%)	0	0
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	9 (18.0%)	8 (15.7%)	23 (23.0%)	7 (14.3%)
Total number of events	10	12	34	15
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0%)	0	5 (5.0%)	2 (4.1%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
眼圧上昇	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0	4 (4.0%)	1 (2.0%)
肝酵素上昇	0	2 (3.9%)	4 (4.0%)	0
体重増加	1 (2.0%)	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
補体成分Ｃ３減少	0	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
血圧上昇	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
体温上昇	0	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
補体成分Ｃ４減少	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (2.0%)	0
体重減少	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.0%)	0
ビタミンＢ１２減少	1 (2.0%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.0%)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (2.0%)
血中カリウム異常	0	1 (2.0%)	0	0
血中カリウム減少	0	1 (2.0%)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.0%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.0%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (1.0%)	0
血中尿酸増加	0	1 (2.0%)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (2.0%)
白血球数減少	0	0	0	1 (2.0%)
白血球数増加	1 (2.0%)	0	0	0
平均赤血球容積増加	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	13 (26.0%)	8 (15.7%)	12 (12.0%)	8 (16.3%)
Total number of events	15	10	18	11
不眠症	4 (8.0%)	4 (7.8%)	4 (4.0%)	1 (2.0%)
不安	6 (12.0%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)
うつ病	3 (6.0%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	2 (4.1%)
睡眠障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (6.1%)
抑うつ気分	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
ストレス	0	0	1 (1.0%)	0
易刺激性	0	1 (2.0%)	0	0
緊張	0	0	0	1 (2.0%)
激越	0	0	1 (1.0%)	0
錯乱状態	0	0	1 (1.0%)	0
失見当識	0	0	0	1 (2.0%)
初期不眠症	0	0	1 (1.0%)	0
身体症状症	0	0	1 (1.0%)	0
精神状態変化	0	1 (2.0%)	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.0%)	7 (13.7%)	10 (10.0%)	7 (14.3%)
Total number of events	5	9	10	8
高コレステロール血症	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	3 (6.1%)
低カリウム血症	0	3 (5.9%)	0	1 (2.0%)
糖尿病	2 (4.0%)	0	2 (2.0%)	0
低ナトリウム血症	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
食欲減退	0	0	2 (2.0%)	0
２型糖尿病	1 (2.0%)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (2.0%)	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (2.0%)
高脂血症	0	0	1 (1.0%)	0
高尿酸血症	0	1 (2.0%)	0	0
食欲亢進	0	0	1 (1.0%)	0
痛風	0	0	1 (1.0%)	0
低血糖	0	0	0	1 (2.0%)
鉄欠乏	0	1 (2.0%)	0	0
葉酸欠乏	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	6 (12.0%)	6 (11.8%)	7 (7.0%)	4 (8.2%)
Total number of events	7	16	8	4
回転性めまい	3 (6.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
耳痛	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	2 (4.1%)
耳鳴	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
頭位性回転性めまい	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
聴力低下	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
耳不快感	0	1 (2.0%)	0	0
前庭障害	1 (2.0%)	0	0	0
難聴	0	1 (2.0%)	0	0
両耳難聴	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	6 (12.0%)	6 (11.8%)	8 (8.0%)	3 (6.1%)
Total number of events	10	8	9	3
動悸	4 (8.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
上室性頻脈	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
心房細動	0	0	2 (2.0%)	0
大動脈弁狭窄	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
頻脈	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
慢性心不全	0	2 (3.9%)	0	0
狭心症	1 (2.0%)	0	0	0
徐脈	0	0	1 (1.0%)	0
心血管障害	1 (2.0%)	0	0	0
心不全	0	1 (2.0%)	0	0
心房頻脈	0	0	0	1 (2.0%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (2.0%)	0	0	0
頻脈性不整脈	0	0	1 (1.0%)	0
不整脈	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.0%)	6 (11.8%)	7 (7.0%)	0
Total number of events	6	8	9	0
排尿困難	2 (4.0%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	0
尿意切迫	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
頻尿	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
血尿	1 (2.0%)	0	0	0
腎機能障害	0	1 (2.0%)	0	0
腎虚血	0	1 (2.0%)	0	0
腎嚢胞	1 (2.0%)	0	0	0
腎不全	0	1 (2.0%)	0	0
多尿	0	0	1 (1.0%)	0
尿失禁	1 (2.0%)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (1.0%)	0
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.0%)	1 (2.0%)	8 (8.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	5	1	14	2
好中球減少症	0	0	4 (4.0%)	1 (2.0%)
白血球減少症	0	0	4 (4.0%)	0
貧血	2 (4.0%)	0	2 (2.0%)	0
リンパ球減少症	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
白血球増加症	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
リンパ節症	1 (2.0%)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (2.0%)
貪食細胞性組織球症	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_pt_sp Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
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）				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.0%)	3 (5.9%)	2 (2.0%)	3 (6.1%)
Total number of events	4	3	2	3
大腸腺腫	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
アクロコルドン	1 (2.0%)	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	1 (2.0%)	0	0
悪性黒色腫	0	1 (2.0%)	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	1 (2.0%)
消化器の良性新生物	0	1 (2.0%)	0	0
神経腫	0	0	1 (1.0%)	0
腎新生物	1 (2.0%)	0	0	0
乳癌	1 (2.0%)	0	0	0
辺縁帯リンパ腫	0	0	1 (1.0%)	0
卵巣腺腫	0	0	0	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (3.9%)	5 (5.0%)	3 (6.1%)
Total number of events	0	2	5	4
前立腺炎	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
陰部そう痒症	0	0	0	1 (2.0%)
女性化乳房	0	0	0	1 (2.0%)
直腸瘤	0	1 (2.0%)	0	0
乳房圧痛	0	0	1 (1.0%)	0
乳房痛	0	0	0	1 (2.0%)
不正子宮出血	0	0	0	1 (2.0%)
勃起不全	0	0	1 (1.0%)	0
膣出血	0	0	1 (1.0%)	0
膣分泌物	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

t_ae_pt_sp Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	3 (6.1%)
Total number of events	3	3	2	4
薬物過敏症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
季節性アレルギー	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
過敏症	0	0	0	1 (2.0%)
続発性免疫不全症	1 (2.0%)	0	0	0
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	2 (3.9%)	6 (6.0%)	0
Total number of events	1	2	6	0
クッシング様症状	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	2 (2.0%)	0
甲状腺腫	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
クッシング症候群	0	0	1 (1.0%)	0
副腎機能不全	0	0	1 (1.0%)	0
外科および内科処置				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	4	1	1	1
白内障手術	2 (4.0%)	0	0	0
股関節形成	1 (2.0%)	0	0	0
抜歯	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚新生物切除	0	0	0	1 (2.0%)
縫合	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
製品の問題				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
医療機器破損	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

[5.3.5.3-1 表 2.4-3を再掲]

表 2.7.6.12.1-5　治験薬又は副腎皮質ステロイドの副作用の集計（WA28119試験—二重盲検期間）

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
Overall total number of patients with at least one adverse event	32 (64.0%)	27 (52.9%)	68 (68.0%)	36 (73.5%)
Overall total number of events	101	117	181	84
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	15 (30.0%)	13 (25.5%)	35 (35.0%)	18 (36.7%)
Total number of events	26	42	61	19
鼻咽頭炎	1 (2.0%)	4 (7.8%)	7 (7.0%)	2 (4.1%)
上気道感染	3 (6.0%)	3 (5.9%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
気管支炎	2 (4.0%)	3 (5.9%)	4 (4.0%)	0
口腔ヘルペス	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
膀胱炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	6 (6.0%)	0
帯状疱疹	0	2 (3.9%)	3 (3.0%)	2 (4.1%)
鼻炎	0	3 (5.9%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)
尿路感染	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
副鼻腔炎	0	0	2 (2.0%)	2 (4.1%)
喉頭炎	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
肺炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
皮膚真菌感染	0	0	3 (3.0%)	0
せつ	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
下気道感染	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
外陰腟真菌感染	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
結膜炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
腎盂腎炎	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
丹毒	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
爪囲炎	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_pt_rel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_pt_rel_sp.out
04OCT2016 17:51

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
膿疱性皮疹	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (2.0%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.0%)	0
ウイルス性気道感染	1 (2.0%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.0%)	0
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1 (1.0%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (2.0%)	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (1.0%)	0
咽頭炎	0	1 (2.0%)	0	0
陰部帯状疱疹	0	1 (2.0%)	0	0
感染性胆管炎	0	0	0	1 (2.0%)
感染性腸炎	0	1 (2.0%)	0	0
感染性皮膚潰瘍	1 (2.0%)	0	0	0
気管炎	0	0	1 (1.0%)	0
憩室炎	0	1 (2.0%)	0	0
限局性感染	1 (2.0%)	0	0	0
口角口唇炎	1 (2.0%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (2.0%)	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	1 (2.0%)
歯周炎	0	1 (2.0%)	0	0
歯肉炎	0	0	1 (1.0%)	0
歯膿瘍	1 (2.0%)	0	0	0
消化管感染	1 (2.0%)	0	0	0
爪真菌症	0	1 (2.0%)	0	0
敗血症	0	0	1 (1.0%)	0
肺感染	1 (2.0%)	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
毛包炎	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	5 (10.0%)	7 (13.7%)	11 (11.0%)	9 (18.4%)
Total number of events	5	10	11	10
脱毛症	1 (2.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	3 (6.1%)
多汗症	2 (4.0%)	0	3 (3.0%)	0
発疹	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
ざ瘡	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
斑状出血	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0
そう痒症	0	1 (2.0%)	0	0
乾癬	0	0	1 (1.0%)	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (2.0%)
光線角化症	0	1 (2.0%)	0	0
紅斑	0	0	1 (1.0%)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (2.0%)
湿疹	0	1 (2.0%)	0	0
寝汗	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.0%)	0
皮膚灼熱感	1 (2.0%)	0	0	0
皮膚腫脹	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚出血	0	0	0	1 (2.0%)
皮膚障害	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	6 (12.0%)	2 (3.9%)	12 (12.0%)	6 (12.2%)
Total number of events	6	2	15	9
末梢性浮腫	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)	2 (4.1%)
無力症	3 (6.0%)	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
倦怠感	0	0	2 (2.0%)	0
注射部位疼痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
浮腫	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
悪寒	0	0	1 (1.0%)	0
胸痛	0	0	1 (1.0%)	0
空腹	0	0	0	1 (2.0%)
重力性浮腫	0	0	1 (1.0%)	0
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (2.0%)
注射部位血腫	0	0	1 (1.0%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (2.0%)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (2.0%)
疲労	0	0	1 (1.0%)	0
歩行障害	0	0	1 (1.0%)	0
冷感	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_pt_rel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_pt_rel_sp.out
04OCT2016 17:51

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	8 (16.0%)	5 (9.8%)	4 (4.0%)	7 (14.3%)
Total number of events	9	8	6	7
下痢	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
胃炎	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
嘔吐	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
口内乾燥	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
消化不良	2 (4.0%)	0	0	0
腹部膨満	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.0%)	0
胃腸出血	0	0	0	1 (2.0%)
胃腸障害	0	0	0	1 (2.0%)
鼓腸	1 (2.0%)	0	0	0
口内炎	1 (2.0%)	0	0	0
歯痛	0	1 (2.0%)	0	0
歯肉痛	0	0	0	1 (2.0%)
舌潰瘍	0	1 (2.0%)	0	0
大腸炎	0	0	1 (1.0%)	0
腹腔内血腫	1 (2.0%)	0	0	0
腹痛	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_pt_rel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_pt_rel_sp.out
04OCT2016 17:51

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.0%)	3 (5.9%)	13 (13.0%)	4 (8.2%)
Total number of events	3	4	19	10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0	3 (3.0%)	2 (4.1%)
肝酵素上昇	0	2 (3.9%)	3 (3.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
補体成分Ｃ３減少	0	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
体重増加	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (3.9%)	0	1 (2.0%)
補体成分Ｃ４減少	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
眼圧上昇	0	0	2 (2.0%)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.0%)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (2.0%)
好中球数減少	0	0	0	1 (2.0%)
白血球数減少	0	0	0	1 (2.0%)
白血球数増加	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	7 (14.0%)	5 (9.8%)	6 (6.0%)	4 (8.2%)
Total number of events	9	6	7	4
不安	4 (8.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
不眠症	2 (4.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
うつ病	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
睡眠障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
抑うつ気分	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
易刺激性	0	1 (2.0%)	0	0
緊張	0	0	0	1 (2.0%)
激越	0	0	1 (1.0%)	0
初期不眠症	0	0	1 (1.0%)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.0%)	2 (3.9%)	9 (9.0%)	6 (12.2%)
Total number of events	6	4	12	8
筋肉痛	1 (2.0%)	0	2 (2.0%)	2 (4.1%)
関節痛	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	2 (4.1%)
顎痛	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
筋骨格痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
骨減少症	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
背部痛	0	0	2 (2.0%)	0
ミオパチー	0	0	1 (1.0%)	0
関節腫脹	0	0	1 (1.0%)	0
筋力低下	1 (2.0%)	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (2.0%)
四肢痛	1 (2.0%)	0	0	0
変形性関節症	0	0	1 (1.0%)	0
変形性脊椎症	0	0	1 (1.0%)	0
腱痛	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_pt_rel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_pt_rel_sp.out
04OCT2016 17:51

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	7 (14.0%)	5 (9.8%)	6 (6.0%)	3 (6.1%)
Total number of events	10	8	7	3
浮動性めまい	1 (2.0%)	3 (5.9%)	2 (2.0%)	2 (4.1%)
頭痛	2 (4.0%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	0
錯感覚	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	0
振戦	2 (4.0%)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.0%)	0
起立不耐性	0	0	1 (1.0%)	0
傾眠	1 (2.0%)	0	0	0
健忘	0	0	0	1 (2.0%)
失神	1 (2.0%)	0	0	0
片頭痛	1 (2.0%)	0	0	0
嗜眠	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_pt_rel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_pt_rel_sp.out
04OCT2016 17:51

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	6 (12.0%)	5 (9.8%)	5 (5.0%)	2 (4.1%)
Total number of events	9	7	6	2
白内障	1 (2.0%)	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
結膜出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	0
霧視	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)
緑内障	2 (4.0%)	0	0	0
核性白内障	0	0	0	1 (2.0%)
眼乾燥	0	0	1 (1.0%)	0
眼部不快感	0	1 (2.0%)	0	0
眼瞼炎	1 (2.0%)	0	0	0
高眼圧症	0	1 (2.0%)	0	0
複視	1 (2.0%)	0	0	0
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	3 (5.9%)	4 (4.0%)	4 (8.2%)
Total number of events	2	3	4	5
高血圧	1 (2.0%)	2 (3.9%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
血腫	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
ほてり	0	0	0	1 (2.0%)
拡張期高血圧	0	1 (2.0%)	0	0
潮紅	0	0	0	1 (2.0%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_pt_rel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_pt_rel_sp.out
04OCT2016 17:51

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.0%)	5 (9.8%)	4 (4.0%)	0
Total number of events	5	8	5	0
口腔咽頭痛	2 (4.0%)	2 (3.9%)	3 (3.0%)	0
咳嗽	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0
咽頭紅斑	0	1 (2.0%)	0	0
呼吸困難	0	1 (2.0%)	0	0
湿性咳嗽	0	1 (2.0%)	0	0
鼻の炎症	1 (2.0%)	0	0	0
鼻出血	1 (2.0%)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (2.0%)	0	0
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.0%)	3 (5.9%)	4 (4.0%)	2 (4.1%)
Total number of events	4	5	4	2
高コレステロール血症	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (4.1%)
２型糖尿病	1 (2.0%)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (2.0%)	0	0	0
高脂血症	0	0	1 (1.0%)	0
食欲減退	0	0	1 (1.0%)	0
食欲亢進	0	0	1 (1.0%)	0
低カリウム血症	0	1 (2.0%)	0	0
鉄欠乏	0	1 (2.0%)	0	0
糖尿病	1 (2.0%)	0	0	0
葉酸欠乏	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	4 (7.8%)	3 (3.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	2	4	3	1
動悸	2 (4.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)
慢性心不全	0	2 (3.9%)	0	0
頻脈性不整脈	0	0	1 (1.0%)	0
不整脈	0	1 (2.0%)	0	0
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.0%)	0	5 (5.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	3	0	8	2
好中球減少症	0	0	3 (3.0%)	1 (2.0%)
白血球減少症	0	0	3 (3.0%)	0
リンパ球減少症	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
リンパ節症	1 (2.0%)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (3.9%)	5 (5.0%)	0
Total number of events	0	2	5	0
ストレス骨折	0	0	1 (1.0%)	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (1.0%)	0
挫傷	0	0	1 (1.0%)	0
注射に伴う反応	0	0	1 (1.0%)	0
皮下血腫	0	0	1 (1.0%)	0
裂傷	0	1 (2.0%)	0	0
腱断裂	0	1 (2.0%)	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
Total number of events	0	2	3	0
尿意切迫	0	2 (3.9%)	0	0
多尿	0	0	1 (1.0%)	0
排尿困難	0	0	1 (1.0%)	0
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (3.9%)	2 (2.0%)	0
Total number of events	0	2	2	0
クッシング様症状	0	2 (3.9%)	1 (1.0%)	0
クッシング症候群	0	0	1 (1.0%)	0
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (2.0%)	1 (2.0%)
Total number of events	0	0	2	1
陰部そう痒症	0	0	0	1 (2.0%)
勃起不全	0	0	1 (1.0%)	0
膣出血	0	0	1 (1.0%)	0
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Total number of events	1	0	0	1
過敏症	0	0	0	1 (2.0%)
続発性免疫不全症	1 (2.0%)	0	0	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

t_ae_pt_rel_sp Related Adverse Events (WA28119)
Protocol: WA28119
Analysis: SAFETY

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO QW + 26 Week Prednisone Taper (N=50)	PBO QW + 52 Week Prednisone Taper (N=51)	TCZ QW + 26 Week Prednisone Taper (N=100)	TCZ Q2W + 26 Week Prednisone Taper (N=49)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0
回転性めまい	1 (2.0%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (1.0%)	0
Total number of events	0	0	1	0
辺縁帯リンパ腫	0	0	1 (1.0%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 19.0.
Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once.
For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Study Treatment refers to SC TCZ/Placebo and/or Prednisone.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/t_ae_pt_rel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt3489g/gmra632d/reports/t_ae_pt_rel_sp.out
04OCT2016 17:51

[5.3.5.3-1 表 2.4-5を再掲]

2.7.6.12.2　重篤な有害事象の個別症例の詳細

2.7.6.12.2.1　MRA632JP 試験―二重盲検期間

(1) 症例番号60801　SAE：白内障，AESI：感染症，投与中止：該当なし

Protocol No. MRA632JP	
Patient No. 60801	
Region: Japan	
Age: 66 years	Gender: 女性
Height: 160 cm	Weight: 64.4 kg（登録時）
Trial Drug: MRA-SC 162 mg/w	
Blind Label First Dose: 20[redacted]	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
PT: 鼻咽頭炎	Verbatim: 感冒
Event Onset: Day 66	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 84
PT: 白内障	Verbatim: ステロイド性白内障の悪化
Event Onset: Day 73	Drug Relatedness: No
Serious: Yes	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
Completed Treatment:	
Death: No	

本66歳女性患者は高安動脈炎 Numano 分類 V 型と診断されている。

治験薬の投与開始日は20[redacted]であった。

合併症は便秘，脂肪肝，白内障，椎間板突出，高血圧，不整脈，慢性心不全，気分変調性障害，不眠症，高尿酸血症，脂質異常症，低カリウム血症，糖尿病，皮膚乳頭腫であった。

既往症は脳梗塞であった。

治験薬投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下に示す。

鼻咽頭炎は Day 66に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係はありであった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 63であった。転帰（回復日）は「回復（Day 84）」であった。

本事象は AESI に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

白内障は Day 73に認められ，重篤度は重篤，重症度は中等度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 70であった。二重盲検期間終了までの転帰（確認日）は「未回復（Day 196）」であった。

本事象は AESI に該当しないと判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（プレドニゾロン）との関連があった。

担当医のコメント：

当該事象により，Day 232から Day 233及び Day 245から Day 248に入院治療を要したため，重篤な有害事象として報告。

治験薬投与開始以前より，ステロイド性白内障を合併。
治験薬投与開始後の Day 73には，合併症の悪化が確認された。
本治験の参加に伴い，Day −12より，高用量の経口副腎皮質ステロイドが使用されたことが影響していると考えられるが，治験薬との因果関係も否定できないと考えられた。治験薬投与開始時期との時間的関連性から，治験薬との因果関係は完全には否定できないが，1)白内障の発生頻度が高いと考えられている高用量の経口副腎皮質ステロイドの使用があったこと，2)リウマチに用いられている治験薬と同製剤であるアクテムラの添付文書において白内障の発生頻度が0.1%未満であることから，Day 189に再考の結果，経口副腎皮質ステロイドの影響の可能性が高く，治験薬との因果関係は否定できるものと判断した。なお，治験実施計画書の手順に従い，経口副腎皮質ステロイドを増量していることから，治験手順との関連はあるものと考えられる。

(2) 症例番号60904　SAE & AESI：出血性ショック，出血性胃潰瘍，AESI：感染症，出血，投与中止：該当なし

Protocol No. MRA632JP
Patient No. 60904
Region: Japan

Age: 68 years	Gender: 男性
Height: 172 cm	Weight: 56.8 kg（登録時）
Trial Drug: PLACEBO	
Blind Label First Dose: 20[redacted]	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
PT: 帯状疱疹	Verbatim: 帯状疱疹
Event Onset: Day 95	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 115
PT: 出血性ショック	Verbatim: 出血性ショック
Event Onset: Day 160	Drug Relatedness: No
Serious: Yes	AESI: 出血
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 160
PT: 出血性胃潰瘍	Verbatim: 出血性胃潰瘍
Event Onset: Day 160	Drug Relatedness: No
Serious: Yes	AESI: 出血
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 192

Completed Treatment:
Death: No

本68歳男性患者は高安動脈炎 Numano 分類 V 型と診断されている。
治験薬の投与開始日は20[redacted]であった。
合併症は慢性副鼻腔炎，不眠症，2型糖尿病，本態性血小板血症であった。
既往症は十二指腸潰瘍であった。
治験薬投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下に示す。

帯状疱疹は Day 95に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係はありであった。治験薬の処置は投与中断であった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 94

であった。転帰（回復日）は「回復（Day 115）」であった。
本事象は AESI に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（プレドニゾロン），疲労との関連があった。
担当医師より「AESI に伴う検査の実施はなし」とのコメントがあった。

出血性ショックは Day 160に認められ，重篤度は重篤，重症度は高度，治験薬との因果関係は「なし」であった。担当医師により治験薬以外の原因として出血性胃潰瘍が挙げられた。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 157であった。転帰（回復日）は「回復（Day 160）」であった。
本事象は AESI に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

出血性胃潰瘍は Day 160に認められ，重篤度は重篤，重症度は高度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与中断であった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 157であった。転帰（回復日）は「回復（Day 192）」であった。
本事象は AESI に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（バイアスピリン，プレドニゾロン）との関連があった。
担当医師より「本事象に関連し，Day 160 内視鏡（ES）検査実施。胃内には暗赤色の凝血塊を多量に認める。出血源は同定できず。Day 161 ES 検査実施。胃：体中部大弯に不整な潰瘍あり。明らかな露出血管なし。スコープコンタクトで OOZING あり。Day 163 ES 検査実施。胃：潰瘍の一部より生検施行。Day 164病理組織診断結果報告：明らかな悪性所見は認められない。」とのコメントがあった。

担当医のコメント
出血性胃潰瘍のリスクとなりうる併用薬（バイアスピリン，プレドニゾロン）があるため，治験薬との因果関係は否定的と考える。また，出血性ショックは出血性胃潰瘍に伴うものであるため，治験薬との因果関係は否定できる。

(3) 症例番号61202　SAE：白内障，AESI：該当なし，投与中止：該当なし

Protocol No. MRA632JP	
Patient No. 61202	
Region: Japan	
Age: 29 years	Gender: 女性
Height: 156 cm	Weight: 43.3 kg（登録時）
Trial Drug: PLACEBO	
Blind Label First Dose: 20[redacted]	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
PT: 白内障	Verbatim: ステロイド性白内障の悪化
Event Onset: Day 15	Drug Relatedness: No
Serious: Yes	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 体重増加	Verbatim: 体重増加
Event Onset: Day 29	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
Completed Treatment:	

Death: No

本29歳女性患者は高安動脈炎 Numano 分類 IIA 型と診断されている。
治験薬の投与開始日は20[redacted]であった。
前治療は高安動脈炎に対する前治療として，メトトレキサートがあった。
合併症は慢性胃炎，膀胱炎，白内障，不眠症，物質誘発性精神病性障害，脂質異常症，金属アレルギーであった。
治験薬投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象を以下に示す。

白内障は Day 15に認められ，重篤度は重篤，重症度は中等度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 8であった。二重盲検期間終了までの転帰（確認日）は「未回復（Day 78）」であった。
本事象は AESI に該当しないと判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（プレドニン）との関連があった。

担当医のコメント
当該事象により，Day 147及び Day 161の入院治療が行われたため，重篤な有害事象として報告する。
治験薬投与開始以前より，ステロイド性白内障を合併。
治験薬投与開始後の Day 15には，合併症の悪化が確認された。
Day −13より高安動脈炎治療のため高用量の経口副腎皮質ステロイドが使用され，Day −6に同意取得後，治験実施計画書で規定された副腎皮質ステロイド減量スケジュールにより，高用量の経口副腎皮質ステロイドが継続されたことが要因と考えられ，治験薬との因果関係は否定できるが，治験手順との因果関係はありと考える。

2.7.6.12.2.2　MRA632JP 試験—非盲検期間（2016年4月26日データカットオフまで）

(1)　症例番号：60501　　SAE：齲歯，AESI：出血，投与中止：該当なし

Protocol No. MRA632JP	
Patient No. 60501	
Region: Japan	
Age: 36 years	Gender: 女性
Height: 164 cm	Weight: 44.1 kg（登録時）
Trial Drug: MRA-SC 162 mg/w	
Blind Label First Dose: 20[redacted] (PLACEBO)	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
Open Label First Dose: 20[redacted] (Day 1)	Open Label Last Dose: 20[redacted]
PT: ステロイド離脱症候群	Verbatim: ステロイド離脱症候群
Event Onset: Day 70	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 98
PT: 脱毛症	Verbatim: 脱毛
Event Onset: Day 98	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	

Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 336
PT: 皮下出血	Verbatim: 皮下出血
Event Onset: Day 98	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 出血
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 齲歯	Verbatim: 齲歯
Event Onset: Day 236	Drug Relatedness: No
Serious: Yes	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 背部痛	Verbatim: 背部痛
Event Onset: Day 338	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:

Completed Treatment:
Death: No

本36歳女性患者は高安動脈炎 Numano 分類 IIB 型と診断されている。
二重盲検期間にはプラセボを20[redacted]に投与開始し，20[redacted]（Day 1）に非盲検期間に移行して MRA-SC 162 mg/w を投与開始した。
高安動脈炎に対する副腎皮質ステロイドとして MRA-SC 初回投与日にはプレドニゾロンを14 mg/日併用していた。
合併症は無月経，不眠症，ケロイド瘢痕であった。
MRA-SC 投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下に示す。

皮下出血は Day 98に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 98であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI（出血）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（プレドニン）との関連があった。

齲歯は Day 236に認められ，重篤度は重篤（入院又は入院期間の延長），重症度は中等度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 231であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI に該当しないと判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

担当医師のコメント：
偶発的な事象であり，治験薬及び治験とも因果関係はない。

2.7.6.12.2.3 MRA632JP 試験—非盲検期間（2016年4月26日データカットオフ以降2016年11月10日データカットオフまで）

(1) 症例番号：60301　SAE：複合性局所疼痛症候群，AESI：感染症，出血，投与中止：該当なし

Protocol No. MRA632JP	
Patient No. 60301	
Region: Japan	
Age: 17 years	Gender: 女性
Height: 163 cm	Weight: 53.1 kg（登録時）
Trial Drug: MRA-SC 162mg/w	
Blind Label First Dose: 20[redacted]（PLACEBO）	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
Open Label First Dose: 20[redacted]（Day 1）	Open Label Last Dose: 20[redacted]
PT: 胃腸炎	Verbatim: 感染性胃腸炎
Event Onset: Day 124	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 131
PT: 鼻咽頭炎	Verbatim: 感冒様症状
Event Onset: Day 157	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 169
PT: 頭痛	Verbatim: 頭痛
Event Onset: Day 170	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 170
PT: 悪心	Verbatim: 嘔気
Event Onset: Day 170	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 170
PT: 口内炎	Verbatim: 口内炎
Event Onset: Day 202	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 216
PT: 発疹	Verbatim: 発疹
Event Onset: Day 216	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 220
PT: 血尿	Verbatim: 肉眼的血尿
Event Onset: Day 251	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 出血
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 251
PT: 口唇炎	Verbatim: 口角炎
Event Onset: Day 267	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 281

PT: 口内炎	Verbatim: 口内炎
Event Onset: Day 267	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 281
PT: 足底筋膜炎	Verbatim: 足底筋膜炎
Event Onset: Day 283	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 下痢	Verbatim: 下痢
Event Onset: Day 352	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 359
PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Verbatim: ALT 上昇
Event Onset: Day 357	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Verbatim: AST 上昇
Event Onset: Day 357	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 失神寸前の状態	Verbatim: 迷走神経反射
Event Onset: Day 357	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 357
PT: 皮膚剥脱	Verbatim: 左足第 1 趾表皮剥離
Event Onset: Day 362	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 376
PT: 複合性局所疼痛症候群	Verbatim: 複合性局所疼痛疑い
Event Onset: Day 372	Drug Relatedness: Yes
Serious: Yes	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 悪心	Verbatim: 嘔気
Event Onset: Day 372	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 377
PT: ざ瘡	Verbatim: ざ瘡
Event Onset: Day 379	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:

Completed Treatment:
Death: No

本17歳女性患者は高安動脈炎 Numano 分類 V 型と診断されている。
二重盲検期間にはプラセボを20[redacted]（Day −68）に投与開始し，20[redacted]（Day 1）に非盲検期間に移行して MRA-SC 162 mg/w を投与開始した。
高安動脈炎に対する前治療として，メトトレキサート，インフリキシマブ（遺伝子組換え）があった。
高安動脈炎に対する副腎皮質ステロイドとして MRA-SC 初回投与日にはプレドニゾロンを 13 mg/day 併用していた。
その他の併用療法は，トリアムシノロンアセトニド（Day −frequency/route: 頓用/局所 Start date:20[redacted] Stop Date:20[redacted]），トリアムシノロンアセトニド（Day −frequency/route: 頓用/局所 Start date:20[redacted] Stop Date:20[redacted]）であった。
合併症はヘルペス後神経痛，不規則月経，卵巣嚢胞，不眠症，閉所恐怖症であった。
MRA-SC 投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下に示す。

胃腸炎は Day 124に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「あり」であった。治験薬の処置は投与中断であった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 120であった。転帰（回復日）は「回復（Day 131）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

鼻咽頭炎は Day 157に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 155であった。転帰（回復日）は「回復（Day 169）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

血尿は Day 251に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 247であった。転帰（回復日）は「回復（Day 251）」であった。
本事象は AESI（出血）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

複合性局所疼痛症候群は Day 372に認められ，重篤度は重篤（入院又は入院期間の延長），重症度は高度，治験薬との因果関係は「あり」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 365であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI に該当しないと判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

担当医師のコメント：
入院目的は原疾患の可能性もあり精査目的であったが，入院中に原疾患の悪化だけでは説明できない症状が出現，また，それに伴い入院期間の延長が必要と判断した Day 379を発現日としたが，以下のことより発現日 Day 372変更。
① 疼痛のためトラムセット配合錠服用開始

② リハビリテーション科：CRPS，廃用性筋委縮，ステロイドの影響が可能性に挙げられたこと。
③ 超音波検査にて血流が前回より改善された。
事象名について：確定診断に至らなかったため，変更になる可能性がある。
治験薬との因果関係：原疾患治療を優先し治験薬を休薬していないため，現段階では因果関係ありとしたが，今後経過等で変更になることがあり得る。

(2) 症例番号：60401　SAE：急性腎盂腎炎，AESI：感染症，投与中止：該当なし

Protocol No. MRA632JP	
Patient No. 60401	
Region: Japan	
Age: 23 years	Gender: 女性
Height: 166 cm	Weight: 45.7 kg（登録時）
Trial Drug: MRA-SC 162mg/w	
Blind Label First Dose: 20[redacted]（PLACEBO）	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
Open Label First Dose: 20[redacted]（Day 1）	Open Label Last Dose: 20[redacted]
PT: 外陰部腟カンジダ症	Verbatim: 陰部カンジダ
Event Onset: Day 8	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 鼻咽頭炎	Verbatim: 感冒
Event Onset: Day 165	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 273
PT: 鼻炎	Verbatim: 鼻炎
Event Onset: Day 319	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 410
PT: 皮膚乾燥	Verbatim: 皮膚乾燥
Event Onset: Day 325	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 401
PT: 急性腎盂腎炎	Verbatim: 急性腎盂腎炎
Event Onset: Day 494	Drug Relatedness: Yes
Serious: Yes	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 口腔ヘルペス	Verbatim: 口唇ヘルペス
Event Onset: Day 501	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
Completed Treatment: No	
Reason of Dropout: WITHDRAWAL BY SUBJECT	Dropout Date: 20[redacted]
Death: No	

本23歳女性患者は高安動脈炎 Numano 分類 IIB 型と診断されている。
二重盲検期間にはプラセボを20[redacted]（Day −64）に投与開始し，20[redacted]（Day 1）に非盲検期間に移行して MRA-SC 162 mg/w を投与開始した。
高安動脈炎に対する前治療として，タクロリムス水和物，メトトレキサートがあった。
高安動脈炎に対する副腎皮質ステロイドとして MRA-SC 初回投与日にはプレドニゾロンを 13 mg/day 併用していた。
合併症は不規則月経であった。
既往症は貧血であった。
MRA-SC 投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下に示す。

外陰部腟カンジダ症は Day 8に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「あり」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 1であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（原疾患の再燃のためプレドニゾロンの投与量が増加し易感染性となったため）との関連があった。
担当医師より「AESI に関連しての検査なし」とのコメントがあった。

鼻咽頭炎は Day 165に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 162であった。転帰（回復日）は「回復（Day 273）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

鼻炎は Day 319に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 316であった。転帰（回復日）は「回復（Day 410）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

急性腎盂腎炎は Day 494に認められ，重篤度は重篤（入院又は入院期間の延長），重症度は高度，治験薬との因果関係は「あり」であった。治験薬の処置は投与中断であった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 492であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（プレドニゾロンとの併用で易感染性となったため）との関連があった。
担当医師より「Day 497：CT 検査　右腎腫大　臨床検査　白血球上昇　尿培　ESBL 産生大腸菌検出」とのコメントがあった。

口腔ヘルペスは Day 501に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は該当せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 492であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（ステロイド内服のため）との関連があった。

担当医師より「AESI に関連する検査なし」とのコメントがあった。

担当医師のコメント：
治験薬及びステロイドの継続投与のため易感染性となり，当該事象が発症した可能性が高い。本事象と治験薬との因果関係は否定できない。

(3) 症例番号：60402　SAE：肺炎，AESI：感染症，投与中止：該当なし

Protocol No. MRA632JP	
Patient No. 60402	
Region: Japan	
Age: 26 years	Gender: 女性
Height: 168 cm	Weight: 72.9 kg（登録時）
Trial Drug: MRA-SC 162mg/w	
Blind Label First Dose: 20[redacted]（PLACEBO）	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
Open Label First Dose: 20[redacted]（Day 1）	Open Label Last Dose: 20[redacted]
PT: 膀胱炎	Verbatim: 膀胱炎
Event Onset: Day 20	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 24
PT: 鼻咽頭炎	Verbatim: 感冒
Event Onset: Day 75	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 86
PT: 胃腸炎	Verbatim: 胃腸炎
Event Onset: Day 105	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 108
PT: パニック障害	Verbatim: パニック障害
Event Onset: Day 113	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 月経困難症	Verbatim: 月経困難症
Event Onset: Day 117	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 産褥期乳汁分泌増加	Verbatim: 乳汁分泌過多
Event Onset: Day 133	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 315
PT: 副鼻腔炎	Verbatim: 副鼻腔炎
Event Onset: Day 202	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	

Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 241
PT: 毛包炎	Verbatim: 毛嚢炎
Event Onset: Day 312	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: ざ瘡	Verbatim: ステロイド性ざ瘡
Event Onset: Day 341	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 胃腸炎	Verbatim: 急性胃腸炎
Event Onset: Day 356	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 362
PT: 肺炎	Verbatim: 肺炎
Event Onset: Day 373	Drug Relatedness: Yes
Serious: Yes	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
Completed Treatment:	
Death: No	

本26歳女性患者は高安動脈炎 Numano 分類 IIB 型と診断されている。

二重盲検期間にはプラセボを20[redacted]（Day −91）に投与開始し，20[redacted]（Day 1）に非盲検期間に移行して MRA-SC 162 mg/w を投与開始した。

高安動脈炎に対する前治療として，アザチオプリンがあった。

高安動脈炎に対する副腎皮質ステロイドとして MRA-SC 初回投与日にはプレドニゾロンを 17 mg/day 併用していた。

その他の併用療法は，大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン（Day −frequency/route: 頓用/局所 Start date:20[redacted] Stop Date:20[redacted]）であった。

合併症は痔核，鉄欠乏性貧血，頚腕症候群，不眠症であった。

既往症は肺炎，起立性低血圧，双極1型障害であった。

MRA-SC 投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下に示す。

膀胱炎は Day 20に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 15であった。転帰（回復日）は「回復（Day 24）」であった。

本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

鼻咽頭炎は Day 75に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 70であった。転帰（回復日）は「回復（Day 86）」であった。

本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

胃腸炎は Day 105に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 105であった。転帰（回復日）は「回復（Day 108）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

副鼻腔炎は Day 202に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 196であった。転帰（回復日）は「回復（Day 241）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

毛包炎は Day 312に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 308であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（ステロイドの内服後より症状の出現あり）との関連があった。
担当医師より「AESI に関連する検査なし」とのコメントがあった。

胃腸炎は Day 356に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 350であった。転帰（回復日）は「回復（Day 362）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

肺炎は Day 373に認められ，重篤度は重篤（入院又は入院期間の延長），重症度は中等度，治験薬との因果関係は「あり」であった。治験薬の処置は投与中断であった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 371であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療（ステロイドとの併用により易感染性のため）との関連があった。
担当医師より「Day 373胸部レントゲン　肺炎像 CT 右上葉に気管支透亮像を伴う浸潤影・中下葉に気管支肺炎様浸潤影・右胸水貯留　臨床検査　WBC 13500 SP-D 197」とのコメントがあった。

担当医師のコメント：
治験薬及びステロイドの継続投与のため易感染性となっていた。感冒を契機に本事象が増悪したと考えられる。
本事象と治験薬との因果関係は否定できない。

(4)　症例番号：60502　　SAE：肺梗塞，AESI：感染症，投与中止：該当なし
Protocol No. MRA632JP
Patient No. 60502
Region: Japan

Age: 21 years	Gender: 女性
Height: 152 cm	Weight: 55.5 kg（登録時）
Trial Drug: MRA-SC 162mg/w	
Blind Label First Dose: 20[redacted]（PLACEBO）	Blind Label Last Dose: 20[redacted]
Open Label First Dose: 20[redacted]（Day 1）	Open Label Last Dose: 20[redacted]
PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Verbatim: ALT 上昇
Event Onset: Day 29	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 366
PT: γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	Verbatim: γGTP 上昇
Event Onset: Day 29	Drug Relatedness: Yes
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 咽頭炎	Verbatim: 咽頭炎
Event Onset: Day 82	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: 感染症
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 100
PT: 造影剤アレルギー	Verbatim: 造影剤アレルギー
Event Onset: Day 163	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 163
PT: 肺梗塞	Verbatim: 多発肺梗塞
Event Onset: Day 338	Drug Relatedness: No
Serious: Yes	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 卵巣嚢胞	Verbatim: 卵巣のう腫
Event Onset: Day 338	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Date resolved:
PT: 蕁麻疹	Verbatim: 蕁麻疹
Event Onset: Day 350	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 366
PT: 肋骨骨折	Verbatim: 肋骨骨折
Event Onset: Day 426	Drug Relatedness: No
Serious: No	AESI: No
Drug Discontinuation due to AE: No	
Outcome: RECOVERED/RESOLVED	Date resolved: 449
Completed Treatment:	
Death: No	

本21歳女性患者は高安動脈炎 Numano 分類 V 型と診断されている。
二重盲検期間にはプラセボを20[redacted]（Day −90）に投与開始し，20[redacted]（Day 1）に

非盲検期間に移行して MRA-SC 162 mg/w を投与開始した。
高安動脈炎に対する前治療として，メトトレキサートがあった。
高安動脈炎に対する副腎皮質ステロイドとして MRA-SC 初回投与日にはプレドニゾロンを 10 mg/day 併用していた。
その他の併用療法は，ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステル（daily dose/frequency/route: 200 µg/1日1回/吸入 Start date:20[redacted] Stop Date:20[redacted]）であった。
合併症は便秘，脂肪肝，喘息，解離性障害であった。
既往症は白内障であった。
MRA-SC 投与開始（20[redacted]）後に認められた重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下に示す。

咽頭炎は Day 82に認められ，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与量変更せずであった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 79であった。転帰（回復日）は「回復（Day 100）」であった。
本事象は AESI（感染症）に該当すると判断された。本事象は原疾患との関連はなく，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。

肺梗塞は Day 338に認められ，重篤度は重篤（入院又は入院期間の延長），重症度は中等度，治験薬との因果関係は「なし」であった。治験薬の処置は投与中断であった。本事象発現前の治験薬最終投与日は Day 330であった。データカットオフ日までの転帰は「未回復」であった。
本事象は AESI に該当しないと判断された。本事象は原疾患との関連があり，合併症との関連はなく，併用治療との関連はなかった。
担当医師より「胸膜炎も肺梗塞に含む」とのコメントがあった。

担当医師のコメント：
治験薬及びプレドニゾロンの投与によって生じた日和見感染の可能性があるため治験薬との因果関係は否定できない。
病理結果より肺梗塞と診断。Day 414有害事象名，治験薬との因果関係を変更した。
治験薬の薬効及び経過から本剤による静脈血栓ないし肺梗塞ではなく，卵巣のう腫による血管圧迫あるいは原疾患である肺動脈病変による梗塞巣と考えるのが妥当と判断した。
（Day 441追加）
日和見感染や卵巣のう腫による血管圧迫ではなく，原疾患の肺動脈病変による梗塞巣と考える。

2.7.6.12.2.4　WA28119試験

(1) CRTN/Subject no.：255201/10002
AER no.（Version no.）：1508975（5）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event 1：ヘモフィルス性肺炎（インフルエンザ菌性肺炎）
Outcome：Resolved
Categories：SAE，AE leading to study treatment and study discontinuation
Event 2：貧血（貧血）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment discontinuation
Event 3：敗血症（敗血症）

Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment discontinuation
Event 4：白血球増加症（白血球増加症）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment discontinuation
Event 5：四肢痛（両側性下肢痛）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment discontinuation
Event 6：悪心（悪心）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment discontinuation
Event 7：末梢性浮腫（末梢性浮腫）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment discontinuation
Event 8：不安（不安）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment discontinuation

患者は73歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

側頭動脈生検（TAB）が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に巨細胞性動脈炎（以降，GCA）と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛．側頭動脈の圧痛，リウマチ性多発筋痛症（以降，PMR）の症状がみられた。GCA に対する治療は，以下の用量のプレドニゾンなど：

- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 7.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月），
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［下記の最近の投与歴を参照］
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 7.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状は報告されず，寛解状態であった。

既往歴は，肺線維症（19[redacted]年）及び肺の良性腫瘍（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のみ。手術歴は，右中葉の肺部分切除術（19[redacted]年），胆嚢摘出術，乳房形成術など。合併症は，高血圧（ロサルタンを投与），高脂血症，頚動脈雑音（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），左房拡大（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），腎不全，甲状腺機能低下症（レボチロキシンを投与），多発性軟骨炎の再発（発症日不明），リウマチ性多発筋痛（20[redacted]年から），外陰腟真菌感染症（発症日不明～20[redacted]年[redacted]月，ミコナゾール及びフルコナゾールを投与），軟骨損傷及び変形性脊椎症（ともに20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），筋膜疼痛症候群及び睡眠障害（ともに20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，メラトニンを投与），薬物過敏症，気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），両眼の白内障（発症日不明，回復日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），胆石症（発症日及び回復日不明），骨粗鬆症など。治験期間中に投与された他の併用薬は，全身性の疼痛に対するアセトアミノフェン，サプリメントとしてのアスコルビン酸，ルテイン，複合ビタミン剤，ユビキノン，カルシウム／ビタミン D，マグネシウム，プロバイオティクス，亜鉛，ビタミン D など。

本治験への登録の約6週間前（20■年■月■日），上気道感染，背部痛，悪心及び嘔吐が発現。翌日（20■年■月■日），誤嚥性肺炎，急性呼吸不全，発熱及び代謝性脳症があると診断。翌日には心拡大が認められた（20■年■月■日）。これらはすべて20■年■月■日までに回復したと判断された。報告された続発症は，気管支拡張症及び左房拡大。

スクリーニング時点（20■年■月■日）でのバイタルサインは，脈拍数78/分，血圧137/73 mmHg，体温37.1°C など。ESR は56 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20■年■月■日（Day 1），本剤（162 mg，週1回）及び非盲検下でのプレドニゾン（30 mg/日から漸減）の投与を開始。

20■年■月■日（Day 21），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20■年■月■日（Day 196），胸部 X 線で両肺下葉の肺臓炎を認めた。インフルエンザを対象とした拭い液及び腰椎穿刺検体の検査は陰性。

Event 1：ヘモフィルス性肺炎（インフルエンザ菌性肺炎）
Event 2：貧血
Event 3：敗血症
Event 4：白血球増加症
Event 5：四肢痛
Event 6：悪心
Event 7：末梢性浮腫
Event 8：不安

下記事象の発現前最後の本剤の投与日は20■年■月■日（Day 224）。同日までに本剤の皮下注射を33回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20■年■月■日（Day 226），息切れのため患者が救急車の出動を要請。診察時には労作時呼吸困難，全身脱力，発熱，悪寒，悪心，経口摂取量の減少，嗜眠，乾性咳嗽，鼻汁，くしゃみ，下肢痛，腹痛及び浮腫（部位は報告なし）がみられた。入院。コンピュータ断層撮影（CT）で左下葉に広範な肺臓炎を認め，右下葉のものより大きかった。骨盤 CT は陰性。白血球数16.7 × 10^3/μL（正常範囲：3.6～11.1 × 10^3/μL），ヘモグロビン12.6 g/dL，好中球数15.2 × 10^3/μL（正常範囲：1.9～7.2 × 10^3/μL）。肺炎，敗血症，白血球増加症及び貧血と診断。抗菌薬，ヒドロコルチゾン及び利尿薬による治療を受けた（詳細は下の段落を参照）。

まず，アジスロマイシンの静注による治療を受け（20■年■月■日～20■年■月■日），続いて20■年■月■日（Day 228）に以下が追加された：レボフロキサシン静注（20■年■月■日のみ500 mg，その後は20■年■月■日～20■年■月■日にわたり250 mg），セフトリアキソン静注（20■年■月■日～20■年■月■日），ヒドロコルチゾン静注（20■年■月■日～20■年■月■日），フロセミド静注40 mg（20■年■月■日），トルセミド20 mg（必要に応じて，20■年■月■日～20■年■月■日）。他にも多くの標準治療を受けた。

白血球数，好中球数及びヘモグロビン値を下記の表に示す。20■年■月■日（Day 230），血液培養で β ラクタマーゼ陽性のインフルエンザ菌の増殖を認めた。Day 230に浮腫が，Day

231に不安が報告された。20■年■月■日（Day 232），CT で左下葉の肺炎に変化を認めず，右肺底部では含気の改善を認めた。便培養でクロストリジウム・ディフィシレ A 及び B 陰性。Day 233，不安は回復。20■年■月■日（Day 234），肺炎，敗血症，貧血，白血球増加症，悪心，四肢痛及び浮腫は回復と判定され，退院。退院時にセフジニル及びフルコナゾール内服薬を処方。同日（20■年■月■日），GCA に対するプレドニゾン投与を10 mg/日で開始し，現在も継続中。

関連する臨床検査：

日付（Day）	WBC count（正常範囲：3.6-11.1 × 10^3/μL）	Neutrophil count（正常範囲：1.9-7.2 × 10^3/μL）	Hemoglobin（正常範囲：11.6-14.4 g/dL）
20■年■月■日（Day 226）	16.7	15.2	12.6#
20■年■月■日（Day 227）	-	8.5	10.1
20■年■月■日（Day 228）	26.4	23	10.5
20■年■月■日（Day 229）	43.0	39.6	10.2
20■年■月■日（Day 230）	27.3	23.2	10.1
20■年■月■日（Day 231）	15.8	12.6	11.2
20■年■月■日（Day 232）	14.5	12.4	-

WBC 白血球数

肺炎，敗血症，貧血，白血球増加症，悪心，四肢痛，浮腫及び不安の発現を受けて，20■年■月■日（Day 224）に本剤の投与を恒久的に中止。合計33回の投与を受けた。

本治験のパート1を中止し，引き続き安全性フォローアップに移行。20■年■月■日（Day 308），肺炎のため本治験を中止。

治験責任医師又は治験分担医師は，肺炎及び敗血症は本剤と関連あり，その他の事象は本剤と関連なしと判定した。

(2) CRTN/Subject no.：255213/10025
AER no.（Version no.）：1694922（5）
Treatment Arm：MRA-SC QW 群
Event：胸水（肺胸水）
Outcome：Resolved
Category：SAE，AE leading to study treatment discontinuation

患者は74歳の白人男性で，20■年■月■日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20■年■月■日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン60 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，寛解状態であった。

既往歴は，バレット食道及び憩室炎（ともに20■年）など。手術歴は，ステント閉塞術，胆嚢摘出術（ともに20■年■月），上部消化管内視鏡検査（20■年■月■日）など。合併症は，冠動脈疾患（20■年から），高脂血症（20■年から，アトルバスタチンを投与），胃食道逆流症（20■年から，オメプラゾールを投与），高血圧（20■年から，アムロジピンを投与），骨減少症（20■年■月から，ゾレドロン酸を投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，栄養補助食品としての複合ビタミン剤及びシアノコバラミンなど。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，20■年■月■日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を60 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 50），非盲検下のプレドニゾン投与を完了し，その翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：胸水

胸水の発現前最後の本剤の投与日は20■年■月■日（Day 329）。同日までに本剤の皮下注射を48回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20■年■月■日（Day 335），1週間続く息切れを訴えて実施医療機関を受診。また，3日前に庭仕事中に転倒して疼痛が生じ，患者は筋性の痛みと考えていた。胸部 X 線で左胸腔内に顕著な量の胸水を認めた。胸水と診断され，胸腔穿刺を受けた。2日後，胸腔鏡下手術（VATS）を受けた。血液培養は陰性。20■年■月■日（Day 342），胸水は回復し，退院。

胸水の発現を受けて，本剤及び盲検下のプレドニゾン投与を恒久的に中止，最終投与日は20■年■月■日（Day 329）。中止までに本剤の皮下注射を48回受けた。20■年■月■日（Day 367），引き続き本治験のパート2に移行。

治験責任医師又は治験分担医師は，胸水は治験薬投与と関連なしと判定した。

(3) CRTN/Subject no.：255202/10044
AER no.（Version no.）：1620698（4）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event：悪性黒色腫（前頭部黒色腫）
Outcome：Recovering
Category：SAE

患者は64歳の白人男性で，20■年■月■日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20■年■月■日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）及び頭皮圧痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン40 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），30 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，寛解状態であった。

既往歴は，結腸癌（20■年）のみ報告された。手術歴は，両眼の硝子体切除及びレーザー手術（手術日不明），胆嚢摘出術（20■年■月■日），結腸切除術（20■年■月■日），歯のインプラント挿入術（20■年■月■日），袖状胃切除術（20■年■月■日）など。合併症は，閉塞型睡

眠時無呼吸，糖尿病網膜症及び左眼視力低下（いずれも発症日不明），高コレステロール血症（発症日不明，プラバスタチンを投与），高血圧（発症日不明，アムロジピン及びロサルタンを投与），糖尿病（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，インスリンリスプロ，インスリングラルギン，メトホルミンを投与），腎結石（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，アセチルサリチル酸（予防的），健康維持のための詳細不明の複合ビタミン剤，ビタミン B 群，クエン酸カルシウム及びシアノコバラミン，ビタミン補助剤としての葉酸，オメプラゾールなど。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を30 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：悪性黒色腫

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 315），前頭部の悪性黒色腫と診断された（この日の徴候／症状及び診断評価は報告なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 319），対照生検（皮膚日射病）が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 320）及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 321）に前頭部黒色腫が in situ で切除された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 322），右耳（ドナー部位）及び前頭部の植皮術を施行。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 329），予防目的のクロトリマゾールの投与を開始。

プラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，悪性黒色腫はプラセボ及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(4) CRTN/Subject no.：255207/10049
AER no.（Version no.）：1574695（2）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event：胃腸炎（急性胃腸炎）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は68歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，虚血に関連する視力低下，咀嚼時の顎痛がみられた。

過去の GCA に対する治療は，プレドニゾン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），アスピリン81 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～継続中）など。

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

既往歴は，消化性潰瘍，膵炎（20[redacted]年），食道狭窄（20[redacted]年），右大腿骨転子部滑液包炎（20[redacted]年）など。手術歴は，子宮部分摘除術（19[redacted]年），胆嚢摘出術（20[redacted]年）など。合併症は，喘息（19[redacted]年から，サルブタモール硫酸塩を投与），良性膵嚢胞（19[redacted]年から），胃食道逆流疾患（GERD）（20[redacted]年から，パントプラゾールを投与），骨減少症（炭酸カルシウム及びビタミン D を投与）及び変形性脊椎症（ともに20[redacted]年[redacted]月から），不安（発症日不明，アルプラゾラムを投与）など。治験期間中に他の併用薬の投与はなし。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，ESR は66 mm/時（正常範囲：0～17 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を60 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 51），盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：胃腸炎（急性胃腸炎）

胃腸炎発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 80）。同日までにプラセボの皮下注射を12回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85），悪心，非血性嘔吐，腹部仙痛及び非血性水性下痢が発現。気分が悪くなったが，発熱，悪寒，浮動性めまいはなし。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88），急性胃腸炎が発現し，脱水に至った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89），全血球数（CBC）及び肝機能検査は正常（詳細は報告なし）。腹部 CT で憩室炎，虫垂炎及び腸穿孔を認めず。その後，入院して輸液及びオンダンセトロンの投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90），発熱は認められなかった。同日，退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91），オンダンセトロンの投与を中止し，シプロフロキサシンの投与を開始。同日（Day 91），急性胃腸炎は回復と判定。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 94），シプロフロキサシンの投与を中止。

胃腸炎の発現後に盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，プラセボを一時的に（Week 9～Week 11）中断。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95），プラセボ投与を再開（Week 12）。

治験責任医師又は治験分担医師は，急性胃腸炎はプラセボ及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 154），GCA が再発し，霧視として出現。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 156），プレドニゾンの漸減投与を60 mg/日から開始し，この用量を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）まで継続。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 170），漸減中のプレドニゾンの用量を50 mg/日に減量，更に20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 270）までに8 mg/日に減量し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 294）まで投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 295），プレドニゾンの漸減投与を68 mg/日から開始，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362）までに5 mg/日に減量し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 371）まで投与。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 372），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(5) CRTN/Subject no.：255202/10062
AER no.（Version no.）：1493292（8）

Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event：蜂巣炎（左腕蜂巣炎）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は84歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点では，側頭動脈の圧痛と虚血に関連する視力低下がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），25 mg，1日2回（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状と霧視が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，乳房の良性腫瘍（左乳房）（19[redacted]年），子宮平滑筋腫（19[redacted]年）など。手術歴は，左乳房切除術（19[redacted]年），子宮摘出術（19[redacted]年）など。合併症は，脂質異常症（20[redacted]年から，エゼチミブ／シンバスタチンを投与），緊張性膀胱（20[redacted]年から，ソリフェナシンを投与），健忘症（20[redacted]年から，ドネペジルを投与），網膜動脈閉塞（右眼）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），片側失明（右眼）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），網膜裂孔（左眼）及び眼内レンズ挿入（偽水晶体，ともに20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，アスピリン（予防的），サプリメントとしてのセンナなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数70/分，血圧118/65 mmHg，体温36.1°C など。ESR は82 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を50 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：蜂巣炎（左腕蜂巣炎）

蜂巣炎発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）。同日までに本剤の皮下注射を26回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 196），左腕に発疹が発現。翌日の通常の実施医療機関来院時に，職員が腕の発疹に気付き，かかりつけ医に紹介。蜂巣炎と診断された。同日（Day 198），セファレキシン500 mg，1日4回（経口）及びネオマイシン硫酸塩／ポリミキシン B 硫酸塩（ネオスポリン）3.5 mg（必要に応じて，外用）の投与を開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 200），蜂巣炎が増悪して透明で粘着性の水泡を認め，入院。セファレキシンの投与を中止し，抗菌薬（詳細不明）及びベタメタゾンを静注。入院中は，プレドニゾロンの服用が許可されなかった。血液培養は陰性。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 202），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 232），蜂巣炎は回復と判定。

蜂巣炎の発現後に盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，本剤を一時的に（Week 29～Week 31）中断し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 232）に再開。

治験責任医師又は治験分担医師は，蜂巣炎は本剤及び盲検下のプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(6) CRTN/Subject no.：253753/10103
AER no.（Version no.）：1509676（9）
Treatment Arm：プラセボ+26週群
Event：乳癌（右側乳癌）
Outcome：Resolved
Categories：SAE，投与の中止又は試験の中止に至った有害事象

患者は79歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

側頭動脈生検が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点では，側頭動脈の圧痛及び咀嚼時の顎痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），80 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状が認められたが，臨床的に有意ではないため，寛解状態にあると報告された。

合併症は，緑内障（19[redacted]年から），高血圧（20[redacted]年から，トラセミドを投与），浮腫（20[redacted]年から），1型糖尿病（20[redacted]年から，メトホルミンを投与）など。治験期間中に投与された併用薬は，側頭動脈炎に対するメチプラノロール，胃炎予防のためのニンニクカプセル及びパントプラゾール，高尿酸血症予防のためのアロプリノール，潜伏結核に対する予防目的のイソニアジド，ビタミン B12欠乏症に対するシアノコバラミンなど。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

GCA に対して20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 233）～20[redacted]年[redacted]月にジクロフェナク100 mg/日を投与。

Event：乳癌（右側乳癌）

乳癌発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246）。同日までにプラセボの皮

下注射を36回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月から，右乳房の腫脹がみられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246），マンモグラフィーで乳癌が判明。

本事象により，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）にプラセボを中断，コルチコステロイドによる対症療法を継続。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 260），腫瘍マーカーCa 15-3は22.2 kU/L，血清オスターゼは10.5 U/L。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 273），入院して全身プレチスモグラフィー，筋骨格系及びリンパ系の単相シンチグラフィーを受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274），組織学的検査でリンパ節に腫瘍がないことを確認。同日，乳房切除術を施行。病理組織検査の報告により中分化型腫瘍（G2）と腫瘍辺縁部の乳管内腫瘍と判明。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 275），胸部 X 線で腫瘍を認めず。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 277），腹部超音波検査で中等度の脂肪肝，脾腫，右腎嚢胞，疑わしい腎腫瘤を伴う肝腫大を認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 280）から GCA に対してプレドニゾロン10 mg/日の投与を開始し，最終報告時点で継続中。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 282），乳癌が「回復」と報告され，良好な状態で退院。

乳癌のためプラセボ投与を中止，プラセボの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246）。
中止までのプラセボの投与は計36回。

盲検下でのプレドニゾンの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 280）。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 344），乳癌のため本治験を中止。

治験責任医師又は治験分担医師は，乳癌はプラセボと関連なしと判定した。

(7) CRTN/Subject no.：253753/10104
AER no.（Version no.）：1464832（13）
Treatment Arm：プラセボ+52週群
Event：労作性呼吸困難（労作性呼吸困難）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は55歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に陽電子放出断層撮影法（PET）-CT が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

合併症は，甲状腺機能低下症（20[redacted]年[redacted]月から，レボチロキシンを投与），びらん性胃炎及び食道カンジダ症（ともに20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，パントプラゾールを投与），葉酸欠乏症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，葉酸を投与），ビタミン D 欠乏（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，詳細不明のビタミン D を投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は報告なし。

スクリーニング時点（20■年■月■日）のバイタルサインは，脈拍数100/分，血圧135/80 mmHg，体温36.1°C など。ESR は38 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，20■年■月■日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：労作性呼吸困難

労作性呼吸困難発現前の最後のプラセボ投与日は20■年■月■日（Day 120）。同日までにプラセボの皮下注射を18回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20■年■月■日（Day 123），労作性呼吸困難が発現。労作性呼吸困難は2～3週間続いており，毎回15分間持続して休息後には改善すると報告された。患者は胸部絞扼感及び不快気分も報告した。治験責任医師又は治験分担医師の報告によると，呼吸困難の原因は特定できず，症状はおそらく「精神的ないし心身症」によるもので，心肺の問題に起因しない。治験責任医師又は治験分担医師は，患者が「コントロールできなくなる不安」を報告したとも述べた。20■年■月■日（Day 141），労作性呼吸困難の悪化のため入院。バイタルサインは，脈拍数80/分，血圧110/70 mmHg，体温36.7°C と報告された。施行日不明の12誘導心電図（及び「長時間心電図」）は正常。肺活量測定で軽度閉塞が認められたが，臨床的に有意ではなかった。運動力測定の間，呼吸困難及び「パニック発作」により著しく制限されただけであった。労作性呼吸困難に対する治療はなし。

20■年■月■日（Day 146），労作性呼吸困難は回復と判定されて退院。

プラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，労作性呼吸困難はプラセボ及び盲検下のプレドニゾンと関連ありと判定した。

20■年■月■日（Day 364），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行，同日，GCA に対するプレドニゾロン5 mg/日の投与を開始。

(8) CRTN/Subject no.：253746/10144
AER no.（Version no.）：1705996（3）
Treatment Arm：プラセボ+52週群
Event：変形性関節症（右変形性膝関節症）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は58歳の白人女性で，20■年■月■日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20■年■月■日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，PMR 及び大型

血管炎の症状がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

合併症は，骨端症，変形性脊椎症，疲労（19[redacted]年から），高血圧（19[redacted]年[redacted]月から，テルミサルタン及びアスピリンを投与），貧血，慢性胃炎（パントプラゾールを投与），骨減少症（コレカルシフェロールを投与）（いずれも20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，肺炎予防のためのスルファメトキサゾール／トリメトプリムなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数72/分，血圧140/90 mmHg，体温36°C など。ESR は50 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を60 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49），非盲検下のプレドニゾン投与段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：変形性関節症（右変形性膝関節症）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150），右変形性膝関節症と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171），メピバカイン塩酸塩を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 386），入院して右側人工膝関節手術を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 413），右変形性膝関節症は回復し，翌日退院。

治験責任医師又は治験分担医師は，変形性関節症は治験薬と関連なしと判定，試験治療に変更はなし。

最終報告時点で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 366）に本治験のパート1を完了して引き続きパート2に移行済み。

(9) CRTN/Subject no.：255518/10181
AER no.（Version no.）：1310719（9），1316518（6）
Treatment Arm：MRA-SC QW 群
Event 1：深部静脈血栓症（右下肢深部静脈血栓症）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to treatment discontinuation
Event 2：深部静脈血栓症（左下肢深部静脈血栓症）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to treatment discontinuation
Event 3：胃腸炎（感染性胃腸炎）
Outcome：Resolved
Categories：SAE and AE leading to treatment discontinuation
Event 4：裂傷（頭部の軽微裂傷）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は84歳の女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に英国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に TAB が施行されて診断が確定した。

診断時点では，虚血に関連する視力喪失，PMR の症状，咀嚼時の疼痛がみられた。GCA に対する治療は，アスピリン75 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），プレドニゾロン80 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日及び15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA 及び PMR の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，急性胃腸炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ぶどう膜炎（20[redacted]年～回復日不明），右眼虹彩炎（20[redacted]年[redacted]月～回復日不明），右眼の白内障（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），固形物の嚥下障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右変形性膝関節症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左変形性膝関節症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脂漏性角化症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～回復日不明），正色素性正球性貧血（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），結膜下出血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。手術歴は，右眼白内障手術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右膝関節鏡検査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右人工膝関節置換術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左人工足関節全置換術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

合併症は，本態性高血圧症（19[redacted]年[redacted]月から，カンデサルタンを投与），喘息（20[redacted]年[redacted]月から），眼窩周囲浮腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），左眼の白内障（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），腰椎症（20[redacted]年[redacted]月から），多結節性甲状腺腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），老人性難聴（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），末梢腫脹（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，フロセミドを投与），前部虚血性視神経症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，骨粗鬆症予防のための炭酸カルシウム及びアレンドロン酸など。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，血圧109/65 mmHg，ESR 17 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を40 mg/日から開始。

Event 1：深部静脈血栓症（右下肢深部静脈血栓症）

Event 2：深部静脈血栓症（左下肢深部静脈血栓症）

Event 3：胃腸炎

胃腸炎及び深部静脈血栓症（両下肢）発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）。同日までに本剤の皮下注射を4回受け，漸減スケジュールに従って非盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21），両下肢の深部静脈血栓症と診断された（診断の詳細及び症状は報告なし）。

リバーロキサバン，ダルテパリン及びワルファリンを投与。20■年■月■日（Day 27），血便及び粘液便を伴う持続性の下痢（1日6回以上）が発現，Grade 1の感染性胃腸炎（非重篤，関連なしと判定）と診断され，同日，Grade 3に悪化。平熱であったが強い嗜眠があり食事せず。20■年■月■日（Day 33），更なる検査のために入院。臨床検査は異常なし。便培養でサルモネラ菌，赤痢菌，カンピロバクター，大腸菌陰性。20■年■月■日（Day 34），胸部，腹部及び骨盤 CT の結果，腸の炎症の回復が示唆された。胃腸炎に対する治療はなし。20■年■月■日（Day 33），深部静脈血栓症（両下肢）は回復と判定され，翌日，リバーロキサバンの投与を中止。20■年■月■日（Day 35），胃腸炎は回復と判定されて退院。

非盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，本剤の投与を恒久的に中止。

治験責任医師又は治験分担医師は，胃腸炎は本剤及びリバーロキサバンと関連ありと判定した。

治験責任医師又は治験分担医師は，深部静脈血栓症（両下肢）は本剤及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

Event 4：裂傷

20■年■月■日（Day 40）の夜，自宅で浴室まで歩いていくときに転倒。患者は脚が折れたと述べた。軽微な頭部裂傷が生じ，神経学的な観察のために入院。グラスゴー昏睡尺度に基づくと，所見は異常なし。20■年■月■日（Day 41），退院。

治験責任医師又は治験分担医師は，裂傷は本剤と関連なしと判定した。

20■年■月■日（Day 56），患者自身の判断で本治験のパート1を中止し，安全性フォローアップに継続移行。20■年■月■日（Day 84），患者自身の判断で本治験を中止。

(10) CRTN/Subject no.：255251/10223
AER no.（Version no.）：1460170（12）
Treatment Arm：プラセボ+52週群
Event：喘息（気管支喘息における攣縮の増悪）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は75歳の白人女性で，20■年■月■日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20■年■月■日，GCA と診断され，20■年■月■日に PET-CT が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，PMR の症状，大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，以下の用量のプレドニゾロンなど：

- 40 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），
- 70 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），
- 60 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），
- 50 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），
- 40 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），

- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

アスピリン100 mg/日による治療も受けた（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）。

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状が認められず，寛解状態であった。

既往歴は腎結石症（19[redacted]年）であり，手術歴は虫垂切除術（19[redacted]年）であった。合併症は，動脈性高血圧（発症日不明，メトプロロール及びヒドロクロロチアジドを投与），骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，コレカルシフェロール及びアレンドロン酸ナトリウムを投与），潜伏結核（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，イソニアジドを投与），両下肢の筋痙縮（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），右大腿痛（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［プラセボの初回投与前のベースライン時点の ALT は691 U/L（正常範囲：6～32 U/L）］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［この時点で基準範囲内］）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，予防目的のパントプラゾールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，血圧は165/95 mmHg。胸部 X 線及び心電図は正常。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ESR は36 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，翌日，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を25 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59），GCA 再発の徴候を認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 60），救済治療としてプレドニゾン30 mg/日を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 87），漸減投与としてプレドニゾン25 mg/日の投与中に別の GCA 再発。漸減中のプレドニゾンの用量を25 mg/日に維持，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 94），更に最終的な20 mg/日に減量。

Event：喘息

喘息発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 227）。同日までにプラセボの皮下注射を30回受け，プレドニゾンの漸減投与を9 mg/日で継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 232），咳嗽及び呼吸困難が発現。

同日，喘息（気管支喘息における攣縮の増悪）及び慢性心不全で入院。胸部 X 線で浸潤はなかったが，軽度うっ血性心不全の徴候を認めた。心エコーで，軽微な僧帽弁閉鎖不全及び Grade 1の拡張期弛緩障害が判明。肺機能の低下があったが，しかし，感染は除外された。治験責任医師又は治験分担医師は，心不全は非重篤でプレドニゾンと関連ありと判定した。咳嗽及び呼吸困難は，気管支喘息の増悪（過去に診断されていない）及び軽度うっ血性心不全に起因した。白血球数は6.4×10^9/L で，百日咳の血清学的検査は陰性，喀痰検査は正常。

入院1日目に，喘息に対して50 mg プレドニゾロンを単回静注，サルブタモール及びイプラトロピウムの吸入を開始。喘息治療にコデイン，ブデソニド，ノスカピンを追加。退院後，唯一の喘息治療としてノスカピン及びブデソニドを継続。うっ血性心不全に対して40 mg フロセ

ミドを単回静注，その後トラセミド及びラミプリルに切り替えた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 238），うっ血性心不全は回復と判定されて退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 288），喘息の増悪は回復と判定。

喘息の増悪によるプラセボ投与又はプレドニゾン漸減投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，喘息は潜伏結核との関連はおそらく関連あり，プラセボと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 367），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(11) CRTN/Subject no.：255251/10226
AER no.（Version no.）：1546707（3），1546887（1）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event 1：大動脈弁狭窄（大動脈弁狭窄の悪化）
Outcome：Unresolved
Category：SAE
Event 2：帯状疱疹（右側腹部の帯状疱疹）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は65歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）及び PMR の症状がみられた。過去の GCA に対する治療は，プレドニゾン250 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），500 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），90 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月），12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），57.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），35 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，髄膜炎（19[redacted]年），線維筋痛（20[redacted]年～20[redacted]年），脱毛症（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。手術歴は，子宮摘出術（19[redacted]年），虫垂切除術（19[redacted]年），半月板切除術（20[redacted]年），膣手術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。合併症は，大動脈弁狭窄，糖尿病（20[redacted]年[redacted]月から，メトホルミン及びグリメピリドを投与），高コレステロール血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），うつ病（20[redacted]年から，ミルタザピン及びデュロキセチンを投与），両眼の白内障（20[redacted]年から），間欠性の下痢（20[redacted]年[redacted]月から），左耳鳴り（20[redacted]年[redacted]月から），骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月から，アレンドロン酸，カルシウム／ビタミン D，コレカルシフェロールを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，胃粘膜保護のためのオメプラゾール，肺炎予防のためのスルファメトキサゾール／トリメトプリムなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数72/分，血圧150/80 mmHgなど。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ESR は64 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を35 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36），GCA 及び PMR の症状，ESR 亢進が発現して GCA が再発。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59），プレドニゾンの漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 65），GCA 及び PMR の症状，寝汗，ESR 亢進が発現して GCA が再発。

Event 1：大動脈弁狭窄（大動脈弁狭窄の悪化）

大動脈弁狭窄発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）。同日までにプラセボの皮下注射を27回受け，プレドニゾンの漸減投与を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）で，既存の大動脈弁狭窄が Grade 3に悪化（診断の詳細は報告なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197），冠動脈造影のため入院，大動脈弁狭窄を確認。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 199），退院。最終報告時点で大動脈弁狭窄は未回復。

プラセボ投与又はプレドニゾン漸減投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，大動脈弁狭窄の悪化はプラセボ，盲検下のプレドニゾン，非盲検下のプレドニゾン漸減投与と関連なしと判定した。

Event 2：帯状疱疹

帯状疱疹発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）。同日までにプラセボの皮下注射を32回受け，プレドニゾンの漸減投与を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 222），右側腹部に発疹が発現，後に帯状疱疹と診断された。同日，PMR の症状及び ESR 亢進が発現して GCA が再発。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 227），入院。アシクロビル及びジメチンデンを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 231），帯状疱疹は回復と判定され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 232），退院。

プラセボ投与又はプレドニゾン漸減投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，帯状疱疹はプラセボと関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 366），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行，同日，非盲検下で本剤の投与を開始。

(12) CRTN/Subject no.：253740/10241
AER no.（Version no.）：1332617（9），1617968（0）

Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event ：高血圧クリーゼ
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は67歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，フルオロデオキシグルコース（FDG）-PET/核磁気共鳴画像法（MRI）が施行され，GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA 及び PMR の症状と疲労，咬筋跛行（masseter claudication）が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，肋骨骨折（20[redacted]年）など。手術歴は，虫垂切除術（19[redacted]年），子宮付属器切除（19[redacted]年），脊椎椎間板手術（19[redacted]年），子宮掻爬術（20[redacted]年[redacted]月），胸部大動脈ステント挿入術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。合併症は，動脈性高血圧（アムロジピン，メトプロロール，テルミサルタンで治療），左小脳梗塞，末梢動脈閉塞性疾患（20[redacted]年），高リポ蛋白血症／高脂血症（シンバスタチン及びアスピリンで治療），肺塞栓症，骨盤部の血栓症（20[redacted]年[redacted]月から），腎不全，複合性局所疼痛症候群（20[redacted]年から），反応性かつ間欠性のうつ病エピソード（20[redacted]年から，アミトリプチリン及びプレガバリンで治療），甲状腺腫，クッシング症候群，骨関節症（20[redacted]年から，ヒドロモルフォンを投与），脱毛症（20[redacted]年から），骨粗鬆症（デノスマブ及びコレカルシフェロールで治療）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，胃粘膜保護のためのパントプラゾールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，血圧は135/70 mmHg。ESR は32 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を25 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：高血圧クリーゼ

高血圧クリーゼ発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）。同日までに本剤の皮下注射を7回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48），動悸，頭痛，「胸より上の圧力」及び回転性めまいで救急外来を受診。血圧210/100 mmHg で高血圧クリーゼと診断され，入院。ニトログリセリンを投与し（急性冠動脈症候群の徴候なし），症状は回復。29時間モニタリングを受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49），高血圧クリーゼは回復（血圧は報告なし）と判定されて退院。

高血圧クリーゼ発現後に本剤又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，高血圧クリーゼは既存の高血圧と関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(13) CRTN/Subject No.：253740/10242
AER no.（Version no.）：1454601（11），1511223（7）
Treatment Arm：プラセボ+26週群
Event 1：びらん性胃炎
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 2：びらん性胃炎
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 3：術後創合併症
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は79歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に TAB が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），側頭動脈の圧痛，咀嚼時の顎痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン120 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），130 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），80 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，白内障（20[redacted]年）のみ。手術歴は，両眼の白内障手術（20[redacted]年），左人工股関節置換術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。合併症は，変形性関節症及び左変形性股関節症（ともに20[redacted]年から），高血圧（20[redacted]年から，アムロジピン／バルサルタン及びヒドロクロロチアジドを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，予防目的のアスピリン，膀胱炎予防のためのトリメトプリム／ニトロフラントイン，胃粘膜保護のためのパントプラゾール，骨粗鬆症予防のためのコレカルシフェロールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数64/分，血圧130/70 mmHg，体温35.5°C など。ESR は35 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を40 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

左変形性股関節症に対して，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）にイブプロフェンを開始。

Event 1：びらん性胃炎

びらん性胃炎発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）。同日までに盲検下でのプラセボの皮下注射を28回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 195），嘔吐及び脱水が発現。その後，食道胃十二指腸内視鏡検査が施行され，びらん性胃炎と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 196）の朝，再度嘔吐。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197），脱水のため入院，イブプロフェンの投与を中止。ジメンヒドリナート，オメプラゾール（Day 197及び198），パントプラゾール（Day 199に開始），スコポラミン，ホスホマイシン，野菜の木炭（vegetable carbon），低分子ヘパリン，トラマドール及びジピロンを投与。状態は安定し，胃炎は改善。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198），再度の食道胃十二指腸内視鏡検査で，胃前庭部に複数の新たな上皮組織及び浅いびらん，胃全体にびまん性黄斑性の粘膜発赤が認められた。幽門洞及び体部の生検を施行（組織学的検査の結果は報告なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 207），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225），胃炎は回復と判定。

プラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，胃炎はプラセボ及びプレドニゾンと関連なし，イブプロフェン及びウイルス感染と関連ありと判定した。

Event 2：びらん性胃炎（2回目）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 233），再度嘔吐，胃炎と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 234），脱水及び軽度低ナトリウム血症（ナトリウム値は報告なし）で入院。日付不明の大腸生検及び頭部・腹部 CT で病理学的所見なし。スコポラミン，パントプラゾール，メトクロプラミド，スクラルファート，ジピロン，アセトアミノフェン，トラマドール及び野菜の木炭（vegetable carbon）を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 250），胃炎は回復と判定されて退院。

プラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，胃炎はプラセボと関連なしと判定した。

Event 3：術後創合併症

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274），予定された股関節手術のために，医師の判断に従いプラセボの投与を恒久的に中止。プラセボの最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）で，同日までのプラセボの皮下注射は40回。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 304）で，手術部位が「濡れて」おり，感染がみられないかを観察するため入院（術後創合併症と報告）。入院中に，手術部位に対しては観察と数回の包帯交換のみ。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 316），術後創合併症は回復と判定されて退院。

盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，プラセボ及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 372），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(14) CRTN/Subject no.：253740/10245
AER no.:（Version no.）：1500014（5）
Treatment arm：プラセボ+26週群
Event：丹毒（左下腿丹毒）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は70歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，GCA と診断され，それぞれ20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に側頭動脈生検及び陽電子放出断層撮影（PET-MR）が施行されて診断が確定した。診断時点では，頭皮圧痛及び大型血管炎がみられた。過去の GCA に対する治療は，プレドニゾロン100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），80 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），90 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，PMR の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

合併症は，緑内障（20[redacted]年から，チモロールを投与）のみ。治験期間中に投与された他の併用薬は，胃粘膜保護のためのパントプラゾール，骨粗鬆症に対するコレカルシフェロールなど。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を60 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：丹毒

丹毒発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247）。同日までにプラセボの皮下注射を36回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 254）の夜，左下腿に紅斑が出現し始め，体温は38°C。救急外来で担当医の診察を受けた後，入院。紅斑は膝蓋下部から足背部とその周辺にびまん性に拡大し，わずかに熱感を帯びていた。膝蓋上部から鼠径部にかけて左大腿内側に明るい赤色の6 cm 幅のリボン状の紅斑も認められた。紅斑の原因として深部静脈血栓症は除外された。皮膚科医の診察で左下腿の丹毒と診断された。同日（Day 254）の臨床検査で，白血球数16.39 × 10^9/L（正常範囲：3.8～9.8 × 10^9/L），好中球数13.6 × 10^9/L（正常範囲：1.80～7.55 × 10^9/L），C 反応性蛋白18.2 mg/L（正常範囲：<5 mg/L）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 256）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 265），丹毒に対してオキシキノリンを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 257），発熱は回復と判定。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 263），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 265），丹毒は回復と判定。

丹毒により盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，Week 36及び37にかけてプラセ

ボ投与を中断。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 268），プラセボ投与を再開。

治験責任医師又は治験分担医師は，丹毒はプラセボと関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281），治験責任医師又は治験分担医師の判断でプラセボを中止。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 366），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(15) CRTN/Subject no.：253740/10247
AER no.（Version no.）：1564281（5）
Treatment arm：プラセボ+26週群
Event:側頭動脈炎（GCA-GCA の再発）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は80歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に施行された PET-CT により診断が確定した。診断時点では，PMR の症状及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，以下の用量のプレドニゾロンなど：

- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 10 mg，隔日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 7.5 mg，隔日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 7.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 7.5 mg，隔日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 5 mg，隔日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 5 mg と2.5 mg 交互，隔日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 2.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状と寝汗が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，尿道狭窄（再発日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～回復日不明）など。手術歴は，胆嚢摘出術（20[redacted]年），前立腺肥大症／経尿道的切除術（20[redacted]年[redacted]月），尿道修復術（2回；20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月）など。合併症は，リウマチ性多発筋痛（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），自己免疫性甲状腺炎（橋本病甲状腺炎），高血圧（ラミプリルを投与），筋力低下（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），貧血（20[redacted]年[redacted]月から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，シンバスタチン（予防的），パントプラゾール，カルシウム補給剤，コレカルシフェロール，シアノコバラミンなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，ESR は138 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を40 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：側頭動脈炎（GCA-GCA の再発）

側頭動脈炎発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）。治験期間中にプラセボの皮下注射を23回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でのプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155），GCA 再発が認められ，GCA の頭蓋内症状，GCA による ESR 亢進及び C 反応性蛋白増加として発現。GCA の再発と診断され，入院。同日（Day 155），医師の判断によりプラセボの投与を恒久的に中止（再発及び治療の効果不十分による）。

本事象により盲検下のプレドニゾン投与を中断し，2015年4月14日（Day 156），プレドニゾンの漸減投与を以下の用量で開始：

- 70 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 157）まで継続，
- 60 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 158）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 160），
- 50 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 161）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168），
- 40 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178），GCA の再発は回復と判定。

治験責任医師又は治験分担医師は，側頭動脈炎は治験薬と関連なしと判定した。
更に以下の用量のプレドニゾンを救済治療。

- 30 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 179）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198），
- 20 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 199）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 212），
- 17.5 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 213）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 224），
- 15 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252），
- 15 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 259），
- 15 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 260）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 264），

- 12.5 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 265）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 273），
- 12.5 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 280），
- 12.5 mg/日，隔日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309），
- 10 mg/日，隔日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 282）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309），
- 12.5 mg/日，隔日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 325），
- 10 mg/日，隔日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 310）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 325），
- 10 mg/日，隔日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 326）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337），
- 10 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 338）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行，同日，プレドニゾロン7.5 mg/日の投与を開始。

(16) CRTN/Subject no.：253740/10248
AER no.（Version no.）：1603798（2）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event：薬物過敏症（ラミプリルに対するアレルギー反応）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は62歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，PMR の症状及び大型血管炎がみられた。

過去の PMR に対する治療は，以下の用量のプレドニゾンなど：
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 14 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 13 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 12 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 11 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），

過去の GCA に対する治療は，以下の用量のプレドニゾンなど：
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA は寛解状態であった。

合併症は，動脈性高血圧（20[redacted]年から，プロプラノロールを投与），変形性関節症（右膝，20[redacted]年[redacted]月から，コレカルシフェロールを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，

疼痛に対するブプレノルフィンなど。

スクリーニング時点（20■年■月■日）で，血圧160/100 mmHg，ESR114 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を30 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 21），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20■年■月，持続する高血圧に対してラミプリル（5 mg/日）の投与を開始。20■年■月■日（Day 53），ラミプリルを10 mg/日に増量。

Event：薬物過敏症（ラミプリルに対するアレルギー反応）

薬物過敏症発現前の最後の本剤投与日は20■年■月■日（Day 169）。同日までに本剤の皮下注射を25回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20■年■月■日（Day 171），ラミプリルに対するアレルギー反応（PT：薬物過敏症）が発現して入院（症状は報告なし）。報告によると，臨床検査は実施されず。同日，ラミプリル（10 mg）の投与を中止し，プレドニゾロン250 mg の静注及びジメチンデンを投与。20■年■月■日（Day 174），プレドニゾロンの経口投与を100 mg/日から開始。同日，過敏症は回復し，退院。20■年■月■日（Day 176），プレドニゾロンの経口投与を中止。

本剤又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，ラミプリルに対するアレルギー反応は本剤と関連なしと判定した。

20■年■月■日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(17) CRTN/Subject no.：253755/10268
AER no.（Version no.）：1544230（8）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event 1：頻脈性不整脈（頻脈性不整脈）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 2：変形性関節症（左側変形性股関節症の悪化）
Outcome：Resolved
Category：AE leading to study treatment and study discontinuation

患者は77歳の白人女性で，20■年■月■日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20■年■月■日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，PMR 及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン2 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■

日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，再発性の尿路感染（20[redacted]年[redacted]月～回復日不明），発熱（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。手術歴は，心臓アブレーション（20[redacted]年[redacted]月），心臓ペースメーカー挿入術（20[redacted]年[redacted]月），右人工股関節置換術，子宮摘出術，虫垂切除術，胆嚢摘出術（手術日不明）など。合併症は，心房細動（20[redacted]年[redacted]月から，リバーロキサバンを投与），高コレステロール血症（発症日不明，シンバスタチンを投与），腎不全（発症日不明，アロプリノールを投与），高血圧（20[redacted]年から，メトプロロール，レルカニジピン，ニフェジピン，カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド，カンデサルタンを投与），末梢動脈閉塞症，頚動脈狭窄（両側），糖尿病，変形性関節症（発症日不明）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，コレカルシフェロール，硫酸グリシン第一鉄，パントプラゾールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数76/分，血圧180/80 mmHg など。ESR は81 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），治験責任医師又は治験分担医師は非盲検下のプレドニゾン漸減投与（60 mg/日から）の開始を決定。

Event 1：頻脈性不整脈

頻脈性不整脈発現前の唯一の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5），頻脈性不整脈（特定の種類の報告なし，心房細動の合併症あり）が発現，地元の病院に入院（転院紹介書に検査や治療の記載なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9），脈拍数100/分，血圧150/70 mmHg。同日（Day 9），治験実施計画書の記載に従って実施中の非盲検下でのプレドニゾンを50 mg/日に減量。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11），除細動を受け，頻脈性不整脈は回復と判定されて退院。

頻脈性不整脈の発現後に本剤投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，頻脈性不整脈は本剤と関連なし，非盲検下のプレドニゾン及び高血圧と関連ありと判定した。

Event 2：変形性関節症

20[redacted]年[redacted]月，既存の左変形性膝関節症が悪化（非重篤）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月，メタミゾールを開始。変形性関節症の悪化のため，本剤及び盲検下のプレドニゾン投与を恒久的に中止。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92），本治験のパート1を中止し，引き続き安全性フォローアップに移行。最終投与日は，本剤が20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85），盲検下のプレドニゾンが20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 117），変形性関節症の悪化は回復。

20■年■月■日（Day 162），変形性関節症悪化のため本治験を中止。中止までの本剤投与は計13回。

治験責任医師又は治験分担医師は，変形性関節症の悪化は本剤及び盲検下のプレドニゾンと関連なしと判定した。

(18) CRTN/Subject no.：253755/10269
AER no.（Version no.）：1629521（2），1663575（3），1722648（2），1767082（0）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event 1：下痢（下痢）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 2：アルコール中毒（アルコール中毒）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 3：高血圧クリーゼ（高血圧クリーゼ）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は78歳の白人男性で，20■年■月■日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20■年■月■日，GCA と診断され，20■年■月■日に CT 血管造影（CTA）が施行されて診断が確定した。診断時点では，リウマチ性多発筋痛の症状及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン60 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日）など。

ベースライン時点（20■年■月■日）では，PMR の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，膵腫瘍，アルコール性肝炎，A 型肝炎，中毒性肝炎，出血性胃潰瘍（20■年■月），総胆管結石症（20■年■月），左母趾球切創（20■年■月）など。手術歴は，虫垂切除術（手術日不明），胆管修復を伴う胆嚢摘出術（20■年）など。

合併症は，高血圧（アムロジピン，ラミプリル，ビソプロロール，ヒドロクロロチアジド，モクソニジンを投与），冠動脈疾患（シンバスタチン及びアセチルサリチル酸を投与），糖尿病（20■年■月から，メトホルミンを投与），不眠症（メルペロン及び *Kytta sedativum* を投与），間欠性の浮動性めまい，低カリウム血症（塩化カリウムを投与），夜間頻尿（詳細不明の薬剤を投与），舌炎，血中葉酸減少，貧血（20■年■月から，葉酸を投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，カルシウム，ビタミン D，パントプラゾール（予防薬）など。

スクリーニング時点（20■年■月■日）で，血圧190/65 mmHg，ESR84 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，20■年■月■日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を50 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 43），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプ

レドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50），GCA の症状が認められ，GCA の再発と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58），プレドニゾンの漸減投与を50 mg/日から開始。

Event 1：下痢

下痢発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 162）。同日までに本剤の皮下注射を24回受け，プレドニゾンの漸減投与を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 164），下痢が発現，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 166），脱水のため入院。病原体の便検査，腹部超音波，結腸内視鏡検査，心エコー，いくつかの血液検査（詳細不明）が実施された（結果は報告なし）。塩化ナトリウムを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 172），下痢は回復と判定されて退院。

下痢の発現を受けて，本剤を一時的に中断，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 176）に再開。

治験責任医師又は治験分担医師は，下痢は本剤及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 215），GCA 及び PMR の症状，限局性の頭痛，朝のこわばり，肩関節痛，側頭動脈，頭皮圧痛が認められ，GCA の再発と診断された。

Event 2：アルコール中毒

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 254），アルコールの過剰摂取後に入院。肝酵素増加が認められたが，治療担当医師は治験薬ではなく飲酒に起因すると判断した。本事象に対してクロメチアゾールを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 257），アルコール中毒は回復し，退院。

Event 3：高血圧クリーゼ

本剤の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 358）で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 359），プレドニゾンの漸減投与を7 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362），高血圧クリーゼ（血圧は報告なし）を認めて入院。心電図検査，トロポニン及びクレアチンキナーゼ検査は有意ではなく（結果は報告なし），急性冠動脈症候群は除外された。本事象に対してヒドロクロロチアジド，アムロジピン及びメトプロロールを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 363），高血圧クリーゼは回復と判定されて退院。

本剤投与の変更はなかったが，プレドニゾンの漸減投与を一時的に中断。

治験責任医師又は治験分担医師は，高血圧クリーゼは本剤投与及びプレドニゾン漸減投与と関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(19) CRTN/Subject No.：255527/10281
AER no.（Version no.）：1381531（4），1413170（7）

Treatment Arm：MRA-SC Q2W 群
Event 1：側頭動脈炎（GCA の再発）
Outcome：Unresolved
Categories：SAE and AE leading to study treatment and study discontinuation
Event 2：感染性胆管炎（感染源不明，胆管炎の疑い）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は78歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，虚血に関連する視力低下がみられた。以下の用量のメトトレキサートの投与を受けていた：15 mg/week（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月），7.5 mg/week（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）。更に，以下の用量のプレドニゾロン又はプレドニゾンの投与を受けていた：

- プレドニゾロン100 mg，1日3回（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- プレドニゾン：60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月），
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 250 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 用量不明（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 250 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 35 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 27.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 22.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 14 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 13 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 12 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 11 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 9 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 8 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 7 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 6 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 4 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 3 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 2 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月），
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），

- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 35 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，眼症状（両側失明）が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，潜伏結核（回復日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右眼白内障（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左眼白内障（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。手術歴は，右眼白内障手術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左眼白内障手術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。合併症は，右内頚動脈狭窄（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），肝酵素上昇（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，血栓症予防のためのアセチルサリチル酸，胃粘膜保護のためのオメプラゾール，骨粗鬆症予防のためのグルコン酸乳酸カルシウム／炭酸カルシウム，潜伏結核に対する予防目的のイソニアジド／ピリドキシンなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数88/分，血圧169/99 mmHg，体温36.8°C など。ESR は48 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，2週間毎）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を25 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：側頭動脈炎（GCA の再発）

側頭動脈炎発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）。同日までに本剤の皮下注射を18回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134），左手冷感が再発，脈拍及び血圧が右側と異なることが判明（値は報告なし）。超音波所見は左腋窩動脈炎を示していると解釈された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）の GCA 再発時には，GCA の頭蓋内症状と両側失明がみられ，これらはベースラインから持続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141），側頭動脈炎のため入院。入院時，脈拍数94/分，血圧100/68 mmHg（座位），体温36.9°C。同日（Day 141），漸減投与としてプレドニゾン50 mg を投与。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142），効果不十分のためパート1（二重盲検段階）を中止。

本剤の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）で，中止までの本剤投与は計18回。その後，安全性フォローアップを継続。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142），シクロホスファミド750 mg の毎朝静注と漸減投与としてのプレドニゾン50 mg の経口投与を開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 143），プレドニゾン175 mg を静注。更に20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 144）にプレドニゾン125 mg の静注を受けて退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 145），プレドニゾン125 mg を静注。患者が受けた治療は，経口プレドニゾン70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 145］～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 151］），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day

152］～20■年■月■日［Day 158］），50 mg/日（20■年■月■日［Day 159］～20■年■月■日［Day 165］），40 mg/日（20■年■月■日［Day 166］～20■年■月■日［Day 172］），30 mg/日（20■年■月■日［Day 173］～20■年■月■日［Day 179］），25 mg/日（20■年■月■日［Day 180］～20■年■月■日［Day 194］），22.5 mg/日（20■年■月■日［Day 195］～20■年■月■日［Day 210］），15 mg/日（20■年■月■日［Day 211］から）など。最終報告時点で動脈炎は未回復。

治験責任医師又は治験分担医師は，側頭動脈炎は本剤，非盲検下のプレドニゾン漸減投与及び盲検下のプレドニゾン投与と関連なしと判定した。

Event 2：感染源不明の感染，胆管炎の疑い

感染性胆管炎発現前の最後の本剤投与日は20■年■月■日（Day 134）。同日までに本剤の皮下注射を18回受けた。

20■年■月■日（Day 169），GCA の治療として40 mg/日プレドニゾンの経口投与。予定されたシクロホスファミド投与のために入院，患者が悪寒及び体温39.1°C を報告したため投与を延期，感染が懸念された。

臨床検査値は，総ビリルビン1.5 mg/dL（増加），直接ビリルビン0.4 mg/dL，C 反応性蛋白51 mg/dL，好中球76.6%，血清クレアチニン1.07 mg/dL，乳酸脱水素酵素346 U/L，γ-グルタミルトランスフェラーゼ84 U/L，ALT 55 U/L，ALP 229 U/L。その後，発熱及び生化学検査所見に基づき胆管炎と診断された。レボフロキサシン（9日間）を投与。

20■年■月■日（Day 170），腹部超音波検査で胆汁うっ滞の徴候を認めず。20■年■月■日（Day 175），再度の臨床検査で ALT 増加（55 U/L），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（318 U/L）（正常範囲は報告なし）。同日（Day 175）の大腸内視鏡検査は正常（腺腫を切除，悪性所見なし）。20■年■月■日（Day 179），腹部磁気共鳴血管造影及び腹部超音波で胆汁うっ滞の徴候を認めず。20■年■月■日（Day 181），感染性胆管炎は回復と判定され，翌日（20■年■月■日），シクロホスファミドを投与。20■年■月■日（Day 182），再度の臨床検査で好中球数1.5 K/μL，γ-グルタミルトランスフェラーゼ229 U/L，C 反応性蛋白13 mg/L。20■年■月■日（Day 183），退院。

治験責任医師又は治験分担医師は，感染源不明の感染（胆管炎の疑い）は本剤及びプレドニゾンと関連ありと判定した。

20■年■月■日（Day 211），効果不十分のため治験を恒久的に中止。

(20) CRTN/Subject No.：253747/10343
AER no.（Version no.）：1447125（6），1466402（10），1716396（4）
Treatment Arm：プラセボ+52週群
Event 1：一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 2：帯状疱疹（デルマトーム C3右側の帯状疱疹）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は74歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

PET-CT が施行され，20[redacted]年[redacted]月に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，側頭動脈の脈拍減弱，咀嚼時の顎痛，PMR の症状，大型血管炎がみられた。GCA に対する治療を以下に示す。

- プレドニゾロン100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- メトトレキサート10 mg/week（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- プレドニゾロン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- アザチオプリン50 mg，1日3回（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- プレドニゾロン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 9 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 8 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 7 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 19 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 18 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- メトトレキサート10 mg/week（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- プレドニゾロン30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- レフルノミド20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- プレドニゾロン10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 9 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 8 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 7.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 2.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 1 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- レフルノミド20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- プレドニゾロン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 27.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 22.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA 及び PMR の症状と限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，疲労，筋力低下，浮動性めまい，うつ病，炎症性の朝のこわばりを伴う肩関節痛及び腰の帯状痛が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，発育性股関節形成不全（19[redacted]年～19[redacted]年），麻疹（19[redacted]年），水痘（19[redacted]年），扁桃炎（19[redacted]年～19[redacted]年），子宮脱（19[redacted]年～19[redacted]年），左下肢静脈瘤（19[redacted]年～19[redacted]年），両眼の白内障（20[redacted]年～20[redacted]年），酒さ（20[redacted]年），胃炎（20[redacted]年～20[redacted]年），大腸腺腫（20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），腎盂腎炎（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月），副鼻腔炎及び気管支炎（ともに20[redacted]年[redacted]月），異常感覚（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），尿路感染（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左下腿の基底細胞癌（発症日不明～20[redacted]年[redacted]月）など。

手術歴は，左股関節矯正骨切り術（19[redacted]年），医療機器除去（19[redacted]年），子宮摘出術（19[redacted]年），左下肢静脈瘤手術（19[redacted]年[redacted]月），左下腿基底細胞癌の摘出（20[redacted]年[redacted]月），両眼の白内障手術（20[redacted]年），結腸ポリープ切除術（20[redacted]年，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

合併症を以下に示す；

- 高血圧（20[redacted]年から，トラセミドを投与），高コレステロール血症（20[redacted]年から，シンバスタチンを投与），上室性頻脈（20[redacted]年[redacted]月から，イバブラジンで治療），労作性呼吸困難（20[redacted]年[redacted]月から），末梢性浮腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，トラセミドを投与），
- 片頭痛（19[redacted]年から），浮動性めまい，歩行障害，頭部不快感（いずれも20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），異物感（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），嗅覚錯誤（20[redacted]年[redacted]月から），聴力低下（20[redacted]年から），
- 腎硬化症（20[redacted]年[redacted]月から），
- 気管支障害（20[redacted]年から，レボセチリジンを投与），喉頭炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），

- 変形性関節症（19[redacted]年から），右胸郭出口症候群（19[redacted]年[redacted]月から），変形性脊椎症（19[redacted]年から），背部痛を伴う変形性脊椎症（19[redacted]年），
- 筋痙縮（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），
- 脂肪肝（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），憩室（20[redacted]年から），便秘（19[redacted]年から，ビサコジルを投与），痔核（19[redacted]年から），胃食道逆流症（20[redacted]年から，パントプラゾールで治療），裂孔ヘルニア（20[redacted]年から），
- 光線角化症再発（20[redacted]年[redacted]月から），眼乾燥（20[redacted]年から，ヒドロキシプロピルメチルセルロースを投与）。

治験期間中に投与された他の併用薬は，骨粗鬆症予防のためのカルシウム及びコレカルシフェロール，閉経後骨粗鬆症を予防するためのエストラジオールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数72/分，血圧140/80 mmHg，体温35.8°C など。ESR は41 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。心電図は異常（臨床的に有意ではない）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を40 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：一過性脳虚血発作

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 135）の夜，夫に電話，会話中に明確に発音できず，言葉をみつけられなくなった。1時間以内の短時間運動性失語症が発現。12年前の疑わしい会話障害，失見当識及び健忘を伴う同様の出来事が報告された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），中大脳動脈に虚血に特徴的な症状を伴う一過性脳虚血発作と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 136），更なる評価のために神経科に入院。CT による脳の画像検査で微小血管性脳症が判明。ドップラーで両頚動脈にプラークを認めたが，血行力学的な関連性はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141），経食道心エコーで動脈硬化性変化を伴わない大動脈肥厚がわずかに認められた。経胸壁心エコー像のみで軽度の僧帽弁及び三尖弁の閉鎖不全（収縮期肺動脈圧は23 mmHg と推定）が判明。臨床的な神経障害はみられず。本事象に対する治療は行われなかったが，アスピリン及びシンバスタチンによる二次予防を継続。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），退院。

プラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，一過性脳虚血発作はプラセボ及びプレドニゾンと関連なし，発作性上室性頻脈と関連ありと判定した。

Event 2：帯状疱疹

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Study 182），ヘルペス後神経痛（非重篤，関連なしと判定）が発現。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）の午後，右耳介後部に小水疱性丘疹が発現，徐々に右頚部及び右後頭部に拡大。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185），帯状疱疹（デルマトーム C3，右側）と診断されて入院。アシクロビル，フシジン酸，ナロキソン塩酸塩／チリジン塩酸塩，アセトアミノフェン，メタミゾール，トラマドール，プレガバリン及びポリドカノール／酸化亜鉛を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]

日（Day 192），退院。20■年■月■日（Day 240），帯状疱疹は回復と判定。最終報告時点でヘルペス後神経痛は回復中。

盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，Week 27及び Week 28のプラセボ投与は中断。20■年■月■日（Day 205，Week 29），プラセボ投与を再開。

治験責任医師又は治験分担医師は，帯状疱疹はプラセボ及び盲検下のプレドニゾンと関連ありと判定した。

20■年■月■日（Day 309），PMR の症状及び ESR 亢進が発現して GCA が再発。20■年■月■日（Day 333），プレドニゾンの漸減投与を40 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 367），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(21) CRTN/Subject no.：255771/10361
AER no.（Version no.）：1373587（9）
Treatment Arm：MRA-SC QW 群
Event：深部静脈血栓症（DVT）
Outcome：Resolving
Category：SAE

患者は80歳の白人男性で，20■年■月■日にスウェーデンの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20■年■月■日に GCA と診断された。診断時点では，頭皮圧痛及び虚血に関連する視力低下がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン40 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），80 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），60 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），35 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，GCA の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

手術歴は，胆嚢摘出術（20■年）のみ。合併症は，糖尿病（20■年■月■日から，レパグリニドを投与），高血圧（20■年■月■日から，メトプロロールを投与），上室性不整脈（20■年■月■日から，アスピリンを投与），下肢浮腫（20■年■月■日から，フロセミドを投与），耳鳴り（20■年■月■日から），骨粗鬆症（20■年■月■日から，アレンドロン酸及び炭酸カルシウム／コレカルシフェロールを投与）など。胃炎に対してオメプラゾールの投与も受けた。

スクリーニング時点（20■年■月■日）のバイタルサインは，脈拍数58/分，血圧140/80 mmHg，体温37.6°C など。20■年■月■日，ESR は34 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 8），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20■年■月■日（Day 71），患者自身の判断で本剤を中止。中止までの本剤投与は計11回，最終投与日は20■年■月■日（Day 71）。20■年■月■日（Day 85），患者が治験薬投与の継続

を拒否したため本治験のパート1を中止したが，安全性フォローアップの継続には同意。

Event：深部静脈血栓症（DVT）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106），下肢の腫脹を認めた。血管造影が施行され，両側深部静脈血栓症の診断で入院。深部静脈血栓症に対する治療は，ダルテパリン静注（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日，Day 106～109），リバーロキサバン経口投与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Day 108～退院後継続中）など。日付不明の日に，深部静脈血栓症は改善と判定された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 111），退院。丹毒の疑い（非重篤，関連なしと判定）もあり，入院中に4日間ペニシリンを静注，退院後も経口投与に切り替えて継続。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 120），丹毒の疑いは回復と判定。報告時点で深部静脈血栓症は回復中。

治験責任医師又は治験分担医師は，深部静脈血栓症は別の詳細不明の原因と関連あり，本剤と関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 146），患者自身の判断で本治験を中止。

(22) CRTN/Subject No.：253749/10382
AER no.（Version no.）：1516774（4），1384444（12）
Treatment Arm：プラセボ+26週群
Event 1：肺炎（両側性肺炎）
Outcome：Resolved
Categories：SAE，AE leading to study treatment discontinuation
Event 2：緑内障（緑内障の悪化）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は80歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。
診断時点では，虚血に関連する視力低下がみられた。GCA に対する治療は，メトトレキサート15 mg/week（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/week（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），及びプレドニゾロン。

- 70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg，3日毎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 9 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 8 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 35 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，変形性関節症（右股関節）（19[redacted]年），子宮癌（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），転倒（20[redacted]年[redacted]月）など。手術歴は，虫垂切除術（19[redacted]年），子宮頚管拡張及び子宮内掻爬術（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），人工股関節置換術（右股関節）（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），レーザー虹彩切開術（19[redacted]年[redacted]月），腹部子宮摘出術，両側卵管卵巣摘除術，骨盤リンパ節切除術（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

合併症は，両眼の緑内障（19[redacted]年から，ヒアルロン酸ナトリウム，ドルゾラミド／チモロール，タフルプロストを投与），白内障（20[redacted]年），高血圧（20[redacted]年から，ヒドロクロロチアジド／トリアムテレンを投与），高尿酸血症（20[redacted]年から，アロプリノールを投与），低カリウム血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，炭酸水素カリウム／クエン酸カリウムを投与），筋痙縮（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，マグネシウムを投与），骨減少症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，炭酸カルシウム／コレカルシフェロールを投与），肺障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，メトトレキサートの副作用を予防するための葉酸，胃炎予防のためのパントプラゾール，結核予防のためのイソニアジド，栄養補助食品としてのビタミン C，亜鉛及びセレニウム，静脈還流の改善のための Oxerutin など。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，予定された眼圧評価のために入院。眼圧は右眼14～20 mmHg，左眼13～20 mmHg で正常，視力リハビリテーションが勧められた。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数53/分，血圧160/72 mmHg，体温34.9°C など。ESR は5 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，胸部 X 線は異常であったが臨床的に有意ではなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），白血球数11.2 /nL（正常範囲：3.5～10 /nL），C 反応性蛋白13 mg/L（正常範囲：<5 mg/L）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：肺炎

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15），全身状態の悪化（詳細不明），疲労及び寝汗が発現。体温38.5°C，C 反応性蛋白72 mg/L（正常範囲：< 5 mg/L），白血球数12.1 /nL（正常範囲：3.5～10 /nL），プロカルシトニン0.07 ng/mL（正常範囲：< 0.5 ng/mL）。同日（Day 15），胸部 X 線で「胸膜の石灰化」を認めた。両側性肺炎と診断され，500 mg/日レボフロキサシンを開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17），C 反応性蛋白155 mg/L，プロカルシトニン0.09 ng/mL。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15），肺炎のためプラセボの投与を中断，盲検下でのプレドニゾンを中止。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17），漸減投与としてプレドニゾン50 mg/日を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 18），入院。肺の CT で小さな肺硬化を認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）まで，レボフロキサシンを継続。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21），肺炎は回復と判定されて退院。

治験責任医師又は治験分担医師は，肺炎はプラセボと関連なし，盲検下のプレドニゾンと関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35），プラセボ投与を再開。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37），GCA に対してメトトレキサートを20 mg/week で開始，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）までに15 mg/week に減量し，現在も継続中。

Event 2：緑内障

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46），既存の緑内障の悪化により眼科に入院。実施中であったヒアルロン酸ナトリウムの投与を継続。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49），緑内障の悪化は回復と判定されて退院。

緑内障の悪化によるプラセボ投与又はプレドニゾン漸減投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，緑内障の悪化はプラセボと関連なし，比較的高用量のプレドニゾン漸減投与と関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(23) CRTN/Subject no.：255211/10402
AER No.:（Version no.）：1511180（6），1548023（4）
Treatment arm：MRA-SC Q2W 群
Event 1：蜂巣炎（両足蜂巣炎）
Outcome：Resolved
Category：SAE，AE leading to study treatment discontinuation
Event 2：乾性壊疽（右第2足指の乾性壊疽）

Outcome：Resolved
Category：SAE，AE leading to study treatment discontinuation
Event 3：血栓性脳卒中（血栓による右中大脳動脈性卒中）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は81歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，GCA と診断され，それぞれ20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に TAB 及び MRI が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，側頭動脈の脈拍減弱，咀嚼時の顎痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

既往歴は，アルコール依存症（19[redacted]～19[redacted]年），両眼の白内障（20[redacted]年，ラタノプロストを投与），前立腺癌（20[redacted]年），痛風（20[redacted]年～20[redacted]年），疲労（20[redacted]年～20[redacted]年），不快気分（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年），声帯ポリープ（20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月），カンジダ感染（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），肝機能検査異常（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月），肺炎（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）など。元タバコ使用者（19[redacted]年，開始日不明）。手術歴は，胆嚢摘出術（19[redacted]年），左膝関節鏡検査（19[redacted]年），前立腺摘除術（20[redacted]年）など。

合併症は，心房細動を伴う冠動脈疾患（20[redacted]年から，ワルファリン及びジゴキシンを投与），網膜血管閉塞［法律上の盲目］（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），高血圧（20[redacted]年から，トリアムテレン／ヒドロクロロチアジド及びメトプロロールを投与），2型糖尿病（20[redacted]年から，インスリングラルギン及びメトホルミンを投与），高脂血症（20[redacted]年から，シンバスタチンを投与），末梢性ニューロパチー（20[redacted]年から），尿失禁（20[redacted]年から），勃起不全（20[redacted]年から），酒さ（20[redacted]年から），変形性関節症（20[redacted]年から），発声障害，胃食道逆流症，顎関節症候群（20[redacted]年から），歩行障害（20[redacted]年から），過度の怒り（20[redacted]年から），ミオパチー（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬はドキュセートのみ。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，病的肥満［肥満度指数（BMI）= 53，体重 = 124 kg，身長 = 152 cm］，血圧111/88 mmHg，ESR20 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，2週間毎）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：蜂巣炎

Event 2：乾性壊疽

Event 3：血栓性脳卒中

蜂巣炎，乾性壊疽及び血栓性脳卒中発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）。同日までに本剤の皮下注射を18回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 241），蜂巣炎及び乾性壊疽のため地元の病院に入院。右足指切断が施行された。心房細動に対して服用していたワルファリンを手術のために中止。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 254），入院中に看護師が左不全片麻痺を発見。血流 CT で右中大脳動脈の閉塞が判明。血栓性脳卒中の治療のために別の病院に転院。到着時，不全片麻痺はほぼ回復。脳血管造影並びに血栓除去及び脳内組織プラスミノーゲン活性化因子（TPA）による血栓溶解を施行。アスピリン及びシンバスタチンも投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 267），血栓性脳卒中は回復と判定されて退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 254），蜂巣炎及び乾性壊疽は回復と判定。

蜂巣炎及び乾性壊疽のため，本剤の投与を恒久的に中止し，盲検下のプレドニゾン投与を中断。中止までの本剤投与は計18回。

治験責任医師又は治験分担医師は，蜂巣炎及び乾性壊疽は本剤と関連なしと判定した。

治験責任医師又は治験分担医師は，血栓性脳卒中はワルファリン中断（足指切断のため）と関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 373），追跡不能となったため本治験を中止。

(24) CRTN/Subject no.：255228/10488
AER no.（Version no.）：1538443（8）
Treatment arm：プラセボ+26週群
Event：錯感覚（左半身の錯感覚）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は52歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイタリアの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，PMR の症状及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，詳細不明のコルチコステロイド（50 mg/日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA 及び PMR の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

合併症は，貧血（19[redacted]年から，硫酸グリシン第一鉄を投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，骨粗鬆症予防のためのアレンドロン酸及び炭酸カルシウムなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数72/分，血圧110/70

mmHg，体温35.4°C など。ESR は42 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を50 mg/日から開始。

Event：錯感覚

錯感覚発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）。同日までにプラセボの皮下注射を4回受け，非盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24），Grade 2の左半身錯感覚が発現。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31），錯感覚が Grade 3に悪化，神経科に入院。神経学的検査では陰性と報告。本事象に対する治療の報告はなし。更に詳細な事象の臨床経過の報告なし。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37），詳細不明のステロイド投与を受けて退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），錯感覚は回復と判定され，同日，本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

錯感覚によるプラセボ又は非盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，錯感覚はプラセボと関連なし，プレドニゾンと関連ありと判定した。

(25) CRTN/Subject no.：255228/10490
AER no.（Version no.）：1570433（7）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event 1：肺炎（肺炎）
Outcome：Resolved
Category：SAE，AE leading to study treatment discontinuation
Event 2：腱断裂（右アキレス腱断裂）
Outcome：Resolved
Category：SAE，AE leading to study treatment discontinuation

患者は75歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイタリアの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，PMR の症状及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，アレンドロン酸70 mg/week（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中），プレドニゾン25 mg，経口，1日2回（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は大腸炎のみと報告。合併症は，高血圧（アスピリン及びカルベジロールを投与），良性前立腺肥大症（テラゾシンを投与），高尿酸血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，アロプリノールを投与），潜伏結核（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，イソニアジドを投与）など。治験期間中に投与され

た他の併用薬は，胃炎に対するランソプラゾールなど。

スクリーニング時点（20■年■月■日）で，血圧150/80 mmHg，ESR10 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。スクリーニング時点の胸部 X 線は正常。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を50 mg/日から開始。20■年■月■日（Day 8），非盲検下でのプレドニゾンを40 mg/日に減量。

Event 1及び2：肺炎及び腱断裂

20■年■月■日（Day 14），患者が発熱，湿性咳嗽及び呼吸困難の発現を報告。臨床検査で白血球増加症（23.7 × 10^3/mm^3）が判明，C 反応性蛋白（CRP）は4.27 mg/dL。動脈血ガスで低酸素血症（45.7 mmHg）が判明。胸部 X 線で両肺の硬化を認めた。その後，市中感染性肺炎と診断され入院。肺炎に対してキノロン系抗菌薬の投与を開始。20■年■月■日（Day 36），右アキレス腱断裂と診断され，日常生活に支障をきたし入院を延長。同日，外科的修復を実施。20■年■月（日は不明），キノロン系薬剤の投与を中止。20■年■月■日（Day 51），肺炎は回復と判定。20■年■月■日（Day 81），患者自身の判断で本治験を中止。20■年■月■日（Day 84），腱断裂は回復と判定されて退院。

肺炎及び腱断裂のため，本剤の投与を恒久的に中止，最終投与日は20■年■月■日（Day 9）。

治験責任医師又は治験分担医師は，肺炎は本剤及び非盲検下のプレドニゾンと関連ありと判定した。

治験責任医師又は治験分担医師は，腱断裂はキノロン系抗菌薬と関連ありと判定した。

(26) CRTN/Subject no.：264749/10501
AER no.（Version no.）：1353319（15），1721253（4）
Treatment Arm：プラセボ+26週群
Event ：失神（失神）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は66歳の白人女性で，20■年■月■日に英国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20■年■月■日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，PMR の症状がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン60 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，GCA 及び PMR の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，一過性脳虚血発作（19■年），裂孔ヘルニアなど。手術歴は，子宮摘出術（手術日は報告なし）のみ。合併症は，片頭痛（19■年から），高コレステロール血症（20■年■月■日から，シンバスタチンを投与），副鼻腔炎（19■年から），変形性関節症（20■年■月■日から），リウマチ性多発筋痛（20■年■月■日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，心窩部痛に対するランソプラゾール，背部痛に対するアセトアミノフェン／コデイン

及びアミトリプチリンなど。

スクリーニング時点（20■年■月■日）のバイタルサインは，脈拍数84/分，血圧127/84 mmHg，体温36.4°C など。ESR は105 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を60 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 22），予定来院時の採血後にめまい感及び頭部ふらふら感（PT：処置によるめまい）（非重篤，関連なしと判定）を感じたが，同日（Day 22），処置によるめまいは回復。

20■年■月■日（Day 24），前庭障害（非重篤と判定，試験治療と関連なし）が発現。

Event：失神

失神発現前の最後のプラセボ投与日は20■年■月■日（Day 22）。同日までにプラセボの皮下注射を4回受け，漸減スケジュールに従って非盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20■年■月■日（Day 29），医療機関受診時の採血直後に失神が発現（医学的に重要と考えられたことにより重篤度の基準を満たした）。この来院時（Week 4）のバイタルサインは，血圧133/95 mmHg（座位）及び135/89 mmHg（起立），脈拍数97/分。血中グルコースは6.5 mmol/L。朝食後に治験責任医師又は治験分担医師が診察し，帰宅して午後に自宅でのプラセボ服用が可能と判断。治験看護師が患者に電話したところ，患者は気分良好と回答。同日（Day 29），失神は回復と判定。かかりつけ医の診察を受け，約2週間以内の実施医療機関受診を予約するように指示された。

20■年■月■日（Day 36），次のプラセボ投与を実施。20■年■月■日（Day 37），治験看護師が患者に連絡し，自己注射がうまくいっているか確認。注射に問題はなかったが，浮動性めまいが持続していた。かかりつけ医と治験分担医師が状況について協議し，前庭障害に対してプロクロルペラジン投与の開始を決定（20■年■月■日［Day 37］開始）。20■年■月■日（Day 41），体調が良かったが，更なるプラセボ投与前に治験総括医師の診察を受けるよう手配。

20■年■月■日（Day 50），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

最終報告時点で前庭障害は未回復であり，ベタヒスチン及びオンダンセトロンの投与も同様と報告された。

失神の発現後にプラセボ又は非盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，失神は盲検下の試験治療（プラセボ）と関連ありと判定した。

20■年■月■日（Day 309），GCA の症状と ESR 亢進が認められ，GCA 再発と診断された。20■年■月■日（Day 310），プレドニゾンの漸減投与を50 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行，同日（Day 365），非盲検下で本剤の投与を開始。

(27) CRTN/Subject no.：255232/10544
AER no.（Version no.）：1610394（15），1637738（7）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event 1：腎盂腎炎（腎盂腎炎）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 2：側頭動脈炎（GCA の再発）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 3：尿路感染（尿路感染）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 4：側頭動脈炎（GCA の再発）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 5：尿路性敗血症（尿路性敗血症）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は72歳の白人女性で，20■年■月■日にオランダの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB 及び PET-CT が施行され，20■年■月■日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，咀嚼時の顎痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン30 mg，1日2回（20■年■月■日～20■年■月■日）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，GCA の症状が認められず，寛解状態であった。

既往歴は，尿路感染の再発（20■年■月），切迫性尿失禁（19■年），肺塞栓症（20■年■月8日，アセノクマロールを投与），一過性黒内障（19■年），胆石症（20■年），デング熱（20■年），変形性膝関節症（20■年～20■年■月），虫垂炎（発症日不明）など。手術歴は，虫垂切除術，マーシャル・マーケッティ手術（腹圧性尿失禁に対して，19■年），胆嚢摘出術（20■年），管拡張術（20■年■月■日），右膝腱再建術（20■年），人工膝関節全置換術（20■年）など。

合併症は，尿道脱（20■年■月）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，エソメプラゾール，リセドロン酸，カルシウムなど。

スクリーニング時点（20■年■月■日）で，血圧160/80 mmHg，ESR は32 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。好中球数4.61 × 10^9/L（正常範囲：1.96～7.23 × 10^9/L），白血球数5.66 × 10^9/L（正常範囲：3.8～10.7 × 10^9/L）。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を50 mg/日から開始。この来院時の好中球数2.17 × 10^9/L，白

血球数4.77 × 10^9/L。

尿路感染が複数回（Day 5～21，Day 129～141及び Day 159～174）発現し，ニトロフラントインのほか，ときにシプロフロキサシンを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15），尿路感染の管理のためにプレドニゾンの漸減投与を50 mg/日から開始。プレドニゾンの漸減投与への移行時に GCA の再発を認めず。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168），好中球減少症（好中球数0.6 × 10^9/L）及び白血球減少症（白血球数2.82 x10^9/L）を認めた。関連する臨床検査値を下記の表に示す。この時点でのプレドニゾン漸減投与の用量は13 mg/日。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183），PMR の症状が発現して GCA が再発，漸減中のプレドニゾンの用量を20 mg/日に増量。その後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）に漸減中のプレドニゾンの用量を17.5 mg/日に減量。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 211），地元の病院における臨床検査で白血球数3 × 10^9/L（正常範囲：4～10 × 10^9/L），好中球26%（正常範囲：45～73%）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225），好中球数及び白血球数が増加したが軽度の好中球減少症及び白血球減少症が持続し，好中球数は1.18 × 10^9/L，白血球数は3.16 × 10^9/L（正常範囲：3.8～10.7 × 10^9/L）。漸減中のプレドニゾンの用量を15 mg/日に減量し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 231）まで継続。

Event 1：腎盂腎炎

Event 2：側頭動脈炎（GCA の再発）

Event 3：尿路感染

Event 4：側頭動脈炎（GCA の再発）

Event 5：尿路性敗血症（尿路性敗血症）

腎盂腎炎，GCA の再発，尿路性敗血症及び尿路感染発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）。同日までに本剤の皮下注射を23回受け，プレドニゾンの漸減投与を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 232），腎盂腎炎で入院し，アモキシシリン／クラブラン酸及びトブラマイシンを投与。同日，GCA に対してプレドニゾン（20 mg，静注，連日）及びアセトアミノフェンを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，市販のプレドニゾン（20 mg/日）の経口投与に切り替え。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246），腎盂腎炎は回復と判定されて退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247），発熱，嘔吐，頭痛，右側腹部痛（PMR の症状に起因），霧視が発現，GCA の再発と診断された。その後，再入院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 251），市販のプレドニゾンを15 mg/日に減量，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252）まで継続。GCA に対して20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252）にプレドニゾン60 mL を静注し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）から経口投与を60 mg/日から開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 259），尿路感染予防にニトロフラントインの処方を受けて退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 268），市販のプレドニゾン（60 mg/日）を中止してプレドニゾンの漸減投与（50 mg/日）に切り替え，GCA の再発が回復と判定された20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281）ま

で継続。しかし同日，寒気を伴う発熱が発現。尿培養で大腸菌陽性。ニトロフラントインを継続し，更にセフロキシムも投与。白血球数は3.11 × 10^9/L，好中球数は1.35 × 10^9/L で，ともに正常下限未満。

GCA に対する治療として市販のプレドニゾン50 mg/日を[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日まで継続。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 285），セフロキシムの投与を中止。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 287），尿路感染は回復と判定されて退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 288），プレドニゾンの漸減投与を40 mg/日で再開。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 294），頭痛及び発熱が発現。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 297），胸部 X 線で浸潤性異常を認め，肺炎が疑われたが，最終診断で GCA の再発（2回目）と確認され入院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 297），プレドニゾンの漸減投与を中止。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 298），ピペラシリン／タゾバクタム及び市販のプレドニゾン40 mg/日を開始し，プレドニゾン（20 mg，静注）も投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 305），継続中のニトロフラントイン及びピペラシリン／タゾバクタムの予防投与を中止。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 306），GCA の再発は回復と判定されて退院。同日，尿路感染の予防にスルファメトキサゾール・トリメトプリムを開始。市販のプレドニゾンも中止し，プレドニゾンの漸減投与（40 mg/日）に切り替えて20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 308）まで投与。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309），GCA の治療抵抗性のため，医師の判断により本治験のパート1を中止。本剤の最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）。中止までの本剤投与は計23回。その後，治験の安全性フォローアップ段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309），GCA に対して市販のプレドニゾン60 mg/日の投与を開始，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 360）までに25 mg/日に減量し，現在も継続中。白血球数は3.93 × 10^9/L で正常範囲内であったが，好中球数は1.69 × 10^9/L で依然として正常下限未満。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 313），尿路感染が再発。トリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を継続し，シプロフロキサシンを追加。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 316），GCA に対してリツキシマブ，注入に伴う反応の予防にプレドニゾン（100 mg，静注）を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 324），培養で耐性大腸菌陽性。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 328），発熱，嘔吐，頭痛が発現，尿路性敗血症の診断で入院。ホスホマイシン，メロペネム，バンコマイシン及びエストラジオールを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 363），尿路性敗血症は回復と判定されて退院。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），GCA に対して2回目のリツキシマブの静注を受けた。

治験責任医師又は治験分担医師は，5つの事象はすべて本剤と関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），GCA の治療抵抗性のため，医師の判断により本治験を中止。

関連する臨床検査値

日付（Day）	WBC count（正常範囲：3.8-10.7 × 10^9/L）	Neutrophil count（正常範囲：1.96-7.23 × 10^9/L）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング）	5.66	4.61
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	4.77	2.17
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）	3.54	1.03
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	3.2	1.96
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）	3.63	1.22

日付（Day）	WBC count （正常範囲： 3.8-10.7 × 10^9/L）	Neutrophil count （正常範囲： 1.96-7.23 × 10^9/L）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）	2.82	0.60
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 211）	3 × 10^9/L （正常範囲：4-10 × 10^9/L）	0.78
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225）	3.16	1.18
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281）	3.11	1.35
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）	3.93	1.69

WBC 白血球数

(28) CRTN/Subject no.：253752/10563
AER no.（Version no.）：1553773（5）
Treatment Arm：プラセボ+ 52週群
Event：気道感染（呼吸器感染）
Outcome：二重盲検期間終了時 Resolved
Category：SAE

患者は65歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）及び大型血管炎がみられた。過去の GCA に対する治療は，アスピリン100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びプレドニゾロン70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

既往歴は，白血球減少症（発症日及び回復日不明），甲状腺腫（19[redacted]年～20[redacted]年），慢性腎臓病（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月），高コレステロール血症（20[redacted]年），トランスアミナーゼ上昇（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），突発性難聴（19[redacted]年～19[redacted]年）など。手術歴は，円錐切除術（19[redacted]年），甲状腺摘除術（20[redacted]年）など。合併症は，甲状腺機能低下症（20[redacted]年から，レボチロキシン及びヨウ化カリウムを投与），拡張機能障害及び三尖弁閉鎖不全症（ともに20[redacted]年[redacted]月から），骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月から，コレカルシフェロール及びアレンドロン酸を投与），節足動物刺傷アレルギー（ハチ及びスズメバチ毒，19[redacted]年から），頻脈（20[redacted]年から，ビソプロロールを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，予防目的のシンバスタチン，胃腸保護のためのパントプラゾール，トランスアミナーゼ上昇に対するウルソデオキシコール酸及びシリマリンなど。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を30 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29），PMR の症状及び ESR 亢進が発現して GCA が再発。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57），プレドニゾンの漸減投与を20 mg/日から開始。

Event：気道感染

気道感染発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 330）。同日までにプラセボの皮下注射を46回受け，プレドニゾンの漸減投与を2 mg/日で継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 334），気道感染が発現（診断評価は報告なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 336），気道感染が増悪，失神及び転倒の発現を報告。鼻の骨折，頭蓋脳損傷，上唇裂傷で救急外来を受診，入院。上唇の裂傷を縫合，鼻骨折の閉鎖整復術。C 反応性蛋白19 mg/L（正常範囲：≤7.5 mg/L），体温38.8°C。ジピロン，ピペラシリン／タゾバクタム，クラリスロマイシン及びオセルタミビルを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 340），退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

パート1完了時点で気道感染は未回復。

気道感染によるプレドニゾン漸減投与の変更はなかったが，Week 47のプラセボ投与を中断し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 350）に再開。

治験責任医師又は治験分担医師は，気道感染は盲検下の本剤及び非盲検下のプレドニゾン漸減投与と関連ありと判定した。

(29) CRTN/Subject no.：253752/10567
AER no.（Version no.）：1578458（7），1589472（7），1654382（5）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event 1：白内障（左眼白内障）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 2：白内障（右眼白内障）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 3：側頭動脈炎（GCA の再発）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は66歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

側頭動脈生検及び PET が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。
診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），側頭動脈の圧痛，PMR の症状，大型血管炎がみられた。GCA に対する治療を以下に示す。

プレドニゾロン
- 70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ジピロン
- 1 g/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

既往歴は，一過性脳虚血発作（20[redacted]年[redacted]月，アセチルサリチル酸及びシンバスタチンを投与），筋痙縮（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左腕の皮膚線維腫（20[redacted]年[redacted]月），尿路感染（20[redacted]年[redacted]月），直腸ポリープ（20[redacted]年[redacted]月）など。手術歴は，左頚動脈ステント挿入術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），動脈内膜剥離術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），直腸ポリープ切除術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），皮膚線維腫の切除（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。合併症は，高血圧（20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ラミプリル及びヒドロクロロチアジドを投与），慢性腎臓病（20[redacted]年[redacted]月），レイノー現象（20[redacted]年から，アムロジピンを投与），皮膚サルコイドーシス，クッシング症候群様の外観，両下肢の静脈瘤（19[redacted]年から），僧帽弁閉鎖不全症（20[redacted]年[redacted]月から），三尖弁閉鎖不全症（20[redacted]年[redacted]月から），血栓性静脈炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），骨粗鬆症（発症日不明，カルシウム，ビタミン D，炭酸水素カリウム／クエン酸カリウムを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，胃炎に対するパントプラゾールなど。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：白内障（左眼白内障）

Event 2：白内障（右眼白内障）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99），両眼の白内障が判明。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205），左眼手術。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 406），入院，右眼の白内障手術。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 408），退院。

白内障手術による試験治療の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，白内障は治験薬と関連なしと判定した。

Event 3：側頭動脈炎（GCA の再発）

GCA 再発前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 231）。同日までにプラセボの皮下注射を33回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 236），発熱，PMR，詳細不明の頭痛，ESR 亢進が発現して GCA が再発。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239），GCA（PT：側頭動脈炎）が再発，多発筋痛，頭痛，腎機能低下，低カリウム血症で入院。大脳 MRI 及び腎臓と下肢の血管の超音波検査で「FLAIR 高信号域」

を認めず。C 反応性蛋白及び赤血球沈降速度が上昇（値は報告なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239），ヒドロクロロチアジドの投与を12.5 mg/日から開始し，翌日，プレドニゾンの漸減投与を60 mg/日から開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252），GCA の再発は回復と判定されて退院。

治験責任医師又は治験分担医師は，GCA の再発は治験薬投与と関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253），ヒドロクロロチアジドを25 mg/日に増量，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 345）に中止。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 371），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2（非盲検下の本剤投与）に移行。

(30) CRTN/Subject no.：253752/10569
AER no.（Version no.）：1498949（4）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event：陰部帯状疱疹［陰部-肛門水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）感染（デルマトーム S3～S5）］
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は78歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，咀嚼時の顎痛，大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

既往歴は，子宮摘出に至った筋腫（19[redacted]年），ボレリア感染（20[redacted]年），大腸ポリープ（20[redacted]年，20[redacted]年），湿疹（20[redacted]年），心嚢液貯留（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月），低カリウム血症（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月），インフルエンザ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），尿路感染（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），尿失禁，低ナトリウム血症，心膜炎，末梢性浮腫，上肢骨折，蛋白尿（発症日及び回復日不明）など。手術歴は，結腸ポリープ切除術（20[redacted]年[redacted]月及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

合併症は，甲状腺腫（甲状腺機能は正常で薬剤投与せず），憩室症，キライディティ症候群（肝臓と横隔膜の間にある大腸ループによる疼痛），感染による全身性炎症反応症候群（SIRS）の後遺症，右横隔神経の不全麻痺，右横隔膜性内臓転位，拘束性パターンに特有の呼吸機能（20[redacted]年から），腎機能不全（発症日不明），右腎嚢胞，頚椎骨端症，頚椎狭窄，腰椎骨関節症，白内障，緑内障，関節痛（20[redacted]年[redacted]月から），眼乾燥（ヒアルロン酸ナトリウムを投与），レイノー現象，傾眠，筋萎縮症，変形性脊椎症，拡張機能障害，呼吸困難，貧血，肝臓うっ血，慢性胃炎，静脈瘤，骨粗鬆症（アレンドロン酸，ビタミン D 及びカルシウムを投与），高血圧（カルベジロールを投与），栄養障害，縦隔偏位（いずれも発症日不明）など。治験期間中に投与された併用薬は，胃炎予防のためのパントプラゾール，利尿のためのトラセミドなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数60/分，血圧156/87 mmHg，体温36.7°C など。ESR は3 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：陰部帯状疱疹

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15），陰部帯状疱疹（陰部-肛門水痘帯状疱疹ウイルス感染［デルマトーム S3～S5］）が発現し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21），入院。アシクロビル及びタンニン酸を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41），陰部帯状疱疹は回復。

盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，Week 3から Week 5までプラセボ投与を中断し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）に再開。

治験責任医師又は治験分担医師は，陰部帯状疱疹はプラセボ及び盲検下のプレドニゾンと関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 369），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(31) CRTN/Subject no.：253752/10570
AER no.（Version no.）：1735458（5）
Treatment arm：MRA-SC Q2W 群
Event：呼吸困難（呼吸困難）
Outcome：Unresolved
Category：SAE

患者は58歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。

診断時点では，PMR の症状及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療を以下に示す。

プレドニゾロン
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 9 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 8 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

アセチルサリチル酸；
- 100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～継続中）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

既往歴は，ヘリコバクター性胃炎（20[redacted]年，発症日不明），虫垂炎（19[redacted]年），大動脈血栓症（20[redacted]年～回復日不明）など。手術歴は，虫垂切除術（19[redacted]年），大動脈拡張術（20[redacted]年[redacted]月）など。合併症は，高コレステロール血症（シンバスタチンを投与），造影剤アレルギー（ともに発症日不明），アレルギー性鼻炎（19[redacted]年から），閉経（20[redacted]年から），不安障害（20[redacted]年から，セルトラリンを投与），うつ病（20[redacted]年から，セルトラリンを投与），動脈瘤（20[redacted]年[redacted]月から），大動脈瘤（20[redacted]年から），大動脈弁閉鎖不全症（20[redacted]年から），骨減少症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，コレカルシフェロール及びアレンドロン酸ナトリウムを投与），高血圧（Day 1以降にラミプリル，アムロジピン，バルサルタンによる治療を開始），疲労（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は報告なし。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数73/分，血圧164/87 mmHg，体温37.1°C など。ESR は60 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，2週間毎）の投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を50 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 170）では，PMR の症状が発現して GCA が再発。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184），盲検段階のプレドニゾン漸減投与を完了し，翌日，プレドニゾンの漸減投与を25 mg/日から開始。

Event：呼吸困難

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 344），呼吸困難及び疲労（非重篤，関連なしと判定）が発現。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），更なる検査のために入院。CT，心電図及び超音波検査（ECHO）が施行された（結果は報告なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 366），GCA に対してプレドニゾロン6 mg/日の投与を開始し，最終報告時点で継続中。報告によると，再発の疑いは確認されず。疲労及び呼吸困難に対する治療の報告はなし。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 375），退院。報告時点で呼吸困難及び疲労は未回復。

治験責任医師又は治験分担医師は，呼吸困難は治験薬と関連なしと判定，本剤又はプレドニゾンの変更はなし。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 371），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(32) CRTN/Subject No.：255503/10602
AER no.（Version no.）：1483913（10）
Treatment Arm：MRA-SC Q2W 群
Event：過敏症（過敏症反応）
Outcome：Resolved
Categories：SAE and AE leading to study treatment and study discontinuation

患者は73歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にノルウェーの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に TAB が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，側頭動脈の脈拍減弱，咀嚼時の顎痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

合併症は，甲状腺機能低下症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，レボチロキシンを投与）のみ。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数62/分，血圧150/70 mmHg，体温36.9°C など。ESR は48 mm/時（正常範囲：1～17 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，2週間毎）投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を30 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：過敏症

過敏症反応発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）。同日までに本剤の皮下注射を11回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の本剤投与から30分後，浮動性めまい及び不調が発現，過敏症反応と診断され，経過観察のために入院。脈拍数66/分，血圧106/68 mmHg。悪心，嘔吐，回転性めまい，過換気も発現して呼吸性アルカローシスに至り，斑状出血（非重篤と判定，盲検下のプレドニゾンと関連あり）も認めた。翌日（Day 142），過敏症反応は回復と判定されて退院。

過敏症反応のため，本剤の投与を中止，最終投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）。ただし，盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。良性発作性回転性めまい及び過敏症が最終診断された。

治験責任医師又は治験分担医師は，本事象は盲検下の本剤と関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 148），過敏症反応のため本治験を中止。治験中止までの本剤投与は計11回。

(33) CRTN/Subject no.：263034/10624

AER no.（Version no.）：1468576（7）
Treatment arm：プラセボ+26週群
Event ：高血圧（高血圧悪化）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は74歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にベルギーの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）がみられた。GCA に対する治療は，メチルプレドニゾロン32 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），24 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

既往歴は，心房中隔欠損症（19[redacted]年），肝炎（19[redacted]年），消化性潰瘍（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），上腹部痛（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。手術歴は，心房中隔欠損修復術（19[redacted]年，20[redacted]年[redacted]月）など。合併症は，高血圧（カンデサルタン及びベラパミルを投与），不安（20[redacted]年から，ロラゼパムを投与），冠動脈硬化症（20[redacted]年[redacted]月から，アスピリン DL-リジンを投与），脂質異常症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，ロスバスタチンを投与），心房細動（19[redacted]年[redacted]月から，ベラパミルを投与），頻脈（19[redacted]年[redacted]月から，カンデサルタン及びビソプロロールを投与），下部尿路症状（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，シロドシンを投与），筋痙縮（20[redacted]年[redacted]月から，マグネシウムを投与），季節性アレルギー（モメタゾンを投与），アレルギー性結膜炎（高眼圧に対してクロモグリク酸ナトリウム及びカルボマーを投与），変形性関節症（リドカイン及びヒアルロン酸ナトリウムを投与），ペニシリン及び造影剤に対するアレルギー（いずれも発症日不明）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，胃粘膜保護のためのパントプラゾール，骨粗鬆症予防のための炭酸カルシウム／コレカルシフェロールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数70/分，血圧142/70 mmHg，体温36.3℃ など。ESR は4 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を30 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：高血圧（高血圧悪化）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 167），患者は落ち着きのなさ，めまい感，熱感を感じた。不安（非重篤，関連なしと判定）を認め，高血圧悪化で入院。収縮期血圧は朝180 mmHg，夜200 mmHg と報告（拡張期血圧は報告なし）。腎臓の超音波検査は正常。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168），心電図で時折心室期外収縮のみられる洞調律が判明。入院中の治療は以下の通り；

- カンデサルタンを Day 168に4 mg/日から8 mg/日に，Day 169に16 mg/日に増量，Day 219に12 mg/日に減量，これが退院後の新たな維持量になった。
- Day 170，ベラパミルを120 mg/日から240 mg/日に増量，これが退院後の新たな維持量になった。
- Day 168，アムロジピン（5 mg），アルプラゾラム（0.5 mg）及びゾルピデム（10 mg）

を投与。
- Day 168及び Day 169にロラゼパム（1 mg/日）を投与。

20■年■月■日（Day 169），血圧は140/70 mmHg。20■年■月■日（Day 170），不安及び高血圧は回復（血圧は報告なし）と判定されて退院。

高血圧によるプラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，高血圧は盲検下の本剤と関連なしと判定した。

20■年■月■日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(34) CRTN/Subject no.：263034/10628
AER no.（Version no.）：1675147（3）
Treatment Arm：MRA-SC Q2W 群
Event：卵巣腺腫（左卵巣嚢胞腺腫肥大）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は80歳の白人女性で，20■年■月■日にベルギーの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

側頭動脈生検が施行され，20■年■月■日に GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），リウマチ性多発筋痛の症状，咀嚼時の顎痛がみられた。

GCA に対する治療は，メチルプレドニゾロン32 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日），24 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，寛解状態であった。
手術歴は，心臓ペースメーカー挿入術など。合併症は，不整脈（フロセミド及びソタロールを投与），糖尿病，高コレステロール血症（20■年から，アトルバスタチンを投与），慢性腎不全，β ラクタム系抗菌薬及びムール貝に対するアレルギー，骨粗鬆症（20■年■月■日から，デノスマブ，コレカルシフェロール，マグネシウムを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，血栓症予防のためのアスピリン，胃粘膜保護のためのパントプラゾールなど。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，2週間毎）の投与を受け，非盲検下でのプレドニゾン投与に30 mg/日で移行。

Event：卵巣腺腫

20■年■月■日（Day 18），卵巣腺腫が判明。

20■年■月■日（Day 21），非盲検下のプレドニゾン投与段階を完了し，20■年■月■日（Day 22），盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20■年■月■日（Day 225），PMR の症状及び ESR 亢進が発現して GCA が再発。同日，プレドニゾンの救済治療を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 302），5カ月間に嚢胞が増大したため，手術のために入院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 303），腹式子宮全摘及び両側子宮付属器切除を施行。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337），卵巣腺腫は回復。

本剤又はプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，腺腫は本剤及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行，同日，メチルプレドニゾン投与を6 mg/日から開始。

(35) CRTN/Subject no.：253754/10681
AER no.（Version no.）：1577263（2），1607240（2）
Treatment arm：MRA-SC Q2W 群
Event：半月板損傷（左膝半月板断裂）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は71歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にドイツの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），PMR の症状，大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン 80 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），70 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。GCA に対して20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月にアセチルサリチル酸100 mg/日の投与を受けた。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。更に，寝汗を報告。

既往歴は，胆石症，膵炎（19[redacted]年）など。手術歴は，胆嚢切除（19[redacted]年），肺切除術（左肺）（日付不明）など。合併症は，高血圧（20[redacted]年[redacted]月から，ラミプリルを投与），ペニシリンアレルギー（20[redacted]年から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，骨粗鬆症予防のためのコレカルシフェロール，胃炎予防のためのパントプラゾール，心保護のための ω3脂肪酸など。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，2週間毎），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を60 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：半月板損傷（左膝半月板断裂）

20[redacted]年[redacted]月，左膝半月板を損傷。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 390），入院して半月板部分切除術を受けた。同日，回復と判定され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 392），退院。

試験治療の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，半月板損傷は本剤及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(36) CRTN/Subject No.：255241/10721
AER no.（Version no.）1421427（15）
Treatment Arm：MRA-SC QW 群
Event 1：ストレス（心理的ストレス）
Outcome：Unresolved
Category：SAE
Event 2：腱痛（左右アキレス腱痛の増悪）
Outcome：Unresolved
Category：SAE
Event 3：不安（不安）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 4：頭痛（頭痛）
Outcome：Unresolved
Category：SAE
Event 5：帯状疱疹（帯状疱疹の診断）
Outcome：Resolved
Categories：SAE，and AE leading to study treatment and study discontinuation

患者は55歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にオランダの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月に GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PET-CT が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，PMR の症状，大型血管炎がみられた。GCA に対する治療を以下に示す。

プレドニゾン
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年）
- 20 mg/日（20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年）
- 5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

クロナゼパム
- 必要に応じて1 mg（20[redacted]年～継続中）

塩酸オキシコドン
- 10 mg，1日2回（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

メトトレキサート
- 20 mg/week（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状と霧視が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，緊張性頭痛（20[redacted]年），急性冠動脈症候群（20[redacted]年），膵機能不全及び体重減少（ともに20[redacted]年），硝子体剥離（20[redacted]年[redacted]月）など。

手術歴は，腰部手術（3回，日付不明），冠動脈バイパス術（バイパスは5本，20[redacted]年）など。

合併症は，狭心症を伴う冠動脈疾患（アスピリン及びニトログリセリンを投与），高血圧（20[redacted]年から，ビソプロロール及びブメタニドを投与），高コレステロール血症（20[redacted]年から，ロスバスタチンを投与），偶発的な間欠性胸痛（20[redacted]年から），GCA による頭痛（クロナゼパム及びオキシコドンを投与），右踵骨腱炎及び左アキレス腱部分断裂（20[redacted]年[redacted]月から，両下肢ギブス包帯［20[redacted]年[redacted]月］及び血栓症予防のナドロパリンで治療），慢性腰痛（19[redacted]年から），間欠性胸やけ（胸やけ）（20[redacted]年から週に1～2回，パントプラゾール［胃保護の目的でも］を投与），臍ヘルニア（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），悪心（発症日の報告なし，メトクロプラミドを投与），手の真菌症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，ミコナゾールを投与）など。

治験期間中に投与された他の併用薬は，プレドニゾンによる骨粗鬆症予防のための炭酸カルシウム及びコレカルシフェロール，メトトレキサートの副作用を予防するための葉酸など。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数70/分，血圧135/80 mmHg，体温36.3℃ など。ESR は42 mm/時（正常範囲：0～15 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：ストレス（心理的ストレス）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24），GCA に対してアセトアミノフェン（必要に応じて500 mg）の投与を開始，現在も継続中。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27），心理的ストレスが発現し，入院。不安及び霧視に対する怯えが報告された。眼科医が眼の検査を実施したが，異常を認めず。感情的苦悩に対して詳細不明の治療を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29），退院。心理学的指導を受けるためソシアルワーカーと面会。同日（Day 29），GCA に対して塩酸オキシコドンの投与（必要に応じて10 mg）を開始（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Day 32まで）。最終報告時点で心理的ストレスは未回復。

心理的ストレスによる本剤又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，心理的ストレスは本剤又はプレドニゾンと関連なし，GCA 及び精神状態と関連ありと判定した。

Event 2:腱痛（左右アキレス腱痛の増悪）

Event 3：不安

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 114），腱痛（左右アキレス腱痛の増悪）が発現。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 116），整形外科医により両下肢にギブス包帯装着。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 119），アキレス腱炎による重度疼痛，及び心臓障害による胸痛の恐れからくる不安が発現。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），入院し，腱痛に対してジクロフェナクを投与。完全な身体的診察，心電図及び臨床検査が実施され，急性心虚血は除外された。不安に対する治療の報告はなし。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 122），不安は回復と判定されて退院。最終報告時点で腱痛は未回復。

本剤又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，腱痛及び不安は本剤又はプレドニゾンと関連なし，腱痛は GCA と関連あり，不安は胸痛と関連ありと判定した。

Event 4：頭痛

Event 5：帯状疱疹

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129），頭痛で入院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 131），メロキシカムの投与を15 mg/日から開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 132），左胸部に痛みのある赤色斑が発現，後に帯状疱疹と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134），PET で GCA の活動性増大を認めず。アミトリプチリン及び亜鉛を投与。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 136），培養が実施され，帯状疱疹と診断され，入院延長。バラシクロビル，ブプレノルフィン，プレガバリン及びリドカインを投与。

頭痛による本剤又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134），帯状疱疹のため本治験を中止。中止までの本剤投与は計20回。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141），GCA に対するメトトレキサートの投与を10 mg/week で開始，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142），プレドニゾンの投与を5 mg/日で開始して，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 156）までに2.5 mg/日に減量。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142），疼痛及び皮膚病変が持続していたが退院。20[redacted]年[redacted]月（フォローアップ Week 8），帯状疱疹は回復と判定されたが，最終報告時点で頭痛は未回復。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171），GCA に対するプレドニゾンを20 mg/日に増量して開始。

治験責任医師又は治験分担医師は，頭痛は本剤及びプレドニゾンと関連なし，GCA 及び精神状態と関連ありと判定した。

治験責任医師又は治験分担医師は，帯状疱疹は盲検下の本剤と関連ありと判定した。

(37) CRTN/Subject no.：255241/10722
AER no.（Version no.）：1518055（6）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event：胃腸炎
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は61歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にオランダの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，咀嚼時の顎痛及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療を以下に示す。

プレドニゾン
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 35 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 12.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）
- 10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

メトトレキサート
- 20 mg/week（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

アセトアミノフェン
- 必要に応じて1000 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA 及び PMR の症状と霧視が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，左上腕骨髄炎（19[redacted]年），眼球内黒色腫（20[redacted]年～回復日不明），「燃え尽き」症候群（20[redacted]年～20[redacted]年），再発性の上気道感染（サルメテロール／フルチカゾンを投与），悪心及び嘔吐による入院（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）など。
手術歴は，白内障手術（右眼）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。合併症は，リウマチ性多発筋痛（20[redacted]年から），高血圧（20[redacted]年から，スピロノラクトン，メトプロロール，オルメサルタンを投与），前兆を伴う片頭痛（20[redacted]年から），血中クレアチニン増加（20[redacted]年から），変形性肩関節症，浮動性めまい，両眼の白内障，日光黒子（20[redacted]年[redacted]月から），両下肢の間欠性跛行（20[redacted]年[redacted]月から），筋骨格硬直（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），脱毛症（おそらくメトトレキサートによる），変形性関節症，浮動性めまい（いずれも発症日不明）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，血栓症予防のためのアスピリン，背部痛に対するオキシコドン，骨粗鬆症予防のための炭酸カルシウム及びアレンドロン酸，メトトレキサートによる消化器症状を予防するための葉酸，胃症状予防のためのオメプラゾールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数60/分，血圧140/82 mmHg，体温36.8°C など。ESR は15 mm/時（正常範囲：0～20 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45），胃腸炎（非重篤，関連なしと判定）が発現。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57），1 g スクラルファートの経口投与を開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57），GCA に対してメトトレキサートの投与を15 mg/日で開始，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 165）までに20 mg/日に増量して継続中。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59），スクラルファートの投与を中止。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85），胃腸炎は回復と判定。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197），GCA 及び PMR の症状，ESR 亢進，おそらく白内障による軽微な霧視が発現して GCA が再発，白内障手術を施行し，救済治療としてプレドニゾン20 mg/日を投与。

同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Day 197），消化管運動障害（非重篤，関連なしと判定）が発現。

Event：胃腸炎

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 237），胃腸炎（診断の詳細な報告なし）が発現。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 240），下痢及び嘔吐で受診して，入院。腹部 CT が施行された（結果は報告なし）。白血球数24.1 × 10^9/L 及びポリメラーゼ連鎖反応検査の結果から，ウイルス感染が示唆された。同日，胃腸炎に対してセフトリアキソン及びオセルタミビルの投与を開始し，同日，嘔吐は回復と判定。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 242），セフトリアキソン及びオセルタミビルの投与を中止。同日（Day 242），臨床検査でカリウム2.5 mmol/L となり，低カリウム及び腎虚血（ともに非重篤，関連なしと判定）と診断された。脱水に対して静脈内補液及びカリウムの静注を開始。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 244），塩化カリウムの投与を開始し，血中カリウム減少は回復と判定（カリウム：3.7 mmol/L）。白血球数12.5 × 10^9/L。同日（Day 244），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 248），胃腸炎は回復と判定され，塩化カリウムの経口投与を中止。最終報告時点で腎虚血及び消化管運動障害は未回復。

盲検下のプレドニゾン又はプラセボ投与の変更はなし

治験責任医師又は治験分担医師は，胃腸炎はプラセボと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 372），本治験のパート1を完了してパート2に移行，GCA に対して非盲検下で本剤及びプレドニゾン20 mg/日の投与を開始。

(38) CRTN/Subject no.：255226/10864
AER no.（Version no.）：1571157（3）
Treatment arm：プラセボ+26週群
Events：口内炎及び鼻の炎症（口腔及び鼻の粘膜炎）

Outcome：Resolved
Categories：SAE and AE leading to study treatment discontinuation

患者は81歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイタリアの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月に GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，側頭動脈生検により確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，虚血に関連する視力喪失，咀嚼時の顎痛，PMR の症状がみられた。

GCA に対する治療を以下に示す。
クロピドグレル
- 75 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

メトトレキサート
- 15 mg/week（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）
- 20 mg/week（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20 mg/week（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

メチルプレドニゾロン
- 1 g/日（20[redacted]年[redacted]月）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年）

プレドニゾン
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）
- 37.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）

シクロホスファミド
- 75 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状と片側失明が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，聴神経腫のみ。合併症は，高血圧（ドキサゾシン，アテノロール，フロセミドを投与），難聴，骨減少症（アレンドロン酸，炭酸カルシウム，コレカルシフェロールを投与），脊椎関節症など。治験期間中に投与された他の併用薬は，ステロイドによる胃炎を予防するためのオメプラゾール，メトトレキサートの副作用を予防するための葉酸など。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を40 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15），発熱，GCA の症状，片側失明（ベースラインから持続中），GCA に起因する ESR 亢進が認められ，GCA の再発と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16），プレドニゾンの救済治療を60 mg/日から開始。

Event：鼻の炎症及び口内炎

鼻の炎症及び口内炎発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）。同日までにプラセボの皮下注射を7回受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46），鼻の炎症及び口内炎が発現。バラシクロビル，ムピロシン及びオキシコドン／ナロキソンを投与。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 80），GCA に対してエノキサパリン4000 IU/日を投与。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 51），鼻の炎症及び口内炎が増悪，鼻出血が発現，その後入院。ヘルペス感染，ビタミン B12又は葉酸欠乏の血清学的検査はすべて陰性と報告。胸部及び腹部 CT で，臨床的に問題となる異常なし。これらの事象の原因は不明。ナイスタチン及びヒアルロン酸も投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81），退院。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106），鼻の炎症及び口内炎は回復と判定。

鼻の炎症及び口内炎の発現を受けて，プラセボ投与及びプレドニゾン救済治療を恒久的に中止，最終投与日はプラセボが20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44），プレドニゾン救済治療が20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106），効果不十分なため本治験を中止。

治験責任医師又は治験分担医師は，鼻の炎症及び口内炎はプラセボ投与及びプレドニゾン救済治療と関連ありと判定した。

(39) CRTN/Subject no.：262959/11001
AER no.（Version no.）：1450283（5）; 1749869（2）
Treatment arm：プラセボ+26週群
Event：関節痛（右股関節痛の増悪）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は68歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にフランスの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点で，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，側頭動脈の圧痛，側頭動脈の脈拍減弱，咀嚼時の顎痛，PMR の症状の既往があった。GCA に対する治療は，プレドニゾン40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月），20 mg/日（20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA 及び PMR の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，リウマチ熱（19[redacted]年～19[redacted]年），線維腫（19[redacted]年～回復日不明），結腸直腸癌（20[redacted]年～20[redacted]年），白内障（20[redacted]年[redacted]月）など。手術歴は，子宮摘出（19[redacted]年），S 状結腸切除（20[redacted]年），白内障手術（20[redacted]年[redacted]月）など。合併症は，変形性関節症（右股関節）（20[redacted]年から，カフェイン／ケシ／アセトアミノフェンを投与），高血圧（20[redacted]年から，ヒド

ロクロロチアジド／イルベサルタン，ウラピジル，イルベサルタンを投与），浮腫（フロセミドを投与），高コレステロール血症（20[redacted]年から，フェノフィブラートを投与），うつ病（20[redacted]年[redacted]月から，ベンラファキシン塩酸塩を投与），不安（アルプラゾラムを投与），甲状腺機能低下症（20[redacted]年から，レボチロキシンを投与），口腔ヘルペス（発症日不明）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，血栓症予防のためのアスピリン，胃焼けに対するエソメプラゾール，低カルシウム血症に対する炭酸カルシウム／コレカルシフェロール，低カリウム血症に対するカリウム，疼痛に対するアセトアミノフェンなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数88/分，血圧140/90 mmHgなど。ESR は29 mm/時（正常範囲：3～8 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：関節痛（右股関節痛の増悪）

関節痛発現前の最後のプラセボ投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）。同日までにプラセボの皮下注射を8回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50），関節痛（右股関節痛の増悪）が発現し，疼痛管理のため入院。ネホパム及びモルヒネの投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58），過去に診断された右股関節変形性関節症を MRI でのみ認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 67），関節痛は回復と判定されて退院。

プラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，関節痛は盲検下のプレドニゾン減量と関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）では，PMR の症状及び ESR 亢進が発現して GCA が再発。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126），GCA 及び PMR の症状を伴い再度 GCA が再発，救済治療としてプレドニゾン30 mg/日を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281），GCA 及び PMR の症状が発現して再度 GCA が再発。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(40) CRTN/Subject no.：262959/11003
AER no.（Version no.）：1542754（4）
Treatment arm：プラセボ+26週群
Event：口腔咽頭痛（咽喉痛）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は63歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にフランスの実施医療機関で WA28119試験に登録

された。

20■年■月，GCA と診断され，20■年■月■日に TAB が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）及び PMR の症状がみられた。GCA に対する直近の治療歴は，プレドニゾン40 mg/日（20■年■月～20■年■月），40 mg 1日2回（20■年■月■日～20■年■月■日），アセトアミノフェンを必要に応じて1000 mg（20■年■月から），トラマドールを必要に応じて200 mg/50 mg（20■年■月から）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，寛解状態であった。

既往歴は，甲状腺癌（20■年），尿路結石（19■年）など。手術歴は，甲状腺摘除（20■年）など。合併症は，不安（20■年から，アルプラゾラムを投与），うつ病（20■年から），不眠症（20■年■月から，ロルメタゼパムを投与），甲状腺機能低下症（20■年から，レボチロキシンを投与），喘息（サルブタモール，ベクロメタゾン，フェノテロールを投与），鉄欠乏性貧血（フマル酸第一鉄を投与），「胃焼け（gastric burn）」（エソメプラゾールを投与），骨粗鬆症（20■年■月から，テリパラチド，炭酸カルシウム，コレカルシフェロールを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，抗血栓薬としてのアスピリン。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 35），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：口腔咽頭痛（咽喉痛）

20■年■月■日（Day 80），咳嗽（非重篤，関連ありと判定）及び口腔咽頭痛が発現。アジスロマイシンを投与。20■年■月■日（Day 83），咳嗽は回復。20■年■月■日（Day 85），原因不明の発熱で入院（体温は報告なし）。分画を含めた白血球数の結果は感染に一致。胸部 X 線は正常。気管支炎を示唆する症状（非重篤，関連ありと判定）がみられ，アモキシシリン-クラブラン酸を投与。20■年■月■日（Day 89），口腔咽頭痛は回復し，退院。20■年■月■日（Day 92），気管支炎も回復と判定された。

プラセボ又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，口腔咽頭痛はプラセボ及び盲検下のプレドニゾンと関連ありと判定した。

20■年■月■日（Day 141）では，ESR 亢進が発現して GCA が再発。

20■年■月■日（Day 155），プレドニゾンの救済治療を20 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 196），本治験を中止，プラセボの最終投与日は20■年■月■日（Day 190）。中止までにプラセボの皮下注射を28回受けた。

(41) CRTN/Subject no.：255505/11104
AER no.（Version no.）：1528354（4），1724011（1）
Treatment arm：MRA-SC QW 群

Event：肺塞栓症（肺塞栓症）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は62歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にポーランドの実施医療機関で WA28119試験に登録された.

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，GCA と診断され，それぞれ20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に CT 血管造影（CTA）及び側頭動脈生検が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症）及び大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びメチルプレドニゾロン1000 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，霧視が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，結核（19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月）のみ。合併症は，静脈瘤（19[redacted]年から），血栓後症候群（19[redacted]年から），動脈性高血圧（20[redacted]年から，ロサルタン及びアムロジピンを投与），虚血性心疾患（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，ベタキソロール及びアスピリンを投与），高コレステロール血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，アトルバスタチンを投与），右腎嚢胞（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），腎結石症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），左腎嚢胞（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），裂孔ヘルニア（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），慢性胃炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，オメプラゾールを投与），脊椎変形性関節症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，骨粗鬆症予防のための炭酸カルシウム及びコレカルシフェロール。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 128），下肢浮腫（非重篤，関連なしと判定）が発現。スピロノラクトン及びナドロパリンを投与。

Event 1：肺塞栓症

肺塞栓症発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）。同日までに本剤の皮下注射を21回受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142），下肢浮腫及び疲労のため入院。肺シンチグラフィーで肺塞栓症が判明し，アセノクマロールを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 152），肺塞栓症は回復と判定され，退院して帰宅。最終報告時点で下肢浮腫は回復中。

肺塞栓症による本剤又は盲検下のプレドニゾン投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，肺塞栓症は本剤及び盲検下のプレドニゾンと関連なし，合併症と関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(42) CRTN/Subject no.：255506/11143
AER no.（Version no.）：1594752（10）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event 1：慢性心不全（III 度心不全悪化）
Outcome：Resolving
Category：SAE
Event 2：肝酵素上昇（肝酵素増加）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 3：低カリウム血症（低カリウム血症）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 4：腎機能障害（急性腎機能障害）
Outcome：Resolved
Category：SAE
Event 5：心不全（非代償性心不全）
Outcome：Resolving
Category：SAE

患者は71歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にポルトガルの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。
診断時点では，側頭動脈の圧痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾロン25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，ESR 亢進が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，虚血性大腸炎（20[redacted]年），出血性ショック（20[redacted]年），良性甲状腺結節（20[redacted]年[redacted]月）など。手術歴は，植込み型除細動器挿入術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

合併症は，永続性心房細動（20[redacted]年から，ワルファリンを投与），拡張型心筋症（ジゴキシン，フロセミド，ガバペンチンを投与），高血圧（ビソプロロールを投与），脂質異常症（シンバスタチンを投与），慢性気管支炎，うつ病（ベンラファキシンを投与），骨粗鬆症（炭酸カルシウム及びコレカルシフェロールを投与），L1の病的骨折，高尿酸血症（アロプリノールを投与），良性前立腺肥大症（タムスロシンを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，胃粘膜保護のためのパントプラゾール，嘔吐に対するメトクロプラミドなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，血圧125/69 mmHg，ESR48 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event 1：慢性心不全（III 度心不全悪化）

Event 2：肝酵素上昇

Event 3：低カリウム血症

Event 4：腎機能障害

Event 5：心不全（非代償性心不全）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53），拡張型心筋症（PT：慢性心不全）に起因する呼吸困難の悪化及び疲労が発現，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59）に入院。タペンタドール及びラミプリルにより改善。同日，ALT（412 U/L，正常範囲：10～44 U/L），AST（137 U/L，正常範囲：10～34 U/L），総ビリルビン（1.15 mg/dL，正常範囲：0.20～1.00 mg/dL），ALP（157 U/L，正常範囲：45～122 U/L），γ-GTP（641 U/L，正常範囲：10～66 U/L）が増加。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66），肝酵素はγ-GTP を除きほぼ正常，Day 81のγ-GTP は283 U/L。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 73），肝酵素増加は回復と判定され，同日，退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59），医師の判断によりプラセボを中止。治験責任医師又は治験分担医師は，心不全悪化及び肝酵素増加はプラセボと関連ありと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81），心不全の悪化に起因して，浮動性めまい，徐脈及び頻呼吸を伴う呼吸困難が再発。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 97），脱水及び過剰な利尿薬による低カリウム血症と診断され，入院。白血球増加症及び好中球増加症を伴う急性腎機能障害とも診断。本事象に対して詳細不明の薬剤を投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 101），低カリウム血症及び急性腎機能障害は回復と判定されて退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 135），再度心不全に起因する呼吸困難で救急外来を受診。臨床検査でpro-脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）19551 pg/mL（正常範囲は報告なし）。アミオダロン投与を受け，同期療法が提案された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 137），心不全が入院を要するまでに悪化。入院の詳細は報告なし。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 143），退院。報告時点で心不全悪化は回復中。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 143），医師の判断により本治験を中止。

(43) CRTN/Subject no.：260441/11161
AER no.（Version no.）：1556670（7）
Treatment arm：MRA-SC Q2W 群
Event：低ナトリウム血症（低ナトリウム血症）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は70歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

TAB が施行され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断された。診断時点では，咀嚼時の顎痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），

10 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），15 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態ではなかった。

既往歴は，気管支拡張症（発症日及び回復日不明），肺塞栓症及び肺梗塞（19[redacted]年～回復日不明），関節周囲炎，眼出血，前頭部の基底細胞癌，口唇扁平上皮癌（いずれも20[redacted]年）など。
合併症は，疲労（19[redacted]年から），内出血発生の増加傾向（19[redacted]年から），失明，間欠性貧血及び間欠性頭痛（いずれも20[redacted]年から），緑内障（20[redacted]年から，トラボプロストを投与），白内障（20[redacted]年から），麦粒腫（20[redacted]年から，エリスロマイシン及びオフロキサシンを投与），不眠症（20[redacted]年[redacted]月から），骨減少症（発症日不明，アレンドロン酸を投与），甲状腺機能低下症（発症日不明，レボチロキシンを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，栄養補給のためのカルシウム及びビタミン D，抗凝固症候群に対するワルファリン，腟萎縮予防のためのエストラジオール，気管支拡張症予防のためのグアイフェネシンなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数56/分，血圧115/75 mmHg，体温36.6°C など。ESR は33 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，2週間毎）の投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を50 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：低ナトリウム血症

低ナトリウム血症発現前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）。同日までに本剤の皮下注射を19回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）の Week 36の来院時に，下肢浮腫，眼窩周囲腫脹，体重増加，頭痛，疲労を訴えた。甲状腺障害及びその他の原因を除外するために臨床検査を実施した。ナトリウム値が低く（治験責任医師又は治験分担医師との電話によるとナトリウム値は118 mmol/L），20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 256），低ナトリウム血症で入院。低ナトリウム血症に対する治療はなし。翌日，medical release（退院療養計画）に署名して退院（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Day 257）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 277），低ナトリウム血症は回復と判定。

盲検下のプレドニゾン投与の変更はなかったが，本剤の投与を中断し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281）に再開。

治験責任医師又は治験分担医師は，低ナトリウム血症は本剤及び盲検下のプレドニゾンと関連なし，他の原因（詳細不明）と関連ありと判定した。

治験実施計画書で規定された治験来院時のナトリウム値は正常。（下記の表を参照）。

来院名	採取日（Day）	検体採取日	Sodium（正常範囲：135 - 145 mmol/L）
Screening	−22	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	137

Baseline	1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	138
Week 8	57	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	145
Week 16	112	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	138
Week 24	164	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	138
Week 32	225	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	138
Week 40	281	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	139

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 367），本治験の二重盲検期間を完了し，引き続き Part 2（非盲検期間）に移行。

(44) CRTN/Subject no.：255215/11224
AER no.（Version no.）：1591635（5）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event：上室性頻脈（発作性上室性頻脈）
Outcome：Resolved
Category：SAE

患者は85歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイタリアの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に側頭動脈生検が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，PMR の症状，咀嚼時の顎痛がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月），20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びアザチオプリン100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）など。

既往歴の報告なし。手術歴は，子宮摘出術，虫垂切除術，白内障手術など。合併症は，頻脈（発症日不明，ソタロールを投与），高血圧（20[redacted]年から，テルミサルタンを投与），蝸牛前庭障害（20[redacted]年[redacted]月から），胆石症（20[redacted]年[redacted]月から），不眠症（発症日不明，ロラゼパムを投与），足関節部骨折（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月から，コレカルシフェロール及びテリパラチドを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，血栓症予防のためのアスピリン，ステロイドから胃粘膜を保護するためのオメプラゾールなど。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインは，脈拍数72/分，血圧135/85 mmHg，赤血球沈降速度31 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）など。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，寛解状態であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を20 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8），非盲検下のプレドニゾン漸減段階を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：上室性頻脈（発作性上室性頻脈）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 135），治験薬の投与後24時間以内に，動悸及び軽度胸郭痛の急性発症のため救急外来を受診。臨床検査でトロポニン T の軽度増加（値は報告なし）。心電図で

「発作性」上室性頻脈と再分極のわずかな異常が判明。心エコーで，虚血を示唆する所見なし。その後集中治療室に入院，頚動脈洞マッサージを受け不整脈が迅速に回復。ソタロールの投与を継続。

20■年■月■日（Day 136），上室性頻脈は回復と判定。20■年■月■日（Day 140），ソタロールをメトプロロールに変更し，アトルバスタチン及びニトログリセリン（狭心症予防）も開始。同日，退院。

上室性頻脈発現後に盲検下のプレドニゾン又は本剤投与の変更はなし。

治験責任医師又は治験分担医師は，上室性頻脈は治験薬と関連なしと判定した。

20■年■月■日（Day 139），PMR の症状が発現して GCA が再発。20■年■月■日（Day 170），プレドニゾンの救済治療を25 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 358），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(45) CRTN/Subject no.：255215/11227
AER no.（Version no.）：1603930（9）
Treatment arm：MRA-SC QW 群
Event：慢性副鼻腔炎（慢性副鼻腔炎の悪化）
Outcome：Resolved
Category：SAE and AE leading to treatment discontinuation

患者は77歳の白人男性で，20■年■月■日にイタリアの実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20■年■月■日，PET-CT が施行され，GCA と診断された。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），頭皮圧痛，PMR の症状，大型血管炎がみられた。GCA に対する治療は，プレドニゾン75 mg/日（20■年■月■日～20■年■月■日）など。ベースライン時点（20■年■月■日）では，GCA 及び PMR の症状が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，白内障（20■年）のみ。手術歴は，虫垂切除術（19■年），白内障手術（20■年）など。合併症は，副鼻腔炎（発症日不明），心房細動（発症日不明，ダビガトランエテキシラートを投与）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，胃粘膜保護のためのパントプラゾール，血栓症予防のためのアスピリン，骨粗鬆症予防のためのコレカルシフェロールなど。

スクリーニング時点（20■年■月■日）のバイタルサインは，脈拍数86/分，血圧130/80 mmHg，体温36.7°C など。ESR は52 mm/時（正常範囲：0～30 mm/時）。

20■年■月■日（Day 1），治験薬の初回投与として本剤（162 mg，週1回）の投与を受け，20■年■月■日（Day 2），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を60 mg/日から開始。

20■年■月■日（Day 50），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：慢性副鼻腔炎

慢性副鼻腔炎の悪化前の最後の本剤投与日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）。同日までに本剤の皮下注射を8回受け，漸減スケジュールに従って盲検下でプレドニゾンの服用を継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53），副鼻腔炎が悪化。アモキシシリン及びセフジトレンを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 97），上顎骨 CT で，同側上顎洞のほぼ完全な閉塞を伴う下鼻甲介の著しい肥大が判明。篩骨及び蝶形骨洞にも炎症組織を認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99），入院してバンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム及びシプロフロキサシンの投与を開始。

慢性副鼻腔炎のため，本剤及び盲検下のプレドニゾン投与を恒久的に中止，最終投与日はそれぞれ20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 78）及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）。同日までに本剤の皮下注射を12回受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99），プレドニゾンの救済治療を15 mg/日から開始し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）までに5 mg 隔日と10 mg 隔日の交互投与に減量。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112），退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155），慢性副鼻腔炎の悪化は回復と判定。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 159），ブデソニドの投与を開始。

治験責任医師又は治験分担医師は，慢性副鼻腔炎は本剤及びプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337），ESR 亢進が発現して GCA が再発，翌日，漸減中のプレドニゾンの用量を25 mg に増量（投与頻度は報告なし）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。

(46) CRTN/Subject no.：255200/11461
AER no.（Version no.）：1573962（7）
Treatment arm：プラセボ+52週群
Event：線維筋痛（線維筋痛の再燃）
Outcome：Unresolved
Category：SAE

患者は59歳の白人女性で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に米国の実施医療機関で WA28119試験に登録された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に GCA と診断され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に側頭動脈生検が施行されて診断が確定した。診断時点では，限局性の頭痛（新規発症），側頭動脈の圧痛，PMR の症状がみられた。GCA に対する治療は，以下の用量のプレドニゾンなど：

- 100 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年月日不明）
- 25 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 30 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年月日不明）
- 20 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 17.5 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年月日不明）
- 60 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 50 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 40 mg/日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日からメトトレキサートの投与を20 mg/week で開始，報告時点で継続中。ベースライン時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，GCA の症状と霧視が認められ，寛解状態ではなかった。

既往歴は，帯状疱疹（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月），T3亀裂骨折（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）など。手術歴は，臍ヘルニア修復術（19[redacted]年），胆嚢摘出術（20[redacted]年），膀胱鏡検査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）など。

合併症は，線維筋痛（20[redacted]年），閉経後のリウマチ性多発筋痛（20[redacted]年），両手の企図振戦，うつ病，不眠症（ジフェンヒドラミン，アミトリプチリンを投与），疲労，寝汗，ほてり，顕微鏡的血尿（いずれも20[redacted]年[redacted]月から），白内障，両下肢の浮腫（ヒドロクロロチアジド，フロセミドを投与），体重増加，間欠性の乾性咳嗽，あざができやすい，便秘（ドキュセートナトリウムを投与），筋痙攣（いずれも20[redacted]年[redacted]月から），朝のこわばり及び口周囲の丘疹（ともに20[redacted]年[redacted]月から），乾燥症候群（グリセリン／ヒプロメロース／ポリエチレングリコールを投与，いずれも20[redacted]年[redacted]月から），一過性の悪心（20[redacted]年[redacted]月），骨減少症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，アレンドロン酸を投与），右腎上極病変，憩室症，アテローム性動脈硬化症（いずれも20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），不安（20[redacted]年[redacted]月から），大動脈石灰化（アスピリンを投与）及び洞性徐脈（ともに20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から），記憶喪失（発症日不明）など。治験期間中に投与された他の併用薬は，オメプラゾール，葉酸など。

スクリーニング時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，ESR 51 mm/時（正常範囲：0～20 mm/時）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），治験薬の初回投与としてプラセボの投与を受け，非盲検下のプレドニゾン漸減投与を35 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28），非盲検下のプレドニゾン漸減投与を完了し，翌日，盲検下のプレドニゾン漸減段階に移行。

Event：線維筋痛（線維筋痛の再燃）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36），線維筋痛が再燃。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57），Week 8の治験来院時に3週間続いていた右大腿骨転子部滑液包の疼痛を報告し，イブプロフェンを投与。右鼡径部への放射線照射で疼痛が顕著になったため，松葉杖の使用を開始。その後入院。診察で，体重は212ポンド（96.2 kg），右股関節可動域の減少を伴う重度の疼痛を認めた。腰仙椎及び股関節の画像検査を施行。滑液培養は陰性，結晶も認めず。滑液中の赤血球数378 /mm^3，白血球数189 /mm^3，分葉核好中球20%，リンパ球32%，単球42%，好塩基球1%，滑膜細胞5%。

右股関節 X 線で，皮質骨不整及び右大腿頭頚部の骨折又は骨棘の可能性が判明。下部腰椎及び仙腸関節の変性がみられた。MRI で，滑膜炎並びに両側関節の肋軟骨下骨髄浮腫及び早期嚢胞性変化を伴う非特異的な中程度の量の右股関節滲出液も判明。左股関節は正常に見えた。

両側の臀部筋系の対称性萎縮及び部分的に描出された下部腰椎の変性がみられた。線維筋痛に対してヒドロコドン／アセトアミノフェン，リドカイン，プレガバリン，ガバペンチン及びデュロキセチン，変形性関節症に対してイブプロフェン及びジクロフェナクを投与。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59），退院。報告時点で線維筋痛は未回復。

プラセボ投与の変更はなかったが，盲検下のプレドニゾン投与を一時的に中断。

治験責任医師又は治験分担医師は，線維筋痛はプラセボ及び盲検下のプレドニゾンと関連なしと判定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82），PMR の症状及び ESR 亢進が発現して GCA が再発。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88），プレドニゾンの救済治療を60 mg/日から開始。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 335），ESR 亢進が発現して GCA が再発。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 358），ESR 亢進が発現して再度 GCA が再発。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 372），本治験のパート1を完了し，引き続きパート2に移行。同日（Day 372），GCA に対して非盲検下で本剤の投与を開始し，プレドニゾン投与も14 mg/日から開始。