Table of Contents

1 背景及び概観 4
1.1 アバタセプト製剤開発の概要 4
1.2 生体試料分析法 4
1.2.1 ヒト血清中アバタセプトの定量 5
1.2.2 ヒト血清中の抗薬物抗体の検出 6
1.2.3 ヒト血清中アバタセプト中和抗体の検出 6
2 個々の試験結果の要約 7
3 全試験を通しての結果の比較と解析 7

List of in-text Tables

Table 1.2-1: 生体試料測定法.....5
Table 1.2.1-1: 生体試料中薬物濃度分析法の分析性能.....6

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MSD	MesoScale discovery	メソスケールディスカバリー
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAb	Neutralizing Antibody	中和抗体
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RA	Rheumatoid Arthritis	関節リウマチ

1 背景及び概観

本邦において、アバタセプトは点滴静注用製剤（以下、本剤）及び皮下注製剤として、関節リウマチ（以下、RA）［既存治療で効果不十分な場合に限る］の治療薬として承認されており、単独療法又は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）との併用療法として使用可能である。また、本剤は米国、EU をはじめ、各国で若年性特発性関節炎（以下、JIA）の治療薬として承認されている。米国では、中等度から重度の多関節型 JIA 患者における症状及び徴候の緩和を適応として承認されており、単独療法又はメトトレキサート（以下、MTX）との併用療法が可能である。

本概要は、JIA を適応とした本剤の国内製造販売承認申請を目的として、少なくとも 1 剤の生物学的製剤又は MTX に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者を対象とした国内第 3 相試験［IM101-365 試験、（以下、365 試験）］【モジュール 5.3.5.2-1】及び日本人以外の患者を対象とした海外第 3 相試験［IM101-033 試験（以下、033 試験）］【モジュール 5.3.5.1-1】の 2 試験の結果に基づいて作成した。

1.1 アバタセプト製剤開発の概要

365 試験で使用した製剤は、本邦において RA の治療薬として承認されている点滴静注用市販製剤と同一である。本剤の開発の概要は初回申請時に提出済みである【「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請 CTD（以下、点滴静注用 CTD）モジュール 2.7.1、1 章】。本申請の評価資料である 033 試験及び 365 試験では、それぞれ生物学的同等性が確認されているアバタセプトのプロセス E 及び F の点滴静注用製剤【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.1、2.2 項】を体重に基づく用量で投与した。本邦では、無菌で発熱性物質を含まない単回使用の 250 mg/バイアル凍結乾燥製剤（プロセス F）及び調製用の専用シリンジが別途供給されている。

1.2 生体試料分析法

JIA を対象としたアバタセプトの開発プログラムにおいて、ヒト血清中のアバタセプト濃度の定量並びに抗薬物抗体（以下、ADA）及び中和抗体（以下、NAb）活性の検出にはバリデーションされた生体試料分析法を用いた。バリデーションで得られた分析データは、これらの分析法が十分な真度及び精度を有するとともに、選択性及び特異性に優れた分析法であることを示した。また、実試料とともに分析した QC 試料の分析結果から、分析性能に問題はないと考えられた。

033 試験及び 365 試験で用いた生体試料分析法（PK、ADA 及び NAb 分析を含む）を Table 1.2-1 に示す。

Table 1.2-1: 生体試料測定法

Clinical Study	PK Assay	ADA Assay	NAb Assay
IM101-033	ELISA (BMS), Manual Method ELISA ([redacted]), [redacted]	ELISA, Method [redacted] Method [redacted]	Cell-based Bioassay, Method [redacted]
IM101-365	ELISA, Method [redacted]	ECL, Method [redacted]	Cell-based Bioassay, Method [redacted]

Source: ELISA (BMS) Manual Method【皮下注 CTD モジュール 5.3.1.4.1.1、5.3.1.4.1.2、5.3.1.4.1.3、5.3.1.4.1.4、5.3.1.4.1.5】、ELISA ([redacted]) [redacted]【皮下注 CTD モジュール 5.3.1.4.3.1、5.3.1.4.3.2、5.3.1.4.3.3】、Method [redacted]【モジュール 5.3.1.4-1、5.3.1.4-2】【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1.1 項】、Method [redacted]【モジュール 5.3.1.4-3、5.3.1.4-4】【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1.1 項】、Method [redacted]【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1.2 項】、Method [redacted]【モジュール 5.3.1.4-5】【皮下注 CTD モジュール 5.3.1.4.5、5.3.1.4.1.1、5.3.1.4.1.2、5.3.1.4.1.3、5.3.1.4.1.4、5.3.1.4.1.5】、Method [redacted]【モジュール 5.3.1.4-6、5.3.1.4-7】【皮下注 CTD モジュール 5.3.1.4.6】

Note: The ELISA assay methods used at BMS and [redacted] ([redacted]) were considered to yield results that were comparable【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.1、1.1.2.3 項】.

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; BA = bioanalytical; BMS = Bristol-Myers Squibb; ECL = electrochemiluminescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; MSD = MesoScale Discovery; NAb = neutralizing antibodies; PK = pharmacokinetic(s); [redacted] = [redacted]

1.2.1 ヒト血清中アバタセプトの定量

本剤の開発当初に、ヒト血清試料中のアバタセプト濃度を測定するために、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（以下、BMS）においてマニュアル及びオートメーションの 2 つの酵素免疫吸着測定法（以下、ELISA）による定量法を開発した【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.1、1.1.1 項】。

本剤の第 3 相臨床試験に向けて、BMS で開発した ELISA 法のクロスバリデーションを [redacted] 社（San Diego、CA、以下、[redacted] 社）にて実施した（点滴静注用 CTD モジュール 2.7.1、1.1.2 項）。[redacted] 社の ELISA 法（[redacted]法）の分析性能は BMS の ELISA 法と同等であり、033 試験におけるヒト血清試料中のアバタセプト濃度の定量に本法を用いた【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.1、1.1.2.3 項】。

さらに、BMS の ELISA 法のクロスバリデーションを [redacted] 社（旧 [redacted] 社、Trenton、NJ）にて実施し【「オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL」承認申請 CTD（以下、皮下注 CTD）モジュール 2.7.1、1.2.1 項】、[redacted] 社の ELISA 法（[redacted] 法）を 365 試験におけるヒト血清試料中のアバタセプト濃度の定量に用いた。

皮下注製剤の申請以降、本申請までに更新された分析性能に関わる情報は、ヒト血清中のアバタセプトの長期安定性が−20°C で 6.5 ヵ月間まで確認できたことである【モジュール 5.3.1.4-5】。血清中

アバタセプト濃度はすべて、対象物質の安定性が確認されている上記期間中に測定した。バリデートされた分析法の分析性能を Table 1.2.1-1 に示す。

Table 1.2.1-1: 生体試料中薬物濃度分析法の分析性能

Clinical Study	Assay Method	Number of Runs	Accuracy (%Bias)[a] for Assay QCs	Precision (%CV)[b] for Assay QCs
IM101-033	ELISA (BMS), Manual	2	-2.1 to 5.7	0.0 to 2.9
	ELISA ([redacted]), [redacted]	157	1.9 to 4.7	3.9 to 8.0
IM101-365	ELISA, [redacted]	21	-8.7 to 1.8	1.2 to 10.3

Source: ELISA BMS【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033H】、ELISA [redacted] 【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033I、IM101033J】、[redacted] 【モジュール 5.3.5.2-1、[redacted]13-095】
a Accuracy acceptance criteria: ± 15% and ± 20% of nominal for Study IM101-033 and Study IM101-365, respectively
b Precision acceptance criteria: ± 20%
Abbreviations: [redacted] = [redacted]; BMS = Bristol-Myers Squibb; CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; QC = quality control; [redacted] = [redacted]

1.2.2 ヒト血清中の抗薬物抗体の検出

2 つの ELISA 法（[redacted]法及び [redacted] 法）のバリデーションを [redacted] 社（以下、[redacted] 社）（旧 [redacted] 社、Whitesboro、NY）にて実施し、033 試験におけるヒト血清試料中の ADA（抗アバタセプト抗体*及び抗 CTLA4-T 抗体）の検出に用いた【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1 項】。

その後、メソスケールディスカバリー（MSD）システムを使用した、より感度の高い電気化学発光（以下、ECL）免疫測定法のバリデーションを [redacted] 社にて実施し、365 試験【モジュール 5.3.5.2-1】におけるヒト血清試料中の ADA［抗 CTLA4 抗体†（Ig 領域に対しても抗体反応を示している可能性がある）並びに抗 Ig 及び／又は結合領域抗体］の検出に用いた（皮下注 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1 項）。ECL 法による ADA 測定は、ADA 濃度 2000 ng/mL の測定にアバタセプト 100 µg/mL までの影響を受けないことが示されている。また、低濃度 ADA（250 ng/mL）は、アバタセプト濃度 40 µg/mL まで影響を受けないことが示された【皮下注 CTD モジュール 5.3.1.4.6、モジュール 5.3.1.4-6、5.3.1.4-7】。

1.2.3 ヒト血清中アバタセプト中和抗体の検出

アバタセプトの CTLA-4 領域に特異的な抗体（033 試験では抗 CTLA4-T 抗体、365 試験では抗 CTLA4 抗体）に対して陽性を示し、かつ血清中アバタセプト濃度が 1 µg/mL 以下であったヒト血清試料について、バリデートされた in vitro 細胞培養アッセイ法（[redacted] 法）を用いて NAb の有無を分析することとした【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1.2 項】。

* 点滴静注用 CTD では「抗アバタセプト分子抗体」と記載。
† 皮下注 CTD では「抗 CTLA-4 及び Ig 様抗体」と記載。

2 個々の試験結果の要約

初回申請時と同じ製剤を使用しているため、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

JIA 患者を対象としたアバタセプトの開発プログラムにおいて、血清中アバタセプトの定量並びに ADA 及び NAb の検出に用いた分析法は、十分な真度及び精度を示し、優れた選択性及び特異性を有していた。

Table of Contents

1 背景及び概観 5
1.1 薬物動態評価を含む試験の概要 5
1.2 薬物動態解析の概要 7
1.3 免疫原性解析の概要 7
1.4 用量選択及びその根拠の概要 7
2 個々の試験結果の要約 7
2.1 海外第 3 相試験（IM101-033 試験） 7
2.2 国内第 3 相試験（IM101-365 試験） 8
3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
3.1 薬物動態パラメータの試験間比較 9
3.2 JIA 患者を対象とした母集団薬物動態解析の要約 10
3.2.1 体重の影響 13
3.2.2 年齢の影響 13
3.2.3 疾患及び人種の影響 15
3.3 推奨用量の設定根拠 18
3.3.1 非臨床試験の結果 18
3.3.2 IM101-365 試験の用量設定の根拠 18
3.3.3 日本人 JIA 患者における推奨臨床用量の妥当性 19
3.3.4 日本人 JIA 患者における推奨用量設定根拠の要約 20
4 特別な試験 21
4.1 免疫原性 21
4.2 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響 23
4.3 免疫原性が安全性及び有効性に及ぼす影響 27
4.4 免疫原性の要約 29
5 全般的な要約及び結論 30
5.1 薬物動態解析 30
5.2 用量の妥当性の根拠 30
5.3 免疫原性 30

List of in-text Tables

Table 1.1-1: アバタセプトの薬物動態を検討した臨床試験一覧 6
Table 2.1-1: 日本人以外の JIA 患者の血清中最高濃度及びトラフ濃度の要約統計量（IM101-033 試験、Period A） 8
Table 2.2-1: 日本人 JIA 患者の血清中最高濃度及びトラフ濃度の要約統計量（IM101-365 試験、試験前期） 9
Table 3.1-1: 定常状態（Day 113）における JIA 患者の最高血清中濃度及びトラフ濃度の要約統計量（IM101-033 及び IM101-365 試験） 10
Table 3.2-1: 母集団薬物動態解析における最終モデルのパラメータ推定値 11
Table 3.2.3-1: 疾患及び人種別の薬物動態パラメータ推定値の要約統計量 15
Table 3.2.3-2: 疾患及び人種別の曝露量推定値の要約統計量 15
Table 4.2-1: Period B の ADA 陽性例におけるアバタセプト血清中トラフ濃度推移（IM101-033 試験） 24
Table 4.2-2: A 未達成コホートで Period C に移行した ADA 陽性例のアバタセプト血清中トラフ濃度推移（IM101-033 試験） 26
Table 4.3-1: 累積投与期間における ADA 陽性例の要約（IM101-365 試験） 29

List of in-text Figures

Figure 3.2-1: クリアランス及び分布容積に対する共変量の影響 12
Figure 3.2.1-1: 日本人及び日本人以外の JIA 患者におけるアバタセプトのクリアランス推定値とベースライン体重の関係 13
Figure 3.2.2-1: 定常状態における日本人及び日本人以外の JIA 患者の年齢層別クリアランス推定値 14
Figure 3.2.2-2: 定常状態における日本人及び日本人以外の JIA 患者の年齢層別血清中トラフ濃度の推定値 14
Figure 3.2.3-1: 人種別クリアランス推定値 16
Figure 3.2.3-2: 体重補正した疾患及び人種クリアランス推定値 16
Figure 3.2.3-3: 定常状態における人種及び疾患別血清中トラフ濃度推定値 17
Figure 3.2.3-4: アバタセプト投与開始後の血清中トラフ濃度の推移 17
Figure 3.3.3-1: 体重別のアバタセプト静脈内投与後の Cminss（予測値及び実測値） 20
Figure 4.2-1: Day 113 までの全被験者及び ADA 陽性例の Cmin 実測値の推移（IM101-365 試験） 27

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
ALB	Albumin	アルブミン
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUCss	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態の血清中濃度時間曲線下面積
BWT	Body weight	体重
CL	Clearance	クリアランス
Cmax	Maximum observed concentration	最高血清中濃度
Cmaxss	Maximum observed concentration at steady state	定常状態の最高血清中濃度
Cmin	Trough concentration	トラフ濃度
Cminss	Trough concentration at steady-state	定常状態のトラフ濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
E-R	Exposure-response	曝露－応答
Geo Mean	Geometric mean	幾何平均値
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
IV	Intravenous	静脈内投与
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JRA	Juvenile rheumatoid arthritis	若年性関節リウマチ
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
VC	Volume of central compartment	中央コンパートメントの分布容積
VP	Volume of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

1 背景及び概観

本概要の目的は、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、JIA）患者にアバタセプト点滴静注用製剤（以下、本剤）を投与したときの臨床薬理学的特性を明らかにすることである。本概要は、少なくとも 1 剤の生物学的製剤又はメトトレキサート（以下、MTX）に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者を対象とした国内第 3 相試験 IM101-365（以下、365 試験）【モジュール 5.3.5.2-1】及び若年性関節リウマチ（以下、JRA）又は JIA 患者を対象とした海外第 3 相試験 IM101-033（以下、033 試験）【モジュール 5.3.5.1-1】の 2 試験の結果に基づき、JIA 患者における本剤の薬物動態（以下、PK）及び免疫原性データ並びに母集団薬物動態（以下、PPK）解析について要約した。本概要の各項に、033 試験及び 365 試験の結果の要約（2 項）、全試験を通しての結果の比較と解析（3 項）、推奨用量の設定根拠（3.3 項）、免疫原性に関する評価（4 項）及び全般的な結論（5 項）について記載した。

本申請では、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する JIA 患者の治療薬としての承認取得を予定している。本剤の用法・用量は、体重が 75 kg 未満の JIA 患者では 10 mg/kg（体重）、75 kg～100 kg の患者では 750 mg、100 kg を超える患者では 1000 mg を、初回投与後、2 週及び 4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で静脈内投与することとした。

1.1 薬物動態評価を含む試験の概要

JIA 患者における本剤の臨床薬理学的特性は 2 つの第 3 相試験の結果に基づいて評価した。これらの試験の概要を Table 1.1-1 に要約する。

Table 1.1-1:　アバタセプトの薬物動態を検討した臨床試験一覧

国内／海外 開発の相 試験番号	試験デザイン	試験対象 被験者数	用法・用量及び試験期間	薬物動態及び免疫原性評価のための 検体採取
海外試験 第 3 相 IM101-033	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	試験対象 6～17 歳の多関節に活動性を有する JIA*患者 被験者数 • Period A：190 例 • Period B： 本剤群 60 例 プラセボ群 62 例 • Period C：153 例	用法・用量 本剤 10 mg/kg（Period B では本剤又はプラセボ）を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する（体重 100 kg 超の被験者は最高 1000 mg とする） 試験期間 • Period A：16 週間（Day 113 まで） • Period B：24 週間又は再燃まで • Period C：5 年又は実施国での JIA に対する承認取得まで	薬物動態 Period A の Day 15、29、57、85、113、Period B の Day B29、B57、B85、B113、B141、B169 の投与前、Period A の Day 57、85、113 の投与直後、Day 92～110 の来院時及び中止例では最終来院時 免疫原性 Period A の Day 1、57、113、Period B の Day B85、B169、Period C の最初の 2 年間は 3 ヵ月ごと、以降は 6 ヵ月ごと、中止例では最終来院時及び本剤の最終投与から 28、56、85、113、141、169 日後
国内試験 第 3 相 IM101-365	多施設共同 非盲検 非対照	試験対象 4～17 歳の多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者 被験者数 20 例	用法・用量 本剤を体重 75 kg 未満の被験者は 10 mg/kg、75 kg 以上 100 kg 以下の被験者は 750 mg、100 kg 超の被験者は 1000 mg を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する 試験期間 • 試験前期：16 週間（Day 113 まで） • 長期継続投与期：JIA に対する承認取得又は治験依頼者による試験中止まで	薬物動態 試験前期の Day 15、29、57、85、113、長期継続投与期の 32 週、52 週、追跡期間の 6 ヵ月ごとの投与前、試験前期の Day 57、85、113 の投与直後、Day 92～110 の来院時、中止例では最終来院時及び本剤の最終投与から 28、84、168 日後 免疫原性 試験前期の Day 1、57、113、長期継続投与期は 32 週、52 週、追跡期間の 6 ヵ月ごと、中止例では最終来院時及び本剤の最終投与から 28、84、168 日後

Source：【モジュール 5.3.5.1-1、5.3.5.2-1】
*試験対象とした疾患の名称については【モジュール 2.7.3、1.1.1 項】参照

1.2 薬物動態解析の概要

本剤の薬物動態評価では、日本人 JIA 患者における本剤の PK 特性及び本患者集団に対する推奨用法・用量を検討するため、アバタセプトの血清中濃度実測値に基づき PK に影響を及ぼす可能性のある共変量を特定し、対象患者集団での本剤曝露量に変化をもたらす要因や関連因子を検討した。

本概要では、033 試験及び 365 試験から得られた最高血清中濃度及びトラフ濃度（以下、それぞれ Cmax 及び Cmin）の実測値について試験ごとに集計し、2.1 項及び 2.2 項に示した。また、日本人 JIA 患者における本剤の PK 特性を評価した PPK 解析について 3.2 項に記した。

1.3 免疫原性解析の概要

JIA 患者を対象とした 033 試験及び 365 試験で本剤を静脈内投与したときの免疫原性が本剤の PK に及ぼす影響を 4.2 項に、有効性及び安全性に及ぼす影響を 4.3 項に示した。

1.4 用量選択及びその根拠の概要

臨床試験で用いた本剤用量は、非臨床試験における最大の生物学的有効性が得られるアバタセプト濃度に基づき選択され（3.3.1 項）、関節リウマチ（以下、RA）患者における本剤の過去の臨床試験により、その妥当性が裏付けられている。日本人の JIA 患者に対する本剤の臨床用量の設定根拠及び妥当性について、それぞれ 3.3.2 項及び 3.3.3 項に記した。

2 個々の試験結果の要約

以下に個々の試験デザイン及び PK データを示す。

2.1 海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

標題：多関節に活動性を有する若年性関節リウマチ患者を対象としてアバタセプトの安全性及び有効性を評価する国際多施設共同第 3 相ランダム化治療中止試験

目的：本試験の主要目的は、非盲検下での本剤の 16 週間投与で改善を示した JRA 又は JIA 患者を対象として、本剤の臨床的有効性をプラセボと比較することであった。二重盲検期（Period B）の臨床的有効性は、JRA/JIA 再燃までの期間を用いて評価した。
方法：本試験は非盲検導入期（Period A）、二重盲検期（Period B）及び非盲検継続投与期（Period C）により構成された。

Period A では非盲検下で本剤を 16 週間投与し、米国リウマチ学会（以下、ACR）Pediatric（以下、Pedi）30%改善の定義に従って、被験者を ACR Pedi 30%改善達成者と未達成者に分類した。Period A 完了時に、ACR Pedi 30%改善を達成した被験者は Period B に移行し、本剤群又はプラセボ群に 1:1 の比率でランダムに割り付けられた。Period A 完了時に ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者及び Period B を終了（完了又は再燃）した被験者は Period C に移行できることとした。

被験者には、来院時の体重に基づき、本剤を 10 mg/kg の用量で約 30 分かけて点滴静注した。初回投与後 2 週及び 4 週に投与し、以降、試験期間を通して 4 週間の間隔で投与した。

アバタセプトの血清中濃度測定用の検体は、Period A 及び B でのみ採取した。Period A では Day 15、29、57、85 及び 113 の投与前、Day 57、85 及び 113 の投与開始後 30 分（点滴終了時）並びに Day

92～110 の来院時に検体を採取した。Period B では Day 29（以下、Period と Day の組合せは Day B29 のように表記する）、B57、B85、B113、B141 及び B169 の投与前に検体を採取した。

結果：JIA 患者における Period A の本剤の Cmax 及び Cmin の要約統計量を Table 2.1-1 に示す。

Table 2.1-1: 日本人以外の JIA 患者の血清中最高濃度及びトラフ濃度の要約統計量（IM101-033 試験、Period A）

	Geometric Mean (%CV)				
	Day 15	**Day 29**	**Day 57**	**Day 85**	**Day 113**
N	156	139	135	133	137
Cmin (μg/mL)	18.21 (41.19)	25.66 (46.17)	10.48 (56.68)	9.02 (57.78)	7.87 (67.44)
N			128	142	76
Cmax (μg/mL)			209.99 (33.65)	202.74 (38.41)	205.30 (27.35)

Source: /global/pkms/data/IM/101/JIA-IV/prd/PMDA/final/sas/reports/Summary_Cmax_Cmin_by_period.lst
Note: Cmax is defined as PK samples taken after end of infusion, through 5 h after beginning of active dose. Cmin on Day 15 and Day 29 are defined as PK samples taken within 11-17 days (264-408 hours) after previous active dose. Cmin after Day 57 are defined as PK samples taken within 21-35 days (504-840 hours) after previous active dose.

2.2 国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

標題：メトトレキサート又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の日本人若年性特発性関節炎患者を対象としたアバタセプト点滴静脈内投与時の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する多施設共同非盲検第 3 相試験

目的：本試験の主要目的は、多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者を対象に、有効性の主要評価項目である 16 週目の ACR Pedi 30%改善率を評価することであった。

方法：365 試験は、試験前期、長期継続投与期及び追跡期間からなる非盲検非対照試験であった。初回投与後 2 週及び 4 週、以降、試験期間を通して 4 週間の間隔で、来院時の体重に基づき、体重 75 kg 未満の被験者では 10 mg/kg、75～100 kg の被験者では 750 mg、100 kg を超える被験者では 1000 mg の用量で、本剤を約 30 分かけて静脈内投与した。ただし、365 試験ではいずれの被験者も体重が 75 kg 未満であったため、全被験者に対し 10 mg/kg の用量で本剤を投与した。

本剤の Cmax 及び Cmin は、試験前期に全被験者で評価した。

投与前のアバタセプトの血清中濃度測定用の検体は、試験前期の Day 15（2 週）、29（4 週）、57（8 週）、85（12 週）及び 113（16 週）、長期継続投与期の 32 週、52 週、52 週以降の追跡期間では 6 ヵ月ごとの来院時、投与完了又は早期中止の来院時並びに最終投与後 28 日、84 日及び 168 日に採取した。投与開始後 30 分（点滴終了時）の検体は、Day 57、85 及び 113 に採取した。また、Day 92～110 の来院時にも検体を採取した。なお、Day 113 以降の検体のアバタセプト血清中濃度は、免疫原性が認められ、さらなる詳細な評価を要する場合にのみ測定した。

結果：本剤の Cmax 及び Cmin の要約統計量を Table 2.2-1 に示す。Cmin は Day 57 までに定常状態に達したと考えられ、定常状態における Cmin の幾何平均値は約 15～17 μg/mL であった。また、Day 57 から 113 の Cmax の幾何平均値も比較的安定していた。

Table 2.2-1: 日本人 JIA 患者の血清中最高濃度及びトラフ濃度の要約統計量（IM101-365 試験、試験前期）

	Geometric Mean (%CV)				
	Day 15	**Day 29**	**Day 57**	**Day 85**	**Day 113**
N	18	17	20	18	19
Cmin (μg/mL)	25.50 (27.61)	38.64 (29.08)	17.24 (36.63)	16.79 (40.01)	15.56 (36.61)
N	-	-	20	20	20
Cmax (μg/mL)	-	-	163.13 (26.22)	172.43 (23.15)	167.85 (18.42)

Source：【モジュール 5.3.5.2-1、Table 10-1 及び Table 10-2】

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、033 試験及び 365 試験の PK データ実測値の試験間比較（3.1 項）、本剤の国内及び海外試験の併合データを用いた PPK 解析の結果（3.2 項）並びにこれらに基づく推奨用量の正当性を示した（3.3 項）。

3.1 薬物動態パラメータの試験間比較

033 試験及び 365 試験では、それぞれプロセス E 及び F により製造したアバタセプト点滴静注用製剤を使用した。本剤の開発の概要及び両製剤の生物学的同等性については初回申請時に示した【「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請 CTD（以下、点滴静注用 CTD）モジュール 2.7.1、1 章及び 2.2 項）】。JIA 患者を対象とした 033 試験及び 365 試験において、本剤 10 mg/kg を 4 週間の間隔で投与したときの定常状態のアバタセプトの血清中濃度の要約統計量を Table 3.1-1 に示す。いずれの試験でも、アバタセプトの血清中濃度は、初回投与後 Day 15 及び Day 29 の負荷投与により速やかに定常状態を超える濃度に達し、Day 57 までに定常状態に到達した。Day 113 までの定常状態のトラフ濃度の幾何平均値は、033 試験で約 7～10 μg/mL、365 試験で約 15～17 μg/mL であった。また、Day 57 から Day 113 までの Cmax の幾何平均値は比較的一定であった。

Table 3.1-1: 定常状態（Day 113）における JIA 患者の最高血清中濃度及びトラフ濃度の要約統計量（IM101-033 及び IM101-365 試験）

	IM101-033 (non-Japanese)	IM101-365 (Japanese)
Cmin (μg/mL)		
N	137	19
GeoMean	7.87	15.56
%CV	(67.44)	(36.61)
Cmax (μg/mL)		
N	76	20
GeoMean	205.30	167.85
%CV	(27.35)	(18.42)

Source: /global/pkms/data/IM/101/JIA-IV/prd/PMDA/final/sas/reports/Summary_Cmax_Cmin_by_period.lst、【モジュール 5.3.5.2-1、Table 10-1 及び Table 10-2】

Note 1: Cmax is defined as PK samples taken after end of infusion, through 5 h after beginning of infusion of active dose. Cmin on Day 113 is defined as PK samples taken within 21-35 days (504-840 hours) after previous active dose.

Note 2: The dosing regimen in Study IM101365 was weight-tiered: 10 mg/kg per infusion for subjects weighing < 75 kg, 750 mg for subjects weighing 75 to 100 kg, and 1000 mg for subjects weighing > 100 kg. However, all subjects in Study IM101365 were <75 kg. Therefore, all subjects in Study IM101-365 received the same dose regimen (10 mg/kg) as the subjects in Study IM101-033.

3.2 JIA 患者を対象とした母集団薬物動態解析の要約

本申請に際し、日本人以外の RA 及び JIA 患者を対象とした海外 7 試験［IM103-002 試験（以下、002 試験）、IM101-029 試験、IM101-031 試験、IM101-100 試験（以下、100 試験）、IM101-101 試験、IM101-102 試験（以下、102 試験）及び 033 試験）］を用いて日本人以外の JIA 患者における本剤の PK 特性を評価した PPK データセットに、日本人 RA 及び JIA 患者に本剤を投与した国内 3 試験［RA：IM101-071 試験（以下、071 試験）、IM101-129 試験、JIA：365 試験）］を加えた計 10 試験のデータを用いて、日本人 JIA 患者における本剤の PK 特性評価のための PPK 解析を実施した【モジュール 5.3.3.5-3、Table 3.1-1】。

今回構築した PPK モデルは、計 937 例から得た 6566 点の血清中濃度データを用いて評価した。6566 点の内訳は、日本人以外の RA 患者 388 例の 2084 点、日本人以外の JIA 患者 185 例の 1811 点、日本人 RA 患者 344 例の 2491 点及び日本人 JIA 患者 20 例の 180 点であった。

本 PPK モデルは、点滴静注による 0 次吸収過程及び 1 次消失過程を有する、個体内残差モデルに混合誤差モデルを仮定した線形 2 コンパートメントモデル［クリアランス（以下、CL）、中央コンパートメントの分布容積（以下、VC）、コンパートメント間のクリアランス（以下、Q）及び末梢コンパートメントの分布容積（以下、VP）］によって適切に表現された。これまでの PPK 解析において、ベースラインの体重は CL 及び分布容積に対して臨床的に重要な共変量であったため、今回の PPK 解析ではベースラインの体重を基本モデルに組み込むこととした。本解析におけるモデルの構築及び評価の詳細は、PPK 解析報告書に記載した【モジュール 5.3.3.5-3】。

本 PPK モデルのパラメータ推定値及びその 95%信頼区間（以下、CI）を Table 3.2-1 に示す。本解析で得られた CL、VC、Q、VP 及び体重の固定効果のパラメータ推定値は、過去の PPK 解析のパラメータ推定値と比較して大きな違いはなかった【モジュール 5.3.3.5-1、Table 5.2-2】。

Table 3.2-1: 母集団薬物動態解析における最終モデルのパラメータ推定値

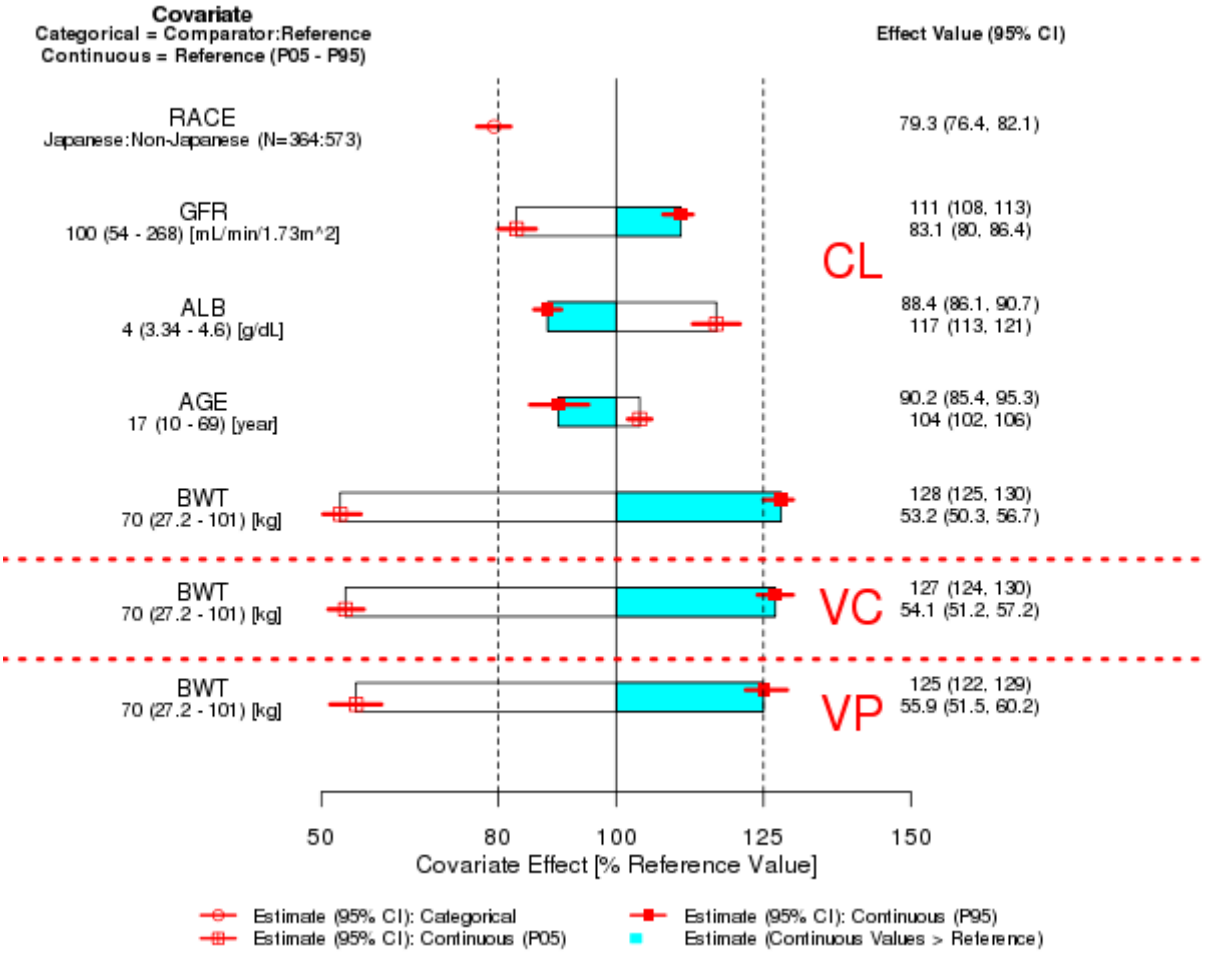
Name [Units][a]	Estimate[b]	Standard Error (RSE%)[c]	Bootstrap 95% Confidence Interval[d]
Fixed Effects			
CL [L/h]	0.0228	0.000666 (2.92)	(0.0217, 0.0239)
VC [L]	3.09	0.0365 (1.18)	(3.03, 3.16)
Q [L/h]	0.0154	0.00190 (12.34)	(0.0128, 0.0180)
VP [L]	3.17	0.159 (5.02)	(2.98, 3.39)
Effect of BWT on CL [-]	0.667	0.0335 (5.02)	(0.600, 0.726)
Effect of AGE on CL [-]	-0.0737	0.0202 (27.41)	(-0.113, -0.0342)
Effect of ALB on CL [-]	-0.879	0.0997 (11.34)	(-1.07, -0.695)
Effect of GFR on CL [-]	0.300	0.0323 (10.77)	(0.237, 0.362)
Effect of RACE on CL [-]	0.793	0.0153 (1.93)	(0.764, 0.821)
Effect of BWT on VC [-]	0.649	0.0299 (4.61)	(0.591, 0.708)
Effect of BWT on VP [-]	0.616	0.0430 (6.98)	(0.536, 0.703)
Random Effects			
ZCL [-]	0.0554 (0.235)	0.00345 (6.23)	(0.0484, 0.0617)
ZVC [-]	0.0391 (0.198)	0.00507 (12.97)	(0.0295, 0.0489)
ZVP [-]	0.105 (0.325)	0.0196 (18.67)	(0.0721, 0.148)
ZCL:ZVC	0.0213 (0.456)	0.00312 (14.65)	(0.0150, 0.0279)
ZVC:ZVP	0.0157 (0.244)	0.00511 (32.55)	(0.00659, 0.0275)
Residual Error			
Proportional	0.203	0.00566 (2.79)	(0.192, 0.214)
Additive [µg/mL]	0.0528	0.0156 (29.55)	(0.0229, 0.0890)

Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Table 5.4-1】
a Random Effects and Residual Error parameter names containing a colon (:) denote correlated parameters
b Random Effects parameter estimates are shown as Variance (Standard Deviation) for diagonal elements (ZP) and Covariance (Correlation) for off-diagonal elements (ZP1:ZP2)
c RSE% is the relative standard error (Standard Error as a percentage of Estimate)
d Confidence intervals of Random Effects parameters are for Variance or Covariance
Inter-individual variability (%CV): 23.5%, 19.8% and 32.5% for CL, Vc, and Vp respectively
Eta shrinkage: ETA_CL: 6.1%, ETA_VC: 31.7%, ETA_VP: 32.7%; Epsilon shrinkage: 12.1%

CL に対する統計学的に有意な連続共変量は、ベースラインの糸球体ろ過速度（以下、GFR）、アルブミン（以下、ALB）及び年齢であった。また、CL に対して統計学的に有意なカテゴリカル共変量

は人種（日本人又は日本人以外）のみであった。疾患（RA 又は JIA）、併用薬（ベースラインの MTX、NSAIDs 又は副腎皮質ステロイド）及び生物学的製剤による前治療歴の有無は、アバタセプトの CL に対する統計学的に有意な共変量とはならなかった。本 PPK モデルから推定した共変量効果及び 95% CI を Figure 3.2-1 に示す。

Figure 3.2-1:　　クリアランス及び分布容積に対する共変量の影響



Source: 【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.4-2】
Note 1: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by open symbols (horizontal lines).
Note 2: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal lines). Open/shaded area of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: 95% CI values of categorical and continuous covariate effects are taken from bootstrap calculations (499 successful out of a total of 500).
Note 4: Reference subject is non-Japanese, GFR=100 mL/min/1.73m^2, albumin=4 g/dL, age=17 years, body weight=70 kg. Parameter estimate in reference subject is considered as 100% (vertical solid line) and dashed vertical lines are at 80% and 125% of this value.

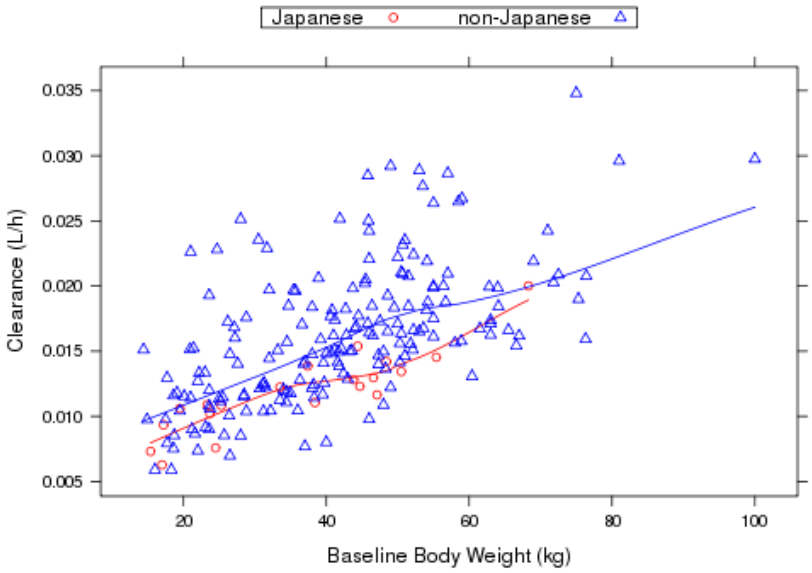
最終モデルに組み込まれた共変量の PK パラメータに対する影響を評価したところ、過去の PPK 解析結果同様、ベースラインの体重は臨床的に重要な共変量であると考えられた。一方、ベースライ

ンの GFR、ALB 及び年齢の影響は代表値の 80%～125%の範囲内であったことから、これらの連続共変量は臨床的に重要ではないと考えられた。また、日本人患者の CL は日本人以外の患者と比較して約 21%低くなると推定されたが、日本人と日本人以外の JIA 患者の曝露量推定値の分布は重なっており、人種により用量調整するほどの違いではないと考えた（3.2.3 項）。

3.2.1 体重の影響

PPK 解析の結果、体重の増加に伴い CL、VC 及び VP は上昇した。日本人及び日本人以外の JIA 患者における CL 推定値とベースラインの体重の関係を Figure 3.2.1-1 に示す。日本人及び日本人以外の JIA 患者のいずれも、RA 患者を含む全体集団と同様に、体重の増加に伴い CL が上昇する傾向を示した。VC 及び VP については図示していないものの、これらのパラメータでも同様の傾向が認められた。この結果は、JIA 患者に対する本剤の体重調整用量での投与の妥当性を裏付けるものであった。

Figure 3.2.1-1: 日本人及び日本人以外の JIA 患者におけるアバタセプトのクリアランス推定値とベースライン体重の関係



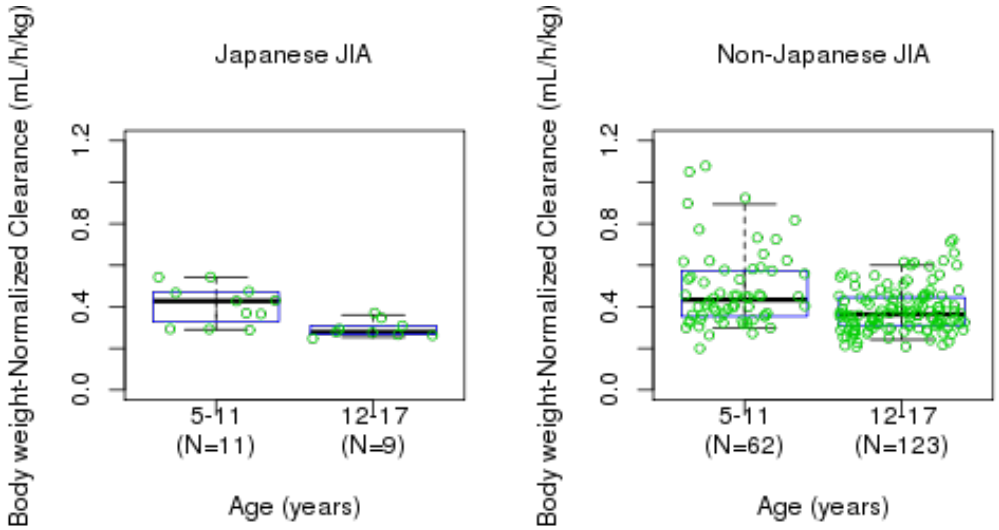
Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.5.1-1】
Japanese JIA: N=20 Non-Japanese JIA: N=185
Note: The red and blue lines represent local regression (LOESS) line in Japanese and non-Japanese subjects, respectively.

3.2.2 年齢の影響

PPK 解析の結果、モデルに年齢を組み込むことでモデルのあてはまりが改善されることから、CL の最終モデルに年齢を残したが、その共変量効果は代表値の 80%～125%の範囲内であったため、臨床的に重要な共変量とは考えられなかった。日本人及び日本人以外の JIA 患者における、体重補正した CL 及び定常状態の Cmin（以下、Cminss）推定値を年齢層別（5～11 歳及び 12～17 歳）に要約し

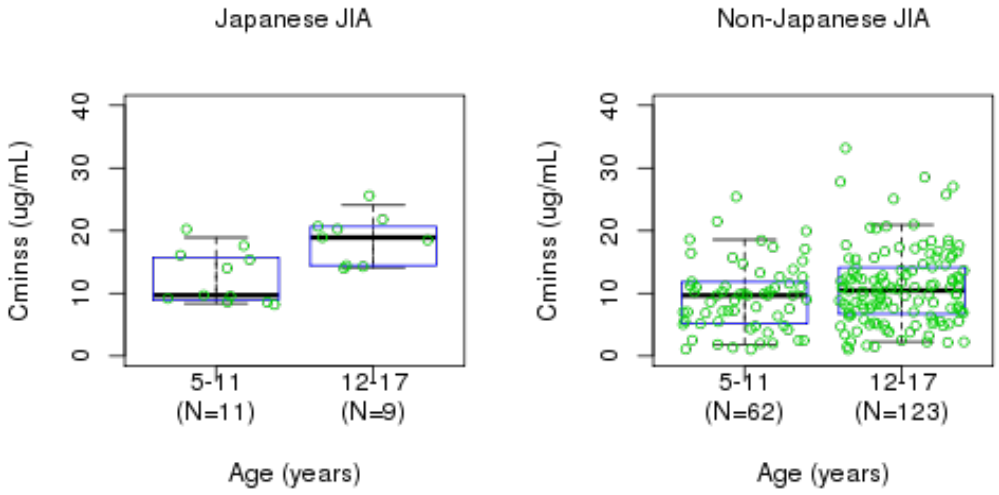
た結果をそれぞれ Figure 3.2.2-1 及び Figure 3.2.2-2 に示す。2 つの年齢層並びに日本人及び日本人以外の JIA 患者で、体重補正した CL 及び Cminss の推定値の範囲に大きな違いは認められなかった。

Figure 3.2.2-1: **定常状態における日本人及び日本人以外の JIA 患者の年齢層別クリアランス推定値**



Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.5.2-1】
Note: The boxes represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of the distribution. The whiskers extend from the 5th to 95th percentiles.

Figure 3.2.2-2: **定常状態における日本人及び日本人以外の JIA 患者の年齢層別血清中トラフ濃度の推定値**



Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.5.2-2】
Note: The boxes represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of the distribution. The whiskers extend from the 5th to 95th percentiles.

3.2.3 疾患及び人種の影響

最終モデルから得られた、体重補正した CL 並びに Cminss、定常状態の Cmax（以下、Cmaxss）及び定常状態の血清中濃度時間曲線下面積（以下、AUCss）の推定値を疾患と人種（日本人 JIA 患者、日本人以外の JIA 患者、日本人 RA 患者及び日本人以外の RA 患者）で層別した結果をそれぞれ Table 3.2.3-1 及び Table 3.2.3-2 に要約する。定常状態の曝露量推定値は、日本人 JIA 患者で日本人以外の JIA 患者と比較して、Cminss 及び AUCss はそれぞれ約 68%及び 14%高かった一方、Cmaxss は約 16%低かった。また、Day 113 における Cmin の実測値も同様の結果を示した（Table 3.1-1）。疾患（JIA 又は RA）は CL に対し統計学的に有意な共変量ではなかったため、同一の共変量の値を有し、同じ用量の投与を受けた JIA 及び RA 患者では、本剤曝露量（Cmax、Cmin 及び AUC）は同程度であると予測された。

Table 3.2.3-1: 疾患及び人種別の薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

		Japanese JIA	Non-Japanese JIA	Japanese RA	Non-Japanese RA
	N	20	185	344	388
CL (mL/h/kg)	Geo Mean (CV%)	0.346 (26.3)	0.395 (35.4)	0.263 (28.3)	0.272 (27.9)
Volume at Steady State (L/kg)	Geo Mean (CV%)	0.127 (19.0)	0.108 (25.1)	0.096 (12.7)	0.088 (18.8)
Alpha Half-life (day)	Geo Mean (CV%)	1.61 (24.4)	1.45 (24.4)	1.91 (12.0)	2.10 (14.5)
Beta Half-life (day)	Geo Mean (CV%)	12.86 (17.3)	10.60 (30.5)	13.64 (21.3)	13.74 (25.2)

Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Table 5.5.3-1】

Table 3.2.3-2: 疾患及び人種別の曝露量推定値の要約統計量

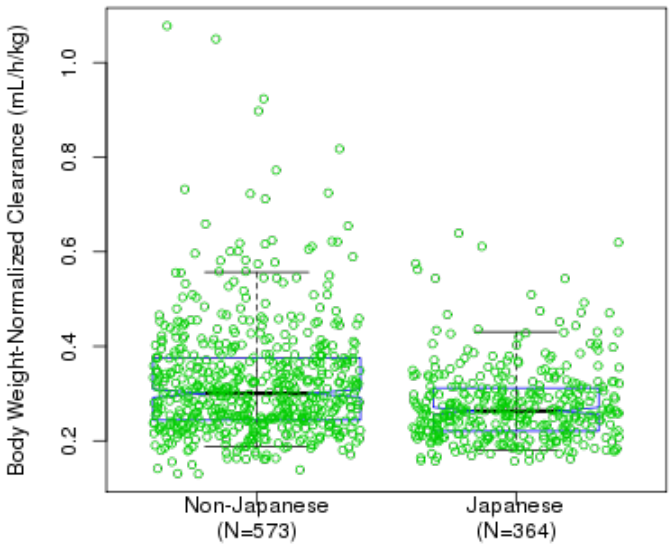
		Japanese JIA[a]	Non-Japanese JIA[a]	Japanese RA[b]	Non-Japanese RA[b]
	N	20	185	277	240
Cminss (µg/mL)	Geo Mean (CV%)	14.4 (33.7)	8.57 (57.1)	20.1 (43.7)	13.9 (49.0)
Cmaxss (µg/mL)	Geo Mean (CV%)	168 (17.9)	201 (23.1)	232 (16.7)	239 (17.8)
AUCss (µg*h/mL)	Geo Mean (CV%)	28837 (23.6)	25320 (29.5)	40068 (25.8)	34451 (26.4)

Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Table 5.5.3-2】
a 10 mg/kg dosing
b body weight tiered dosing approximating 10 mg/kg

日本人患者の CL は日本人以外の患者よりも約 21%低くなると予測されたが（Figure 3.2.3-1）、日本人 JIA 患者の曝露量推定値は日本人以外の JIA 患者の曝露量の分布と重なっていたため（Figure 3.2.3-3）、人種により用量調整するほどの違いではないと考えた。体重補正した CL は RA 患者と比較して JIA 患者で大きいが、これは CL と体重とのべき係数（0.667）が比例関係を下回っているこ

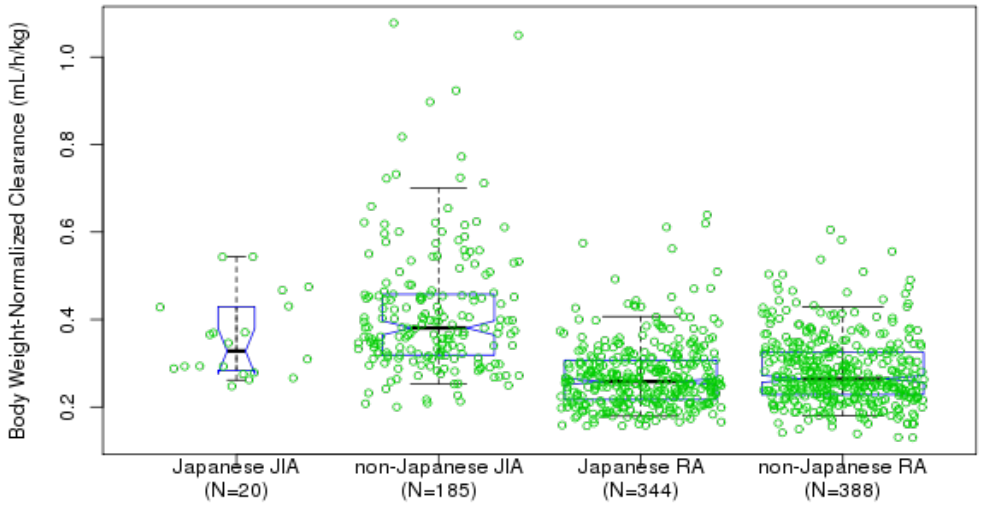
とが要因であると考えられた（Figure 3.2.3-2）。日本人 JIA 患者の曝露量推定値の分布は、日本人 RA 患者の曝露量の分布の範囲内であった（Figure 3.2.3-3）。また、日本人 JIA 患者では本剤の Cmin が Day 15 には 10 µg/mL 以上に到達しており、70%の患者で投与期間を通じてこの濃度が維持されると予測された（Figure 3.2.3-4）。全体を通じて、日本人 RA 及び JIA 患者並びに日本人及び日本人以外の JIA 患者で、曝露量推定値に意味のある差はなかった。

Figure 3.2.3-1: 人種別クリアランス推定値



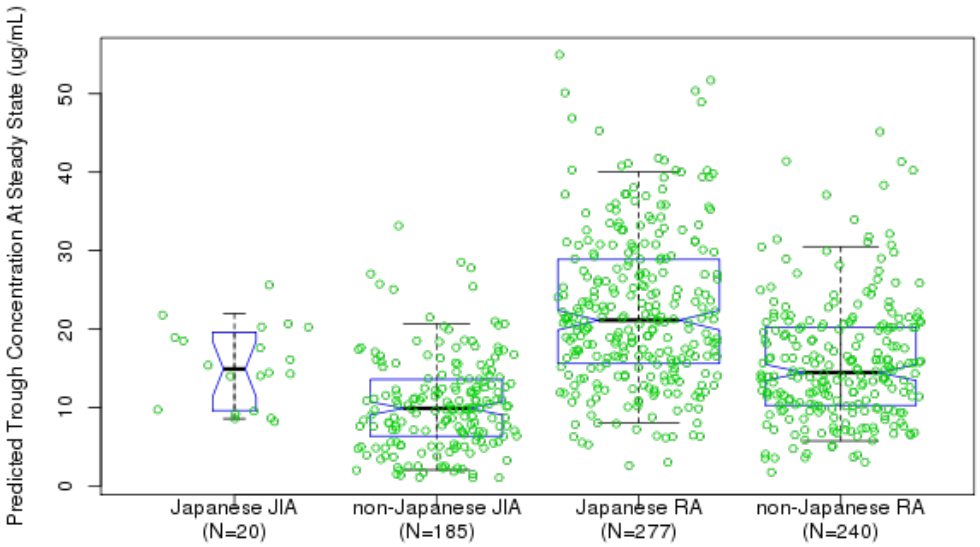
Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.5.3-2】
Note: The boxes represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of the distribution. The whiskers extend from the 5th to 95th percentiles

Figure 3.2.3-2: 体重補正した疾患及び人種クリアランス推定値



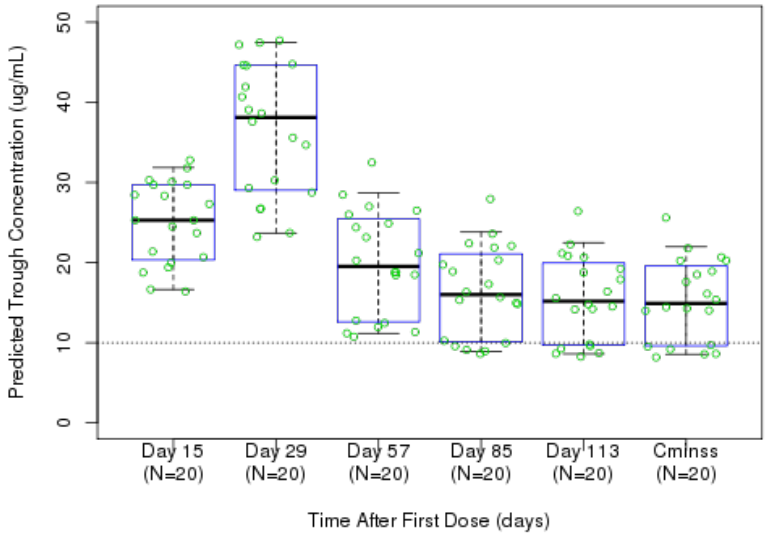
Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.5.3-3】
Note: The boxes represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of the distribution. The whiskers extend from the 5th to 95th percentiles.

Figure 3.2.3-3: 定常状態における人種及び疾患別血清中トラフ濃度推定値



Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.5.3-4】
Note: The boxes represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of the distribution. The whiskers extend from the 5th to 95th percentiles. Cminss is on 10 mg/kg dosing for Japanese and non-Japanese JIA subjects or the body weight tiered dosing approximating 10 mg/kg for Japanese and non-Japanese RA subjects

Figure 3.2.3-4: 日本人 **JIA** 患者におけるアバタセプト投与開始後の血清中トラフ濃度の推移



Source:【モジュール 5.3.3.5-3、Figure 5.5.3-7】
Note: The boxes represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of the distribution. The whiskers extend from the 5th to 95th percentiles.

3.3 推奨用量の設定根拠

日本人 JIA 患者に対する本剤の推奨用法・用量は、体重が 75 kg 未満の患者では 10 mg/kg、75 kg～100 kg の患者では 750 mg、100 kg を超える患者では 1000 mg であり、これは海外で JIA に対して承認されている用法・用量と同一である。本項では、主に日本人 JIA 患者を対象とした第 3 相試験（365 試験）の結果に基づき、また、日本人以外の JIA 及び RA 患者並びに日本人 RA 患者を対象とした臨床試験成績、さらに日本人及び日本人以外の JIA 及び RA 患者のデータを含めた PPK 解析の結果も踏まえて、日本人 JIA 患者における用量設定根拠の妥当性について記述する。

3.3.1 非臨床試験の結果

ヒト末梢血単核細胞を用いた in vitro 試験において、T 細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する阻害作用を検討した。一般に、アバタセプトの濃度が約 10 μg/mL で阻害は最大となり、100 μg/mL まで濃度を高くしてもそれ以上の T 細胞増殖抑制作用は観察されなかった。この in vitro 試験成績から、Cmin が 10～30 μg/mL で最大の臨床的有効性が得られることが期待された。In vitro 試験成績と同様に、動物モデルにおいてアバタセプトの Cmin がおおむね 10 μg/mL 以上で T 細胞依存性免疫応答を抑制した。また、マウスを用いた探索的試験では Cmin が約 50 μg/mL でキーホールリンペットヘモシアニン抗体産生を 97%～98%抑制した。

以上の in vitro 及び in vivo 成績から、Cmin が 10～50 μg/mL で最大の生物学的有効性が得られることが示唆された【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、3.5.1 項及び 3.5.2 項】。

3.3.2 IM101-365 試験の用量設定の根拠

RA 患者を対象とした初期の臨床試験では、0.5、2 及び 10 mg/kg（002 試験）又は 2 及び 10 mg/kg（100 試験）の用量で本剤の有効性を評価した【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、表 1-1】。002 試験における Day 85 の ACR20%改善率の成績から、本剤 0.5 mg/kg の用量では効果が認められなかった。また、100 試験において 2 mg/kg 投与群及び 10 mg/kg 投与群で有効性が認められ、10 mg/kg 投与群ではより高い臨床効果が認められた。これらの RA 患者における試験成績に基づき、JIA 患者を対象とした海外第 3 相試験（033 試験）では、本剤 10 mg/kg（ただし、体重 100 kg 超の被験者は 1000 mg の固定用量）を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する用法・用量を選択し、当該試験において本剤の有効性が示されたため、米国では JIA 患者に対して、本剤 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg の固定用量）を Day 1、15、29、以後 4 週間の間隔で点滴静注する用法・用量が承認された。

日本人 JIA 患者を対象とした国内第 3 相試験（365 試験）では、以下に基づき、米国で JIA 患者に対して承認された用法・用量で本剤を投与した。

- 日本人以外の JIA 及び RA 患者で同様の有効性及び安全性が認められ、PK に明らかな差がなかったこと
- 日本人及び日本人以外の RA 患者で同様の有効性及び安全性が認められ、PK に明らかな差がなかったこと

日本人以外の JIA 患者を対象とした 033 試験の Day 113 における ACR Pedi 30%改善率は 63.7%で、日本人以外の RA 患者を対象とした 100 試験（2 及び 10 mg/kg）及び 102 試験（体重 60 kg 未満で

500 mg、60～100 kg で 750 mg、100 kg 超で 1000 mg）で認められた投与 6 ヵ月後の ACR20%改善率（それぞれ 61%及び 68%）と同程度であった。本剤の Cmin 実測値は、JIA 患者と RA 患者で類似していた。また、RA 及び JIA 患者の安全性プロファイルに特筆すべき違いはなく、JIA 患者における本剤の忍容性は良好であった。さらに、これまでに実施された曝露－応答（E-R）モデルにおいて Cminss は有効性の予測因子であると考えられ、いずれの患者集団でも Cminss が 10 μg/mL 以上で ACR 改善率が最大となることが示された【モジュール 5.3.3.5-2】【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、3.4.2 項】。

RA 患者を対象とした国内及び海外第 2 相試験（それぞれ 071 試験及び 100 試験）では、投与 6 ヵ月後の ACR20%改善率において同程度の有効性が認められ、用量反応関係及び安全性プロファイルも類似していた。

以上より、日本人以外の JIA 患者では RA 患者と同様の有効性及び安全性が認められ、PK に大きな違いがなかったこと、並びに日本人及び日本人以外の RA 患者では同一の用量を用いることの妥当性がすでに明らかになっていることから、日本人 JIA 患者を対象とした 365 試験に米国で承認された用法・用量を用いることとした。

3.3.3 日本人 JIA 患者における推奨臨床用量の妥当性

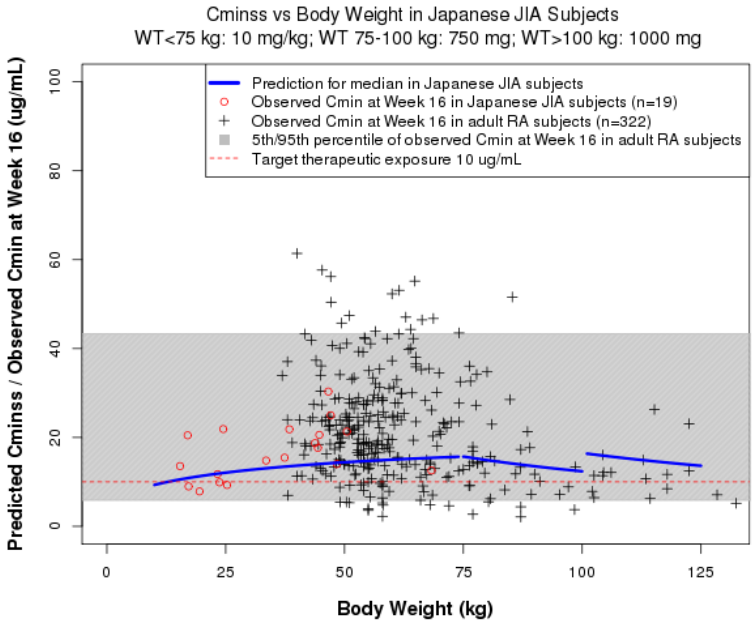
国内第 3 相試験（365 試験）では、033 試験と同様に治療開始後 ACR Pedi 30%改善率は継時的に上昇し、Day 113 での ACR Pedi 30%改善率が 90.0%（18/20 例）であったことから、本剤は日本人 JIA 患者においても有効であることが示唆された。安全性についても、日本人 JIA 患者に特有の新たな安全性の懸念はないと考えられた【モジュール 2.5、5.4 項】。

日本人以外の RA 及び JIA 患者並びに日本人及び日本人以外の RA 患者で E-R 関係は類似していたことから、日本人の RA 及び JIA 患者の E-R 関係も同様であると想定した。日本人 JIA 患者において年齢は CL に対して統計学的に有意な共変量であったが、年齢（5～11 歳及び 12～17 歳）で層別した JIA 患者の Cminss はおおむね重なっており、有効性においても 11 歳以下の患者集団の ACR Pedi 30%改善率（90.9%、10/11 例）は 12 歳以上の患者集団と同程度（88.9%、8/9 例）で、年齢の影響は臨床的に重要ではないと考えられた【モジュール 2.7.3、3.3.1 項】。さらに、365 試験で日本人 JIA 患者に本剤を 10 mg/kg の用量で点滴静注したところ、Cmin は治療開始後速やかに 10 μg/mL に達し、投与開始後 4 ヵ月までの Cmin の幾何平均値は 15 μg/mL 以上に保たれていた。したがって、日本人 RA 患者並びに日本人以外の RA 及び JIA 患者で有効性が示されたアバタセプトの全身曝露量をもたらす用法・用量を日本人 JIA 患者に用いることで、同程度の有効性が得られると考えられた。

日本人及び日本人以外の JIA 患者で本剤の PK に若干の相違が認められたものの、安全性及び免疫原性に差は認められなかった。日本人 JIA 患者におけるベネフィット・リスクプロファイルは良好であったことから、多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者の用量は日本人以外の JIA 患者と同様の本剤 10 mg/kg の月 1 回点滴静注が推奨される。

365 試験では、いずれの被験者も Day 113 までの投与期間中の体重が 75 kg 以下であり（体重の範囲：15～72 kg）、本剤 10 mg/kg の用量での投与を受けた。75 kg 超の体重別固定用量の投与を受けた被験者の PK データが得られなかったため、PPK モデルを用いて体重 10～125 kg の患者の Cminss を予測し、体重が 75 kg 未満、75 kg 以上 100 kg 以下及び 100 kg 超のグループに層別した結果を Figure 3.3.3-1 に示す。このシミュレーションでは、各共変量が中央値であると仮定した日本人 JIA 患者（年齢：10.5 歳、ALB：4.3 g/dL、GFR：138.0 mL/min/1.73m^2）の Cminss 代表値を、10～125 kg の範囲で体重別に予測した。その結果、日本人 JIA 患者における Cminss 推定値は、RA 患者における Cminss 実測値の範囲内（5～95 パーセンタイル値）であった。さらに、日本人 JIA 患者における Cminss 推定値はすべての体重層（75 kg 未満、75～100 kg 及び 100 kg 超）で同程度であり、治療に必要な目標血清中濃度の 10 µg/mL を上回っていた。したがって、体重が 75 kg を超える日本人 JIA 患者でも 10 mg/kg に相当する体重別固定用量を投与することで同様の有効性が得られると予測された。

Figure 3.3.3-1: 体重別のアバタセプト静脈内投与後の Cminss（予測値及び実測値）



Source: /global/pkms/data/IM/101/JIA-IV/prd/ppk/final/psn/scripts/Cminss_typical.r
Note: Predicted Cminss (typical value) were calculated by using the median of covariates (AGE: 10.5 years; ALB: 4.3 g/dL and GFR: 138.0 mL/min/1.73m^2) in Japanese JIA subjects. Observed Cmin at Week 16 were obtained from Japanese and non-Japanese adult RA subjects who received body weight-tiered doses of abatacept approximating 10 mg/kg. Also, time window of Cmin at Week 16 is defined as 105-119 days (2520-2856 hours) after first dose and 21-35 days (504-840 hours) after previous dose.

3.3.4 日本人 JIA 患者における推奨用量設定根拠の要約

米国で承認を受けた JIA 患者での用法・用量と同じ、本剤 10 mg/kg（ただし体重が 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg）を Day 1、15、29、以後 4 週間の間隔で点滴静注する推奨用法・用量が、日本人 JIA 患者でも適切と考えられる理由は以下の通りである。

- 海外第 3 相試験（033 試験）の結果、日本人以外の JIA 患者における本剤の有効性及び安全性が示された
- 国内第 3 相試験（365 試験）では、海外での推奨用法・用量と同一の用法・用量を用いた。本試験の結果、主要評価項目とした Day 113 の ACR Pedi 改善率は 90.0%であり、033 試験と同様に日本人 JIA 患者においても良好な有効性が認められた
- 安全性に関して、365 試験の結果から日本人以外の JIA 患者と比較して特筆すべき違いは認められず、日本人 JIA 患者に特有の新たな安全性の懸念はないと考えられた
- 日本人 JIA 患者の Cminss の推定値は日本人以外の JIA 患者より高かったものの、Cminss の推定値の分布は重なっており、両患者集団でみられた Cmiss の推定値の差異は日本人 JIA 患者で用量調整を必要とするほどの違いではないと考えられた
- 日本人 JIA 患者の Cminss の推定値の分布は、日本人 RA 患者の分布の範囲内であった
- 過去の PPK 解析同様、体重は臨床的に重要な共変量であり、体重の増加に伴い CL 及び分布容積が増大することから、体重調整用量の投与が妥当であると考えられた
- 年齢（5～11 歳及び 12～17 歳）で層別した被験者の Cminss の分布はおおむね重なっており、いずれの年齢層でも ACR Pedi 30%改善率は同程度であった
- 365 試験で用いた用法・用量により、Cmin は治療開始後速やかに 10 μg/mL に達し、投与開始後 4 ヵ月までの Cmin の幾何平均値は 15 μg/mL 以上に保たれていた
- 365 試験では、体重 75 kg 以上の日本人 JIA 患者における PK を評価することができなかったものの、体重 125 kg までのモデル予測の結果、75 kg を超える被験者の Cminss は 75 kg 未満の被験者と同程度であり、本剤を体重別固定用量で投与することによって同様の有効性が得られることが示唆された

4 特別な試験

蛋白質であるアバタセプトは、治療薬として投与を受けた被験者においてアバタセプト自身に対する免疫反応を誘導する可能性がある。本項では、免疫原性の評価結果（4.1 項）、免疫原性が PK に及ぼす影響（4.2 項）並びに有効性及び安全性に及ぼす影響（4.3 項）について要約した。

4.1 免疫原性

033 試験では、バリデート済みの 2 つの酵素免疫吸着測定（ELISA）法を用いてアバタセプトに対する抗体（抗薬物抗体、以下 ADA）（アバタセプトの分子全体に対する抗アバタセプト抗体又は CTLA4 部分に特異的な抗 CTLA4-T 抗体）の有無を評価した【点滴静注用 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1 項】。

365 試験では、MesoScale Discovery の技術を用いたバリデート済みの電気化学発光（ECL）免疫測定法により、検体中の ADA［抗 CTLA4 抗体（Ig 領域に対しても抗体産生反応を示している可能性がある）並びに抗 Ig 及び／又は結合領域抗体］を検出した【モジュール 2.7.1、1.2.2 項】【皮下注 CTD モジュール 2.7.2、4.1.1 項】。

いずれの試験でも、CTLA4 に対して特異的な抗体（抗 CTLA4-T 抗体又は抗 CTLA4 抗体）が陽性で、アバタセプトの血清中濃度が 1 μg/mL 以下の検体については、バリデート済みの in vitro 細胞培養ア

ッセイを用いてアバタセプトの中和抗体（以下、NAb）活性についても分析することとした【モジュール 2.7.1、1.2.3 項】。

033 試験の Period A では Day 1、57 及び 113、Period B では Day B85 及び B169、Period C では最初の 2 年間は 3 ヵ月ごと、以降は 6 ヵ月ごとに免疫原性評価のための検体を採取した。投与を中止した被験者では最終来院時、治験薬の最終投与から 28、56、85、113、141 及び 169 日後に検体を採取した【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033F、IM101033G】。

033 試験に組み入れられたほぼすべての被験者（189/190 例）から、免疫原性評価データが得られた。

51 例（27.0%）が試験期間中の少なくとも 1 時点で ADA 陽性であり、本剤投与中に ADA 陽性であった被験者は 24/189 例（12.7%）であった。ADA 陽性例の大部分（42/51 例）で抗 CTLA4-T 抗体が検出され、11 例で抗アバタセプト抗体が検出された。また、2 例が抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA4-T 抗体の両方に対して陽性を示した。

Period A で本剤投与期間中に ADA 陽性であった被験者は 1 例のみであった。Period A で試験を中止し、投与後 85 日まで追跡調査が行われた被験者における ADA 陽性の割合は 13.0%（3/23 例）であった。

Period A 終了後、Period B でプラセボ群（以下、B プラセボコホート）に割り付けられたことにより、本剤の投与を最長 6 ヵ月まで中断した被験者における ADA 陽性の割合（40.7%、22/54 例）は、Period B で本剤群（以下、B 本剤コホート）に割り付けられ、Period A 終了後も本剤の投与を継続した被験者の ADA 陽性の割合（13.0%、7/54 例）より高かった。

Period C で ADA 陽性であった被験者の割合は本剤の投与期間中で 12.8%（19/148 例）、本剤の投与終了後では 10.4%（12/115 例）であった。Period C で本剤の投与を中止した ADA 陽性例は 10 例であった。この 10 例の中止理由に有害事象や自己免疫疾患に関連したものはなく、特定の傾向は認められなかった。Period C における MTX 併用例での ADA 陽性の割合は 11.1%（13/117 例）、MTX 非併用例では 9.1%（3/33 例）であり、MTX 併用の有無は ADA の発現に影響を及ぼさなかった。

ADA の発現はおおむね一過性であり、ADA 陽性例の大部分で ADA の発現は試験中の 1 時点のみであった。ADA 陽性の 51 例中 19 例が持続陽性（2 回以上の来院で連続して ADA を検出と定義）であった。このうち ADA 陽性が連続した回数が 2 回であった被験者は 11 例、3 回であった被験者は 3 例、4 回以上であった被験者は 5 例であった。

34 例から採取された ADA 陽性の検体について NAb 活性の評価をしたところ、12 例の 21 検体で、NAb 活性が検出された。

365 試験では、試験前期の Day 1、57 及び 113、長期継続投与期の 32 週、52 週、以後 6 ヵ月ごとの本剤投与前に検体を採取した。さらに、早期に試験を中止した被験者では、最終来院時又は早期中止来院時並びに最終投与から 28、84 及び 168 日後に検体を採取した。

試験前期において、ADA 陽性の被験者は認められなかった。累積投与期間では、免疫原性が評価された 20 例中 1 例（6 歳男性）で、抗 CTLA4 抗体が陽性であった。データ固定日時点で、本被験者は本剤の投与を規定通り継続中であった。

365 試験では、抗 CTLA4 抗体陽性のすべての検体でアバタセプト濃度が 1 μg/mL を上回っていたため、NAb 活性の分析は実施しなかった【モジュール 5.3.5.2-1】。

4.2 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響

033 試験において、アバタセプトの血清中濃度に対する免疫原性の明らかな影響はみられなかった。Period B で ADA を発現した被験者のアバタセプト血清中濃度を Table 4.2-1 に示す。B プラセボコホートの ADA 陽性例では、Period C で本剤の投与を再開したときの血清中濃度が ADA 発現時点においても Period A と同程度であった。また、B 本剤コホートの ADA 陽性例の血清中濃度は Period A、B 及び C を通じて同程度であり（Table 4.2-1）、Period A の ACR Pedi 改善の未達成者（以下、A 未達成コホート）で Period C に移行した ADA 陽性例でも、Period A 及び C で血清中濃度は同程度であった（Table 4.2-2）。

アバタセプトの免疫原性の評価については、プロトコールで規定された評価時点と、実際に抗体が発現した時期が必ずしも一致していない可能性があるため、結果については慎重に解釈する必要がある。また、Period B の ADA 陽性例の大部分がプラセボ投与群に割り付けられた被験者であり、これらの被験者ではアバタセプトの血清中濃度が極めて低い又は定量下限未満であったため、アバタセプトの血清中濃度に対する免疫原性の影響を適切に評価することは困難であった。しかしながら、得られた成績からはアバタセプトの血清中濃度に対する免疫原性の著しい影響はないと考えられた。

Table 4.2-1: Period B の ADA 陽性例におけるアバタセプト血清中トラフ濃度推移（IM101-033 試験）

Subject ID	Concentrations (µg/mL) by Study Day						
	Period A Day 113	**Period B Day B85**	**Period B Day B169**	**Period C Month 3**	**Period C Month 6**	**Period C Month 9**	**Period C Month 12**
Subjects Randomized to Placebo							
IM101033-23-4	4.43	**0.07**	LLQ	--	--	--	--
IM101033-27-6	5.57	--	+	--	--	--	--
IM101033-3-2	18.25	0.45	+	31.10	20.68	--	--
IM101033-30-1	14.26	0.22	**LLQ**	--	--	19.23	--
IM101033-35-1	11.63	0.05	**LLQ**	--	13.36	17.29	--
IM101033-40-12	14.35	+	LLQ	10.39	--	--	--
IM101033-40-15	8.30	**0.01**	LLQ	--	--	--	--
IM101033-40-8	4.07	--	**0.10**	**20.28**	5.26	0.01	--
IM101033-43-4	7.58	**0.01**	<0.01	11.94	14.88	13.98	14.74
IM101033-44-7	2.39	+	LLQ	--	--	--	--
IM101033-45-2	7.11	+	0.01	5.95	7.23	7.38	9.24
IM101033-46-2	4.92	+	LLQ	7.32	13.25	4.08	12.35
IM101033-48-1	3.16	**<0.01**	**<0.01**	0.43	0.69	1.25	3.47
IM101033-48-3[a]	11.08	**0.02**	+	1.54	--	--	--
IM101033-49-1	12.64	+	--	15.27	17.15	18.52	24.44
IM101033-50-1[a]	--	--	+	11.82	--	--	--
IM101033-51-3	10.08	+	**LLQ**	--	4.49	13.41	14.45
IM101033-51-6	12.14	+	LLQ	**10.51**	11.43	--	--
IM101033-51-8	3.73	**0.44**	--	6.24	**4.14**	3.93	--
IM101033-52-3	19.83	0.21	**0.01**	17.40	14.19	26.36	18.41
IM101033-52-9	15.82	**0.01**	**LLQ**	12.80	15.34	13.43	16.81
IM101033-57-4	2.43	--	+	1.22	3.22	--	--

Table 4.2-1: Period B の ADA 陽性例におけるアバタセプト血清中トラフ濃度推移（IM101-033 試験）

Subject ID	Concentrations (µg/mL) by Study Day						
	Period A Day 113	**Period B Day B85**	**Period B Day B169**	**Period C Month 3**	**Period C Month 6**	**Period C Month 9**	**Period C Month 12**
Subjects Randomized to Abatacept							
IM101033-40-7	2.51	**2.05**	**1.60**	0.04	5.19	0.88	--
IM101033-41-3	2.59	4.46	**2.99**	1.88	1.00	3.71	--
IM101033-42-1	12.05	18.67	**16.68**	--	23.07	25.73	25.41
IM101033-43-8	8.29	**5.00**	**1.48**	**2.23**	17.14	**11.92**	--
IM101033-45-4	3.04	**7.84**	**3.92**	**9.96**	**14.60**	**25.86**	--
IM101033-51-4	4.09	**3.81**	3.69	--	1.17	3.54	5.26
IM101033-55-3	9.27	**15.79**	10.59	9.65	11.67	16.76	12.74

Source：【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033G、Table S.10.4A】
a Subjects terminated in Period C; seropositivity was not observed through 85 days post-last dose in Period C.
-- = serum concentration not available or not measured.
Bold indicates concentration at time of detectable seropositivity.
+ represents time of detectable seropositivity in absence of available abatacept serum concentration.
LLQ = below the lower limit of quantification

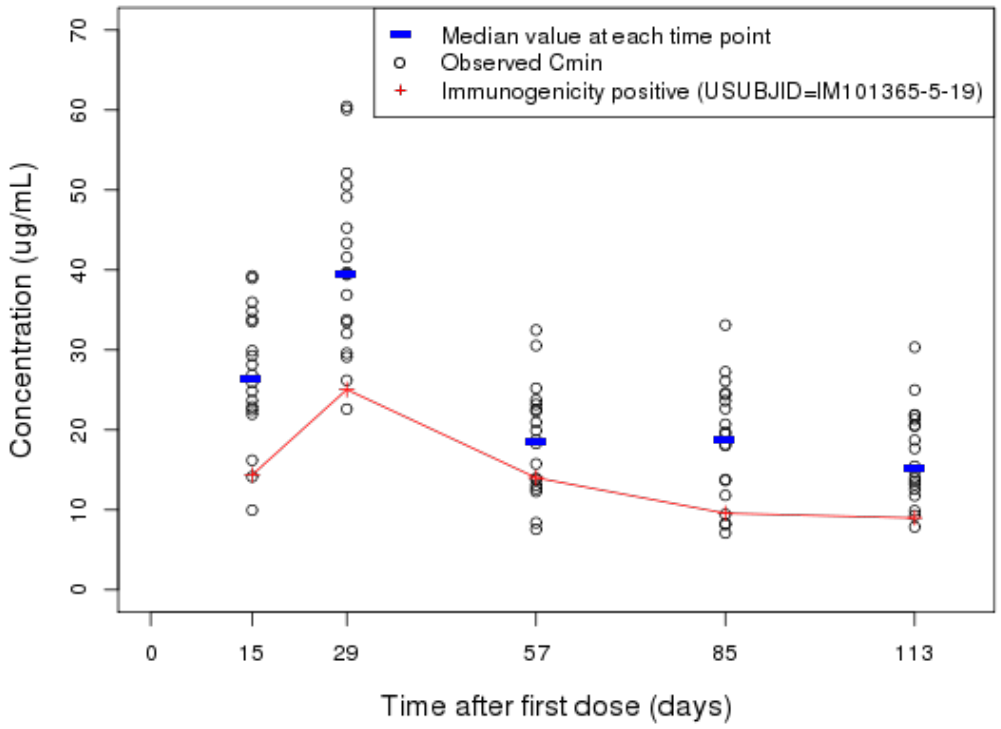
Table 4.2-2: **A 未達成コホートで Period C に移行した ADA 陽性例のアバタセプト血清中トラフ濃度推移（IM101-033 試験）**

Subject ID	Concentration (µg/mL) by Study Day							
	Period A Day 113	**Period C Month 3**	**Period C Month 6**	**Period C Month 9**	**Period C Month 12**	**Termination Visit P01 Day 28[a]**	**Termination Visit P02 Day 56[a]**	**Termination Visit P03 Day 85[a]**
IM101033-13-5[b]	--	--	--	--	--	--	0.04	<0.01
IM101033-43-12	5.00	**2.48**	**6.78**	**6.70**	**6.09**	NA	NA	NA
IM101033-51-5	5.99	--	**8.18**	--	10.43	NA	NA	NA
IM101033-57-7	8.54	7.66						
IM101033-57-8	**2.22**	+	**3.15**	**1.36**	**4.50**	NA	NA	NA
IM101033-57-9	6.27	8.50	--	--	--	5.90	0.55	**0.01**

Source：【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033G、Table S10.4B】
a Samples taken at 28, 56, and 85 days post last dose of abatacept during Period C.
b Subject entered Period C but discontinued soon after for lack of efficacy.
-- = serum concentration not available or not measured.
+ represents detectable seropositivity in absence of available abatacept serum concentration.
Bold indicates concentration at time of detectable seropositivity.
NA = not applicable

365 試験における Day 113 までの全被験者及び ADA 陽性例の Cmin 実測値の推移を Figure 4.2-1 に示す。ADA 陽性を示した 1 例の Cmin は、Day 15、29 及び 57 では 10 µg/mL 以上、Day 85 及び 113 ではほぼ 10 µg/mL であり、ADA を発現しなかった被験者集団の Cmin 濃度範囲内で推移した。全体として、ADA の発現は当該被験者における本剤の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。

Figure 4.2-1: **Day 113 までの全被験者及び ADA 陽性例の Cmin 実測値の推移（IM101-365 試験）**



Source: /global/pkms/data/IM/101/JIA-IV/prd/ppk/final/psn/scripts/main_boxplot203_ctd.r

4.3 免疫原性が安全性及び有効性に及ぼす影響

免疫原性が安全性に及ぼす影響として、試験期間中の少なくとも 1 時点で ADA 陽性であった被験者において重篤な有害事象、acute infusional adverse event（以下、AE）（事前に infusional AE と規定した MedDRA 用語のうち治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した事象と定義）、peri infusional AE（事前に infusional AE と規定した MedDRA 用語のうち治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した事象と定義）及び自己免疫疾患（事前に規定した MedDRA 用語）の発現状況を評価した。また、免疫原性が有効性に及ぼす影響は、ADA の発現状況と再燃までの期間（033 試験のみ）及び ACR Pedi 30%改善率との関連性で評価した。

033 試験において、免疫原性の安全性に対する明らかな影響はみられなかった。

ADA 陽性例における重篤な有害事象の発現割合は 17.6%（9/51 例）で、全被験者集団における発現割合と同程度であった【モジュール 2.7.4、2.1.3 項】。重篤な有害事象と ADA の発現時期に関連性

は認められなかった。治験薬との関連は、ほとんどの事象で「関連なし」又は「関連ないらしい」と判断された。また、「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された事象で ADA との関連が疑われる事象は認められなかった。

Acute infusional AE は ADA 陽性の 5 例に発現した。Period A では 1 例に acute infusional AE（軽度の浮動性めまい）が認められた。Period B では、B 本剤コホートの 1 例で acute infusional AE（低血圧）が発現し、本事象と治験薬の関連性は「関連あるかもしれない」と判断されたが、治療を要することなく回復した。Period C では、acute infusional AE として B プラセボコホートの 1 例に過敏症、B 本剤コホートの 2 例に気管支痙攣、そう痒症、蕁麻疹及び高血圧並びに関節痛が認められた。これらの被験者のうち 1 例は蕁麻疹及び気管支痙攣のために治験薬の投与を中止した【モジュール 2.7.4、2.1.5.4 項】。

Peri infusional AE は ADA 陽性の 13 例に発現した。Period A で 9 例にみられた peri infusional AE の重症度は、1 例の高度の胸痛を除きすべて軽度又は中等度であった。Period B では、B 本剤コホートの 1 例で peri infusional AE が認められ、この有害事象（低血圧）は acute infusional AE に該当する事象であった。Period C では 8 例に peri infusional AE が認められた。このうち、B プラセボコホートの 1 例で認められた高度の過敏症並びに B 本剤コホートの 1 例で認められた高度の気管支炎及び蕁麻疹は acute infusional AE に該当した。それ以外の peri infusional AE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった【モジュール 2.7.4、2.1.5.4 項】。

自己免疫疾患は ADA 陽性の 3 例に発現した。いずれの事象の重症度も軽度であった。Period A で 1 例に結節性紅斑が報告された。Period B では自己免疫疾患は報告されなかった。Period C では 2 例に多発性硬化症及びレイノー現象が報告され、多発性硬化症を発現した被験者は治験薬の投与を中止した【モジュール 2.7.4、2.1.5.3 項】。

ADA 陽性例において、ADA の発現と Period B での再燃（Period A 及び C では再燃は評価されなかった）及び ADA の発現と Period A、B 又は C での ACR Pedi 30%改善に明らかな関連性は認められなかった。また、ADA の持続陽性及び NAb 活性による安全性又は有効性に対する明らかな影響は認められなかった。

365 試験で ADA 陽性であった 1 例に認められた有害事象はいずれも軽度から中等度であり、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。本被験者に重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象並びに acute infusional AE、peri-infusional AE 及び自己免疫疾患は認められなかった。ADA 陽性の被験者において、ADA の発現と安全性について明らかな傾向は認められなかった。また、当該被験者では、試験期間を通じて ACR Pedi 30%改善が認められた（Table 4.3-1）。

Table 4.3-1: 累積投与期間における ADA 陽性例の要約（IM101-365 試験）

Test Day	ADA Specificity	Titer	Positive	NAb	ACR pedi 30 Status	Cmin (µg/mL)	Adverse Events[a]
Baseline	-	< 10	Negative	-	-	-	
Day 15	-	-	-	-	Yes	14.35	上気道感染/Mild
Day 29	-	-	-	-	Yes	25.04	嘔吐/Mild 咽頭炎/Moderate
Day 57	-	< 10	Negative	-	Yes	14.00	上気道感染/Mild 関節痛/Mild
Day 85	-	-	-	-	Yes	9.56	アレルギー性鼻炎/Mild
Day 113	-	< 10	Negative	-	Yes	8.97	腸炎/Moderate 上気道感染/Mild
Day 225	CTLA4 and possibly IG	304	Positive	NA[b]	Yes	12.64	
Day 365	CTLA4 and possibly IG	476	Positive	NA[b]	Yes	12.26	創傷/Mild 発熱/Mild

Source：【モジュール 5.3.5.2-1、Appendix 5.1, 6.1, 8.1, 9.1 and 9.4 】
[a] All reported adverse events (AEs) were not related to the study drug and their severity were mild to moderate.
[b] All CTLA4 seropositive samples had abatacept levels greater than 1 µg/mL and were not eligible for the neutralization assay.
ADA = Anti-drug antibody, Cmin = Trough concentration, NA = Not analyzed, NAb = Neutralizing antibody
MedDRA version: 19.0

4.4 免疫原性の要約

日本人以外の JIA 患者を対象とした 033 試験で免疫原性評価が可能であった 189 例のうち、試験期間中の少なくとも 1 時点で ADA 陽性であった被験者の割合は 27.0%（51/189 例）であった。本剤投与期間中の ADA の発現割合は、12.7%（24/189 例）と低かった。また、B プラセボコホートの被験者における ADA の発現割合（40.7%、22/54 例）は、B 本剤コホートの被験者での ADA 発現割合（13.0%、7/54 例）よりも高かった。試験中止後又は投与中断後に ADA の発現割合が高い傾向を示した理由については不明であるが、作用機序に基づき、アバタセプトが自身への抗体産生反応を抑制した可能性がある。しかしながら、ADA 陽性の被験者では評価時点における ADA の有無にかかわらず、試験全体を通してアバタセプトの血清中濃度は比較的一定であったため、ADA の発現による安全性及び有効性並びに本剤の PK に影響を及ぼさないと考えられた。365 試験の試験前期では ADA 陽性例はいなかった。長期継続投与期間に 20 例中 1 例（5.0%）で ADA が検出され、365 試験における ADA 発現割合は 033 試験の Period C で長期にわたって本剤の投与を継続した被験者での発現割合と大きく異ならなかった（12.8%、19/148 例）。全体として、ADA の発現はおおむね一過性であり、ADA の発現がアバタセプトの血清中濃度、有効性及び安全性に影響を及ぼすことはなかった。

5 全般的な要約及び結論

5.1 薬物動態解析

- 日本人 RA 及び JIA 患者並びに日本人及び日本人以外の JIA 患者の PK に臨床的に重要な差は認められなかった
- 日本人 JIA 患者の Cmin 推定値は、投与開始後 Day 15 には最大の有効性をもたらす 10 μg/mL 以上に到達し、投与期間を通じてこの濃度がおおむね維持されると予測された
- 連続共変量のうち体重はアバタセプトの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす唯一の共変量であった
- JIA 患者を年齢（5～11 歳及び 12～17 歳）で層別した際の各年齢層の曝露量推定値の範囲に大きな違いはなかった
- 疾患（JIA 及び RA）は、CL に対して統計学的に有意な共変量ではなかった
- 併用薬（ベースラインの MTX、NSAIDs 又は副腎皮質ステロイド）の有無は CL に対して統計学的に有意な共変量ではなかった
- 生物学的製剤の前治療歴の有無は、CL に対して統計学的に有意な共変量ではなかった

5.2 用量の妥当性の根拠

- 033 試験及び 365 試験の結果から、本剤の JIA に対する治療薬としての有効性が示され、JIA 患者に特有の新たな安全性の懸念はないと考えられた
- これまでに実施された日本人以外の JIA 患者及び日本人 RA 患者での E-R 解析結果でもみられたように、日本人 JIA 患者でも Cminss が 10 μg/mL 以上に到達する用量で良好な治療効果が得られた
- 推奨用量である 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg の固定用量）を点滴静注することにより、大部分の日本人 JIA 患者で治療に必要な 10 μg/mL の Cmin が得られると考えられた
- PPK 解析並びに有効性、安全性及び免疫原性の結果から、米国で JIA を適応として承認された本剤の用法・用量と同一である 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg の固定用量）を初回投与後 2 週及び 4 週に投与し、以降、4 週間の間隔で点滴静注することにより、日本人 JIA 患者で十分な有効性が得られると考えられた

5.3 免疫原性

- 本剤の投与を継続した日本人 JIA 患者での ADA 発現割合は低く（5%）、これは日本人以外の JIA 患者での ADA 発現割合（12.8%）と大きく異ならなかった
- 日本人及び日本人以外の JIA 患者における ADA の発現はおおむね一過性であった
- 全体的に本剤投与中の ADA 発現頻度は低く、日本人及び日本人以外の JIA 患者における ADA の発現の有無はアバタセプトの血清中濃度、有効性又は安全性に影響を及ぼさないと考えられ、これは RA 患者で認められた傾向と類似していた

Table of Contents

1 背景及び概観 9
1.1 試験デザイン及び試験対象集団 10
1.1.1 海外第 3 相試験（IM101-033） 10
1.1.2 国内第 3 相試験（IM101-365） 11
1.2 有効性評価項目及び評価基準 12
1.3 統計解析方法 14
1.3.1 海外第 3 相試験（IM101-033） 14
1.3.2 国内第 3 相試験（IM101-365） 15
2 個々の試験結果の要約 16
2.1 海外第 3 相試験（IM101-033） 16
2.2 国内第 3 相試験（IM101-365） 17
3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1 試験対象集団 17
3.1.1 被験者の内訳 17
3.1.1.1 海外第 3 相試験（IM101-033） 17
3.1.1.2 国内第 3 相試験（IM101-365） 22
3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 22
3.1.2.1 人口統計学的特性 22
3.1.2.2 ベースラインの疾患特性 26
3.1.3 JIA に対する併用薬 33
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
3.2.1 再燃 36
3.2.1.1 再燃までの期間 36
3.2.1.2 再燃率 38
3.2.2 ACR Pedi 改善率及び inactive disease 達成率 38
3.2.2.1 海外第 3 相試験（IM101-033） 38
3.2.2.2 国内第 3 相試験（IM101-365） 39
3.2.3 ACR Pedi 改善率及び inactive disease 達成率の推移 39
3.2.3.1 海外第 3 相試験（IM101-033） 39
3.2.3.2 国内第 3 相試験（IM101-365） 42
3.2.4 JIA コアセット 45
3.2.4.1 海外第 3 相試験（IM101-033） 45

3.2.4.2 国内第 3 相試験（IM101-365） 49
3.3 部分集団における結果の比較 52
3.3.1 年齢 52
3.3.2 性別 52
3.3.3 JIA 分類 52
3.3.4 MTX 併用の有無 53
3.3.5 生物学的製剤による前治療歴 53
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 53
5 効果の持続、耐薬性 54
5.1 効果の持続性 54
5.2 耐薬性 55
6 関節リウマチとの有効性の比較 55
7 付録 57

List of in-text Tables

Table 1-1: 有効性評価に用いた臨床試験 9
Table 1.2-1: 主な有効性評価項目 13
Table 1.2-2: JIA コアセット 13
Table 1.3.1-1: 主な有効性評価項目の解析方法（IM101-033 試験） 14
Table 1.3.2-1: 主な有効性評価項目の解析方法（IM101-365 試験） 16
Table 3.1.1.1-1: 中止理由（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 20
Table 3.1.1.1-2: 中止理由（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 20
Table 3.1.1.1-3: 中止理由（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例） 21
Table 3.1.2.1-1: 人口統計学的特性（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 23
Table 3.1.2.1-2: 人口統計学的特性（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 24
Table 3.1.2.1-3: 人口統計学的特性（IM101-365 試験、治験薬投与例） 25
Table 3.1.2.2-1: ベースラインの疾患特性（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 27
Table 3.1.2.2-2: ベースラインの疾患特性（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 29
Table 3.1.2.2-3: ベースラインの疾患特性（IM101-365 試験、治験薬投与例） 31
Table 3.1.3-1: Period A 開始時の JIA に対する併用薬：csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 34
Table 3.1.3-2: Period B ランダム割り付け時の JIA に対する併用薬：csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 34
Table 3.1.3-3: JIA に対する併用薬：csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例） 35
Table 3.2.1.1-1: Period B における再燃までの期間（ESR）の群間比較（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 37
Table 3.2.1.1-2: Period B における再燃までの期間（CRP）の群間比較（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 37
Table 3.2.2.1-1: 主な評価時点の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（ESR）（IM101-033 試験） 38
Table 3.2.2.2-1: 主な評価時点の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）（IM101-365 試験、治験薬投与例） 39
Table 3.2.4.1-1: Day 113 における JIA コアセットの各コンポーネントの中央値及び変化率の中央値（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 46
Table 3.2.4.1-2: Day B169（LOCF）における JIA コアセットの各コンポーネントの中央値及び改善率の中央値（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 47
Table 3.2.4.1-3: Day C1765 における JIA コアセットの各コンポーネントの中央値及び変化率の中央値（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例） 48

Table 3.2.4.2-1: Day 113 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-365 試験、治験薬投与例） 50
Table 3.2.4.2-2: Day 365 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-365 試験、治験薬投与例） 51
Table 6-1: 国内の JIA 対象試験及び RA 対象試験の有効性（Day 113 の ACR Pedi 改善率及び Day 169 の ACR 改善率） 55
Table 6-2: 国内の JIA 対象試験及び RA 対象試験の有効性（ACR Pedi 30%改善率及び ACR 20%改善率の経時推移） 56

List of in-text Figures

Figure 1.1.1-1: 試験デザイン図（IM101-033 試験）..... 11
Figure 1.1.2-1: 試験デザイン図（IM101-365 試験）..... 12
Figure 3.1.1.1-1: 被験者の内訳（IM101-033 試験）..... 18
Figure 3.2.1.1-1: Period B における再燃までの期間（ESR）の Kaplan-Meier 曲線（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）..... 36
Figure 3.2.3.1-1: ACR Pedi 改善率（CRP）の推移図（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）..... 40
Figure 3.2.3.1-2: ACR Pedi 改善率（ESR）及び inactive disease 達成率（ESR）の推移図（IM101-033 試験：Period C、B 本剤コホート）..... 41
Figure 3.2.3.1-3: ACR Pedi 改善率（ESR）及び inactive disease 達成率（ESR）の推移図（IM101-033 試験：Period C、B プラセボコホート）..... 41
Figure 3.2.3.1-4: ACR Pedi 改善率（ESR）及び inactive disease 達成率（ESR）の推移図（IM101-033 試験：Period C、A 未達成コホート）..... 42
Figure 3.2.3.2-1: ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）の推移図（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）..... 43
Figure 3.2.3.2-2: ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）の推移図（IM101-365 試験：累積投与期間、治験薬投与例）..... 44

List of Appendices

APPENDIX 1 中止理由（IM101-365 試験：長期継続投与期、治験薬投与例） 57
APPENDIX 2 人口統計学的特性（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例） 58
APPENDIX 3 ベースラインの疾患特性（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例） 59
APPENDIX 4 Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 61
APPENDIX 5 Period B における再燃率（CRP）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 61
APPENDIX 6 主な評価時点の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験） 62
APPENDIX 7 Day C85 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例） 63
APPENDIX 8 Day C169 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例） 64
APPENDIX 9 年齢別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 65
APPENDIX 10 年齢別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 65
APPENDIX 11 年齢別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例） 66
APPENDIX 12 男女別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 66
APPENDIX 13 男女別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 67
APPENDIX 14 男女別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例） 67
APPENDIX 15 JIA 分類別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 68
APPENDIX 16 JIA 分類別の Day 113 の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 69
APPENDIX 17 JIA 分類別の Day113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例） 71
APPENDIX 18 MTX 併用の有無別の Period B における再燃率（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 72
APPENDIX 19 MTX 併用の有無別の Day 113 の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 73
APPENDIX 20 MTX 併用の有無別の Day113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例） 74
APPENDIX 21 生物学的製剤による前治療歴の有無別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団） 75

APPENDIX 22 生物学的製剤による前治療歴の有無別の Day113 の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例） 76
APPENDIX 23 生物学的製剤による前治療歴の有無別の Day113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例） 77

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
CHAQ-DI	Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index	小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARDs	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
ITT	Intent-to-treat	-
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JRA	Juvenile rheumatoid arthritis	若年性関節リウマチ
LOCF	Last observation carried forward	-
LOM	Limitation of motion	可動域制限を有する
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
Pedi	Pediatric	-
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	Rheumatoid factor	リウマトイド因子
VAS	Visual analog scale	-

1　背景及び概観

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、JIA）患者に対するアバタセプト点滴静注用製剤（以下、本剤）の有効性は、海外第 3 相試験［IM101-033 試験（以下、033 試験）］及び国内第 3 相試験［IM101-365 試験（以下、365 試験）］の結果に基づき評価した。これら 2 試験の概要を Table 1-1 に示す。

なお、365 試験は継続中であり、本概要に示した成績は最終被験者の投与開始 52 週の評価後のデータベースロック（2016 年 9 月 13 日）時点のデータに基づくものである。

Table 1-1:　有効性評価に用いた臨床試験

国内／海外 開発の相 試験番号	資料番号 区分	試験デザイン	用法・用量及び試験期間	試験対象 被験者数
海外試験 第 3 相 IM101-033	M5.3.5.1-1 評価資料	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	用法・用量 本剤 10 mg/kg（Period B では本剤又はプラセボ）を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する（体重 100 kg 超の被験者は最高 1000 mg とする） 試験期間 • Period A：16 週間（Day 113 まで） • Period B：24 週間又は再燃まで • Period C：5 年又は実施国での JIA に対する承認取得まで	試験対象 6～17 歳の多関節に活動性を有する JIA*患者 被験者数 • Period A：190 例 • Period B： 本剤群 60 例 プラセボ群 62 例 • Period C：153 例
国内試験 第 3 相 IM101-365	M5.3.5.2-1 評価資料	多施設共同 非盲検 非対照	用法・用量 本剤を体重 75 kg 未満の被験者は 10 mg/kg、75 kg 以上 100 kg 以下の被験者は 750 mg、100 kg 超の被験者は 1000 mg を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する 試験期間 • 試験前期：16 週間（Day 113 まで） • 長期継続投与期：JIA に対する承認取得又は治験依頼者による試験中止まで	試験対象 4～17 歳の多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者 被験者数 20 例

*試験対象とした疾患の名称については 1.1.1 項参照

また、本剤は「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として 2010 年 7 月 23 日に本邦で承認されている。類縁疾患と考えられる関節リウマチ（以下、RA）と多関節に活動性を有する JIA に対する有効性を比較するため、RA 患者を対象とした国内第 2 相試験［IM101-071 試験（以下、071 試験）］の有効性の主な成績を 365 試験とともに 6 章に示した。

1.1 試験デザイン及び試験対象集団

1.1.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

試験デザイン

033 試験の試験デザイン図を Figure 1.1.1-1 に示す。

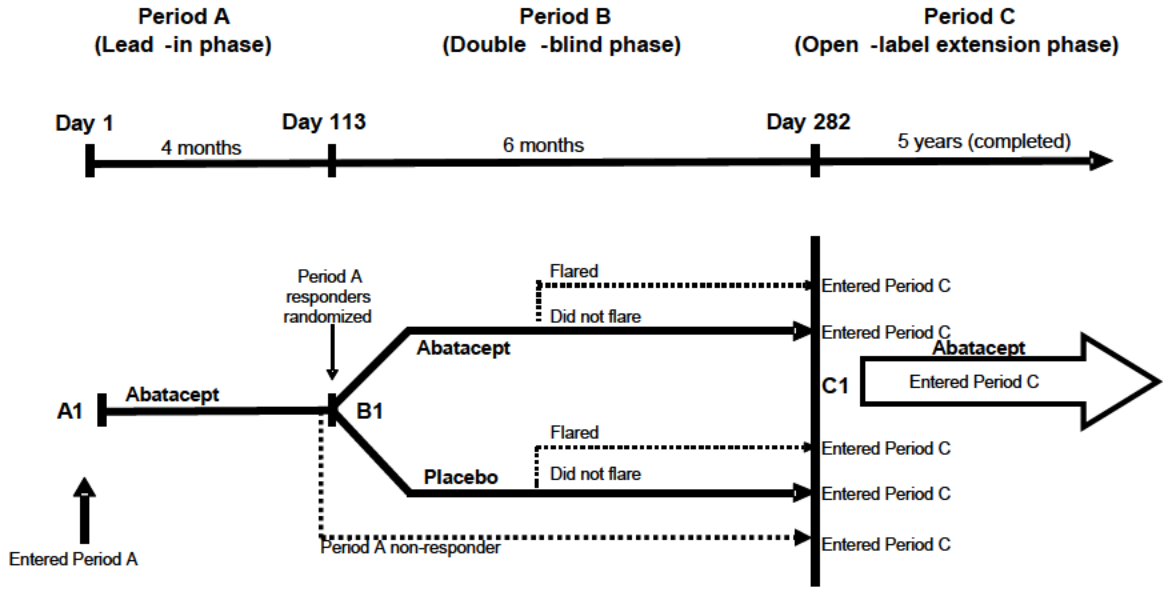
本試験は、多関節に活動性を有する若年性関節リウマチ（以下、JRA）又は JIA 患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の海外第 3 相試験であり、16 週間の非盲検下での本剤投与により赤血球沈降速度（以下、ESR）に基づく［ESR を用いた結果を以下“（ESR）”と表記する］米国リウマチ学会（以下、ACR）Pediatric（以下、Pedi）30%改善を達成した被験者を対象に、本剤の有効性をプラセボと比較することを主要目的とした。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における再燃までの期間とした。

本試験は、Period A、Period B 及び Period C により構成された。Period A では、導入期として非盲検下で本剤を 16 週間投与した。Period A 完了時（Day 113）に ACR Pedi 30%改善（ESR）（定義は 1.2 項参照）を達成した被験者は Period B へ移行し、本剤群又はプラセボ群に 1：1 の比率でランダムに割り付けられた。なお、Day 113 の ACR Pedi 30%改善（ESR）達成の判定は、治験実施医療機関からファックス送信された症例報告書の情報に基づき中央評価（判定）機関が実施した。Period B は二重盲検期として、本剤又はプラセボを 24 週間又は再燃（定義は 1.2 項参照）を認めるまで投与した。Period A 完了時（Day 113）に ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者及び Period B を終了した（完了又は再燃）被験者は Period C へ移行し継続投与可能とした（Period B でプラセボ群であった被験者は本剤の投与を再開）。Period C の期間は 5 年又は治験実施国での JIA を適応とした承認取得までとした。

本剤（Period B では本剤又はプラセボ）の用量は 10 mg/kg（ただし、体重 100 kg 超の被験者は 1000 mg の固定用量）とし、Period A の Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注した。メトトレキサート（以下、MTX）は、本剤投与開始 4 週間前から Period B 終了まで一定の用法・用量（10～30 mg/m^2/週、最大 40 mg/週）で投与可能とし、有害事象を認めた場合に限り減量可能とした。MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、DMARDs）は本剤投与開始 4 週間前から Period B 終了まで使用禁止とした。Period C では、治験担当医師の判断により従来型合成 DMARDs（以下、csDMARDs）（ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン又はアザチオプリン）の使用を可能とし、MTX の用法・用量変更又は追加投与も可能とした。

なお、本概要では Period B 及び Period C に関して Period と Day の組合せは Day B169（Period B の Day 169）のように表記する。治験薬投与開始日を Day 1 とし、Day B1 及び Day C1 は Period B 及び Period C の開始日（各 Period での治験薬初回投与日）を示している。

Figure 1.1.1-1:　　試験デザイン図（IM101-033 試験）



試験対象集団

本試験の対象は、少なくとも 1 剤の DMARDs に対して効果不十分又は不耐容であった、多関節に活動性を有する 6～17 歳の JRA 患者又は JIA 患者とした。ACR 基準により少関節炎、多関節炎又は多関節に活動性を有する全身型 JRA と診断された患者、若しくは国際リウマチ学会（以下、ILAR）基準により少関節炎、リウマトイド因子（以下、RF）陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎又は多関節に活動性を有する全身型 JIA と診断された患者を対象とした。過去に活動性関節［腫脹を伴う関節、若しくは圧痛又は疼痛があり可動域制限を有する（以下、LOM）関節］が 5 つ以上あり、試験開始時に活動性関節及び LOM 関節をそれぞれ 2 つ以上有する患者を組み入れた。ただし、全身症状を伴う全身型 JRA 又は全身型 JIA 患者は本試験の対象から除外した。

なお、本試験の実施当時は疾患名として JRA（ACR 基準）又は JIA（ILAR 基準）が用いられていたことから、欧米各国で国際共同試験を実施するにあたり、試験対象の疾患名を JRA 又は JIA としていた。現在では、ILAR 及び世界保健機関が提案した名称である JIA が一般的となっている。

1.1.2　　国内第 3 相試験（IM101-365）

試験デザイン

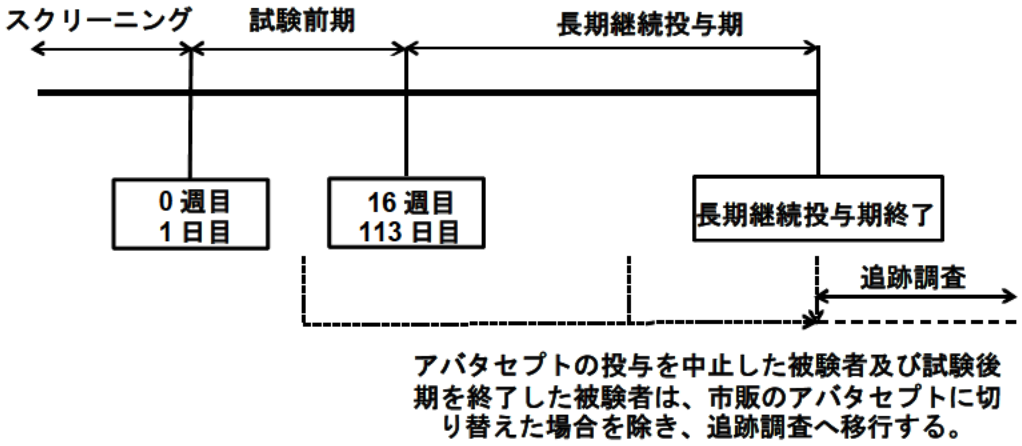
365 試験の試験デザイン図を Figure 1.1.2-1 に示す。

本試験は、多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者を対象とした、多施設共同、非盲検の国内第 3 相試験であり、16 週における C 反応性蛋白（以下、CRP）に基づく［CRP を用いた結果を以下“（CRP）”と表記する］ACR Pedi 30%改善率を検討することを主要目的とした。

本試験は、試験前期、長期継続投与期及び追跡期間により構成された。試験前期は有効性の主要評価期間として設定し、本剤を 16 週間投与した。試験前期完了後、被験者は長期継続投与期へ移行し、本邦での JIA を適応とした承認取得まで又は治験依頼者が試験を中止するまで本剤投与を継続可能とした。長期継続投与期終了又は早期中止後は追跡期間へ移行し、治験薬の最終投与 28、84 及び 168 日後に追跡調査を実施することとした。ただし、長期継続投与期終了後に市販のアバタセプトの投与を開始した場合は、市販製剤の投与開始直前までを追跡期間とした。

本剤の用量は 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg の固定用量）とし、Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注した。MTX は本剤投与開始 4 週間前から試験前期終了まで一定の用法・用量［本邦での JIA に対する承認用法・用量の範囲内（4～10 mg/m^2/週）］で投与可能であった。MTX の用量は有害事象を認めた場合に限り減量可能とした。長期継続投与期は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、MTX の用法・用量変更又は追加投与可能とした。MTX 以外の DMARDs は試験期間を通して併用禁止とした。

Figure 1.1.2-1:　　試験デザイン図（IM101-365 試験）



<u>試験対象集団</u>

本試験の対象は、少なくとも 1 剤の生物学的製剤又は MTX に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する 4～17 歳の JIA 患者とした。ILAR 基準により、少関節炎、RF 陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎又は多関節に活動性を有する全身型 JIA と診断された患者を対象とし、過去に活動性関節が 5 つ以上あり、試験開始時に活動性関節及び LOM 関節をそれぞれ 2 つ以上有する患者を組み入れた。ただし、全身症状を伴う全身型 JIA 患者は本試験の対象から除外した。

1.2　　有効性評価項目及び評価基準

033 試験及び 365 試験で用いた主な有効性評価項目を Table 1.2-1 に示す。その他の評価項目の詳細は各試験の治験総括報告書（以下、CSR）に示した。また、JIA コアセットを Table 1.2-2 に示す。

Table 1.2-1: 主な有効性評価項目

	IM101-033			IM101-365
	Period A	**Period B**	**Period C**	
再燃までの期間	－	CRP：○ ESR：○*	－	－
再燃率	－	CRP：○ ESR：○	－	－
ACR Pedi 30%改善率	CRP：○ ESR：○	－	CRP：○ ESR：○	CRP：○** ESR：－
ACR Pedi 50%、70%、90%改善率	CRP：○ ESR：○	－	CRP：○ ESR：○	CRP：○ ESR：－
Inactive disease 達成率	－	－	CRP：－ ESR：○	CRP：○ ESR：－
JIA コアセット各項目	○	○	○	○（CRP のみ）

○：評価あり（追加解析を含む）、－：評価なし
*：033 試験の主要評価項目、**：365 試験の主要評価項目（Day 113）

Table 1.2-2: JIA コアセット

- 活動性関節数
- LOM 関節数
- 医師による疾患活動性に関する総合評価（visual analog scale）
- 家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態の総合評価（visual analog scale）
- 小児の健康評価に関する質問票
- 急性期反応物質（ESR 又は CRP）

有効性評価項目の評価基準のうち、ACR Pedi 改善、再燃及び inactive disease について以下に示す。その他の評価基準については各試験の CSR に示した。各被験者の臨床評価は、一貫性を保つため試験期間を通して同じ評価者が実施することとした。

<u>再燃</u>

再燃の定義は、Period B 開始時（Day 113）と比較して、JIA コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で 30%以上の悪化が認められること、かつ 30%以上改善している項目が 2 つ以上認められないこととした。また、医師又は家族による総合評価を用いて再燃と判定する場合は visual analog scale（以下、VAS）が 2 cm 以上悪化していること、活動性関節数又は LOM 関節数を用いる場合は 2 関節以上悪化していることとした。再燃までの期間は、Period B での治験薬初回投与日から再燃が確認された日までとした。再燃率は、評価対象被験者に対する再燃を認めた被験者の割合とした。なお、再燃の判定は、治験実施医療機関からファックス送信された症例報告書の情報に基づき中央調整機関が実施した。

ACR Pediatric 改善

ACR Pedi 30%改善は、投与開始時（Day 1）と比較して、JIA コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で 30%以上改善かつ 30%以上の悪化が 1 項目以下と定義し、ACR Pedi 30%改善率は、評価対象被験者に対する ACR Pedi 30%改善を達成した被験者の割合とした。

同様に、ACR Pedi 50%、70%及び 90%改善は、JIA コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で、それぞれ 50%、70%及び 90%以上の改善が認められ、かつ 30%以上の悪化が 1 項目以下と定義した。評価対象被験者に対する ACR Pedi 50%、70%及び ACR Pedi 90%改善を達成した被験者の割合をそれぞれ ACR Pedi 50%改善率、ACR Pedi 70%改善率及び ACR Pedi 90%改善率と定義した。

Inactive disease

Inactive disease とは、活動性関節がなく、医師による疾患活動性に関する総合評価で VAS が 1 cm 以下であり、かつ 033 試験では ESR が 20 mm/hr 以下、365 試験では CRP が基準値以内（≦ 0.3 mg/dL）である状態と定義した。Inactive disease 達成率は、評価対象被験者に対する inactive disease の定義を満たした被験者の割合とした。

1.3 統計解析方法

各試験の主な解析方法を以下に示す。詳細は各試験の統計解析計画書に示した。

1.3.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

主な有効性評価項目の解析方法を Table 1.3.1-1 に示す。

Table 1.3.1-1: 主な有効性評価項目の解析方法（IM101-033 試験）

有効性評価項目	解析方法
主要評価項目	
Period B における再燃までの期間	ログランク検定、Kaplan-Meier 曲線、Cox 比例ハザードモデル
副次評価項目	
Period B における再燃率	カイ二乗検定（連続修正あり）
ACR Pedi 改善率（Period A、B 及び C）*1	時点別の要約統計量
JIA コアセットの各コンポーネント（Period A、B 及び C）*1	• 投与群ごとのベースラインからの変化率*2、ベースラインからの変化率の群間差及び 95% CI（Period B） • 時点別の要約統計量（Period A、B 及び C）
探索的評価項目	
部分集団解析	要約統計量

*1 Period A 及び Period C は探索的評価項目
*2 特に記載のない限り、Period B の連続変数におけるベースラインからの変化率の群間比較及び CI の算出には、投与群を分類変数、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。

Period B の有効性の解析は、intent-to-treat（以下、ITT）集団を対象とした。ITT 集団は、ランダム割り付けされ、治験薬を 1 回以上投与された被験者と定義した。プロトコール遵守状況は良好で、重大なプロトコール逸脱があった被験者は全体の 10%未満であったため、すべての解析は ITT 集団を対象に実施した。なお、ランダム割り付けされたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。Period A 及び Period C の有効性の解析は、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者（以下、治験薬投与例）を対象とした。被験者は割り付けられた治療群として解析された。すべての検定及び CI の算出を、両側、有意水準 5%で実施した。

再燃までの期間は、ログランク検定を用いてプラセボ群と本剤群を比較した。Kaplan-Meier 曲線を用いて再燃までの期間の分布を推定した。再燃以外の理由により中止した被験者は中止時点で打ち切りとした。また、投与群を単変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（本剤群／プラセボ群）及びその 95% CI を推定した。解析上、再燃の有無に関して欠測値の補完は行わず、再燃を判定する上でデータに欠測があった場合は、調整機関より治験実施医療機関へ直ちに確認することとした。

再燃率は、カイ二乗検定（連続修正）を用いてプラセボ群と本剤群を比較した。プラセボ群と本剤群との差の点推定値及びその 95% CI を算出した。

ACR Pedi 30%、50%、70%及び 90%改善率は、Period A の各評価時点の点推定値及びその 95% CI を算出した。さらに Period C で投与を受けた被験者は、ACR Pedi 改善率及び inactive disease 達成率について、Period B の最終評価時点（Day B169）と Period C の各評価時点での点推定値及びその 95% CI を算出した。Period B では last observation carried forward（以下、LOCF）により欠測値を補完した。Period A 及び Period C では、欠測値の補完は行わなかった（As-observed）。
JIA コアセットの各コンポーネントについては、各評価時点におけるベースライン（Day 1）からの変化率を記述的に要約した。Period B では変化率の群間差及びその 95% CI を算出した。Period B では LOCF により欠測値を補完したが、ベースライン後のデータが得られなかった被験者は欠測値の補完を行わなかった。Period A 及び Period C では、欠測値の補完は行わなかった。

Period C では、Period A でノンレスポンダーであった被験者（以下、A 未達成コホート）、Period B で本剤群に割り付けられた被験者（以下、B 本剤コホート）及び Period B でプラセボ群に割り付けられた被験者（以下、B プラセボコホート）の 3 つのコホートごとに要約した。

1.3.2 国内第 3 相試験（IM101-365）

主な有効性評価項目の解析方法を Table 1.3.2-1 に示す。

Table 1.3.2-1: 主な有効性評価項目の解析方法（IM101-365 試験）

有効性評価項目	解析方法
主要評価項目	
Day 113 の ACR Pedi 30%改善率	要約統計量及びその正確な 95% CI（両側）
副次評価項目	
Day 113 の ACR Pedi 50%、70%、90%改善率及び inactive disease 達成率	要約統計量及びその正確な 95% CI（両側）
Day 113 の小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数	要約統計量
探索的評価項目	
累積投与期間の ACR Pedi 30%、50%、70%、90%改善率及び inactive disease 達成率	時点別の要約統計量及びその正確な 95% CI（両側）
累積投与期間の JIA コアセットの各コンポーネント	時点別のベースラインからの変化率の要約統計量

有効性の解析は、治験薬投与例を対象とした。すべての有効性解析は記述的に要約し、正式な統計学的検定は実施しなかった。試験前期と長期継続投与期の各評価時点の ACR Pedi 改善率及び inactive disease 達成率、並びにそれらの正確な 95% CI（両側）を算出した。試験前期では、治験薬投与開始後、早期に試験を中止した被験者は、中止後 16 週までのすべての来院時点の欠測データをノンレスポンダー（ACR Pedi 改善未達成及び inactive disease 未達成）として取り扱った（Non-Responder Imputation）。累積投与期間を対象とした解析では、欠測値の補完は行わなかった。また、JIA コアセット各コンポーネントのベースラインからの変化率の要約統計量を算出した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

本試験では、Period A（非盲検の導入期）を完了した被験者のうち Period A 完了時（Day 113）において ACR Pedi 30%改善（ESR）を達成した被験者を対象に Period B として 24 週間のプラセボ対照二重盲検期間を設定し、Period B における再燃までの期間を主要評価項目として本剤の有効性を評価した。本剤群 60 例及びプラセボ群 62 例で評価した結果、Period B における再燃までの期間（ESR）に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ログランク検定：$p = 0.0002$）。ハザード比は 0.31（95% CI：0.16, 0.59）であり、本剤投与を継続した被験者（本剤群）の再燃リスクは、本剤を中断した被験者（プラセボ群）の 3 分の 1 未満であった。

副次評価項目として評価した Period B における再燃率（ESR）は、本剤群 20.0%（12/60 例）、プラセボ群 53.2%（33/62 例）であり、プラセボ群に比べ本剤群で有意に低かった（カイ二乗検定：$p < 0.001$）。

また、Period A 治験薬投与例 190 例における Day 113（16 週）の ACR Pedi 30%、50%、70%及び 90%改善率（ESR）は、それぞれ 64.7%、49.5%、28.4%及び 12.6%であった。

なお、上述の各評価項目の ESR に基づく結果は CRP に基づくものと同様であった［再燃までの期間（CRP）：p = 0.0012（ログランク検定）、ハザード比 0.36（95% CI：0.19, 0.69）、再燃率（CRP）：本剤群 21.7%、プラセボ群 50.0%、Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）：63.7%］。

2.2 国内第 3 相試験（IM101-365）

本試験では、Day 113（16 週）の ACR Pedi 30%改善率を主要評価項目とした。Day 113 の CRP に基づく［CRP を用いた結果を以下“（CRP）”と表記する］ACR Pedi 30%改善率は 90.0%（18/20 例）であった。

副次評価項目である Day 113 の ACR Pedi 50%、70%及び 90%改善率（CRP）は、それぞれ 75.0%（15/20 例）、70.0%（14/20 例）及び 35.0%（7/20 例）、inactive disease 達成率は 25.0%（5/20 例）であった。また、Day 113 における小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数（以下、CHAQ-DI）の中央値は 0.625 であり、改善率は 43.2%であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳

3.1.1.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験の被験者の内訳を Figure 3.1.1.1-1 に示す。また、Period A、B 及び C の中止理由を Table 3.1.1.1-1、Table 3.1.1.1-2 及び Table 3.1.1.1-3 に示す。

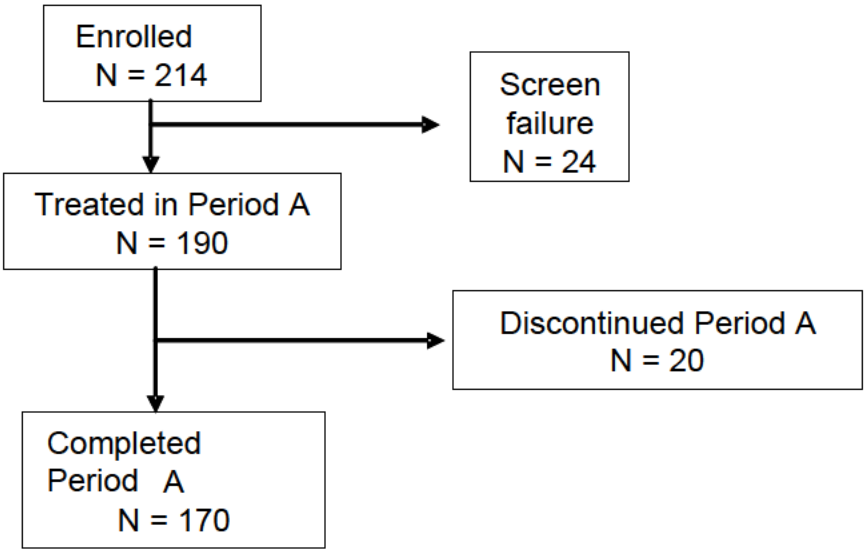
本試験には 214 例が登録され、190 例が治験薬の投与を受けた。Period A 期間中の中止は 20 例（10.5%）認められ、最も多かった中止理由は、有効性の欠如（17 例）であった。

Period A を完了した 170 例中 123 例が ACR Pedi 30%改善（ESR）を達成し、そのうち 122 例が Period B へ移行し本剤群又はプラセボ群にランダムに割り付けられた（本剤群 60 例及びプラセボ群 62 例）。Period B 期間中の中止は計 42 例認められた［本剤群 11 例（18.3%）及びプラセボ群 31 例（50.0%）］。同意撤回 1 例（本剤群）を除き、いずれも有効性の欠如による中止であった。

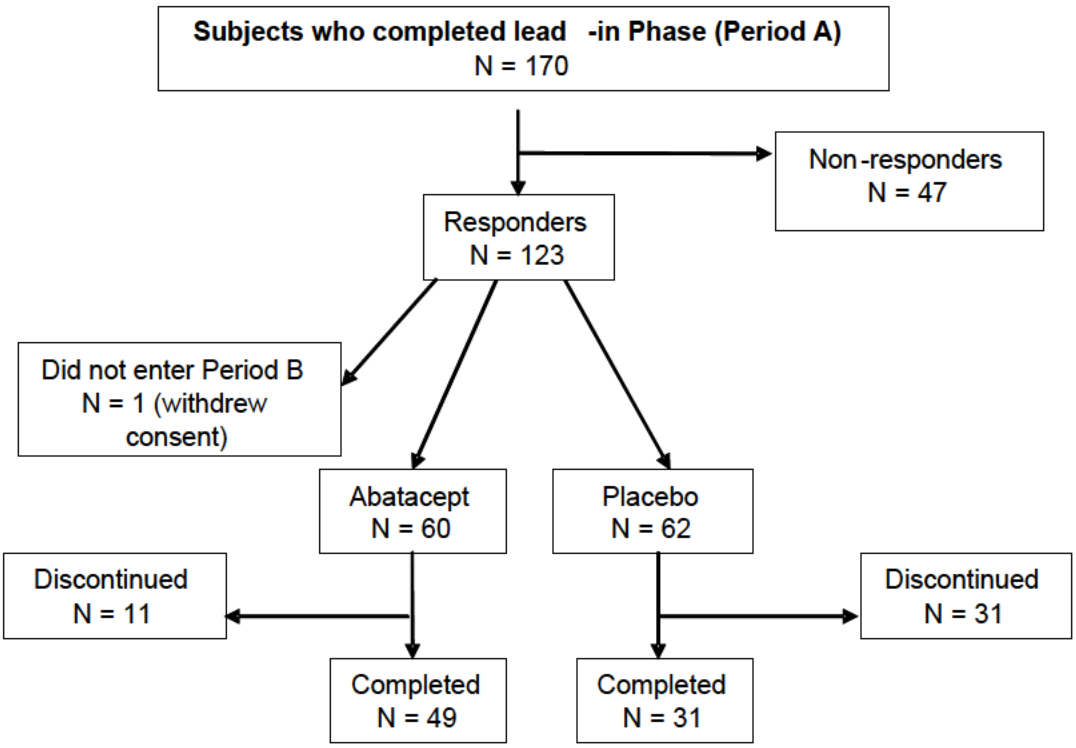
Period C には計 153 例が移行した。Period B からの移行例は 117 例［Period B 本剤群（以下、B 本剤コホート）58 例及び Period B プラセボ群（以下、B プラセボコホート）59 例］、Period A からの移行例（A 未達成コホート）は 36 例であった。Period C 期間中の中止は計 84 例認められた［B 本剤コホート 29 例（50.0%）、B プラセボコホート 32 例（54.2%）、A 未達成コホート 23 例（63.9%）］。最も多かった中止理由は有効性の欠如（24 例）であった。

Figure 3.1.1.1-1: 被験者の内訳（IM101-033 試験）

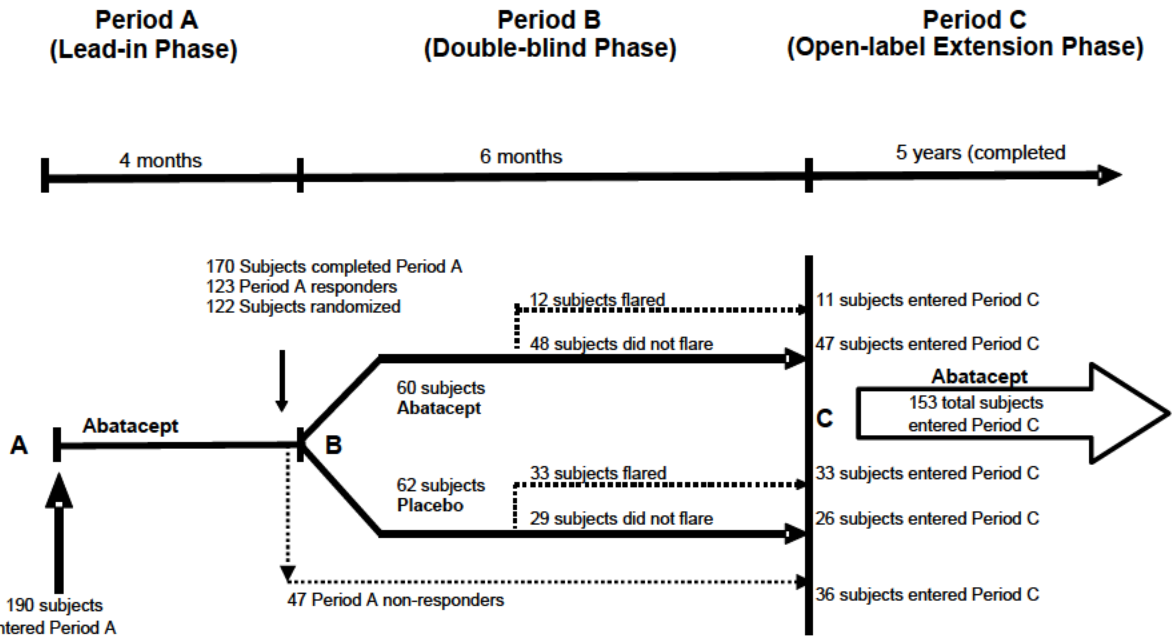
＜Period A＞



＜Period B＞



＜Period C を含む試験全体の概要＞



Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Figure 5.1, Figure 6.1, and CSR (IM101033E) Figure 5.1

Table 3.1.1.1-1:　　中止理由（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

	----Number (%) of Subjects---- Abatacept (N=190)
Number of Subjects Enrolled, n	214
Number Entering Open-Label Lead-In Period, n	190
Number Discontinued from Lead-In Period, n (%)	20 (10.5)
Death	0
Adverse Event	1 (0.5)
Lack of Efficacy	17 (8.9)
Lost to Follow-up	0
Withdrawal of Consent	1 (0.5)
Other	1 (0.5)
Number Completed, n(%)	170 (89.5)

Population: All treated subjects.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 5.1

Table 3.1.1.1-2:　　中止理由（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

	--------Number (%) of Subjects-------- Abatacept (N=60)	Placebo (N=62)
Number Completed Open-Label Lead-In Period, n	60	62
Number Entering Double-Blind Period, n	60	62
Number Discontinued from Double-Blind Period, n (%)	11 (18.3)	31 (50.0)
Death	0	0
Adverse Event	0	0
Lack of Efficacy	10 (16.7)	31 (50.0)
Lost to Follow-up	0	0
Withdrawal of Consent	1 (1.7)	0
Other	0	0
Number Completed Double-Blind Period, n(%)	49 (81.7)	31 (50.0)

Population: All treated subjects.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 6.1

Table 3.1.1.1-3:　　中止理由（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

	Number (%) of Subjects			
	Per A-Non-resp (N=36)	Per B-Abatacept (N=58)	Per B-Placebo (N=59)	Total (N=153)
Number Discontinued	23 (63.9)	29 (50.0)	32 (54.2)	84 (54.9)
Death	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
Adverse Event	1 (2.8)	2 (3.4)	3 (5.1)	6 (3.9)
Lack of Efficacy	11 (30.6)	5 (8.6)	8 (13.6)	24 (15.7)
Lost to Follow-up	2 (5.6)	5 (8.6)	6 (10.2)	13 (8.5)
Withdrawal of Consent	4 (11.1)	6 (10.3)	0	10 (6.5)
Subject no longer meets study criteria	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
Poor/Non-compliance	0	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (2.6)
Pregnancy	1 (2.8)	2 (3.4)	3 (5.1)	6 (3.9)
Other	4 (11.1)	6 (10.3)	8 (13.6)	18 (11.8)
Number Entering Period C, n	36(100.0)	58(100.0)	59(100.0)	153(100.0)
Number Discontinued from Period C, n (%)	23 (63.9)	29 (50.0)	32 (54.2)	84 (54.9)
Number Completed in Period C, n(%)	13 (36.1)	29 (50.0)	27 (45.8)	69 (45.1)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
Per A-Non-resp：A 未達成コホート、Per B-Abatacept：B 本剤コホート、Per B-Placebo：B プラセボコホート
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 5.1

3.1.1.2 国内第 3 相試験（IM101-365）

本試験には 23 例が登録され、20 例が治験薬の投与を受けた。試験前期で治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。長期継続投与期では、データベースロック日（2016 年 9 月 13 日）までに 2 例が治験薬の投与を中止した。中止理由は、被験者からの申し出が 1 例、有効性の欠如が 1 例であった。長期継続投与期の中止理由を APPENDIX 1 に示した。

3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

3.1.2.1 人口統計学的特性

海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験の人口統計学的特性（Period A）を Table 3.1.2.1-1 に、Period B ITT 集団における人口統計学的特性（Period A Day 1）を Table 3.1.2.1-2 に示す。

被験者の多くは女性であった［72.1%（137/190 例）］。年齢の中央値（範囲）は 13.0（5～17）歳、体重の中央値（範囲）は 41.0（14.0～97.2）kg であった。また、被験者の多くは白人であった［77.4%（147/190 例）］。

Period B の本剤群及びプラセボ群の人口統計学的特性はおおむね類似していた［女性の割合：本剤群 71.7%及びプラセボ群 72.6%（以下同順）、年齢の中央値：13.0 歳及び 12.5 歳、体重の中央値：41.0 kg 及び 37.9 kg］。

Period C 移行例における人口統計学的特性（Period A Day 1）は APPENDIX 2 に示した。

国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験の人口統計学的特性を Table 3.1.2.1-3 に示す。

被験者の多くは女性［75.0%（15/20 例）］で、年齢の中央値（範囲）は 10.5（5～16）歳、体重の中央値（範囲）は 37.9（15.4～68.3）kg であった。

365 試験での男女の割合、年齢及び体重について、033 試験と比較して大きな違いは認められなかった。

Table 3.1.2.1-1:　人口統計学的特性（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

		Abatacept N = 190
Age (years)	N	190
	Mean	12.4
	SD	3.0
	Median	13.0
	Min	5.0
	Max	17.0
Weight (Kg)	N	187
	Mean	41.7
	SD	15.2
	Median	41.0
	Min	14.0
	Max	97.2
Gender	Male	53 (27.9%)
	Female	137 (72.1%)
Race	White	147 (77.4%)
	Black	15 (7.9%)
	Asian	1 (0.5%)
	Native Hawaiian/Other Pacific Islander	1 (0.5%)
	Other	26 (13.7%)
Geographic Region	North America	27 (14.2%)
	South America	94 (49.5%)
	Europe	69 (36.3%)

Population: All treated subjects in Period A.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 5.2A

Table 3.1.2.1-2: 人口統計学的特性（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

		Abatacept N = 60	Placebo N = 62	Total N = 122
Age (years)	N	60	62	122
	Mean	12.6	12.0	12.3
	SD	3.0	3.0	3.0
	Median	13.0	12.5	13.0
	Min	6.0	5.0	5.0
	Max	17.0	17.0	17.0
Weight (Kg)	N	59	61	120
	Mean	41.6	39.0	40.2
	SD	15.2	14.2	14.7
	Median	41.0	37.9	39.1
	Min	16.0	14.9	14.9
	Max	77.1	74.8	77.1
Gender	Male	17 (28.3%)	17 (27.4%)	34 (27.9%)
	Female	43 (71.7%)	45 (72.6%)	88 (72.1%)
Race	White	46 (76.7%)	49 (79.0%)	95 (77.9%)
	Black	5 (8.3%)	4 (6.5%)	9 (7.4%)
	Native Hawaiian/Other Pacific Islander	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)
	Other	8 (13.3%)	9 (14.5%)	17 (13.9%)
Geographic Region	North America	3 (5.0%)	4 (6.5%)	7 (5.7%)
	South America	38 (63.3%)	33 (53.2%)	71 (58.2%)
	Europe	19 (31.7%)	25 (40.3%)	44 (36.1%)

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 6.2.1

Table 3.1.2.1-3: **人口統計学的特性（IM101-365 試験、治験薬投与例）**

		Abatacept N=20
Age (years)	N	20
	Mean	10.2
	SD	3.24
	Median	10.5
	Min	5
	Max	16
Weight (kg)	N	20
	Mean	36.22
	SD	14.885
	Median	37.90
	Min	15.4
	Max	68.3
Gender	Male	5 (25.0%)
	Female	15 (75.0%)
Race	Japanese	20(100.0%)

Baseline is Day 1 of the study.
Source: IM101-365 study CSR Table S.3.1

3.1.2.2 ベースラインの疾患特性

海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験のベースラインの疾患特性（Period A）を Table 3.1.2.2-1 に、Period B ITT 集団におけるベースライン（Period A Day 1）の疾患特性を Table 3.1.2.2-2 に示す。

多くの被験者が多関節型 JIA であり、RF 陽性多関節炎が 20.0%（38/190 例）、RF 陰性多関節炎が 44.2%（84/190 例）であった。罹病期間の中央値（範囲）は 3.0（0～14）年であった。試験開始時点において MTX を使用していた被験者の割合は 73.7%（140/190 例）、MTX 投与量の中央値（範囲）は 12.2（0.0～29.0）mg/m^2/週であった。生物学的製剤による前治療歴のある被験者の割合は 30.0%（57/190 例）であった。

ベースラインの活動性関節数及び LOM 関節数の中央値（範囲）は 12.0（2～58）及び 11.0（0～67）であった。ベースラインの CHAQ-DI の中央値（範囲）は 1.2（0.0～2.9）であった。

Period B ITT 集団におけるベースラインの活動性関節数は、中央値では本剤群及びプラセボ群で異なっていたが、平均値に大きな違いは認められなかった（中央値：本剤群 17.0 及びプラセボ群 9.0、平均値：本剤群 18.2 及びプラセボ群 14.7）。LOM 関節数も活動性関節数と同様の傾向が認められた（中央値：本剤群 14.0 及びプラセボ群 9.0、平均値：本剤群 17.3 及びプラセボ群 14.3）。CHAQ-DI の中央値は、両群で同程度であった（本剤群 1.3 及びプラセボ群 1.1）。

Period C 移行例におけるベースライン（Period A Day 1）の疾患特性は APPENDIX 3 に示した。

国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験のベースラインの疾患特性を Table 3.1.2.2-3 に示す。

033 試験同様、多くの被験者が多関節型 JIA であり、RF 陽性多関節炎が 50.0%（10/20 例）、RF 陰性多関節炎が 40.0%（8/20 例）であった。罹病期間の中央値（範囲）は 0.75（0.2～11.9）年であり、033 試験よりも短かった。試験開始時点において MTX を使用していた被験者の割合は 80.0%（16/20 例）であり、033 試験と同程度であった。MTX 投与量の中央値（範囲）は 8.9（6.0～10.3）mg/m^2/週であった。365 試験では 033 試験と比較して MTX の投与量は少なかったが、これは各治験実施計画書で規定した用量が異なることによると考えられた。生物学的製剤による前治療歴のある被験者の割合は 20.0%（4/20 例）であった。

365 試験のベースラインの活動性関節数及び LOM 関節数の中央値（範囲）は 6.0（2～19）及び 4.0（2～10）であり、033 試験と比較して少なかった。ベースラインの CHAQ-DI の中央値（範囲）は 0.63（0.0～2.9）であった。

Table 3.1.2.2-1: **ベースラインの疾患特性（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）**

		Abatacept N = 190
Duration of RA (yrs)*	N	190
	Mean	4.4
	SD	3.8
	Median	3.0
	Min	0.0
	Max	14.0
Duration of RA Disease	<= 2 Years	79 (41.6%)
	> 2 to <= 5 Years	42 (22.1%)
	> 5 to <= 10 Years	50 (26.3%)
	> 10 Years	19 (10.0%)
Active Joints	N	190
	Mean	16.2
	SD	12.7
	Median	12.0
	Min	2.0
	Max	58.0
Joints with LOM	N	190
	Mean	16.3
	SD	14.5
	Median	11.0
	Min	0.0
	Max	67.0
CHAQ Disability Index	N	190
	Mean	1.3
	SD	0.8
	Median	1.2
	Min	0.0
	Max	2.9
Parent Global Assessment (VAS 100 mm)	N	190
	Mean	44.5
	SD	24.6
	Median	47.0
	Min	0.0
	Max	100.0
Physician Global Assessment (VAS 100 mm)	N	190
	Mean	54.2
	SD	20.3
	Median	54.0
	Min	10.0
	Max	100.0

		Abatacept N = 190
JIA Disease Onset Category	JIA Oligoarticular Persistent	3 (1.6%)
	JIA Oligoarticular Extended	27 (14.2%)
	JIA Polyarticular (RF+)	38 (20.0%)
	JIA Polyarticular (RF-)	84 (44.2%)
	JIA Systemic	37 (19.5%)
JRA Disease Onset Category	JRA Pauciarticular	20 (10.5%)
	JRA Polyarticular	135 (71.1%)
	JRA Systemic	35 (18.4%)
ESR (mm/hr)	N	189
	Mean	32.0
	SD	26.8
	Median	27.0
	Min	0.0
	Max	150.0
CRP (mg/dL)	N	189
	Mean	3.2
	SD	4.4
	Median	1.3
	Min	0.0
	Max	26.0
Rheumatoid Factor (IU/mL)	Negative	149 (78.4%)
	Positive	41 (21.6%)
MTX Dose (mg/m2/wk)	N	140
	Mean	13.2
	SD	4.7
	Median	12.2
	Min	0.0
	Max	29.0

Population: All treated subjects in Period A.
*：各被験者の罹病期間（年）は小数点以下を切り捨て整数とし、1 年に満たない場合は 0 年とした。
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 5.2B

Table 3.1.2.2-2: ベースラインの疾患特性（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

		Abatacept N = 60	Placebo N = 62	Total N = 122
Duration of RA (yrs)*	N	60	62	122
	Mean	3.8	3.9	3.9
	SD	3.7	3.5	3.6
	Median	3.0	3.0	3.0
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	12.0	12.0	12.0
Duration of RA Disease	<= 2 Years	29 (48.3%)	27 (43.5%)	56 (45.9%)
	> 2 to <= 5 Years	12 (20.0%)	17 (27.4%)	29 (23.8%)
	> 5 to <= 10 Years	13 (21.7%)	15 (24.2%)	28 (23.0%)
	> 10 Years	6 (10.0%)	3 (4.8%)	9 (7.4%)
Active Joints	N	60	62	122
	Mean	18.2	14.7	16.4
	SD	11.5	12.8	12.2
	Median	17.0	9.0	12.5
	Min	2.0	3.0	2.0
	Max	48.0	53.0	53.0
Joints with LOM	N	60	62	122
	Mean	17.3	14.3	15.8
	SD	13.2	13.7	13.4
	Median	14.0	9.0	10.0
	Min	0.0	2.0	0.0
	Max	59.0	65.0	65.0
CHAQ Disability Index	N	60	62	122
	Mean	1.3	1.2	1.3
	SD	0.7	0.8	0.7
	Median	1.3	1.1	1.2
	Min	0.0	0.0	0.0
	Max	2.6	2.9	2.9
Parent Global Assessment (VAS 100 mm)	N	60	62	122
	Mean	41.8	39.9	40.8
	SD	22.5	24.7	23.6
	Median	44.5	43.0	44.0
	Min	0.0	1.0	0.0
	Max	92.0	95.0	95.0

		Abatacept N = 60	Placebo N = 62	Total N = 122
Physician Global Assessment (VAS 100 mm)	N	60	62	122
	Mean	53.5	52.7	53.1
	SD	17.8	21.1	19.5
	Median	52.0	50.5	51.0
	Min	18.0	10.0	10.0
	Max	99.0	98.0	99.0
JIA Disease Onset Category	JIA Oligoarticular Persistent	0	2 (3.2%)	2 (1.6%)
	JIA Oligoarticular Extended	9 (15.0%)	7 (11.3%)	16 (13.1%)
	JIA Polyarticular (RF+)	14 (23.3%)	12 (19.4%)	26 (21.3%)
	JIA Polyarticular (RF-)	26 (43.3%)	28 (45.2%)	54 (44.3%)
	JIA Systemic	11 (18.3%)	12 (19.4%)	23 (18.9%)

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
*：各被験者の罹病期間（年）は小数点以下を切り捨て整数とし、1 年に満たない場合は 0 年とした。
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 6.2.2

Table 3.1.2.2-3:　　ベースラインの疾患特性（IM101-365 試験、治験薬投与例）

		Abatacept N=20
Duration of Disease (years)	N	20
	Mean	1.91
	SD	2.682
	Median	0.75
	Min	0.2
	Max	11.9
Duration of Disease Category (years)	<=2	13 (65.0%)
	>2 to <=5	6 (30.0%)
	>5 to <=10	0
	>10	1 (5.0%)
Number of Active Joints	N	20
	Mean	7.1
	SD	4.69
	Median	6.0
	Min	2
	Max	19
Number of Joints with LOM	N	20
	Mean	4.1
	SD	1.88
	Median	4.0
	Min	2
	Max	10
Parent Global Assessment (VAS 100 mm)	N	20
	Mean	36.0
	SD	25.34
	Median	37.5
	Min	0
	Max	94
Physician Global Assessment (VAS 100 mm)	N	20
	Mean	41.8
	SD	21.70
	Median	37.0
	Min	10
	Max	80

		Abatacept N=20
CHAQ disability index	N	20
	Mean	0.763
	SD	0.7411
	Median	0.625
	Min	0.00
	Max	2.88
CRP (mg/dL)	N	20
	Mean	0.856
	SD	0.8763
	Median	0.575
	Min	0.02
	Max	2.67
JADAS27-CRP	N	20
	Mean	13.928
	SD	6.9065
	Median	11.995
	Min	4.20
	Max	26.41
JIA Disease Onset Category	Extended Oligoarticular	2 (10.0%)
	Polyarticular (RF -)	8 (40.0%)
	Polyarticular (RF +)	10 (50.0%)
	Systemic	0
MTX dose (mg/m2/week)	N	16
	Mean	8.66
	SD	1.138
	Median	8.91
	Min	6.0
	Max	10.3

Baseline is Day 1 of the study.
Source: IM101-365 study CSR Table S.3.2

3.1.3 JIA に対する併用薬

海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A 開始時及び Period B のランダム割り付け時（Day B1）の JIA に対する併用薬［csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）］を Table 3.1.3-1 及び Table 3.1.3-2 に示す。

Period A 開始時、多くの被験者が MTX を併用していた［73.7%（140/190 例）］。MTX 以外の csDMARDs は本剤投与開始 4 週間前から Period B 終了まで使用禁止としていたが、Period A 開始時点で 2 例（1.1%）で併用されていた（ヒドロキシクロロキン／クロロキン 1 例、レフルノミド 1 例）。副腎皮質ステロイド薬は約半数（46.8%）、NSAIDs はほとんど（88.9%）の被験者で併用されていた。

Period B のランダム割り付け時（Day B1）に MTX を併用していた被験者の割合は、本剤群 81.7%（49/60 例）及びプラセボ群 75.8%（47/62 例）であった。プラセボ群の 1 例で MTX 以外の csDMARDs（ヒドロキシクロロキン／クロロキン）が併用されていた。副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は本剤群 46.7%（28/60 例）及びプラセボ群 43.5%（27/62 例）、NSAIDs を併用していた被験者の割合は本剤群 88.3%（53/60 例）及びプラセボ群 93.5%（58/62 例）であった。両群の csDMARDs、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs の使用状況はおおむね類似していた。

Period A、Period B 及び Period C（中止例は最終投与後 56 日目までを含む）の JIA に対する併用薬（csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）は本試験の CSR（IM101033A Table S.4.2、IM101033A Table S.4.6 及び IM101033E Table S.4.6）に示した。

国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期の JIA に対する併用薬（csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）を Table 3.1.3-3 に示す。

ほとんどの被験者が試験前期において MTX を併用していた［80.0%（16/20 例）］。MTX 以外の csDMARDs を併用した被験者は認められなかった。副腎皮質ステロイド薬は 60.0%（12/20 例）、NSAIDs は 85.0%（17/20 例）の被験者で併用されていた。
365 試験の併用薬（csDMARDs、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）の使用状況に 033 試験との大きな違いは認められなかった。

累積投与期間の JIA に対する併用薬（csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）は本試験の CSR（Table S.4.9）に示した。

Table 3.1.3-1: **Period A 開始時の JIA に対する併用薬：csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）**

	----Number (%) of Subjects---- Abatacept (N=190)
Total Subjects on CONMEDs	182 (95.8)
Methotrexate	140 (73.7)
Other DMARDS	2 (1.1)
Hydroxychloroquine/Chloroquine	1 (0.5)
Leflunomide	1 (0.5)
Corticosteroids (oral and/or injectable)	89 (46.8)
NSAIDS	169 (88.9)
Mean Number of DMARDs (SD)	0.8 (0.43)
Mean Number of Biologics (SD)	0.0 (0.00)

Population: All treated subjects.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 5.4

Table 3.1.3-2: **Period B ランダム割り付け時の JIA に対する併用薬：csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）**

	--------Number (%) of Subjects-------- Abatacept (N=60)	Placebo (N=62)
Total Subjects on CONMEDs	56 (93.3)	61 (98.4)
Methotrexate	49 (81.7)	47 (75.8)
Other DMARDS	0	1 (1.6)
Hydroxychloroquine/Chloroquine	0	1 (1.6)
Corticosteroids (oral and/or injectable)	28 (46.7)	27 (43.5)
NSAIDS	53 (88.3)	58 (93.5)
Mean Number of DMARDs (SD)	0.9 (0.33)	0.8 (0.45)
Mean Number of Biologics (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)

Population: All treated subjects.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 6.2.3.2

Table 3.1.3-3: **JIA に対する併用薬：csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）**

	Number (%) of Subjects Abatacept N=20
Total Subjects on CONMEDs	20 (100.0)
NSAIDS	17 (85.0)
DMARDS	16 (80.0)
Methotrexate	16 (80.0)
Biologics	0
Anti-TNF Therapy	0
Corticosteroids	
Oral and/or injectable	12 (60.0)
Oral	12 (60.0)
Mean Oral Dose (SD) [Prednisone Equivalents (mg/kg/day)]	0.12 (0.042)

The mean oral dose corticosteroids include only subjects who have taken at least 1 dose of oral corticosteroids.
Includes data from the day of the first dose in the short-term period up to the day of the last dose in the short-term period + 56 days or the start of long-term period, whichever occurred first.
Source: IM101-365 study CSR Table S.4.8

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

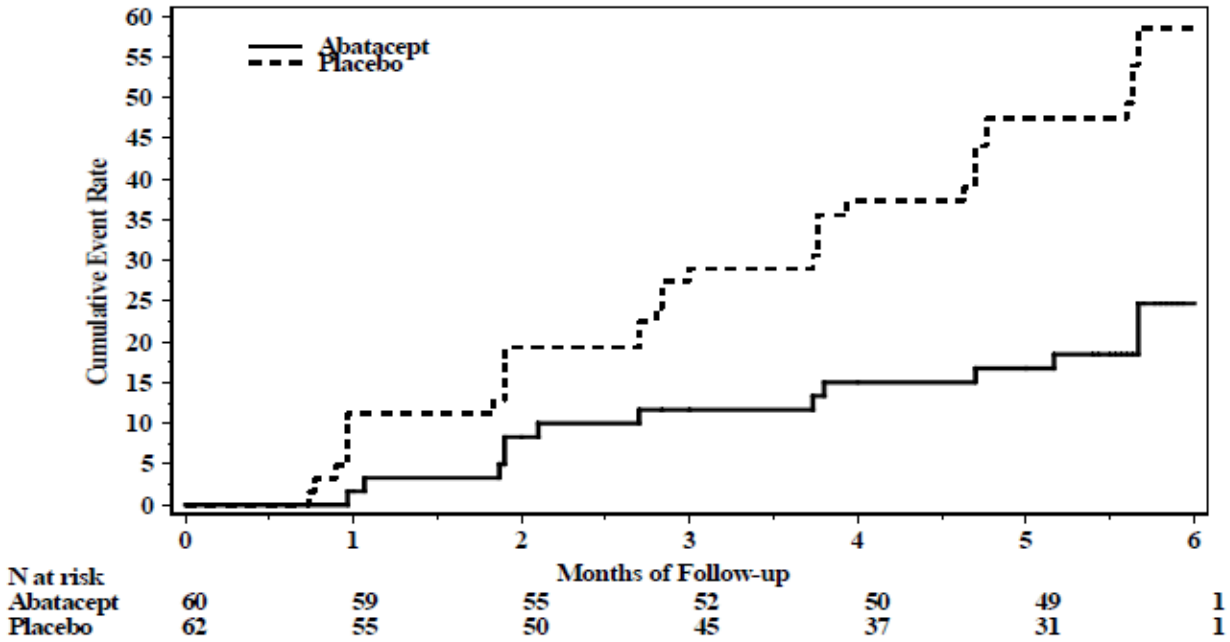
3.2.1 再燃

3.2.1.1 再燃までの期間

033 試験の Period B における再燃までの期間（ESR）の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.1.1-1 に、再燃までの期間（ESR 及び CRP）の群間比較を Table 3.2.1.1-1 及び Table 3.2.1.1-2 に示す。

本剤群 60 例及びプラセボ群 62 例で評価した結果、Period B での再燃までの期間（ESR）に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ログランク検定：p = 0.0002）。ハザード比は 0.31（95% CI：0.16, 0.59）であり、本剤投与を継続した被験者（本剤群）の再燃リスクは、本剤を中断した被験者（プラセボ群）の 3 分の 1 未満であった。再燃までの期間（CRP）の結果も同様であった［p = 0.0012、ハザード比：0.36（95% CI：0.19, 0.69）］。

Figure 3.2.1.1-1: Period B における再燃までの期間（ESR）の Kaplan-Meier 曲線（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）



All randomized and treated subjects Period B.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Figure 8.2

Table 3.2.1.1-1: Period B における再燃までの期間（ESR）の群間比較（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

	Abatacept	Placebo	Abatacept vs. Placebo		
			Hazard Ratio Estimate **		p-values
Endpoints	n / N	n / N	Estimate	95% CI	Log-Rank Test
Flare	12/ 60	33/ 62	0.31	0.16, 0.59	0.0002

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
** Determined by a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate.
n = Number of subjects with a flare, N = Total number of subjects in the treatment group.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 8.2

Table 3.2.1.1-2: Period B における再燃までの期間（CRP）の群間比較（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

	Abatacept	Placebo	Abatacept vs. Placebo		
			Hazard Ratio Estimate **		p-values
Endpoints	n / N	n / N	Estimate	95% CI	Log-Rank Test
Flare	13/ 60	31/ 62	0.36	0.19, 0.69	0.0012

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
** Determined by a Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate.
n = Number of subjects with a flare, N = Total number of subjects in the treatment group.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.5

3.2.1.2 再燃率

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、本剤群 20.0%（12/60 例）、プラセボ群 53.2%（33/62 例）であり、プラセボ群に比べ本剤群で有意に低かった［群間差：-33.2%（95% CI：-52.0, -14.5）、連続修正済みカイ二乗検定：$p < 0.001$］。Period B における再燃率（CRP）は、本剤群 21.7%（13/60 例）、プラセボ群 50.0%（31/62 例）であり、再燃率（ESR）と同程度であった（APPENDIX 4 及び APPENDIX 5 参照）。

3.2.2 ACR Pedi 改善率及び inactive disease 達成率

本項及び次項では、365 試験と比較するため、033 試験に関して提示可能な限り CRP に基づく結果を示した。

3.2.2.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

主な評価時点の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（ESR）を Table 3.2.2.1-1 に示す。

Day 113（16 週）の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は 63.7%（121/190 例）であった。

Table 3.2.2.1-1: 主な評価時点の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（ESR）（IM101-033 試験）

	End of Period A (Day 113)	End of Period B (Day B169[a])		Period C (Day C1765)		
	Abatacept	Abatacept group in Period B	Placebo group in Period B	Abatacept group in Period B	Placebo group in Period B	Non-responder in Period A
	N = 190	N = 58	N = 59	N = 33	N = 30	N = 13
ACR p30 [95% CI]	121 (63.7) [56.8, 70.5]	50 (86.2) [77.3, 95.1]	42 (71.2) [59.6, 82.7]	31 (93.9) [85.8, 100.0]	28 (93.3) [84.4, 100.0]	10 (76.9) [54.0, 99.8]
ACR p50 [95% CI]	94 (49.5) [42.4, 56.6]	46 (79.3) [68.9, 89.7]	31 (52.5) [39.8, 65.3]	30 (90.9) [81.1, 100.0]	27 (90.0) [79.3, 100.0]	10 (76.9) [54.0, 99.8]
ACR p70 [95% CI]	61 (32.1) [25.5, 38.7]	33 (56.9) [44.2, 69.6]	18 (30.5) [18.8, 42.3]	25 (75.8) [61.1, 90.4]	21 (70.0) [53.6, 86.4]	8 (61.5) [35.1, 88.0]
ACR p90 [95% CI]	28 (14.7) [9.7, 19.8]	25 (43.1) [30.4, 55.8]	10 (16.9) [7.4, 26.5]	21 (63.6) [47.2, 80.0]	14 (46.7) [28.8, 64.5]	5 (38.5) [12.0, 64.9]
Inactive Disease [95% CI]	Not assessed	18 (31.0) [19.1, 42.9]	6 (10.2) [2.5, 17.9]	17 (51.5) [34.5, 68.6]	10 (33.3) [16.5, 50.2]	4 (30.8) [5.7, 55.9]

n (%)

[a] Last Observation Carried Forward (LOCF) for subjects treated in Period C

ACR p30, p50, p70, and p90: ACR Pediatric 30, 50, 70, and 90

Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.1, CSR (IM101033B) Table S.2.1.1B, and CSR (IM101033E) Table S.5.1 and Table S.5.2

ACR Pedi 改善率（ESR）は ACR Pedi 改善率（CRP）と同程度であった（APPENDIX 6 参照）。

3.2.2.2 国内第 3 相試験（IM101-365）

主な評価時点の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）を Table 3.2.2.2-1 に示す。

Day 113（16 週）の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は 90.0%（18/20 例）であった。365 試験でも 033 試験と同様に、多くの被験者が ACR Pedi 30%改善（CRP）を達成した。

Table 3.2.2.2-1: 主な評価時点の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）（IM101-365 試験、治験薬投与例）

	Day 113 N = 20	Day 365 N = 18
ACR Pediatric 30	18 (90.0)	16 (88.9)
[Exact 95% CI]	[68.3, 98.8]	[65.3, 98.6]
ACR Pediatric 50	15 (75.0)	16 (88.9)
[Exact 95% CI]	[50.9, 91.3]	[65.3, 98.6]
ACR Pediatric 70	14 (70.0)	15 (83.3)
[Exact 95% CI]	[45.7, 88.1]	[58.6, 96.4]
ACR Pediatric 90	7 (35.0)	12 (66.7)
[Exact 95% CI]	[15.4, 59.2]	[41.0, 86.7]
Inactive disease	5 (25.0)	8 (44.4)
[Exact 95% CI]	[8.7, 49.1]	[21.5, 69.2]

n (%)
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.1, Table S.5.2, and Table S.5.5

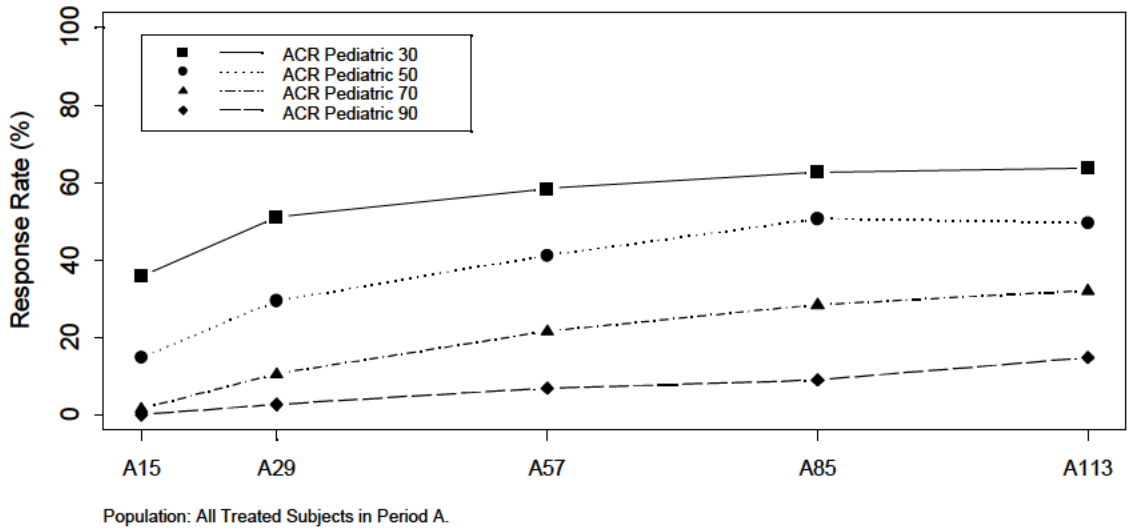
3.2.3 ACR Pedi 改善率及び inactive disease 達成率の推移

3.2.3.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A の ACR Pedi 改善率（CRP）の推移図を Figure 3.2.3.1-1 に示す。

初回の評価時点である Day 15 には一定割合の被験者が ACR Pedi 30%及び 50%改善を達成し、ACR Pedi 30%及び 50%改善率は Day 57 にかけて経時的に上昇した。その後 Day 113 まで緩やかに上昇した。ACR Pedi 70%及び 90%改善率は Day 113 まで経時的に上昇した。

Figure 3.2.3.1-1: **ACR Pedi 改善率（CRP）の推移図（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）**

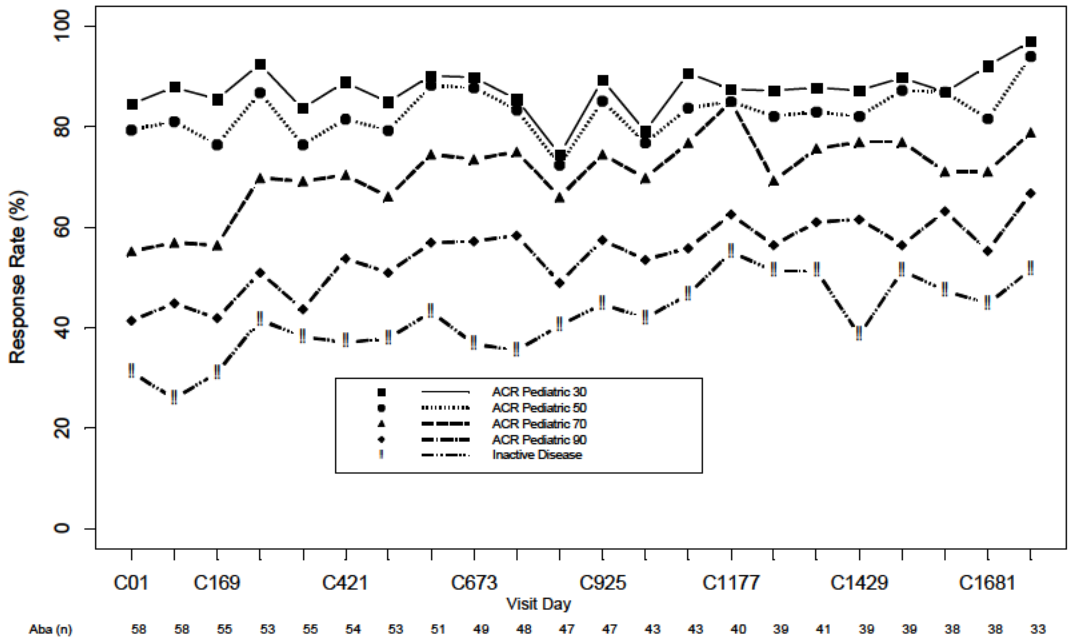


Source: IM101-033 study CSR (IM101033B) Figure S.2.1.1

Period C の B 本剤コホート、B プラセボコホート及び A 未達成コホートの ACR Pedi 改善率（ESR）及び inactive disease 達成率（ESR）の推移図をそれぞれ Figure 3.2.3.1-2、Figure 3.2.3.1-3 及び Figure 3.2.3.1-4 に示す。

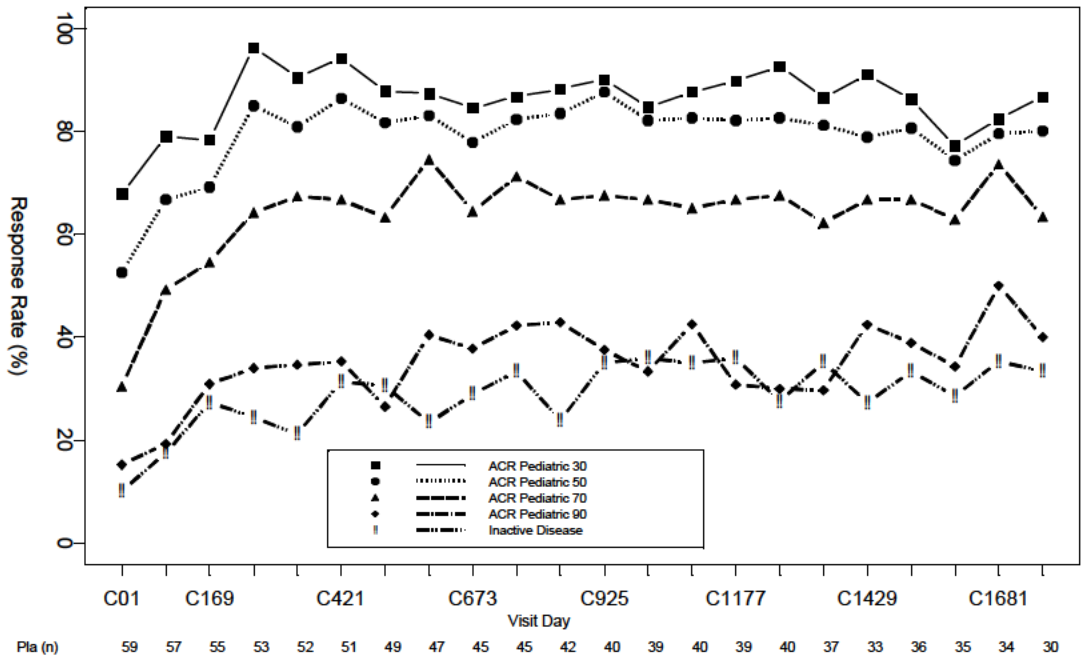
Period C 移行後も、B 本剤コホートの ACR Pedi 改善率は維持され、ACR Pedi 70%及び 90%改善率並びに inactive disease 達成率は上昇する傾向が見られた。B プラセボコホートでは Period C で本剤投与を再開後、ACR Pedi 改善率は上昇し、Day C169 以降は B 本剤コホートと同様に推移した。A 未達成コホートにおいても、Period C 移行後に ACR Pedi 改善率が上昇する傾向が見られた。

Figure 3.2.3.1-2: **ACR Pedi 改善率（ESR）及び inactive disease 達成率（ESR）の推移図（IM101-033 試験：Period C、B 本剤コホート）**



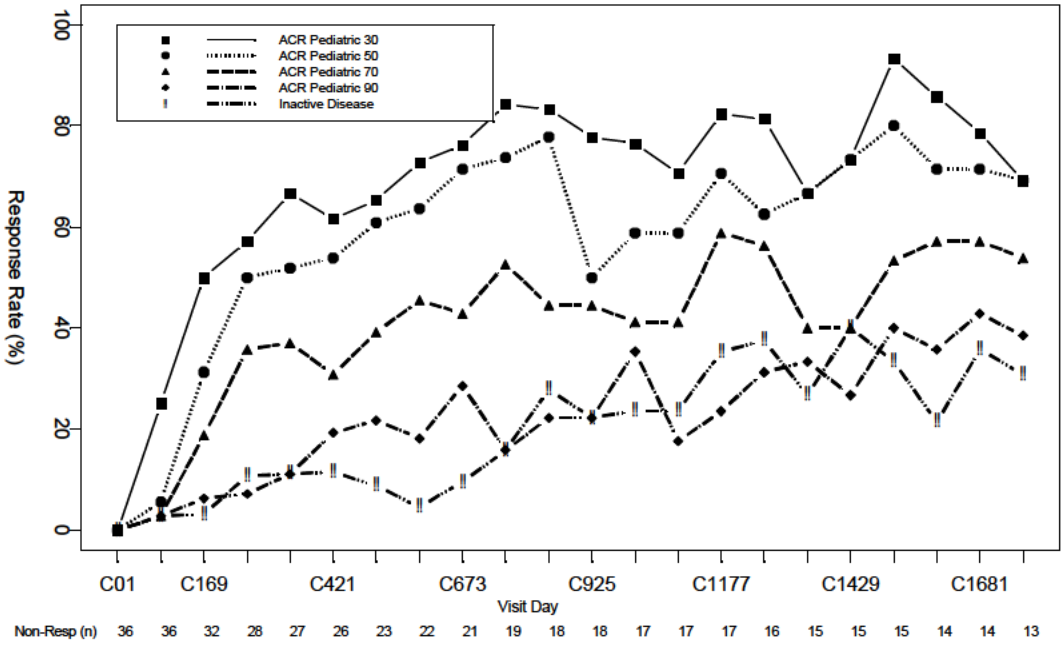
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Figure S.5.1

Figure 3.2.3.1-3: **ACR Pedi 改善率（ESR）及び inactive disease 達成率（ESR）の推移図（IM101-033 試験：Period C、B プラセボコホート）**



Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Figure S.5.2

Figure 3.2.3.1-4:　ACR Pedi 改善率（ESR）及び inactive disease 達成率（ESR）の推移図（IM101-033 試験：Period C、A 未達成コホート）



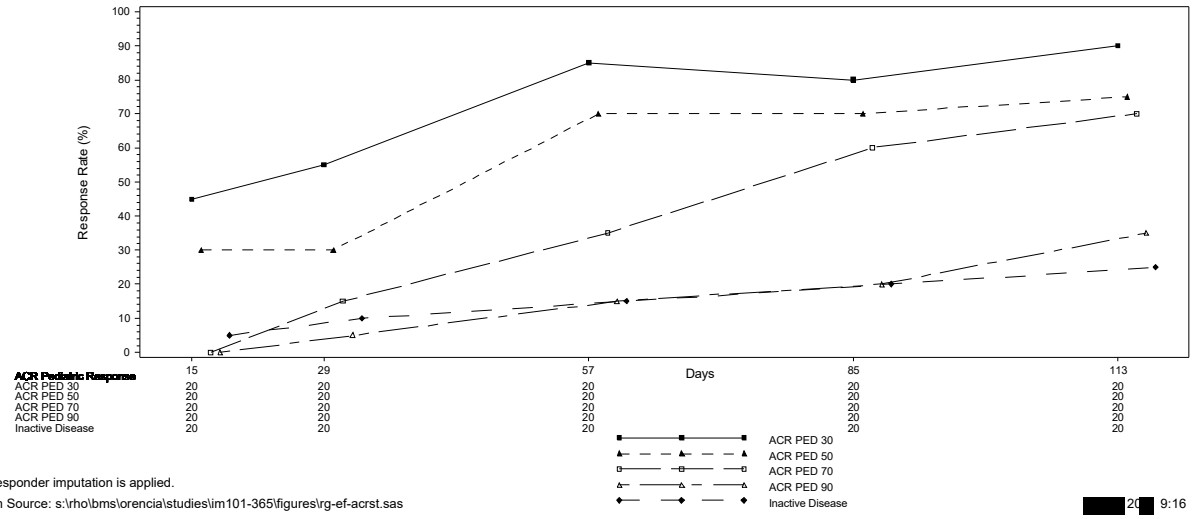
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Figure S.5.3

3.2.3.2　国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期及び累積投与期間の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）の推移図を Figure 3.2.3.2-1 及び Figure 3.2.3.2-2 に示す。

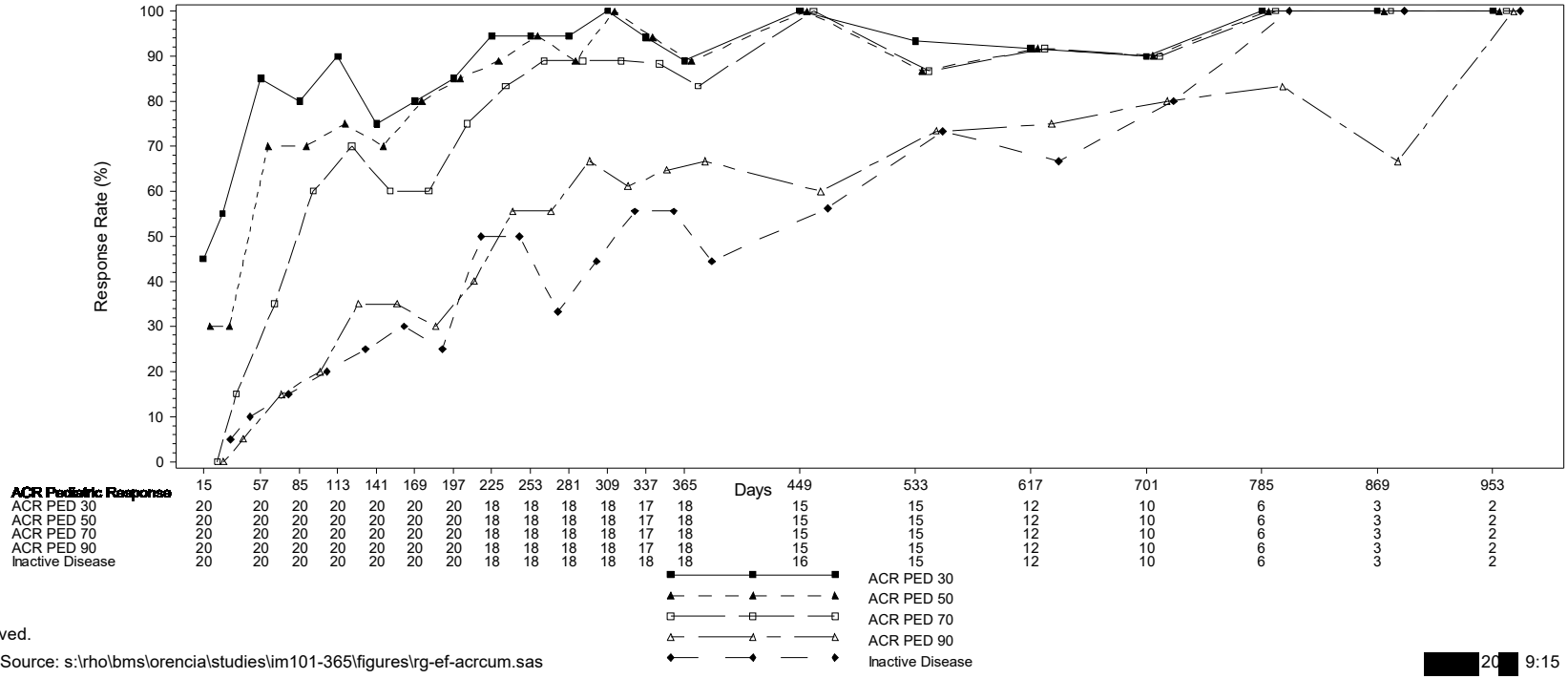
初回の評価時点である Day 15 には一定割合の被験者が ACR Pedi 30%及び 50%改善を達成し、ACR Pedi 30%及び 50%改善率は Day 57 にかけて経時的に上昇した。その後 Day 113 まで緩やかに上昇した。ACR Pedi 70%及び 90%改善率並びに inactive disease 達成率は Day 113 まで経時的に上昇し、さらに長期継続投与期移行後も上昇傾向が認められた。Day 113 までの ACR Pedi 改善率（CRP）の推移は 033 試験と 365 試験で類似していた。

Figure 3.2.3.2-1: ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）の推移図（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）



Source: IM101-365 study CSR Figure S.5.3

Figure 3.2.3.2-2: **ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）の推移図（IM101-365 試験：累積投与期間、治験薬投与例）**



Source: IM101-365 study CSR Figure S.5.4

3.2.4 JIA コアセット

3.2.4.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Day 113 における JIA コアセットの各コンポーネントを Table 3.2.4.1-1 に示す［その他の評価時点の結果は CSR（IM101033A） Table S.5.2 参照］。

Day 113 における各コンポーネントの改善率（中央値）は、活動性関節数 67.3%、LOM 関節数 40.0%、医師による疾患活動性に関する総合評価（VAS）67.3%、家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態の総合評価（VAS）42.9%、CHAQ-DI 26.1%、ESR 16.3%及び CRP 19.1%であった。本剤投与により各コンポーネントの改善が認められた。

Period B

Day B169（LOCF）における JIA コアセットの各コンポーネントを Table 3.2.4.1-2 に示す［その他の評価時点の結果は CSR（IM101033A）Table S.5.8 参照］。

Period B 期間中、本剤群では Day 113 で認められた JIA コアセットの各コンポーネントの改善は維持されており、活動性関節数及び医師による疾患活動性に関する総合評価（VAS）では更なる改善傾向が認められた。プラセボ群では、CHAQ-DI を除きいずれの項目でも悪化を認めた。

Period C

Day C1765 における JIA コアセットの各コンポーネントを Table 3.2.4.1-3 に示す。また、Day C85 及び Day C169 の各コンポーネントを APPENDIX 7 及び APPENDIX 8 に示す［その他の評価時点の結果は CSR（M101033E）Table S.5.9 参照］。

Period C 期間中の JIA コアセットの各コンポーネントは、B 本剤コホートでは Period B から継続して改善が維持されていた。
B プラセボコホートでは、Period C で本剤投与を再開した後再び各コンポーネントの改善を認め、Period C の初回評価日である Day C85 の各中央値は Period A 完了時と同程度であった。Day C169 には各中央値とも B 本剤コホートと大きな差は認められず、以降 Period C 期間を通して改善が維持された。
A 未達成コホートでは、B 本剤コホートと比べて改善率が低い項目が認められたものの、Period C 移行後各コンポーネントにおいて改善傾向が認められた。

Table 3.2.4.1-1: **Day 113 における JIA コアセットの各コンポーネントの中央値及び変化率の中央値（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）**

		Abatacept N = 190
Active Joints	n	172
	Baseline Median	12.00
	Post-Baseline Median	4.00
	Median % Change from Baseline	-67.3
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-88.2, -37.2)
Joints with LOM	n	172
	Baseline Median	11.00
	Post-Baseline Median	5.00
	Median % Change from Baseline	-40.0
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-77.5, 0.00)
Phys. Global Assessment	n	172
	Baseline Median	53.00
	Post-Baseline Median	17.00
	Median % Change from Baseline	-67.3
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-86.7, -39.1)
Parent Global Assessment	n	172
	Baseline Median	45.00
	Post-Baseline Median	22.00
	Median % Change from Baseline	-42.9
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-78.9, -5.01)
CHAQ Disability Index	n	172
	Baseline Median	1.13
	Post-Baseline Median	0.75
	Median % Change from Baseline	-26.1
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-66.7, 0.00)
ESR (mm/hr)	n	170
	Baseline Median	26.00
	Post-Baseline Median	18.00
	Median % Change from Baseline	-16.3
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-44.4, 26.32)
CRP (mg/dL)	n	170
	Baseline Median	1.30
	Post-Baseline Median	0.70
	Median % Change from Baseline	-19.1
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-72.0, 45.05)

Population: All treated subjects in Period A.
% Change from Baseline = (Post-baseline - Baseline) / Baseline x 100.
n is the number of subjects with both baseline and post-baseline measurements at a given time point.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.2

Table 3.2.4.1-2: **Day B169（LOCF）における JIA コアセットの各コンポーネントの中央値及び改善率の中央値（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）**

		Abatacept N = 60	Placebo N = 62
Active Joints	n	60	62
	Baseline Median	3.00	2.00
	Post-Baseline Median	1.50	4.50
	Median % Change from Baseline	-20.9	50.00
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-92.0, 17.86)	(0.00, 100.0)
Joints with LOM	n	60	62
	Baseline Median	4.00	3.00
	Post-Baseline Median	3.00	5.00
	Median % Change from Baseline	0.00	50.00
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-45.5, 0.00)	(0.00, 100.0)
Phys. Global Assessment	n	60	62
	Baseline Median	17.50	9.00
	Post-Baseline Median	6.50	21.00
	Median % Change from Baseline	-29.8	55.95
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-86.3, 22.48)	(-31.3, 250.0)
Parent Global Assessment	n	60	62
	Baseline Median	15.00	12.50
	Post-Baseline Median	10.00	16.50
	Median % Change from Baseline	-11.2	8.39
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-56.8, 28.41)	(-31.8, 100.0)
CHAQ Disability Index	n	60	62
	Baseline Median	0.50	0.50
	Post-Baseline Median	0.50	0.56
	Median % Change from Baseline	0.00	0.00
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-38.9, 2.17)	(-13.3, 55.56)
ESR (mm/hr)	n	60	62
	Baseline Median	16.00	15.50
	Post-Baseline Median	15.00	20.50
	Median % Change from Baseline	0.00	20.50
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-20.7, 50.00)	(-14.3, 92.00)
CRP (mg/dL)	n	60	62
	Baseline Median	0.50	0.40
	Post-Baseline Median	0.30	0.85
	Median % Change from Baseline	0.00	6.25
	% Change Percentile (25th, 75th)	(-46.6, 67.00)	(-33.3, 150.0)

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
% Change from Baseline = (Post-baseline - Baseline) / Baseline x 100.
n is the number of subjects with both baseline and post-baseline measurements at a given time point.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.8

Table 3.2.4.1-3: Day C1765 における JIA コアセットの各コンポーネントの中央値及び変化率の中央値（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

Study Day			Per A - Non-resp N = 36	Per B - Abatacept N = 58	Per B - Placebo N = 59
Period C Day 1765	Active Joints	n	13	33	30
		Baseline Median	7.00	16.00	9.00
		Post-Baseline Median	0.00	0.00	1.00
		Median % Change from Base.	-100.00	-100.00	-96.23
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-100.00, -100.00)	(-100.00, -100.00)	(-100.00, -75.00)
	Joints with LOM	n	13	33	30
		Baseline Median	7.00	14.00	8.00
		Post-Baseline Median	2.00	1.00	3.00
		Median % Change from Base.	-71.43	-92.86	-50.00
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-100.00, -34.21)	(-100.00, -50.00)	(-93.75, 0.00)
	Phys. Global As.	n	12	33	30
		Baseline Median	34.50	50.00	53.50
		Post-Baseline Median	1.00	0.00	1.50
		Median % Change from Base.	-96.62	-100.00	-95.87
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-100.00, -88.64)	(-100.00, -94.00)	(-100.00, -90.00)
	Parent Global As.	n	12	28	25
		Baseline Median	35.50	38.00	48.00
		Post-Baseline Median	9.00	5.00	4.00
		Median % Change from Base.	-71.08	-81.19	-89.80
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-90.77, -34.96)	(-98.33, -48.25)	(-96.00, -42.37)
	CHAQ DI	n	12	28	25
		Baseline Median	0.75	1.31	1.50
		Post-Baseline Median	0.44	0.06	0.38
		Median % Change from Base.	-47.80	-79.49	-50.00
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-91.67, 2.38)	(-100.00, -45.56)	(-100.00, -33.33)
	ESR (mm/hr)	n	11	31	27
		Baseline Median	33.00	20.00	30.00
		Post-Baseline Median	15.00	14.00	16.00
		Median % Change from Base.	-31.58	-22.22	-45.90
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-67.50, 38.10)	(-80.00, 50.00)	(-71.93, 2.44)
	CRP (mg/dL)	n	11	31	30
		Baseline Median	0.72	1.19	0.85
		Post-Baseline Median	0.20	0.18	0.20
		Median % Change from Base.	-69.57	-54.46	-63.82
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-85.19, 133.33)	(-90.97, 48.55)	(-88.14, -30.00)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
% Change from Base. = [(Post-baseline - Baseline) / Baseline] x 100, where baseline equals value at Day A1.
n is the number of subjects with both baseline and post-baseline measurements at a given time point.
Per A-Non-resp：A 未達成コホート、Per B-Abatacept：B 本剤コホート、Per B-Placebo：B プラセボコホート
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.5.9

3.2.4.2 国内第 3 相試験（IM101-365）

Day 113 及び Day 365 における JIA コアセットの各コンポーネントを Table 3.2.4.2-1 及び Table 3.2.4.2-2 に示す。

Day 113 における各コンポーネントの改善率（中央値）は、活動性関節数 62.3%、LOM 関節数 73.3%、医師による疾患活動性に関する総合評価（VAS）81.0%、家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態の総合評価（VAS）57.1%、CHAQ-DI 43.2%及び CRP 58.0%であった。033 試験と同様に、365 試験でも本剤投与により各コンポーネントの改善が認められた。

長期継続投与期においても、JIA コアセットのコンポーネントはいずれも試験前期から継続して改善が維持された。

Table 3.2.4.2-1: Day 113 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-365 試験、治験薬投与例）

Visit			Abatacept N=20
Day 113	Active joints	n	20
		Baseline Median	6.0
		Post-Baseline Median	2.0
		Median %Improvement from Baseline	62.28
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(40.18,100.00)
	Joints with LOM	n	20
		Baseline Median	4.0
		Post-Baseline Median	1.0
		Median %Improvement from Baseline	73.33
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(33.33,100.00)
	Physician Global Assessment (VAS 100 mm)	n	20
		Baseline Median	37.0
		Post-Baseline Median	8.5
		Median %Improvement from Baseline	81.01
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(61.48,96.21)
	Parent Global Assessment (VAS 100 mm)	n	20
		Baseline Median	37.5
		Post-Baseline Median	10.5
		Median %Improvement from Baseline	57.12
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(-4.55,78.12)
	Physical Function (CHAQ disability index)	n	20
		Baseline Median	0.625
		Post-Baseline Median	0.125
		Median %Improvement from Baseline	43.18
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(0.00,100.00)
	CRP (mg/dL)	n	20
		Baseline Median	0.575
		Post-Baseline Median	0.175
		Median %Improvement from Baseline	58.01
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(32.74,78.51)

n is the number of subjects with both post-baseline and baseline measurements.
% Improvement from Baseline = (Baseline - Post-baseline value) / Baseline value x 100.
Source: IM1010-365 study CSR Table S.5.6

Table 3.2.4.2-2: Day 365 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-365 試験、治験薬投与例）

Visit			Abatacept N=20
Day 365	Active joints	n	18
		Baseline Median	5.5
		Post-Baseline Median	0.0
		Median %Improvement from Baseline	100.00
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(80.00,100.00)
	Joints with LOM	n	18
		Baseline Median	3.5
		Post-Baseline Median	0.0
		Median %Improvement from Baseline	100.00
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(75.00,100.00)
	Physician Global Assessment (VAS 100 mm)	n	18
		Baseline Median	35.0
		Post-Baseline Median	1.5
		Median %Improvement from Baseline	96.52
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(89.47,100.00)
	Parent Global Assessment (VAS 100 mm)	n	18
		Baseline Median	31.5
		Post-Baseline Median	4.5
		Median %Improvement from Baseline	77.95
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(33.33,91.38)
	Physical Function (CHAQ disability index)	n	18
		Baseline Median	0.563
		Post-Baseline Median	0.000
		Median %Improvement from Baseline	80.36
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(20.00,100.00)
	CRP (mg/dL)	n	18
		Baseline Median	0.570
		Post-Baseline Median	0.120
		Median %Improvement from Baseline	74.46
		%Improvement from Bsln Percentile (25th,75th)	(-50.00,92.00)

n is the number of subjects with both post-baseline and baseline measurements.
% Improvement from Baseline = (Baseline - Post-baseline value) / Baseline value x 100.
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.6

3.3 部分集団における結果の比較

033 試験の Period B における再燃率（ESR）及び Period A Day 113 の ACR Pedi 改善率（ESR）、並びに 365 試験 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）について、年齢（12 歳未満／12 歳以上）、性別、JIA 分類、MTX の併用有無及び生物学的製剤による前治療歴の有無別に部分集団解析を実施した。各部分集団解析の結果を以下に示す。

3.3.1 年齢

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、12 歳未満では本剤群及びプラセボ群で 5.0%（1/20 例）及び 56.5%（13/23 例）、12 歳以上ではそれぞれ 27.5%（11/40 例）及び 51.3%（20/39 例）であった（APPENDIX 9）。Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）は、12 歳未満 68.3%（43/63 例）、12 歳以上 63.0%（80/127 例）であった（APPENDIX 10）。

365 試験 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、12 歳未満 90.9%（10/11 例）、12 歳以上 88.9%（8/9 例）であった（APPENDIX 11）。

033 試験 Period B における再燃率はいずれの年齢区分でも本剤群でプラセボ群よりも低く、また、両試験とも Day 113 の ACR Pedi 30%改善率に年齢による大きな違いは認められなかった。

3.3.2 性別

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、男性では本剤群及びプラセボ群で 23.5%（4/17 例）及び 58.8%（10/17 例）、女性ではそれぞれ 18.6%（8/43 例）及び 51.1%（23/45 例）であった（APPENDIX 12）。Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）は、男性 64.2%（34/53 例）、女性 65.0%（89/137 例）であった（APPENDIX 13）。

365 試験 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、男性 100%（5/5 例）、女性 86.7%（13/15 例）であった（APPENDIX 14）。

033 試験 Period B における再燃率は男女とも本剤群でプラセボ群よりも低く、また、両試験とも Day 113 の ACR Pedi 30%改善率に性別による大きな違いは認められなかった。

3.3.3 JIA 分類

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、少関節炎進展型では本剤群及びプラセボ群で 11.1%（1/9 例）及び 14.3%（1/7 例）、RF 陽性多関節炎ではそれぞれ 14.3%（2/14 例）及び 100.0%（12/12 例）、RF 陰性多関節炎では 11.5%（3/26 例）及び 32.1%（9/28 例）、全身型では 54.5%（6/11 例）及び 75.0%（9/12 例）であった（APPENDIX 15）。Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）は、少関節炎進展型 59.3%（16/27 例）、RF 陽性多関節炎 68.4%（26/38 例）、RF 陰性多関節炎 64.3%（54/84 例）、全身型 64.9%（24/37 例）であった（APPENDIX 16）。

365 試験 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、少関節炎進展型 100%（2/2 例）、RF 陰性多関節炎 87.5%（7/8 例）、RF 陽性多関節炎 90.0%（9/10 例）であった（APPENDIX 17）。

033 試験 Period B における再燃率はいずれの JIA 分類でも本剤群でプラセボ群よりも低く、また、両試験とも Day 113 の ACR Pedi 30%改善率に JIA 分類による大きな違いは認められなかった。

3.3.4 MTX 併用の有無

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、MTX 併用例では本剤群及びプラセボ群で 18.4%（9/49 例）及び 51.1%（24/47 例）、MTX 非併用例ではそれぞれ 27.3%（3/11 例）及び 60.0%（9/15 例）であった（APPENDIX 18）。Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）は、MTX 併用例 69.3%（97/140 例）、MTX 非併用例 52.0%（26/50 例）であった（APPENDIX 19）。

365 試験 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、MTX 併用例 93.8%（15/16 例）、MTX 非併用例 75.0%（3/4 例）であった（APPENDIX 20）。

いずれの試験でも、MTX を併用せず本剤を単剤投与した被験者においても本剤の有効性が認められた。

3.3.5 生物学的製剤による前治療歴

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、生物学的製剤による前治療歴のある被験者では本剤群及びプラセボ群で 25.0%（2/8 例）及び 61.5%（8/13 例）、生物学的製剤による前治療歴のない被験者ではそれぞれ 19.2%（10/52 例）及び 51.0%（25/49 例）であった（APPENDIX 21）。Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）は、生物学的製剤による前治療歴のある被験者 38.6%（22/57 例）、生物学的製剤による前治療歴のない被験者 75.9%（101/133 例）であった（APPENDIX 22）。

365 試験 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、生物学的製剤による前治療歴のある被験者 75.0%（3/4 例）、生物学的製剤による前治療歴のない被験者 93.8%（15/16 例）であった（APPENDIX 23）。

いずれ試験でも、生物学的製剤による前治療歴のある被験者においても本剤の有効性が認められた。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の用法・用量（案）は以下のとおりである。

通常，アバタセプト（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後，2 週，4 週に投与し，以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。 ただし，体重 75kg 以上 100kg 以下の場合は 1 回 750mg，体重 100kg を超える場合は 1 回 1g を点滴静注すること。

本用法・用量（案）は、海外での推奨用法・用量と同一である。また、本剤は JIA の類縁疾患と考えられる成人 RA に対して国内外で承認されており、RA に対する推奨用法・用量は、海外と本邦で同様である。

RA に対する本剤の推奨用量は、用量反応試験の結果から選択された 10 mg/kg（体重）に相当する体重別固定用量（60 kg 未満の場合は 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下の場合は 750 mg、100 kg を超える場合は 1 g）で設定されている。用法は上記の本申請の用法（案）と同様である。

関節症状を主とする JIA の炎症過程は、RA と同様に抗原刺激による T 細胞の活性化に依存していると考えられている。本剤は、T 細胞依存性免疫応答を抑制することから、多関節に活動性を有する JIA 治療薬として開発が進められ、用法・用量の検討は、RA に対する推奨用法・用量に基づき行われた。

多関節に活動性を有する JIA を対象とした本剤の開発は海外で先行して進められた。JIA 患者を対象に実施された第 3 相試験（033 試験）では、上述の RA に対する推奨用法・用量及びその設定経緯を踏まえ本剤の用量は、体重あたり 10 mg/kg、体重 100 kg を超える場合は最高 1 g とした。投与は、RA と同様に初回投与後、2 週、4 週、以後 4 週間隔とした。本試験の結果、Period B での再燃までの期間にプラセボ群及び本剤群で統計学的に有意な差が認められ（ログランク検定：$p = 0.0002$）、本剤の有効性が示された。また、安全性に関して新たな懸念は認められなかった。母集団薬物動態解析の結果、多関節に活動性を有する JIA 患者でのアバタセプトの薬物動態プロファイルは、RA 患者と類似していた（【モジュール 2.7.2、3.2.3 項】参照）。これらの結果から、多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の推奨用量は、033 試験で設定した用量を基に定められた。ただし、体重 75 kg 以上の被験者は限られており、RA に対する推奨用量は 60 kg 以上 100 kg 以下の場合 1 回 750 mg であることから、体重 75 kg 以上 100kg 以下の JIA 患者に対しては、同じ体重の RA 患者と同一の 1 回 750 mg とした。

国内第 3 相試験（365 試験）では、海外での推奨用法・用量と同一の用法・用量を用いた。本試験の結果、主要評価項目とした Day 113 の ACR Pedi 30%改善率は 90.0%であり、033 試験と同様に日本人患者においても良好な有効性が認められた。安全性に関しても臨床上問題となるような有害事象は認められず、本剤の安全性に 033 試験成績との大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 参照）。また、033 試験と比較してアバタセプトの薬物動態プロファイルに大きな違いは認められなかった（【モジュール 2.7.2、3.2.3 項】参照）。

以上より、多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者に対して本剤は、365 試験で設定した海外での推奨用法・用量にて適用可能と判断した。

5 効果の持続、耐薬性

5.1 効果の持続性

効果の持続性に関しては、033 試験の Period C として約 5 年間本剤を投与した成績及び 365 試験における最終被験者の投与後 52 週までのデータを含む結果が得られている。033 試験及び 365 試験の長期継続投与期における ACR Pedi 改善率、inactive disease 達成率及び JIA コアセットの各コンポーネントの結果は、3.2.2 項、3.2.3 項及び 3.2.4 項に示した。

ACR Pedi 改善率、inactive disease 達成率及び JIA コアセットの各コンポーネントの結果より、いずれの試験においても本剤の効果は持続的であることが示された。

5.2 耐薬性

これまでに得られた RA を対象とした臨床試験成績同様、アバタセプトに対する抗体の発現割合は 033 試験及び 365 試験いずれの試験においても低く、抗体の発現によるアバタセプトの有効性への明らかな影響は認められなかった（【モジュール 2.7.2、4.3 項】参照）。

6 関節リウマチとの有効性の比較

365 試験成績を JIA の類縁疾患と考えられる RA 患者を対象とした国内試験（071 試験）成績と比較した。

JIA 患者を対象とした 365 試験の主要評価項目は、Day 113 の ACR Pedi 30%改善率とした。一方、RA 患者を対象とした本剤の国内試験（071 試験）の主要評価項目は、Day 169 の ACR 20%改善率であった（071 試験：「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請 CTD モジュール 5.3.5.1-1）。

国内の JIA 対象試験及び RA 対象試験の有効性（Day 113 の ACR Pedi 改善率及び Day 169 の ACR 改善率）を Table 6-1 に示す。また、各疾患の症状を緩和する指標である ACR Pedi 30%改善率及び ACR 20%改善率を用いて有効性を比較した（Table 6-2）。

365 試験における Day 113 の ACR Pedi 30%改善率は 90.0%（18/20 例）、071 試験における Day 169 の ACR 20%改善率は 77.0%（47/61 例）であり、いずれの試験でもほとんどの被験者が各試験の主要評価項目を達成した。ACR Pedi 30%改善率又は ACR 20%改善率はいずれも本剤投与開始後経時的に上昇し、多関節に活動性を有する JIA 患者においても、RA 患者を対象とした試験と同様に本剤の有効性が示された。

Table 6-1: 国内の JIA 対象試験及び RA 対象試験の有効性（Day 113 の ACR Pedi 改善率及び Day 169 の ACR 改善率）

	JIA: IM101-365 Day 113 (Week 16)* Abatacept 10 mg/kg N = 20	**RA: IM101-071 Day 169 (Week 24)**** Abatacept 10 mg/kg N = 61
ACR Pediatric 30 (CRP) for -365, ACR 20 (CRP) for -071	18 (90.0)	47 (77.0)
ACR Pediatric 50 (CRP) for -365, ACR 50 (CRP) for -071	15 (75.0)	28 (45.9)
ACR Pediatric 70 (CRP) for -365, ACR 70 (CRP) for -071	14 (70.0)	13 (21.3)

n (%)
*：欠測データはノンレスポンダー（ACR Pedi 改善未達成）とした（Non-Responder Imputation）
**：欠測データは LOCF により補完した
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.1 and Table S.5.2, and IM101-071 study CSR 表 11.4-1, 表 11.4-2

Table 6-2: **国内の JIA 対象試験及び RA 対象試験の有効性（ACR Pedi 30%改善率及び ACR 20%改善率の経時推移）**

	JIA: IM101-365 Abatacept 10 mg/kg N = 20	**RA: IM101-071** Abatacept 10 mg/kg N = 61
ACR Pediatric 30 (CRP) for -365, ACR 20 (CRP) for -071		
Day 15	9 (45.0)	11 (18.0)
Day 29	11 (55.0)	25 (41.0)
Day 57	17 (85.0)	38 (62.3)
Day 85	16 (80.0)	46 (75.4)
Day 113	18 (90.0)	40 (65.6)
Day 141	15 (75.0)	47 (77.0)
Day 169	16 (80.0)	47 (77.0)

n (%)
欠測値の補完
365 試験：Day 113 まで Non-Responder 補完、Day 141 以降補完なし（1.3.2 項参照）。ただし Day 169 までに欠測データはなかった。
071 試験：LOCF 補完
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.3, Table S.5.5, and IM101-071 study CSR 表 14.2-1

7 付録

APPENDIX 1 中止理由（IM101-365 試験：長期継続投与期、治験薬投与例）

	Number (%) of Subjects Abatacept N=20
NUMBER DISCONTINUED	2 (10.0)
ADVERSE EVENT	0
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0
PREGNANCY	0
LOST TO FOLLOW-UP	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0
DEATH	0
SUBJ REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TRT	1 (5.0)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0
LACK OF EFFICACY	1 (5.0)
POOR/NON-COMPLIANCE	0
OTHER	0
NUMBER ONGOING	18 (90.0)
NUMBER COMPLETED LONG-TERM PERIOD	0
NUMBER COMPLETED LONG-TERM PERIOD BUT DID NOT ENTER FOLLOW-UP PERIOD	0
ADVERSE EVENT	0
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0
PREGNANCY	0
LOST TO FOLLOW-UP	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0
DEATH	0
SUBJ REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TRT	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0
LACK OF EFFICACY	0
POOR/NON-COMPLIANCE	0
OTHER	0

Source: IM101-365 study CSR Table S.2.3

APPENDIX 2　　人口統計学的特性（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

		Per A - Non-resp N = 36	Per B - Abatacept N = 58	Per B - Placebo N = 59	Total N = 153
Age (years)	N	36	58	59	153
	Mean	12.7	12.4	12.0	12.3
	SD	3.1	2.9	2.9	2.9
	Median	13.0	13.0	12.0	13.0
	Min	6.0	6.0	6.0	6.0
	Max	17.0	17.0	17.0	17.0
Weight (Kg)	N	36	57	59	152
	Mean	42.9	40.9	38.5	40.5
	SD	14.0	15.0	14.3	14.5
	Median	42.5	40.5	37.8	40.4
	Min	14.0	16.0	14.9	14.0
	Max	74.9	77.1	74.8	77.1
Gender	Male	13 (36.1%)	17 (29.3%)	17 (28.8%)	47 (30.7%)
	Female	23 (63.9%)	41 (70.7%)	42 (71.2%)	106 (69.3%)
Race	White	23 (63.9%)	44 (75.9%)	46 (78.0%)	113 (73.9%)
	Black	5 (13.9%)	5 (8.6%)	4 (6.8%)	14 (9.2%)
	Asian	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)
	Native HI/Other Pacif	0	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)
	Other	7 (19.4%)	8 (13.8%)	9 (15.3%)	24 (15.7%)
Geo Region	North America	6 (16.7%)	2 (3.4%)	4 (6.8%)	12 (7.8%)
	South America	22 (61.1%)	38 (65.5%)	33 (55.9%)	93 (60.8%)
	Europe	8 (22.2%)	18 (31.0%)	22 (37.3%)	48 (31.4%)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
Abbreviations: HI=Hawaiian, Pacif=Pacific Islander, Geo=Geographic, Brst/Genit.=Breast/Genitals
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 5.3.1

APPENDIX 3　　ベースラインの疾患特性（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

		Per A - Non-resp N = 36	Per B - Abatacept N = 58	Per B - Placebo N = 59	Total N = 153
Duration of JRA (yr)*	N	36	58	59	153
	Mean	4.8	3.8	4.0	4.1
	SD	3.9	3.8	3.5	3.7
	Median	4.0	3.0	3.0	3.0
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	14.0	12.0	12.0	14.0
Duration of JRA Disease	<= 2 Years	14 (38.9%)	28 (48.3%)	25 (42.4%)	67 (43.8%)
	> 2 to <= 5 Years	8 (22.2%)	12 (20.7%)	16 (27.1%)	36 (23.5%)
	> 5 to <= 10 Years	10 (27.8%)	12 (20.7%)	15 (25.4%)	37 (24.2%)
	> 10 Years	4 (11.1%)	6 (10.3%)	3 (5.1%)	13 (8.5%)
Active Joints	N	36	58	59	153
	Mean	14.9	17.8	14.9	16.0
	SD	13.6	11.2	13.0	12.5
	Median	10.0	17.0	9.0	11.0
	Min	2.0	2.0	3.0	2.0
	Max	56.0	48.0	53.0	56.0
Joints with LOM	N	36	58	59	153
	Mean	17.1	16.7	14.6	16.0
	SD	18.0	12.2	13.9	14.3
	Median	10.0	14.0	9.0	10.0
	Min	1.0	0.0	2.0	0.0
	Max	67.0	45.0	65.0	67.0
CHAQ DI	N	36	58	59	153
	Mean	1.1	1.3	1.3	1.2
	SD	0.9	0.7	0.8	0.8
	Median	0.9	1.3	1.1	1.1
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	2.8	2.6	2.9	2.9
Parent Global As.	N	36	58	59	153
	Mean	44.2	41.8	40.4	41.8
	SD	25.1	22.9	25.1	24.1
	Median	40.5	44.5	45.0	43.0
	Min	4.0	0.0	1.0	0.0
	Max	95.0	92.0	95.0	95.0
Physician Global As.	N	36	58	59	153
	Mean	51.4	52.9	51.7	52.1
	SD	22.4	17.8	20.8	20.0
	Median	54.5	51.0	50.0	51.0
	Min	10.0	18.0	10.0	10.0
	Max	100.0	99.0	98.0	100.0

		Per A - Non-resp N = 36	Per B - Abatacept N = 58	Per B - Placebo N = 59	Total N = 153
JIA Onset Category	JIA OA Persistent	0	0	2 (3.4%)	2 (1.3%)
	JIA OA Extended	3 (8.3%)	9 (15.5%)	6 (10.2%)	18 (11.8%)
	JIA POA (RF+)	8 (22.2%)	13 (22.4%)	12 (20.3%)	33 (21.6%)
	JIA POA (RF-)	16 (44.4%)	25 (43.1%)	26 (44.1%)	67 (43.8%)
	JIA Systemic	9 (25.0%)	11 (19.0%)	12 (20.3%)	32 (20.9%)
JRA Onset Category	JRA PAA	3 (8.3%)	7 (12.1%)	6 (10.2%)	16 (10.5%)
	JRA POA	24 (66.7%)	42 (72.4%)	41 (69.5%)	107 (69.9%)
	JRA Systemic	9 (25.0%)	9 (15.5%)	12 (20.3%)	30 (19.6%)
ESR (mm/hr)	N	36	58	59	153
	Mean	30.6	31.3	31.5	31.2
	SD	21.9	27.2	27.7	26.1
	Median	29.5	27.0	25.0	25.0
	Min	6.0	1.0	1.0	1.0
	Max	103.0	129.0	120.0	129.0
CRP (mg/dL)	N	36	58	58	152
	Mean	3.8	3.0	2.8	3.1
	SD	4.9	4.6	3.5	4.3
	Median	1.3	1.1	1.1	1.2
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	19.4	26.0	16.1	26.0

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
*：各被験者の罹病期間（年）は小数点以下を切り捨て整数とし、1 年に満たない場合は 0 年とした。
Abbreviations: POA=Polyarticular, PAA=Pauciarticular, OA=Oligoarticular, DI=Disability Index, LOM=Limited Range of Motion.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 5.3.2

APPENDIX 4　　Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
Number subjects with Disease Flare (%)	12 (20.0%)	33 (53.2%)
Estimate of difference (95% CI)	-33.2 (-52.0, -14.5)	N/A
p-value	<0.001 **	N/A

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
**p<0.001, ^p<0.01, *p<0.05: probability for testing the difference in flare rates between abatacept and placebo.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 8.3.1

APPENDIX 5　　Period B における再燃率（CRP）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
Number subjects with Disease Flare (%)	13 (21.7%)	31 (50.0%)
Estimate of difference (95% CI)	-28.3 (-47.0, -9.6)	N/A
p-value	0.002 ^	N/A

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
**p<0.001, ^p<0.01, *p<0.05: probability for testing the difference in flare rates between abatacept and placebo.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.4A

APPENDIX 6　　主な評価時点の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験）

	End of Period A (Day 113)	End of Period B (Day B169*)		Period C (Day C1765)		
	Abatacept	Abatacept group in Period B	Placebo group in Period B	Abatacept group in Period B	Placebo group in Period B	Non-responder in Period A
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 58	n = 59	n = 36
ACR p30	64.7%	84.5%	67.8%	97.0%	86.7%	69.2%
(95% CI)	(57.9, 71.5)	(75.2, 93.8)	(55.9, 79.7)	(91.1, 100.0)	(74.5, 98.8)	(44.1, 94.3)
ACR p50	49.5%	79.3%	52.5%	93.9%	80.0%	69.2%
(95% CI)	(42.4, 56.6)	(68.9, 89.7)	(39.8, 65.3)	(85.8, 100.0)	(65.7, 94.3)	(44.1, 94.3)
ACR p70	28.4%	55.2%	30.5%	78.8%	63.3%	53.8%
(95% CI)	(22.0, 34.8)	(42.4, 68.0)	(18.8, 42.3)	(64.8, 92.7)	(46.1, 80.6)	(26.7, 80.9)
ACR p90	12.6%	41.4%	15.3%	66.7%	40.0%	38.5%
(95% CI)	(7.9, 17.4)	(28.7, 54.1)	(6.1, 24.4)	(50.6, 82.8)	(22.5, 57.5)	(12.0, 64.9)

*: Day 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) for subjects treated in Period C
ACR p30, p50, p70, and p90: ACR Pediatric 30, 50, 70, and 90
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 5.7.1, CSR (IM101033B) Table S.2.1.1A, and CSR (IM101033E) Table S.5.1

APPENDIX 7　　Day C85 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

Study Day			Per A - Non-resp N = 36	Per B - Abatacept N = 58	Per B - Placebo N = 59
Period C Day 85	Active Joints	n	35	58	57
		Baseline Median	10.00	17.00	9.00
		Post-Baseline Median	5.00	1.50	3.00
		Median % Change from Base.	-33.33	-92.43	-75.00
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-66.67, -5.88)	(-100.00, -66.67)	(-97.73, -50.00)
	Joints with LOM	n	35	58	57
		Baseline Median	9.00	14.00	9.00
		Post-Baseline Median	11.00	2.00	3.00
		Median % Change from Base.	0.00	-72.56	-72.73
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-38.46, 8.06)	(-100.00, -22.73)	(-90.00, 0.00)
	Phys. Global As.	n	36	58	57
		Baseline Median	54.50	51.00	50.00
		Post-Baseline Median	25.50	5.00	10.00
		Median % Change from Base.	-38.31	-88.75	-77.36
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-67.48, -15.14)	(-97.70, -63.77)	(-96.67, -50.00)
	Parent Global As.	n	34	57	54
		Baseline Median	41.50	43.00	43.00
		Post-Baseline Median	35.50	5.00	17.50
		Median % Change from Base.	-3.69	-75.00	-62.25
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-34.21, 9.76)	(-97.62, -23.19)	(-84.00, -14.29)
	CHAQ DI	n	34	56	54
		Baseline Median	0.88	1.25	1.25
		Post-Baseline Median	0.94	0.50	0.50
		Median % Change from Base.	0.00	-50.00	-50.00
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-21.43, 66.67)	(-100.00, -16.25)	(-87.50, -13.64)
	ESR (mm/hr)	n	34	56	56
		Baseline Median	29.50	27.00	23.50
		Post-Baseline Median	33.50	15.50	19.00
		Median % Change from Base.	6.12	-23.50	-12.02
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-30.30, 66.67)	(-57.25, 12.14)	(-47.50, 50.00)
	CRP (mg/dL)	n	36	58	58
		Baseline Median	1.32	1.15	1.09
		Post-Baseline Median	2.53	0.18	0.47
		Median % Change from Base.	-1.82	-55.04	-23.46
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-45.82, 82.27)	(-93.28, 33.33)	(-76.47, 46.91)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
% Change from Base. = [(Post-baseline - Baseline) / Baseline] x 100, where baseline equals value at Day A1.
n is the number of subjects with both baseline and post-baseline measurements at a given time point.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.5.9

APPENDIX 8　　Day C169 における JIA コアセットの各コンポーネント（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

Study Day			Per A - Non-resp N = 36	Per B - Abatacept N = 58	Per B - Placebo N = 59
Period C Day 169	Active Joints	n	32	55	55
		Baseline Median	8.50	17.00	9.00
		Post-Baseline Median	5.00	1.00	2.00
		Median % Change from Base.	-47.22	-94.74	-84.62
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-77.50, -15.48)	(-100.00, -78.95)	(-100.00, -44.44)
	Joints with LOM	n	32	55	55
		Baseline Median	8.50	14.00	8.00
		Post-Baseline Median	5.00	3.00	3.00
		Median % Change from Base.	-20.00	-75.00	-62.50
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-60.00, 6.37)	(-100.00, -22.73)	(-93.10, -6.90)
	Phys. Global As.	n	32	55	55
		Baseline Median	46.00	50.00	50.00
		Post-Baseline Median	19.50	5.00	6.00
		Median % Change from Base.	-52.50	-88.89	-87.88
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-71.96, -27.27)	(-100.00, -56.14)	(-100.00, -60.47)
	Parent Global As.	n	32	54	51
		Baseline Median	40.50	44.50	45.00
		Post-Baseline Median	33.50	5.00	9.00
		Median % Change from Base.	-21.43	-78.42	-71.19
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-36.11, -1.91)	(-97.83, -36.17)	(-91.67, -35.37)
	CHAQ DI	n	32	54	51
		Baseline Median	0.88	1.25	1.25
		Post-Baseline Median	1.13	0.31	0.50
		Median % Change from Base.	-17.22	-62.02	-62.50
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-43.65, 24.79)	(-100.00, -20.00)	(-100.00, -20.00)
	ESR (mm/hr)	n	31	53	55
		Baseline Median	29.00	27.00	22.00
		Post-Baseline Median	24.00	13.00	18.00
		Median % Change from Base.	-12.00	-28.57	-16.00
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-41.38, 84.21)	(-59.26, 20.00)	(-53.85, 25.00)
	CRP (mg/dL)	n	33	56	57
		Baseline Median	2.33	1.09	0.88
		Post-Baseline Median	2.03	0.24	0.53
		Median % Change from Base.	-10.53	-65.26	-33.33
		% Chg. Percentile (25th,75th)	(-54.70, 49.48)	(-89.97, -8.09)	(-73.17, 35.37)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
% Change from Base. = [(Post-baseline - Baseline) / Baseline] x 100, where baseline equals value at Day A1.
n is the number of subjects with both baseline and post-baseline measurements at a given time point.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.5.9

APPENDIX 9　　年齢別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

		Abatacept N = 60	Placebo N = 62
< 12 year	Number of subjects (%)	1/20 (5.0%)	13/23 (56.5%)
	95% CI	(0.0, 14.6)	(36.3, 76.8)
>= 12 year	Number of subjects (%)	11/40 (27.5%)	20/39 (51.3%)
	95% CI	(13.7, 41.3)	(35.6, 67.0)

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/fd160623/programs/rt-ef-flare-subgroup-im101033b-v01.sas

APPENDIX 10　　年齢別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

		Abatacept N = 190
< 12 year	Number of subjects (%)	43/63 (68.3%)
	95% CI	(56.8, 79.7)
>= 12 year	Number of subjects (%)	80/127 (63.0%)
	95% CI	(54.6, 71.4)

As-observed.

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/fd160623/programs/rt-ef-acr-subgroup-im101033a-v01.sas

APPENDIX 11　年齢別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）

Subgroup: Baseline Age	Visit			Abatacept N=20
< 12 years	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	10/11 (90.9%)
			Exact 95% CI	(58.7, 99.8)
>= 12 year	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	8/9 (88.9%)
			Exact 95% CI	(51.8, 99.7)

A non-responder imputation is performed.
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.8

APPENDIX 12　男女別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

＜男性＞

	Abatacept (N = 17)	Placebo (N = 17)
Number of subjects with Disease Flare	4 (23.5%)	10 (58.8%)
95% CI for Flare rate	(3.4, 43.7)	(35.4, 82.2)

＜女性＞

	Abatacept (N = 43)	Placebo (N = 45)
Number of subjects with Disease Flare	8 (18.6%)	23 (51.1%)
95% CI for Flare rate	(7.0, 30.2)	(36.5, 65.7)

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.4C

APPENDIX 13　　男女別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

		Abatacept N = 190
Female	Number of subjects (%)	89/137 (65.0%)
	95% CI	(57.0, 73.0)
Male	Number of subjects (%)	34/53 (64.2%)
	95% CI	(51.2, 77.1)

As-observed.

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/fd160623/programs/rt-ef-acr-subgroup-im101033a-v01.sas

APPENDIX 14　　男女別の Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）

Subgroup: Gender	Visit			Abatacept N=20
MALE	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	5/5 (100.0%)
			Exact 95% CI	(47.8, 100.0)
FEMALE	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	13/15 (86.7%)
			Exact 95% CI	(59.5, 98.3)

A non-responder imputation is performed.
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.8

APPENDIX 15　　JIA 分類別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

		Abatacept N = 60	Placebo N = 62
JIA OA Ext.	Number of subjects (%)	1/9 (11.1%)	1/7 (14.3%)
	95% CI	(0.0, 31.6)	(0.0, 40.2)
JIA OA Per	Number of subjects (%)	0/0 (N/A)	2/2 (100%)
	95% CI	N/A	(100.0, 100.0)
JIA POA (RF+)	Number of subjects (%)	2/14 (14.3%)	12/12 (100%)
	95% CI	(0.0, 32.6)	(100.0, 100.0)
JIA POA (RF-)	Number of subjects (%)	3/26 (11.5%)	9/28 (32.1%)
	95% CI	(0.0, 23.8)	(14.8, 49.4)
JIA Systemic	Number of subjects (%)	6/11 (54.5%)	9/12 (75.0%)
	95% CI	(25.1, 84.0)	(50.5, 99.5)

JIA Subtype is JIA disease subtype at study entry.

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/fd160623/programs/rt-ef-flare-subgroup-im101033b-v01.sas

APPENDIX 16　　JIA 分類別の Day 113 の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

＜全身型＞

		Abatacept N = 37
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	24 (64.9%)
	95% CI for %	(49.5, 80.2)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	16 (43.2%)
	95% CI for %	(27.3, 59.2)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	6 (16.2%)
	95% CI for %	(4.3, 28.1)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	2 (5.4%)
	95% CI for %	(-1.9, 12.7)

＜少関節炎進展型＞

		Abatacept N = 27
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	16 (59.3%)
	95% CI for %	(40.7, 77.8)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	11 (40.7%)
	95% CI for %	(22.2, 59.3)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	9 (33.3%)
	95% CI for %	(15.6, 51.1)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	4 (14.8%)
	95% CI for %	(1.4, 28.2)

＜RF 陽性多関節炎＞

		Abatacept N = 38
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	26 (68.4%)
	95% CI for %	(53.6, 83.2)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	24 (63.2%)
	95% CI for %	(47.8, 78.5)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	15 (39.5%)
	95% CI for %	(23.9, 55.0)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	5 (13.2%)
	95% CI for %	(2.4, 23.9)

＜RF 陰性多関節炎＞

		Abatacept N = 84
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	54 (64.3%)
	95% CI for %	(54.0, 74.5)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	41 (48.8%)
	95% CI for %	(38.1, 59.5)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	24 (28.6%)
	95% CI for %	(18.9, 38.2)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	13 (15.5%)
	95% CI for %	(7.7, 23.2)

Population: Subjects with JIA Polyarticular RF Positive disease at baseline.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033B) Table S.2.1.2A, Table S.2.1.2B, Table S.2.1.2C, and Table S.2.1.2D

APPENDIX 17　　JIA 分類別の Day113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）

Subgroup: JIA Disease Subtype at Study Entry	Visit			Abatacept N=20
EXTENDED OLIGOARTHRITIS	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	2/2 (100.0%)
			Exact 95% CI	(15.8, 100.0)
POLYARTHRITIS RF-	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	7/8 (87.5%)
			Exact 95% CI	(47.3, 99.7)
POLYARTHRITIS RF+	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	9/10 (90.0%)
			Exact 95% CI	(55.5, 99.7)

A non-responder imputation is performed.
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.8

APPENDIX 18　　MTX 併用の有無別の Period B における再燃率（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

＜MTX 併用例＞

	Abatacept (N=49)	Placebo (N=47)
Number of subjects with Disease Flare	9 (18.4%)	24 (51.1%)
95% CI for Flare rate	(7.5, 29.2)	(36.8, 65.4)

＜MTX 非併用例＞

	Abatacept (N=11)	Placebo (N=15)
Number of subjects with Disease Flare	3 (27.3%)	9 (60.0%)
95% CI for Flare rate	(1.0, 53.6)	(35.2, 84.8)

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
MTX use is defined as subjects who took methotrexate at Period A baseline.

Program Source: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/closeout/jia2017/programs/rt-ef-flaremtx-v01.sas

APPENDIX 19　　MTX 併用の有無別の Day 113 の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

＜MTX 併用例＞

		Abatacept (N=140)
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	97 (69.3%)
	95% CI for %	(61.6, 76.9)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	72 (51.4%)
	95% CI for %	(43.1, 59.7)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	39 (27.9%)
	95% CI for %	(20.4, 35.3)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	17 (12.1%)
	95% CI for %	(6.7, 17.6)

Population: Subjects who were taking MTX at baseline.

＜MTX 非併用例＞

		Abatacept (N=50)
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	26 (52.0%)
	95% CI for %	(38.2, 65.8)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	22 (44.0%)
	95% CI for %	(30.2, 57.8)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	15 (30.0%)
	95% CI for %	(17.3, 42.7)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	7 (14.0%)
	95% CI for %	(4.4, 23.6)

Population: Subjects who were not taking MTX at baseline.

Program Source: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/closeout/jia2017/programs/rt-ef-acr113mtxyes-v01.sas
Program Source: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/closeout/jia2017/programs/rt-ef-acr113mtxno-v01.sas

APPENDIX 20　　MTX 併用の有無別の Day113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）

Subgroup: MTX Use at Day 1	Visit			Abatacept N=20
Taking MTX	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	15/16 (93.8%)
			Exact 95% CI	(69.8, 99.8)
Not Taking MTX	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	3/4 (75.0%)
			Exact 95% CI	(19.4, 99.4)

A non-responder imputation is performed.
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.8

APPENDIX 21　生物学的製剤による前治療歴の有無別の Period B における再燃率（ESR）（IM101-033 試験：Period B、ITT 集団）

＜生物学的製剤による前治療歴あり＞

	Abatacept (N = 8)	Placebo (N = 13)
Number of subjects with Disease Flare	2 (25.0%)	8 (61.5%)
95% CI for Flare rate	(-5.0, 55.0)	(35.1, 88.0)

＜生物学的製剤による前治療歴なし＞

	Abatacept (N = 52)	Placebo (N = 49)
Number of subjects with Disease Flare	10 (19.2%)	25 (51.0%)
95% CI for Flare rate	(8.5, 29.9)	(37.0, 65.0)

Population: All randomized and treated subjects in Period B.
Prior biologic therapy includes subjects who took a TNF antagonist or anakinra prior to enrollment.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033B) Table S.2.2.2

APPENDIX 22　生物学的製剤による前治療歴の有無別の Day113 の ACR Pedi 改善率（ESR）（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

＜生物学的製剤による前治療歴あり＞

		Abatacept N = 57
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	22 (38.6%)
	95% CI for %	(26.0, 51.2)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	14 (24.6%)
	95% CI for %	(13.4, 35.7)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	6 (10.5%)
	95% CI for %	(2.6, 18.5)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	1 (1.8%)
	95% CI for %	(-1.7, 5.2)

Population: Subjects who were on a TNF antagonist or anakinra prior to enrollment.

＜生物学的製剤による前治療歴なし＞

		Abatacept N = 133
ACR Pediatric 30	Number of responders (%)	101 (75.9%)
	95% CI for %	(68.7, 83.2)
ACR Pediatric 50	Number of responders (%)	80 (60.2%)
	95% CI for %	(51.8, 68.5)
ACR Pediatric 70	Number of responders (%)	48 (36.1%)
	95% CI for %	(27.9, 44.3)
ACR Pediatric 90	Number of responders (%)	23 (17.3%)
	95% CI for %	(10.9, 23.7)

Population: Subjects who were not on a TNF antagonist or anakinra prior to enrollment.

Source: IM101-033 study CSR (IM101033B) Table S.2.1.3A and Table S.2.1.3B

APPENDIX 23　生物学的製剤による前治療歴の有無別の Day113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）

Subgroup: Prior Biologic Use	Visit			Abatacept N=20
Prior Biologic Use	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	3/4 (75.0%)
			Exact 95% CI	(19.4, 99.4)
No Prior Biologic Use	Day 113	ACR PED 30	Number of subjects n/m (%)	15/16 (93.8%)
			Exact 95% CI	(69.8, 99.8)

A non-responder imputation is performed.
Source: IM101-365 study CSR Table S.5.8

Table of Contents

1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性の評価項目及び評価方法 10
1.1.2 安全性の解析方法 11
1.1.2.1 解析対象集団 11
1.1.2.2 解析対象期間 11
1.1.2.3 曝露状況 12
1.1.2.4 有害事象 13
1.1.2.5 臨床検査値 14
1.1.2.6 バイタルサイン 14
1.2 全般的な曝露状況 15
1.2.1 被験者の内訳 15
1.2.2 全般的な曝露の状況 16
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
1.3.1 人口統計学的特性 22
1.3.2 ベースラインの疾患特性 22
1.3.3 JIA に対する併用薬 23
2 有害事象 25
2.1 有害事象の解析 25
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 25
2.1.1.1 すべての有害事象 25
2.1.1.2 重症度別の有害事象 39
2.1.1.3 時期別の有害事象 40
2.1.2 死亡 41
2.1.3 その他の重篤な有害事象 41
2.1.4 その他の重要な有害事象 43
2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 43
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 46
2.1.5.1 感染症 46
2.1.5.2 悪性腫瘍 49
2.1.5.3 自己免疫疾患 53
2.1.5.4 Infusional adverse event 58

2.1.6 JIA 患者にアバタセプト皮下注製剤を投与した海外第 3 相試験（IM101-301）の安全性結果 67
2.1.6.1 IM101-301 試験の概要及び解析方法 67
2.1.6.2 6～17 歳コホートの結果 67
2.1.6.3 2～5 歳コホートの結果 71
2.1.7 RA 患者との安全性の比較 74
2.1.7.1 IM101-071 試験及び IM101-129 試験の概要及び解析方法 74
2.1.7.2 全体的な曝露状況 74
2.1.7.3 安全性の比較 74
2.2 個別有害事象の文章による説明 76
3 臨床検査値の評価 76
3.1 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査 76
3.2 ANA 及び抗 dsDNA 抗体 78
3.2.1.1 ANA 78
3.2.1.2 抗 dsDNA 抗体 78
4 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 79
4.1 バイタルサイン 79
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 81
5.1 内因性要因 81
5.1.1 ベースライン時の年齢及び性別 81
5.2 外因性要因 81
5.2.1 MTX 併用有無及び生物学的製剤による前治療歴有無 81
5.3 薬物相互作用 82
5.4 妊娠及び授乳時の使用 82
5.5 過量投与 83
5.6 薬物乱用 83
5.7 離脱症状及び反跳現象 83
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 83
6 市販後データ 83
7 参考文献 85
8 付録 86

List of in-text Tables

Table 1.1-1: 安全性評価に用いた主な臨床試験 9
Table 1.2.2-1: 治験薬の曝露状況（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 17
Table 1.2.2-2: 治験薬の曝露状況（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例） 17
Table 1.2.2-3: Period C に移行した被験者における全試験期間（Period A、B 及び C ）を通じた本剤の曝露期間（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 18
Table 1.2.2-4: 治験薬の曝露状況（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例） 20
Table 1.2.2-5: 治験薬の曝露状況（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 21
Table 2.1.1.1-1: 2%以上の被験者に認められた有害事象（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 27
Table 2.1.1.1-2: いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例） 29
Table 2.1.1.1-3: すべての有害事象（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例） 32
Table 2.1.1.1-4: すべての有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 35
Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 45
Table 2.1.5.2-1: 悪性腫瘍を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 51
Table 2.1.5.2-2: 悪性腫瘍を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例） 52
Table 2.1.5.3-1: 自己免疫疾患を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 55
Table 2.1.5.3-2: 自己免疫疾患（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 56
Table 2.1.5.3-3: 100 人年あたりの自己免疫疾患の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 57
Table 2.1.5.4-1: Acute infusional AE（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 60
Table 2.1.5.4-2: Acute infusional AE（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例） 61
Table 2.1.5.4-3: Peri-infusional AE（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 64
Table 2.1.5.4-4: Peri-infusional AE（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例） 65
Table 2.1.5.4-5: Peri-infusional AE（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 66
Table 2.1.6.2-1: 試験前期における 6～17 歳コホートの安全性の概要（治験薬投与例、IM101-301 試験） 69
Table 2.1.6.2-2: 累積投与期間における 6 歳～17 歳コホートの安全性の概要（治験薬投与例、IM101-301 試験） 71
Table 2.1.6.3-1: 累積投与期間における 2～5 歳コホートの安全性の概要（治験薬投与例、IM101-301 試験） 72

Table 2.1.7.3-1: 国内 JIA 及び RA 患者の安全性の比較（IM101-365 試験及び IM101-071、IM101-129 試験）..... 75

List of Appendices

APPENDIX 1 事前に規定した特に注目した有害事象の用語（IM101-033 試験、Period A 及び Period B） 86
APPENDIX 2 事前に規定した特に注目した有害事象の用語（IM101-033 試験、Period C 及び累積投与期間） 112
APPENDIX 3 事前に規定した特に注目した有害事象の用語（IM101-365 試験） 120
APPENDIX 4 治験薬の曝露状況（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 131
APPENDIX 5 治験薬と関連のある有害事象（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 132
APPENDIX 6 治験薬と関連のある有害事象（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例） 135
APPENDIX 7 いずれかのコホートで 2%以上の被験者に認められた有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 137
APPENDIX 8 治験薬と関連のある有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 144
APPENDIX 9 100 人年あたりの発現率が 2.00 以上であった有害事象（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 149
APPENDIX 10 治験薬と関連のある有害事象（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例） 151
APPENDIX 11 治験薬と関連のある有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 152
APPENDIX 12 100 人年あたりの有害事象の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 153
APPENDIX 13 重症度別の有害事象（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例） 158
APPENDIX 14 重症度別の有害事象（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例） 165
APPENDIX 15 重症度別の有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 172
APPENDIX 16 重症度別の有害事象（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例） 184
APPENDIX 17 重症度別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 187
APPENDIX 18 すべての有害事象（IM101-365 試験、長期継続投与期：治験薬投与例） 192
APPENDIX 19 死亡例の一覧（IM101-033 試験：治験薬投与例） 196
APPENDIX 20 重篤な有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 197
APPENDIX 21 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験：登録例） 199
APPENDIX 22 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 202
APPENDIX 23 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例） 205
APPENDIX 24 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-365 試験：登録例） 206
APPENDIX 25 投与中止に至った有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 207
APPENDIX 26 Acute Infusional Adverse Event（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例） 208

APPENDIX 27 100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....209
APPENDIX 28 発現時期別（1 年ごと）の Acute infusional AE の発現率（100 人年あたり）（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....211
APPENDIX 29 100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....213
APPENDIX 30 Peri-Infusional Adverse Event（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）.....214
APPENDIX 31 100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....216
APPENDIX 32 発現時期別（1 年ごと）の Peri-infusional AE の発現率（100 人年あたり）（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....218
APPENDIX 33 100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....221
APPENDIX 34 すべての有害事象（IM101-301 試験、試験前期：治験薬投与例、6～17 歳コホート）.....222
APPENDIX 35 すべての有害事象（IM101-301 試験、累積投与期間：治験薬投与例、6～17 歳コホート）.....229
APPENDIX 36 すべての有害事象（IM101-301 試験、長期継続投与期：治験薬投与例、6～17 歳コホート）.....237
APPENDIX 37 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-301 試験：登録例）.....241
APPENDIX 38 すべての有害事象（IM101-301 試験、累積投与期間：治験薬投与例、2～5 歳コホート）.....242
APPENDIX 39 すべての有害事象（IM101-301 試験、試験前期：治験薬投与例、2～5 歳コホート）.....245
APPENDIX 40 すべての有害事象（IM101-301 試験、長期継続投与期：治験薬投与例、2～5 歳コホート）.....247
APPENDIX 41 すべての有害事象（IM101-071 試験：治験薬投与例、本剤 10 mg/kg 群）.....249
APPENDIX 42 治験薬と関連のある有害事象（IM101-071 試験：治験薬投与例、本剤 10 mg/kg 群）.....254
APPENDIX 43 重篤な有害事象（IM101-071 試験：治験薬投与例、本剤 10 mg/kg 群）.....257
APPENDIX 44 すべての有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）.....258
APPENDIX 45 治験薬と関連のある有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）.....277
APPENDIX 46 重篤な有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）.....291
APPENDIX 47 投与中止に至った有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）.....295
APPENDIX 48 著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）.....297

APPENDIX 49 著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）.....300
APPENDIX 50 著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）.....303
APPENDIX 51 著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例）.....306
APPENDIX 52 著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....307
APPENDIX 53 年齢別及び性別の有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）.....308
APPENDIX 54 年齢別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....309
APPENDIX 55 性別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....315
APPENDIX 56 ベースライン（Day 1）時の MTX 併用有無別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....321
APPENDIX 57 生物学的製剤による前治療歴有無別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）.....327

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AE	Adverse event	有害事象
ANA	Anti-nuclear antibody	抗核抗体
csDMARDs	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
dsDNA	Double stranded DNA	二本鎖デオキシリボ核酸
ITT	Intent-to-treat	-
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MA	Marked abnormality	著しい異常
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
Pedi	Pediatric	-
PT	Preferred Term	基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	Rheumatoid factor	リウマトイド因子
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、JIA）患者に対するアバタセプト点滴静注用製剤（以下、本剤）の安全性は、主に海外第 3 相試験［IM101-033（以下、033 試験）］及び国内第 3 相試験［IM101-365（以下、365 試験）］の結果を用いて評価した。参考として、アバタセプト皮下注製剤の安全性を検討した海外第 3 相試験［IM101-301（以下、301 試験）］の結果も評価に用いた。これら 3 試験の概要を Table 1.1-1 に示す。

なお、365 試験及び 301 試験は継続中であり、評価にはそれぞれ 2016 年 9 月 13 日のデーターベースロック時点のデータ（最終被験者の投与開始後 52 週までのデータを含む）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベースロック時点のデータ（6～17 歳コホートの最終被験者の投与開始後 16 週までのデータを含む）を用いた。

Table 1.1-1:　安全性評価に用いた主な臨床試験

国内／海外 開発の相 試験番号	資料番号 区分	試験デザイン	用法・用量及び試験期間	試験対象 投与例数
海外試験 第 3 相 IM101-033	M5.3.5.1-1 評価資料	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	用法・用量 本剤 10 mg/kg（Period B では本剤又はプラセボ）を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する（体重 100 kg 超の被験者は 1000 mg） 試験期間 Period A：16 週間（Day 113 まで） Period B：24 週間又は再燃まで Period C：5 年又は実施国での JIA に対する承認取得まで	試験対象 6～17 歳の多関節に活動性を有する JIA*患者 投与例数 Period A：190 例 Period B： 本剤群 60 例 プラセボ群 62 例 Period C：153 例
国内試験 第 3 相 IM101-365	M5.3.5.2-1 評価資料	多施設共同 非盲検 非対照	用法・用量 本剤を体重 75 kg 未満の被験者は 10 mg/kg、75 kg 以上 100 kg 以下の被験者は 750 mg、100 kg 超の被験者は 1000 mg を、Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する 試験期間 試験前期：16 週間（Day 113 まで） 長期継続投与期：JIA に対する承認取得又は治験依頼者による試験中止まで	試験対象 4～17 歳の多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者 投与例数 20 例

Table 1.1-1:　　安全性評価に用いた主な臨床試験

国内／海外 開発の相 試験番号	資料番号 区分	試験デザイン	用法・用量及び試験期間	試験対象 投与例数
海外試験 第 3 相 IM101-301	M5.3.5.2-2 参考資料	多施設共同 非盲検 非対照	用法・用量 以下の体重別固定用量の皮下注製剤を週 1 回皮下注射する 10 kg 以上 25 kg 未満：50 mg/0.4 mL PFS 25 kg 以上 50 kg 未満： 87.5 mg/0.7 mL PFS 50 kg 以上：125 mg/1 mL PFS 試験期間 試験前期：16 週間（Day 113 まで） 長期継続投与期：20 ヵ月（80 週間）	試験対象 2～17 歳の多関節に活動性を有する JIA 患者** 投与例数 6～17 歳コホート：173 例 2～5 歳コホート：32 例

*試験対象とした疾患の名称については【モジュール 2.7.3、1.1.1 項】参照
**乾癬性関節炎及び付着部炎関連関節炎等も対象に含めた
PFS：プレフィルドシリンジ

また、関節リウマチ（以下、RA）患者を対象とした IM101-071 試験（以下、071 試験）及び IM101-129 試験（以下、129 試験）の結果を用いて、多関節に活動性を有する JIA 患者と RA 患者における本剤の安全性を比較した。

本概要では主に 033 試験及び 365 試験の結果について記述し、301 試験の結果は 2.1.6 項に、日本人における JIA 患者と RA 患者との比較は 2.1.7 項に示した。

1.1.1　　安全性の評価項目及び評価方法

033 試験及び 365 試験で評価した安全性の項目並びに評価方法を以下に示す。033 試験及び 365 試験の試験デザインの詳細は【モジュール 2.7.3、1.1 項】に示す。

有害事象

治験薬の投与を受けた被験者に新たに生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事又は以前から存在した医学的状態の悪化を有害事象として収集した。有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度、非常に高度の 4 段階で治験担当医師が判定した。治験薬との関連性は、治験担当医師が判定した。033 試験では「関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連ないらしい」、「関連なし」の 5 段階で判定され、治験薬と関連がある有害事象として、「関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」と報告された有害事象又は治験薬との関連性が未記載であった有害事象を集計した。365 試験では、「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で判定され、治験

薬と関連がある有害事象として「関連あり」と報告された有害事象又は治験薬との関連性が未記載であった有害事象を集計した。

臨床検査値

臨床検査値の評価には、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果を用いた。また、自己免疫疾患の良好な指標となりうる抗核抗体（以下、ANA）及び抗二本鎖デオキシリボ核酸（以下、dsDNA）抗体のデータを評価に用いた。

バイタルサイン

バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧）を計測し、評価した。

1.1.2 安全性の解析方法

1.1.2.1 解析対象集団

いずれの試験においても、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を安全性解析対象集団とした。

1.1.2.2 解析対象期間

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験では以下の期間を安全性解析対象期間とした。

- Period A：本剤を 16 週（Day 113）まで非盲検で投与する期間。Period A の解析対象期間は、治験薬の投与開始から Period B 若しくは Period C の開始又は Period A の最終投与後 56 日目のいずれか早い方までとした。
- Period B：Period A で米国リウマチ学会（以下、ACR）Pediatric（以下、Pedi）30%改善を達成した被験者を本剤群又はプラセボ群にランダムに割り付け、24 週間又は再燃が認められるまで二重盲検下で投与する期間。Period B の解析対象期間は、Period B での治験薬の投与開始から Period C の開始又は Period B の最終投与後 56 日目のいずれか早い方までとした。
- Period C：Period B 終了例と Period A で ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者に実施国での JIA に対する承認取得まで非盲検で本剤を投与する長期継続投与期間。Period C の解析対象期間は Period C での治験薬の投与開始から最終投与後 56 日目までとした。
- 累積投与期間：Period A、B 及び C の本剤投与期間を統合した期間。Period B でプラセボ群に割り付けられた被験者については、Period A の最終投与後 56 日目を超えて Period C の初回投与までの期間に発現した事象及び当該期間でのプラセボへの曝露のデータは累積投与期間に含めなかった。

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験では以下の期間を安全性解析対象期間とした。

- 試験前期：本剤を 16 週（Day 113）まで非盲検で投与する期間。試験前期の解析対象期間は、治験薬投与開始から長期継続投与期の治験薬投与開始又は試験前期の最終投与後 56 日目のいずれか早い方までとした。
- 長期継続投与期：試験前期を完了した被験者が移行し、本邦での JIA を適応とした承認取得まで又は治験依頼者が試験を中止するまで本剤投与を継続する期間。長期継続投与期の解析対象期間は、長期継続投与期の治験薬投与開始から最終投与後 56 日目までとした。

- 累積投与期間：試験前期及び長期継続投与期を統合した期間。累積投与期間の解析対象期間は、長期継続投与期に移行した被験者については試験前期の治験薬初回投与日から長期継続投与期の最終投与後 56 日目とし、長期継続投与期に移行しなかった被験者については試験前期の治験薬初回投与日から試験前期の最終投与後 56 日目までとした。

1.1.2.3 曝露状況

治験薬の曝露状況として、曝露期間の要約統計量を示した。曝露期間は以下のとおり算出した。

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

- Period A 又は B：曝露期間（日）は「次の試験期間の治験薬初回投与日 - Period A 又は B の治験薬初回投与日」とした。ただし、Period A 若しくは B の治験薬最終投与日から 56 日を超えて次の試験期間を開始した場合、又は Period A 若しくは B の期間中に試験を中止した場合は「Period A 又は B の治験薬最終投与日 - Period A 又は B の治験薬初回投与日 + 56 日」とした。
- Period C：曝露期間（月）は「（Period C の治験薬最終投与日 - Period C の治験薬初回投与日 + 1 日 + 56 日）/30 日」とした。また、Period C に移行した被験者における全試験期間の本剤への曝露期間（月）は、以下の期間を「調整期間」として設定し、「（Period C の治験薬最終投与日 - Period A の治験薬初回投与日 + 1 日 - 調整期間 + 56 日）/30 日」で算出した。

  調整期間
  - Period A 又は B の治験薬最終投与日と Period C の治験薬初回投与日の間の期間が 56 日を超えた場合のその日数
  - Period B でプラセボ群に割り付けられた被験者において、Period A の治験薬最終投与日と Period C の治験薬初回投与日の間の期間が 56 日を超えた場合のその日数

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

- 試験前期：曝露期間（日）は「長期継続投与期間の治験薬初回投与日 - 試験前期の治験薬初回投与日」とした。ただし、試験前期の治験薬最終投与日から 56 日を超えて長期継続投与期間を開始した場合、又は試験前期中に治験薬投与を中止した若しくは試験前期を完了したが長期継続投与期間に移行しなかった場合は「試験前期の治験薬最終投与日 -試験前期の治験薬初回投与日 + 1 日 + 56 日」とした。
- 累積投与期間：曝露期間（月）は「（累積投与期間の治験薬最終投与日 - 試験前期の治験薬初回投与日 + 1 日 + 56 日）/30 日」とした。ただし、試験前期の治験薬最終投与日と長期継続投与期間の間の日数が 56 日を超える場合、その日数を「調整期間」とし、「（累積投与期間の治験薬最終投与日 -試験前期の治験薬初回投与日 + 1 日 - 調整期間 + 56 日）/30 日」で算出した。

また、治験薬の投与遵守の状況として、治験薬の投与をスキップした被験者の割合及びスキップ回数の要約統計量を示した。いずれの試験においても、規定の許容期間に治験薬が投与されなかった場合、その回の投与はスキップとし、次の投与予定日に治験薬を投与することとした。許容期間は、以下のとおり規定した。ただし、いずれの試験においても、有害事象によって治験薬を投与しなかった被験者は、投与予定日から 14 日以内［365 試験の 2 週目（Day 15）は 7 日以内］に投与再開した場合、投与スキップとして扱わなかった。

治験薬投与の許容期間

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

- Period A 又は B：投与予定日 ± 3 日間
- Period C：投与予定日 ± 7 日間

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

- 試験前期：投与予定日 ± 7 日間［ただし 2 週目（Day 15）は ± 3 日、4 週目（Day 29）は - 3 日～ + 7 日］
- 長期継続投与期：投与予定日 ± 14 日間

1.1.2.4 有害事象

有害事象は、国際医薬用語集（以下、MedDRA）を用いて分類し、集計した。集計に用いた MedDRA のバージョンは、033 試験の Period A 及び B で 9.0、Period C 及び累積投与期間で 14.1 であり、365 試験では 19.0 であった。本概要において、器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）はそれぞれの MedDRA/J の同一バージョンを用いて和訳した。

すべての有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目した有害事象を評価した。

033 試験及び 365 試験の累積投与期間では、有害事象（有害事象、重篤な有害事象及び特に注目した有害事象）の 100 人年あたりの発現率を算出した。発現率の算出にあたっては、各有害事象について、個々の被験者の初発の事象のみを集計し、それぞれの被験者の曝露期間は初回発現時までの期間とした。033 試験では発現時期別［1 年（360 日）ごと］の 100 人年あたりの発現率も併せて評価した。

<u>特に注目した有害事象</u>

033 試験及び 365 試験において、本剤について知られている免疫抑制作用と作用機序に基づき選択した有害事象を「特に注目した有害事象」とし、以下の項目ごとに評価した。

- 感染症：いずれの試験においても MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する用語を用いて評価した。033 試験の Period A 及び B では、治験総括報告書（以下、CSR）作成時点で行った、事前に規定した用語による評価も参考に記載した。
- 悪性腫瘍：033 試験の Period A 及び B では、MedDRA SOC「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）」に該当する用語を悪性腫瘍として集計し、033 試験の Period C 及び累積投与期間並びに 365 試験では、MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）を用いて集計した。
- 自己免疫疾患：事前に規定した MedDRA 用語を用いて評価した。
- Infusional adverse event（以下、Infusional AE）：事前に規定した MedDRA 用語を用いて評価した。規定した MedDRA 用語のうち、治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した事象を Acute infusional adverse event（以下、Acute infusional AE）、治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した Infusional AE を Peri-infusional adverse event（以下、Peri-infusional AE）とした。

特に注目した有害事象として事前に規定した用語を 033 試験の Period A 及び B について APPENDIX 1 に、033 試験の Period C 及び累積投与期間について APPENDIX 2 に、365 試験について APPENDIX 3 に示す。

1.1.2.5 臨床検査値

治験薬投与後に認められた臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変化を特定するため、「著しい異常（以下、MA）」に該当する検査値を事前に規定し、評価した。また、各臨床検査値のベースラインからの変化の平均値を算出した。ANA 及び抗 dsDNA 抗体は、ベースラインと治験薬投与後の陰性又は陽性の被験者の割合をクロス集計表で示した。

033 試験 Period A 及び B で用いた MA の基準を【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A Appendix 7.1】、033 試験 Period C 及び累積投与期間で用いた MA の基準を【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E Appendix 7.5】、365 試験に用いた MA の基準を【モジュール 5.3.5.2-1、Appendix 7.1】に示す。

1.1.2.6 バイタルサイン

033 試験では、Period A、Period B 及び Period C の各来院日における治験薬投与前後の各バイタルサイン（体温、脈拍数及び血圧）の平均値を算出した。365 試験では、累積投与期間の各来院日における治験薬投与前後の各バイタルサイン（体温、脈拍数及び血圧）の要約統計量を示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

被験者の内訳は【モジュール 2.7.3、Figure 3.1.1.1-1】に、Period A、B 及び C の中止理由は【モジュール 2.7.3、3.1.1.1 項（Table 3.1.1.1-1、Table 3.1.1.1-2 及び Table 3.1.1.1-3）】に示す。

Period A

033 試験では、214 例が登録され、190 例が治験薬の投与を受けた。このうち Period A で治験薬投与を完了した被験者は 170 例、中止した被験者は 20 例であった。最も多かった中止理由は、有効性の欠如（8.9%、17/190 例）であり、有害事象によって治験薬投与を中止した被験者は 1 例（0.5%）のみであった。

Period B

Period A を完了した 170 例中 123 例が ACR Pedi 30%改善を達成し、そのうち同意撤回した 1 例を除く 122 例が本剤群（60 例）又はプラセボ群（62 例）にランダム化された。Period B で治験薬投与を完了した被験者は本剤群 49 例及びプラセボ群 31 例であり（以下同順）、中止した被験者は 11 例及び 31 例であった。中止理由は、本剤群で同意撤回によって中止した 1 例を除き、両群ですべて有効性の欠如［16.7%（10/60 例）及び 50.0%（31/62 例）］であり、有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

Period C

Period C には Period A 及び B より計 153 例が移行した。内訳は、Period A で ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者（以下、A 未達成コホート）が 36 例、Period B で本剤群に割り付けられた被験者（以下、B 本剤コホート）が 58 例及び Period B でプラセボ群に割り付けられた被験者（以下、B プラセボコホート）が 59 例であった。Period C で治験薬投与を完了した被験者の割合は 45.1%（69/153 例）、中止した割合は 54.9%（84/153 例）であった。最も多かった中止理由は有効性の欠如（15.7%、24/153 例）であり、次いで、その他（11.8%、18/153 例）、追跡不能（8.5%、13/153 例）、同意撤回（6.5%、10/153 例）であった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は 3.9%（6/153 例）であった。

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験では 23 例が登録され、20 例が治験薬の投与を受けた。試験前期で治験薬投与を中止した被験者はおらず、20 例全例が長期継続投与期に移行した。データベースロック日（2016 年 9 月 13 日）までに長期継続投与期間に治験薬投与を中止した被験者は 2 例で、中止理由は被験者からの申し出が 1 例、有効性の欠如が 1 例であった。

1.2.2 全般的な曝露の状況

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A、Period B 及び Period C における治験薬の曝露状況をそれぞれ Table 1.2.2-1、Table 1.2.2-2、APPENDIX 4 に示す。また、Period C に移行した被験者における全試験期間（Period A、B 及び C）を通じた本剤の曝露期間を Table 1.2.2-3 に示す。

Period A

本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 112.0（56.0～151.0）日であった。

治験薬の投与を 1 回スキップした被験者の割合は 3.2%（6/190 例）であり、2 回以上スキップした被験者はいなかった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.4.4】参照）。

Period B

曝露期間の中央値（範囲）は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 168.0（28.0～196.0）日及び 158.5（21.0～205.0）日であり、プラセボ群で短かった。これは、プラセボ群で投与中止した被験者が多かったことによるものと考えられた（1.2.1 項参照）。

治験薬の投与を 1 回スキップした被験者の割合は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 3.3%（2/60 例）及び 4.8%（3/62 例）であり、いずれの群でも 2 回以上スキップした被験者はいなかった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.4.8】参照）。

Period C

曝露期間の中央値（範囲）は 60.5（1.9～80.5）ヵ月であった。

治験薬の投与を 1 回以上スキップした被験者は 79 例であり、スキップ回数の中央値（範囲）は 3.0（1.0～14.0）回であった。6 回以上スキップした被験者は 12 例認められた（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.4.5】参照）。この 12 例に有害事象によって治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

Period C に移行した被験者における全試験期間（Period A、B 及び C）を通じた本剤の曝露期間（B プラセボコホートのプラセボ投与期間は除く）の中央値（範囲）は 64.4（5.6～85.6）ヵ月であった。曝露期間が 6 年以上であった被験者は 153 例中 43 例であった。Period C のコホート別の曝露期間の中央値（範囲）は A 未達成コホート、B 本剤コホート及び B プラセボコホートでそれぞれ 37.9（5.6～84.2）ヵ月、70.2（12.9～85.6）ヵ月及び 63.5（6.6～80.3）ヵ月であった。

Table 1.2.2-1:　　治験薬の曝露状況（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

Days	----Number (%) of Subjects---- Abatacept (N=190)
30 - <60	1 (0.5)
60 - <90	9 (4.7)
90 - <120	128 (67.4)
>= 120	52 (27.4)
Mean (SD)	118.2(15.6)
Median (Range)	112.0(56.0,151.0)

Days of exposure = ((date of last dose - date of first dose) + 56 days). Interruptions in therapy were not deducted from calculation of days of exposure.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 5.5

Table 1.2.2-2:　　治験薬の曝露状況（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

Days	--------Number (%) of Subjects-------- Abatacept (N=60)	Placebo (N=62)
< 30	1 (1.7)	7 (11.3)
30 - <60	4 (6.7)	5 (8.1)
60 - <90	2 (3.3)	6 (9.7)
90 - <120	2 (3.3)	7 (11.3)
120 - <150	1 (1.7)	5 (8.1)
150 - <180	48 (80.0)	31 (50.0)
>=180	2 (3.3)	1 (1.6)
Mean (SD)	153.4(38.3)	127.0(52.6)
Median (Range)	168.0(28.0,196.0)	158.5(21.0,205.0)

Days of exposure = ((date of last dose - date of first dose) + 56 days).
Interruptions in therapy were not deducted from calculation of days of exposure.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 7.1

Table 1.2.2-3: Period C に移行した被験者における全試験期間（Period A、B 及び C）を通じた本剤の曝露期間（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

Months	Per A-Non-resp (N=36)	Per B-Abatacept (N=58)	Per B-Placebo (N=59)	Total (N=153)
	Number (%) of Subjects			
< 6	2 (5.6)	0	0	2 (1.3)
6 - < 12	6 (16.7)	0	5 (8.5)	11 (7.2)
12 - < 18	3 (8.3)	2 (3.4)	4 (6.8)	9 (5.9)
18 - < 24	3 (8.3)	3 (5.2)	3 (5.1)	9 (5.9)
24 - < 30	3 (8.3)	2 (3.4)	3 (5.1)	8 (5.2)
30 - < 36	1 (2.8)	2 (3.4)	3 (5.1)	6 (3.9)
36 - < 42	1 (2.8)	4 (6.9)	1 (1.7)	6 (3.9)
42 - < 48	1 (2.8)	2 (3.4)	3 (5.1)	6 (3.9)
48 - < 54	1 (2.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	4 (2.6)
54 - < 60	1 (2.8)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (3.3)
60 - < 66	5 (13.9)	3 (5.2)	9 (15.3)	17 (11.1)
66 - < 72	4 (11.1)	17 (29.3)	6 (10.2)	27 (17.6)
72 - < 78	3 (8.3)	6 (10.3)	13 (22.0)	22 (14.4)
>= 78	2 (5.6)	14 (24.1)	5 (8.5)	21 (13.7)
Mean (SD)	41.1 (27.0)	62.1 (20.9)	52.9 (24.8)	53.6 (25.1)
Median (Range)	37.9 (5.6,84.2)	70.2 (12.9,85.6)	63.5 (6.6,80.3)	64.4 (5.6,85.6)

For subjects who discontinued or completed:
Months of exposure = (date of last dose in Period C - date of first dose in Period A +1 +56)/30.
For Period B placebo subjects, time on abatacept is adjusted for the time on placebo in Period B.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 6.1B

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期における本剤の曝露状況を Table 1.2.2-4 に示す。

本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 112.0（106～119）日であった。20 例全例が試験前期の規定投与回数である 5 回を完了し、治験薬の投与をスキップした被験者はいなかった【モジュール 5.3.5.2-1、Table 7.3-1】。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間における本剤の曝露状況を Table 1.2.2-5 に示す。

本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 23.4（7～35）ヵ月であった。累積投与期間における治験薬の投与スキップは 1 例の 1 回のみであった【モジュール 5.3.5.2-1、Table 7.3-2】。

Table 1.2.2-4: **治験薬の曝露状況（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例）**

Days of Exposure	Number (%) of Subjects Abatacept N=20
1-<30	0
30-<60	0
60-<90	0
90-<120	20(100.0)
>=120	0
Mean Days of Exposure (SD)	112.8 (3.60)
Median (Range)	112.0 (106-119)

Interruptions in therapy were not deducted from calculation of days of exposure.
For subjects who discontinued or completed the short-term period and did not enter the long-term period or for who continued in the long-term beyond 56 days of the last dose from the short-term period: Days of Exposure = [(date of last dose in the short-term period - date of first dose in the study + 1) + 56].
For subjects who continue in the long-term period within 56 days of the last dose of the short-term period: Days of Exposure = (date of first dose in the long-term period - date of first dose in the study).
For subjects who continue beyond the cutoff and did not complete the short-term yet: Days of Exposure = (cutoff date - date of first dose in the study +1).

Source:IM101-365 study CSR Table S.4.1

Table 1.2.2-5: **治験薬の曝露状況（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）**

Months of Exposure	Number (%) of Subjects Abatacept N=20
0<-<2	0
2-<4	0
4-<6	0
6-<9	2 (10.0)
9-<12	0
12-<15	2 (10.0)
15-<18	1 (5.0)
18-<21	3 (15.0)
21-<24	3 (15.0)
>=24	9 (45.0)
Mean Months of Exposure (SD)	22.4 (7.65)
Median (Range)	23.4 (7-35)

Interruptions in therapy were not deducted from calculation of months of exposure.
For subjects who discontinued or completed the cumulative period: Months of Exposure= [(date of last dose in the Cumulative Period - date of first dose in the study + 1) - adjustment+ 56]/30.
For subjects who continue beyond the cutoff date: Months of Exposure = [(cutoff date - date of first dose in the study +1) -adjustment]/30.
Adjustment is the time span in excess of 56 days: between the last dose in short-term and the first dose in the long-term period.

Source:IM101-365 study CSR Table S.4.2

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験の人口統計学的特性（Period A）及び Period B の ITT 集団におけるベースライン（Day 1）の人口統計学的特性をそれぞれ【モジュール 2.7.3、3.1.2.1 項（Table 3.1.2.1-1 及び Table 3.1.2.1-2）】に示す。

被験者の多くは女性であった（72.1%、137/190 例）。年齢の中央値（範囲）は 13.0（5～17）歳、体重の中央値（範囲）は 41.0（14.0～97.2）kg であった。また、被験者の多くは白人であった（77.4%、147/190 例）。

Period B の本剤群及びプラセボ群の人口統計学的特性はおおむね類似していた［女性の割合：本剤群 71.7%及びプラセボ群 72.6%（以下同順）、年齢の中央値：13.0 歳及び 12.5 歳、体重の中央値：41.0 kg 及び 37.9 kg］。

Period C 移行例における人口統計学的特性（Day 1）は【モジュール 2.7.3、APPENDIX 2】に示した。

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験の人口統計学的特性を【モジュール 2.7.3、Table 3.1.2.1-3】に示す。

被験者の多くは女性（75.0%、15/20 例）で、年齢の中央値（範囲）は 10.5（5～16）歳、体重の中央値（範囲）は 37.9（15.4～68.3）kg であった。

365 試験での男女の割合、年齢及び体重について、033 試験と比較して大きな違いは認められなかった。

1.3.2 ベースラインの疾患特性

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験のベースラインの疾患特性及び Period B の ITT 集団におけるベースライン（Day 1）の疾患特性を【モジュール 2.7.3、3.1.2.2 項（Table 3.1.2.2-1 及び Table 3.1.2.2-2）】に示す。

多くの被験者が多関節型 JIA であり、リウマトイド因子（以下、RF）陽性多関節炎が 20.0%（38/190 例）、RF 陰性多関節炎が 44.2%（84/190 例）であった。罹病期間の中央値（範囲）は 3.0（0～14）年であった。試験開始時点においてメトトレキサート（以下、MTX）を使用していた被験者の割合は 73.7%（140/190 例）、MTX 投与量の中央値（範囲）は 12.2（0.0～29.0）mg/m^2/週であった。生物学的製剤による前治療歴のある被験者の割合は 30%（57/190 例）であった。ベースラインの活動性関節数の中央値（範囲）は 12.0（2～58）であった。

Period B の治験薬投与例におけるベースラインの活動性関節数は、中央値では本剤群及びプラセボ群で異なっていたが、平均値に大きな違いは認められなかった（中央値：本剤群 17.0 及びプラセボ群 9.0、平均値：本剤群 18.2 及びプラセボ群 14.7）。

Period C 移行例におけるベースライン（Day 1）の疾患特性は【モジュール 2.7.3、APPENDIX 3】に示した。

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験のベースラインの疾患特性を【モジュール 2.7.3、Table 3.1.2.2-3】に示す。

033 試験同様、ほとんどの被験者が多関節型 JIA であり、RF 陽性多関節炎が 50.0%（10/20 例）、RF 陰性多関節炎が 40.0%（8/20 例）であった。罹病期間の中央値（範囲）は 0.75（0.2～11.9）年であり、033 試験よりも短かった。試験開始時点において MTX を使用していた被験者の割合は 80.0%（16/20 例）であり、033 試験と同程度であった。MTX 投与量の中央値（範囲）は 8.9（6.0～10.3） mg/m^2/週であった。365 試験では 033 試験と比較して MTX の投与量は少なかったが、これは各治験実施計画書で規定した用量が異なることによると考えられた。生物学的製剤による前治療歴のある被験者の割合は 20%（4/20 例）であった。ベースラインの活動性関節数の中央値は 6.0（2～19）であり、033 試験と比較して少なかった。

1.3.3 JIA に対する併用薬

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験の Period A 及び B では、治験薬投与開始前に MTX の投与を受けていた被験者は、有害事象が認められた場合を除き、MTX を一定の用法・用量（10～30 mg/m^2/週、最大 40 mg/週）で併用することとした。治験薬の投与開始前に MTX の投与を受けていなかった被験者は、試験期間中に MTX を使用することを禁止した。MTX 以外の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、csDMARDs）は本剤投与開始 4 週間前から Period B 終了まで使用を禁じた。Period C では、治験担当医師の判断により、MTX 及び副腎皮質ステロイド薬の追加・用量調整並びに csDMARDs（ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン又はアザチオプリン）の追加を可能とした。また、副腎皮質ステロイド薬（最大 10 mg/日又は 0.2 mg/kg/日のいずれか少ない方）及び非ステロイド性抗炎症剤（以下、NSAIDs）は併用することが可能であった。

Period A

Period A 開始時の JIA に対する併用薬［csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs］を【モジュール 2.7.3、Table 3.1.3-1】に示す。

Period A 開始時、多くの被験者が MTX を併用していた（73.7%、140/190 例）。MTX 以外の csDMARDs は本剤投与開始 4 週間前から Period B 終了まで使用禁止としていたが、Period A 開始時点で 2 例（1.1%）で併用されていた（ヒドロキシクロロキン／クロロキン 1 例、レフルノミド 1 例）。

副腎皮質ステロイド薬は約半数（46.8%）、NSAIDs はほとんど（88.9%）の被験者で併用されていた。

Period B

Period B のランダム割付け時の JIA に対する併用薬［csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs］を【モジュール 2.7.3、Table 3.1.3-2】に示す。

Period B のランダム割付け時に MTX を併用していた被験者の割合は、本剤群 81.7%（49/60 例）及びプラセボ群 75.8%（47/62 例）であった。プラセボ群の 1 例で MTX 以外の csDMARDs（ヒドロキシクロロキン／クロロキン）が併用されていた。副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は本剤群 46.7%（28/60 例）及びプラセボ群 43.5%（27/62 例）、NSAIDs を併用していた被験者の割合は本剤群 88.3%（53/60 例）及びプラセボ群 93.5%（58/62 例）であった。両群の csDMARDs、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs の使用状況はおおむね類似していた。

Period A、Period B、Period C の各期間中（中止例は治験薬最終投与後 56 日目までを含む）に使用した JIA に対する併用薬（csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）は、本試験の CSR（IM101033A Table S.4.2、IM101033A Table S.4.6 及び IM101033E Table S.4.6）に示した。

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験の試験前期では、治験薬投与開始時点で MTX の投与を受けていた被験者は、MTX を一定の用法・用量（4～10 mg/m^2/週）で併用することとした。MTX 以外の csDMARDs 及び生物学的製剤の試験期間中の使用は禁止とした。また、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs は使用可能とした。長期継続投与期では、MTX、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs の用法・用量は、治験責任医師等の判断により変更可能とした。

試験前期の JIA に対する併用薬（csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）を【モジュール 2.7.3、Table 3.1.3-3】に示す。

ほとんどの被験者が試験前期において MTX を併用していた（80.0%、16/20 例）。MTX 以外の csDMARDs を併用した被験者は認められなかった。副腎皮質ステロイド薬は 60.0%（12/20 例）、NSAIDs は 85.0%（17/20 例）の被験者で併用されていた。

365 試験の併用薬（csDMARDs、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）の使用状況に 033 試験との大きな違いは認められなかった。

累積投与期間の JIA に対する併用薬（csDMARDs、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド薬及び NSAIDs）は本試験の CSR（Table S.4.9）に示した。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 すべての有害事象

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A で 2%以上の被験者に認められた有害事象を Table 2.1.1.1-1 に示す。

Period A で 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 70.0%（133/190 例）であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（35.8%、68/190 例）であり、次いで「胃腸障害」（34.7%、66/190 例）であった。比較的よくみられた（5%以上）PT 別の有害事象は、頭痛（13.2%、25/190 例）、悪心（10.0%、19/190 例）、咳嗽及び下痢（各 8.9%、17/190 例）、上気道感染（7.4%、14/190 例）、発熱（6.3%、12/190 例）、鼻咽頭炎（5.8%、11/190 例）並びに上腹部痛（5.3%、10/190 例）であった。

治験薬と関連のある有害事象は 27.4%（52/190 例）の被験者に認められた（APPENDIX 5 参照）。2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象は、頭痛（5.3%、10/190 例）、浮動性めまい（2.6%、5/190 例）、並びに悪心及び副鼻腔炎（各 2.1%、4/190 例）であった。

Period B

Period B で 2%以上の被験者に認められた有害事象を Table 2.1.1.1-2 に示す。

Period B で 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 61.7%（37/60 例）及び 54.8%（34/62 例）（以下同順）であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象は本剤群及びプラセボ群ともに「感染症および寄生虫症」［45.0%（27/60 例）及び 43.5%（27/62 例）］、次いで「胃腸障害」［16.7%（10/60 例）及び 14.5%（9/62 例）］であった。比較的よくみられた（いずれかの群で 5%以上）PT 別の有害事象は、インフルエンザ［8.3%（5/60 例）及び 6.5%（4/62 例）］、上気道感染［6.7%（4/60 例）及び 8.1%（5/62 例）］、発熱［6.7%（4/60 例）及び 8.1%（5/62 例）］、鼻咽頭炎［6.7%（4/60 例）及び 4.8%（3/62 例）］、細菌尿［6.7%（4/60 例）及び 0%］、副鼻腔炎［5.0%（3/60 例）及び 3.2%（2/62 例）］、胃腸炎［5.0%（3/60 例）及び 1.6%（1/62 例）］、腹痛［5.0%（3/60 例）及び 1.6%（1/62 例）］、頭痛［5.0%（3/60 例）及び 1.6%（1/62 例）］、悪心［3.3%（2/60 例）及び 6.5%（4/62 例）］及び鼻炎［1.7%（1/60 例）及び 6.5%（4/62 例）］であった。

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群及びプラセボ群のそれぞれ 15.0%（9/60 例）及び 21.0%（13/62 例）の被験者に認められた（APPENDIX 6 参照）。本剤群で 2 例（3.3%）以上に発現した治験薬と関連のある有害事象はなかった。

Period C

Period C で 2%以上の被験者に認められた有害事象を APPENDIX 7 に示す。

Period C で 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 91.5%（140/153 例）であった。最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（78.4%、120/153 例）、次いで「胃腸障害」（51.6%、79/153 例）であった。比較的よくみられた（10%以上）PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（26.8%、41/153 例）、上気道感染及び嘔吐（各 17.6%、27/153 例）、発熱（16.3%、25/153 例）、インフルエンザ（15.7%、24/153 例）、下痢（14.4%、22/153 例）、咽頭炎、咳嗽及び頭痛（各 13.7%、21/153 例）、悪心（13.1%、20/153 例）、鼻炎（11.8%、18/153 例）、副鼻腔炎（11.1%、17/153 例）並びに上腹部痛及び胃炎（各 10.5%、16/153 例）であった。

治験薬と関連のある有害事象は 46.4%（71/153 例）の被験者に認められた（APPENDIX 8 参照）。3%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある有害事象は、上気道感染及び好酸球増加症（各 5.9%、9/153 例）、腹痛（3.9%、6/153 例）、副鼻腔炎、尿路感染、白血球減少症、嘔吐及び咳嗽（各 3.3%、5/153 例）であった。

累積投与期間

100 人年あたりの発現率が 2.00 以上の有害事象を APPENDIX 9 に示す。

累積投与期間における 100 人年あたりの有害事象の発現率は、209.11 であった。最も発現率の高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（83.80）であり、次いで「胃腸障害」（34.93）であった。発現率が 5.00 以上であった PT 別の有害事象は鼻咽頭炎（8.85）、頭痛（7.40）、上気道感染（6.81）、下痢（6.22）、咳嗽（5.91）、発熱（5.83）、インフルエンザ（5.58）、嘔吐（5.43）及び悪心（5.34）であった。

Table 2.1.1.1-1:　　2%以上の被験者に認められた有害事象（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	133 (70.0)
感染症および寄生虫症	68 (35.8)
上気道感染	14 (7.4)
鼻咽頭炎	11 (5.8)
鼻炎	8 (4.2)
インフルエンザ	7 (3.7)
咽頭炎	6 (3.2)
副鼻腔炎	6 (3.2)
気管支炎	4 (2.1)
爪囲炎	4 (2.1)
扁桃炎	4 (2.1)
胃腸障害	66 (34.7)
悪心	19 (10.0)
下痢	17 (8.9)
上腹部痛	10 (5.3)
腹痛	9 (4.7)
嘔吐	7 (3.7)
アフタ性口内炎	6 (3.2)
口腔内潰瘍形成	6 (3.2)
便秘	4 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (16.8)
咳嗽	17 (8.9)
咽喉頭疼痛	8 (4.2)
アレルギー性鼻炎	5 (2.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
神経系障害	30 (15.8)
頭痛	25 (13.2)
浮動性めまい	7 (3.7)
全身障害および投与局所様態	26 (13.7)
発熱	12 (6.3)
疲労	4 (2.1)
血液およびリンパ系障害	11 (5.8)
白血球減少症	4 (2.1)

Includes data up to 56 days post the last dose in Period A or the first dose in a subsequent study period, whichever occurred first.

MEDDRA VERSION: 9
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-2percent-im101033a-v01.sas [redacted] 12:34

Table 2.1.1.1-2:　　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	37 (61.7)	34 (54.8)
感染症および寄生虫症	27 (45.0)	27 (43.5)
インフルエンザ	5 (8.3)	4 (6.5)
細菌尿	4 (6.7)	0
鼻咽頭炎	4 (6.7)	3 (4.8)
上気道感染	4 (6.7)	5 (8.1)
胃腸炎	3 (5.0)	1 (1.6)
副鼻腔炎	3 (5.0)	2 (3.2)
鼻炎	1 (1.7)	4 (6.5)
胃腸障害	10 (16.7)	9 (14.5)
腹痛	3 (5.0)	1 (1.6)
口腔内潰瘍形成	2 (3.3)	1 (1.6)
悪心	2 (3.3)	4 (6.5)
嘔吐	1 (1.7)	2 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.0)	3 (4.8)
喘息	2 (3.3)	0
咽喉頭疼痛	2 (3.3)	1 (1.6)
鼻漏	2 (3.3)	0
咳嗽	0	2 (3.2)
全身障害および投与局所様態	4 (6.7)	9 (14.5)
発熱	4 (6.7)	5 (8.1)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
皮膚および皮下組織障害	4 (6.7)	5 (8.1)
粃糠疹	2 (3.3)	0
湿疹	0	2 (3.2)
神経系障害	3 (5.0)	2 (3.2)
頭痛	3 (5.0)	1 (1.6)
腎および尿路障害	3 (5.0)	1 (1.6)
排尿困難	2 (3.3)	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	6 (9.7)
好酸球増加症	0	2 (3.2)
白血球減少症	0	2 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	5 (8.1)
関節損傷	0	2 (3.2)

Includes data from the first dose up to 56 days post the last dose in Period B or the first dose in a subsequent study period, whichever occurred first.

MEDDRA VERSION: 9
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-2percent-im101033b-v01.sas [redacted] 12:35

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期で認められた有害事象を Table 2.1.1.1-3 に示す。

20 例全例（100.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（80.0%、16/20 例）、次いで「胃腸障害」（35.0%、7/20 例）であった。2 例（10.0%）以上に認められた PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎及び咽頭炎（各 5/20 例、25.0%）、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、悪心、上気道の炎症、関節炎及び頭痛（各 2/20 例、10.0%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は 25.0%（5/20 例）の被験者に認められた（APPENDIX 10 参照）。2 例（10.0%）以上に発現した治験薬と関連のある有害事象はなかった。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間で認められた有害事象を Table 2.1.1.1-4 に示す。

20 例全例（100.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（100.0%、20/20 例）、次いで「胃腸障害」（65.0%、13/20 例）、「皮膚および皮下組織障害」（60.0%、12/20 例）、「傷害、中毒および処置合併症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（50.0%、10/20 例）であった。4 例（20.0%）以上に認められた PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（14/20 例、70.0%）、咽頭炎（10/20 例、50.0%）、インフルエンザ（7/20 例、35.0%）、口内炎、上気道の炎症及び頭痛（各 5/20 例、25.0%）、気管支炎、胃腸炎、悪心、挫傷及び季節性アレルギー（各 4/20 例、20.0%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は 30.0%（6/20 例）の被験者に認められた（APPENDIX 11 参照）。2 例（10.0%）以上に発現した治験薬と関連のある有害事象はなかった。

累積投与期間における 100 人年あたりの有害事象の発現率は、1137.85 であった（APPENDIX 12 参照）。最も発現率の高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（388.77）、次いで「胃腸障害」（64.28）、「皮膚および皮下組織障害」（62.28）、「傷害、中毒および処置合併症」（43.67）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（47.55）、「筋骨格系および結合組織障害」（32.04）であった。発現率が 10.00 以上であった PT 別の有害事象は鼻咽頭炎（64.83）、咽頭炎（45.66）、インフルエンザ（26.22）、上気道の炎症（18.13）、口内炎（15.52）、頭痛（15.49）、胃腸炎（13.34）、悪心（12.97）、季節性アレルギー（12.22）、気管支炎（11.94）及び挫傷（11.77）であった。

Table 2.1.1.1-3:　　すべての有害事象（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	20(100.0)
感染症および寄生虫症	16 (80.0)
鼻咽頭炎	5 (25.0)
咽頭炎	5 (25.0)
胃腸炎	2 (10.0)
インフルエンザ	2 (10.0)
上気道感染	2 (10.0)
気管支炎	1 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)
単純ヘルペス	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
外耳炎	1 (5.0)
爪囲炎	1 (5.0)
ウイルス性発疹	1 (5.0)
胃腸障害	7 (35.0)
悪心	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)
便秘	1 (5.0)
下痢	1 (5.0)
腸炎	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (25.0)
節足動物咬傷	1 (5.0)
挫傷	1 (5.0)
眼挫傷	1 (5.0)
靭帯捻挫	1 (5.0)
四肢損傷	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)
上気道の炎症	2 (10.0)
咳嗽	1 (5.0)
鼻出血	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (25.0)
ざ瘡	1 (5.0)
脱毛症	1 (5.0)
皮膚炎	1 (5.0)
紫斑	1 (5.0)
皮膚潰瘍	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0)
関節痛	2 (10.0)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)
神経系障害	3 (15.0)
頭痛	2 (10.0)
下肢静止不能症候群	1 (5.0)
眼障害	1 (5.0)
強膜炎	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
代謝および栄養障害	1 (5.0)
低血糖	1 (5.0)

Includes data up to 56 days post the last dose in the short-term period or the first dose in the long-term period, whichever occurred first.
MedDRA Version: 19.0
Source:IM101-365 study CSR Table 9.1.6-1

Table 2.1.1.1-4:　すべての有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	20(100.0)
感染症および寄生虫症	20(100.0)
鼻咽頭炎	14 (70.0)
咽頭炎	10 (50.0)
インフルエンザ	7 (35.0)
気管支炎	4 (20.0)
胃腸炎	4 (20.0)
上気道感染	3 (15.0)
ウイルス性咽頭炎	3 (15.0)
口角口唇炎	2 (10.0)
鼻炎	2 (10.0)
結膜炎	1 (5.0)
膀胱炎	1 (5.0)
感染性腸炎	1 (5.0)
ウイルス性腸炎	1 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)
単純ヘルペス	1 (5.0)
麦粒腫	1 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
外耳炎	1 (5.0)
急性中耳炎	1 (5.0)
爪囲炎	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)
扁桃炎	1 (5.0)
水痘	1 (5.0)
ウイルス性発疹	1 (5.0)
ウイルス性扁桃炎	1 (5.0)
胃腸障害	13 (65.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
口内炎	5 (25.0)
悪心	4 (20.0)
上腹部痛	2 (10.0)
アフタ性潰瘍	2 (10.0)
便秘	2 (10.0)
下痢	2 (10.0)
腹痛	1 (5.0)
齲歯	1 (5.0)
腸炎	1 (5.0)
痔核	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	12 (60.0)
ざ瘡	2 (10.0)
脱毛症	2 (10.0)
湿疹	2 (10.0)
発疹	2 (10.0)
皮脂欠乏症	1 (5.0)
皮膚炎	1 (5.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)
嵌入爪	1 (5.0)
紫斑	1 (5.0)
皮膚潰瘍	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (50.0)
挫傷	4 (20.0)
靭帯捻挫	3 (15.0)
創傷	2 (10.0)
節足動物咬傷	1 (5.0)
節足動物刺傷	1 (5.0)
擦過傷	1 (5.0)
眼挫傷	1 (5.0)
凍傷	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
関節脱臼	1 (5.0)
四肢損傷	1 (5.0)
橈骨骨折	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	10 (50.0)
上気道の炎症	5 (25.0)
鼻出血	3 (15.0)
咳嗽	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)
鼻漏	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (45.0)
関節痛	2 (10.0)
筋肉痛	2 (10.0)
関節炎	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)
関節腫脹	1 (5.0)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)
頚部痛	1 (5.0)
腱炎	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)
発熱	3 (15.0)
低体温	1 (5.0)
注射部位腫脹	1 (5.0)
非心臓性胸痛	1 (5.0)
免疫系障害	5 (25.0)
季節性アレルギー	4 (20.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (5.0)
神経系障害	5 (25.0)
頭痛	5 (25.0)
下肢静止不能症候群	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
眼障害	3 (15.0)
眼乾燥	2 (10.0)
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)
強膜炎	1 (5.0)
臨床検査	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
骨密度減少	1 (5.0)
代謝および栄養障害	2 (10.0)
低血糖	1 (5.0)
肥満	1 (5.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.0)
皮膚乳頭腫	2 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)
貧血	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	1 (5.0)
亀頭包皮炎	1 (5.0)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source:IM101-365 study CSR Table S.6.4

2.1.1.2 重症度別の有害事象

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A における重症度別の有害事象を APPENDIX 13 に示す。

Period A では、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。最も重症度が高い有害事象が高度及び非常に高度であった被験者の割合はそれぞれ 5.3%（10/190 例）及び 1.1%（2/190 例）であり、このうち治験薬と関連のある事象は 1 例に認められた高度の胸痛のみであった。

Period B

Period B における重症度別の有害事象を APPENDIX 14 に示す。

Period B の本剤群では、すべての有害事象が軽度又は中等度であり、高度及び非常に高度の有害事象は認められなかった。プラセボ群では、最も重症度が高い有害事象が高度及び非常に高度であった被験者の割合はそれぞれ 6.5%（4/62 例）及び 1.6%（1/62 例）であった。非常に高度の有害事象の内訳は下痢及び嘔吐であり、同一の被験者においていずれも Day 122 に発現した。治験薬との関連はいずれも否定された。高度の有害事象の内訳は、筋力低下、鼻閉、水痘、脳炎、胃腸炎、発疹及び膣分泌物（各 1 例）であり、このうち治験薬との関連があると判断された事象は水痘、脳炎及び膣分泌物であった。なお、水痘及び脳炎は同一の被験者に認められ、筋力低下及び鼻閉は非常に高度の下痢及び嘔吐が認められた被験者での発現であった。

Period C

Period C における重症度別の有害事象を APPENDIX 15 に示す。

Period C では、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。最も重症度が高い有害事象が高度及び非常に高度であった被験者の割合はそれぞれ 20.9%（32/153 例）及び 2.6%（4/153 例）であった。

非常に高度の有害事象の内訳は、下痢、嘔吐、多発性外傷、関節痛及びうつ病（各 1 例）であり、いずれも治験薬との関連は否定された。下痢及び嘔吐は同一被験者に認められ、Period B でも非常に高度の下痢及び嘔吐が発現していた。多発性外傷の 1 例は、本事象により死亡した（2.1.2 項参照）。

2 例（1.3%）以上に認められた高度の有害事象は、悪心（4/153 例、2.6%）、膿痂疹、鼻咽頭炎、虫垂炎、腎盂腎炎、嘔吐、関節炎、頭痛及び月経困難症（各 2/153 例、1.3%）であった。治験薬と関連のある高度の有害事象は 10 例（6.5%）に認められ、内訳は気管支痙攣、蕁麻疹、帯状疱疹、膿痂疹、虫垂炎、細菌性関節炎、下痢、齲歯、湿疹、尋常性白斑及び過敏症（各 1 例）であった。気管支痙攣及び蕁麻疹は同一の被験者に認められた。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期における重症度別の有害事象を APPENDIX 16 に示す。

有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、高度又は非常に高度の有害事象は認められなかった。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間における重症度別の有害事象を APPENDIX 17 に示す。

有害事象の重症度は、1 例（5.0%）に認められた高度の胃腸炎を除き、すべて軽度又は中等度であった。高度の胃腸炎は長期継続投与期に認められ、治験薬と「関連あり」と判断された。非常に高度の有害事象は認められなかった。

2.1.1.3 時期別の有害事象

1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A、Period B 及び Period C で認められた有害事象及び重症度別の有害事象はそれぞれ 2.1.1.1 項(1)及び 2.1.1.2 項(1)項に示した。また、累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の有害事象の発現率（100 人年あたり）を【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.6.21】に示す。長期投与に伴い、発現割合が顕著に増加する有害事象又は新たに問題となる有害事象の発現は認められなかった。

2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期で認められた有害事象及び重症度別の有害事象はそれぞれ 2.1.1.1 項 (2)及び 2.1.1.2 項 (2)に、長期継続投与期で認められた有害事象は APPENDIX 18 に示した。長期投与に伴い、発現割合が顕著に増加する有害事象又は新たに問題となる有害事象の発現は認められなかった。

2.1.2 死亡

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験では試験期間中に 1 例が死亡した。本被験者（IM101033-44-1）は、19 歳の男性（ベースライン時の年齢は 13 歳）であり、Day 2244（Period C）に交通事故（MedDRA PT は多発性外傷）により死亡した。本被験者は Period B ではプラセボ群であった。多発性外傷は治験薬とは「関連なし」と判断された。本事象を一覧として APPENDIX 19 に示す。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験では、データベースロック（2016 年 9 月 13 日）時点で死亡例は認められなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A において、重篤な有害事象は 6 例（3.2%）に認められた。内訳は、関節リウマチ（2 例）、卵巣嚢胞、水痘、関節障害及び急性リンパ性白血病（各 1 例）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象により投与中止に至った被験者は、急性リンパ性白血病を発現した 1 例（IM101033-54-3）であった。本被験者の詳細は 2.1.5.2 項「悪性腫瘍」に示す。

Period B

Period B において、本剤群では重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群では 2 例（3.2%）に認められた。重篤な有害事象の内訳は水痘、脳炎及び血腫（各 1 例）であり、このうち治験薬と関連のある重篤な有害事象は水痘及び脳炎であった。なお、水痘及び脳炎は同一の被験者（IM101033-47-1）に認められた。本被験者の詳細は 2.1.5.1 項「感染症」に示す。重篤な有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。

Period C

Period C における重篤な有害事象を APPENDIX 20 に示す。

Period C において、重篤な有害事象は 19.6%（30/153 例）の被験者に認められた。2 例（1.3%）以上に認められた重篤な有害事象は、関節炎（6/153 例、3.9%）、関節痛（3/153 例、2.0%）、関節リウマチ、足変形、腎盂腎炎、細菌性関節炎、虫垂炎、発熱及び嘔吐（2/153 例、各 1.3%）であり、3 例（2.0%）以上に認められた有害事象はいずれも原疾患の悪化に関連するものであった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 8 例に認められた。この内訳は側頭葉てんかん、多発性硬化症、四肢膿瘍、皮膚潰瘍、帯状疱疹、本剤に対する過敏症、乳腺線維腺腫、虫垂炎、歯膿瘍、細菌性関節炎（各 1 例）であった。側頭葉てんかん及び多発性硬化症、並びに、四肢膿瘍及び皮膚潰瘍はそれぞ

れ同一の被験者に認められた。投与中止に至った重篤な有害事象は 3 例に認められ、内訳は多発性硬化症、虫垂炎及び細菌性関節炎（各 1 例）であった。

Period C で治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた被験者の詳細を以下に示す。なお、特に注目した有害事象に該当する重篤な有害事象が認められた被験者の詳細は 2.1.5 項の各項に示す（2.1.5.1 項「感染症」、2.1.5.3 項「自己免疫疾患」及び 2.1.5.4 項「Infusional adverse event」）。

- IM101033-57-2（軽度の乳腺線維腺腫）：本被験者は 14 歳（ベースライン時）の女性で、Period B では本剤群であった。Day 1229（Period C）に胸部に乳腺線維腺腫を発現し、治験薬投与は中断された。本事象は発現から 71 日後に回復し、治験薬投与は再開された。治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

033 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の一覧は APPENDIX 21 に示した。

累積投与期間

累積投与期間における 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率を APPENDIX 22 に示す。

累積投与期間における 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 5.62 であった。発現率が高かった SOC 別の重篤な有害事象は、「筋骨格系および結合組織障害」及び「感染症および寄生虫症」であり、発現率はそれぞれ 2.41 及び 1.65 であった。発現率が 0.2 以上であった PT 別の重篤な有害事象は、関節炎（0.88）、関節リウマチ（0.58）、関節痛（0.44）、足変形、虫垂炎、細菌性関節炎、腎盂腎炎、発熱及び嘔吐（各 0.29）であった。

また、累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）では、長期投与に伴って新規の発現が顕著に多くなる重篤な有害事象は認められなかった（モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.6.7】参照）。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期において、重篤な有害事象は 2 例（10.0%）に認められ、内訳は胃腸炎及び若年性特発性関節炎（各 1 例）であった。胃腸炎（IM101365-4-4）は軽度であったが、被験者の入院により重篤な有害事象として報告され、治験薬と「関連あり」と判断された。若年性特発性関節炎は、被験者が原疾患の悪化により入院したため重篤な有害事象として報告された。

累積投与期間

重篤な有害事象は試験前期で認められた 2 例を含め、累積投与期間で 4 例（20.0%）に認められた。長期継続投与期で認められた重篤な有害事象は、水痘及びウイルス性扁桃炎（各 1 例）、並びに試

験前期と同一の被験者に認められた胃腸炎であった。胃腸炎は治験薬と「関連あり」と判断された。胃腸炎以外の重篤な有害事象と治験薬との関連は否定された。胃腸炎が認められた被験者（IM101365-4-4）の詳細は 2.1.5.1 項「感染症」に示す。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は全体で 12.30 であり、SOC「感染症および寄生虫症」で 9.10、「筋骨格系および結合組織障害」で 2.75 であった。累積投与期間における 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率を APPENDIX 23 に示す。

365 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の一覧は APPENDIX 24 に示す。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A において投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を Table 2.1.4.1-1 に示す。

投与中止に至った有害事象は 1 例（0.5%）に認められた急性リンパ性白血病のみであった。本事象は重篤な有害事象であり、治験薬との関連は否定された。本被験者の詳細を 2.1.5.2 項「悪性腫瘍」に示す。

Period B

Period B では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Period C

Period C における投与中止に至った有害事象を APPENDIX 25 に示す。

投与中止に至った有害事象は 6 例（3.9%）に認められた。この内訳は、蕁麻疹、気管支痙攣、多発性硬化症、虫垂炎、細菌性関節炎、尋常性白斑及び皮膚病変（各 1 例）であった。蕁麻疹及び気管支痙攣は同一の被験者に認められた。6 例のうち、重篤な有害事象により投与中止に至った被験者は 3 例（多発性硬化症、虫垂炎及び細菌性関節炎）であった。

Period C で投与中止に至った有害事象が認められた被験者の詳細を以下に示す。なお、特に注目した有害事象に該当する投与中止に至った有害事象が認められた被験者の詳細は 2.1.5 項の各項［虫垂炎（IM101033-43-5）及び細菌性関節炎（IM101033-57-4）は 2.1.5.1 項「感染症」、多発性硬化症（IM101033-44-7）及び尋常性白斑（IM101033-32-1）は 2.1.5.3 項「自己免疫疾患」、蕁麻疹及び気管支痙攣（IM101033-41-3）は 2.1.5.4 項「Infusional adverse event」］に示す。

- IM101033-44-8（中等度の皮膚病変）：本被験者は 14 歳（ベースライン時）の女性で、Period B では本剤群であった。Day 1013（Period C）に、頭部に中等度の皮膚病変が発現し、治験薬投与は中止された。皮膚病変は、投与中止後 56 日を超えた Day 1072 時点で軽度に改善したが、CSR 作成時点において未回復であった。治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

Table 2.1.4.1-1:　　投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SUBJECT	AGE/ GENDER	RACE	TREATMENT GROUP	STUDY PERIOD	ONSET DAY	DUR	TYPE	SYSTEM ORGAN CLASS (SOC)	PREFERRED TERM (PT)	CRF VERBATIM (VT)	REL	INT	TRT	ACT
IM101033-54-3	7/M	White	ABATACEPT	PSTA	92	-	SAE	# 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）	急性リンパ性白血病	ACUTE LINFOBLASTIC LEUKEMIA	4	3	1	5

- = Missing
RACE: A = ASIAN B = BLACK/AFRICAN AMERICAN C = WHITE I = AMERICAN INDIAN/ALASKA NATIVE Other = OTHER
P = NATIVE HAWAIIAN/OTHER PACIFIC ISLANDER
Study Period: PSTA = Post Short-term (Period A) last dose within the 56 day offset
ACT (ACTION): 1 = NONE 2 = DOSE REDUCED 3 = DOSE INCREASED 4 = DRUG INTERRUPTED 5 = DRUG DISCONTINUED
REL (RELATIONSHIP): 1 = CERTAIN 2 = PROBABLE 3 = POSSIBLE 4 = UNLIKELY 5 = UNRELATED
INT (INTENSITY): 1 = MILD 2 = MODERATE 3 = SEVERE 4 = VERY SEVERE
TRT (TREATMENT REQUIRED): 0 = NO 1 = YES
DUR (DURATION): D = DAYS H = HOURS M = MINUTES

Population: All Treated Subjects
# Indicates counted event during Lead-in Phase, Period A.

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.5

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

033 試験及び 365 試験では、特に注目した有害事象として、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患及び Infusional AE を評価した。特に注目した有害事象の定義及び解析方法は 1.1.2.4 項に示した。

2.1.5.1 感染症

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A で感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）は 35.8%（68/190 例）の被験者に認められた（Table 2.1.1.1-1 参照）。このうち 2%以上の被験者に発現した感染症は、上気道感染（7.4%、14/190 例）、鼻咽頭炎（5.8%、11/190 例）、鼻炎（4.2%、8/190 例）、インフルエンザ（3.7%、7/190 例）、咽頭炎及び副鼻腔炎（各 3.2%、6/190 例）、気管支炎、爪囲炎及び扁桃炎（各 2.1%、4/190 例）であった。感染症のほとんどは軽度又は中等度であった。非常に高度の感染症は認められず、高度の感染症は単純ヘルペス及び尿路感染（各 1 例）のみであった。重篤な感染症は 1 例（0.5%）に報告された軽度の水痘のみであった。治験薬と関連のある重篤な感染症及び投与中止に至った感染症は認められなかった。

なお、Period A では感染症として事前に規定した有害事象についても評価した。事前に規定した感染症は 4 例（2.1%）に認められた。4 例の内訳は、軽度及び高度の単純ヘルペスが各 1 例、軽度及び中等度の水痘が各 1 例であった。中等度の水痘を除き、いずれも治験薬との関連は否定された。

Period B

Period B における感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 45.0%（27/60 例）及び 43.5%（27/62 例）（以下同順）であった（Table 2.1.1.1-2 参照）。いずれかの群で 2%以上に発現した感染症は、インフルエンザ［8.3%（5/60 例）及び 6.5%（4/62 例）］、細菌尿［6.7%（4/60 例）及び 0%］、鼻咽頭炎［6.7%（4/60 例）及び 4.8%（3/62 例）］、上気道感染［6.7%（4/60 例）及び 8.1%（5/62 例）］、副鼻腔炎［5.0%（3/60 例）及び 3.2%（2/62 例）］、胃腸炎［5.0%（3/60 例）及び 1.6%（1/62 例）］及び鼻炎［1.7%（1/60 例）及び 6.5%（4/62 例）］であった。感染症の重症度は、本剤群ではすべて軽度又は中等度であった。プラセボ群ではほとんどが軽度又は中等度であり、非常に高度の感染症は認められず、高度の感染症は 2 例（3.2%）に認められた。プラセボ群で認められた高度の感染症の内訳は胃腸炎及び水痘（各 1 例）であった。このうち水痘は、治験薬と関連のある重篤な有害事象であった（本被験者の詳細は下記参照）。本事象以外に重篤な有害事象として報告された感染症は認められなかった。Period B において投与中止に至った感染症は認められなかった。

Period B では感染症として事前に規定した有害事象についても評価した。事前に規定した感染症は、本剤群の 1 例（1.7%）及びプラセボ群の 3 例（4.8%）に認められた。本剤群の 1 例に認められた事象は軽度の単純ヘルペスであった。プラセボ群の 3 例の内訳は、高度の水痘、中等度の単純ヘルペス及び軽度の蜂巣炎が各 1 例であった。高度の水痘を除き、いずれも治験薬との関連は否定された。

Period C

Period C で感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）は、78.4%（120/153 例）の被験者に認められた（APPENDIX 7 参照）。比較的よくみられた（10%以上）感染症は、鼻咽頭炎（26.8%、41/153 例）、上気道感染（17.6%、27/153 例）、インフルエンザ（15.7%、24/153 例）、咽頭炎（13.7%、21/153 例）、鼻炎（11.8%、18/153 例）及び副鼻腔炎（11.1%、17/153 例）であった。感染症のほとんどは軽度又は中等度であった。非常に高度の感染症は認められず、高度の感染症が 12 例（7.8%）に認められた。高度の感染症の内訳は、鼻咽頭炎、膿痂疹、虫垂炎及び腎盂腎炎（各 2 例）、扁桃炎、細菌性髄膜炎、水痘、帯状疱疹、急性中耳炎及び細菌性関節炎（各 1 例）であった。扁桃炎及び鼻咽頭炎、並びに、虫垂炎及び腎盂腎炎はそれぞれ同一の被験者に認められた。重篤な感染症は 10 例（6.5%）に認められ、内訳は腎盂腎炎、細菌性関節炎及び虫垂炎（各 2 例）、四肢膿瘍、デング熱、帯状疱疹、細菌性髄膜炎、歯膿瘍、丹毒及び胃腸炎（各 1 例）であった。帯状疱疹及び腎盂腎炎、虫垂炎及び腎盂腎炎、並びにデング熱及び四肢膿瘍はそれぞれ同一の被験者に認められた。重篤な感染症のうち、治験薬と関連のある事象は 5 例に認められ、内訳は、四肢膿瘍、虫垂炎、帯状疱疹、細菌性関節炎、歯膿瘍（各 1 例）であった。投与中止に至った感染症は 2 例（1.3%）に認められた。この内訳は虫垂炎及び細菌性関節炎（各 1 例）であり、いずれも治験薬と関連のある重篤な有害事象として報告された。

033 試験において、治験薬と関連のある重篤な感染症が認められた被験者の詳細を以下に示す。

- IM101033-47-1（高度の水痘及び脳炎）：本被験者は、10 歳（ベースライン時）の男性で、Period B ではプラセボ群であった。Day 140（Period B）に水痘が、翌日の Day 141（Period B）に脳炎が発現し、いずれも重篤な有害事象として報告された。治験薬投与はこれらの事象により中断された。いずれの事象も治療により Day 147（水痘は発現から 7 日後、脳炎は 6 日後）に回復し、治験薬投与は再開された。いずれも治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。
- IM101033-43-5（高度の虫垂炎）：本被験者は、16 歳（ベースライン時）の女性で、Period B では本剤群であった。Day 1985（Period C）に虫垂炎が重篤な有害事象として報告された。本事象は発現から 2 日後に回復したが、治験薬投与は中止された。治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。
- IM101033-44-2（軽度の帯状疱疹）：本被験者は、13 歳（ベースライン時）の女性で、Period A から Period C に移行した。Day 1128（Period C）に軽度の帯状疱疹を発現した。本事象は治療により発現から 4 日後に回復し、治験薬の投与は中止されなかった。本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。被験者に帯状疱疹の既往歴はなかった。
- IM101033-44-3（中等度の歯膿瘍）：本被験者は、13 歳（ベースライン時）の女性で、Period B では本剤群であった。Day 1782（Period C）に歯膿瘍が発現し、アモキシシリン及びクラブラン酸の投与が開始された。Day 1786、同様の症状が再度認められ、免疫低下による感染症の悪化

が疑われたため、入院となった。Day 1803 に歯膿瘍の摘出手術を受け、本事象は同日に回復した。治験薬の投与は中止されなかった。本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

- IM101033-57-4（高度の細菌性関節炎）：本被験者は、9 歳（ベースライン時）の女性で Period B ではプラセボ群であった。被験者は Day 2016（Period C）に発熱、浮腫及び激しい疼痛により受診し、細菌性関節炎と診断された。治験薬投与は中止された。本事象は CSR 作成時点で未回復であり、治験薬と「多分関連あり」と判断された。
- IM101033-57-8（中等度の四肢膿瘍及び皮膚潰瘍）：本被験者は、17 歳（ベースライン時）の女性で、Period A から Period C に移行した。Day 2112（Period C）に左大腿にそう痒性の紅斑が認められた。紅斑部分が丘疹となり潰瘍及び膿瘍を伴ったため、入院となった。四肢膿瘍及び皮膚潰瘍はいずれも治療により発現から 17 日後に回復した。これらの事象により治験薬の投与は中断されたが、その後再開された。いずれの事象も治験薬と「多分関連あり」と判断された。

累積投与期間

累積投与期間における 100 人年あたりの感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）の発現率は、83.80 であった（APPENDIX 9 参照）。発現率が 2.00 以上であった感染症は、鼻咽頭炎（8.85）、上気道感染（6.81）、インフルエンザ（5.58）、咽頭炎（4.16）、副鼻腔炎（4.06）、鼻炎（3.66）、胃腸炎（2.65）、扁桃炎（2.51）、尿路感染（2.31）及び気管支炎（2.15）であった。

累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の感染症の発現率（100 人年あたり）は、1 年目（Day 1～360）、2 年目（Day 361～720）、3 年目（Day 721～1080）、4 年目（Day 1081～1440）、5 年目（Day 1441～1800）、5 年超（Day 1801 以降）の順で、それぞれ 119.25、48.85、38.98、50.45、19.44、0 であった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.6.21】参照）。発現時期別（1 年ごと）では、長期投与により新規の発現が多くなる感染症は認められなかった。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期において、感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）は 80.0%（16/20 例）に認められた（Table 2.1.1.1-3 参照）。2 例（10.0%）以上に認められた感染症は、鼻咽頭炎及び咽頭炎（各 5/20 例、25.0%）、胃腸炎、インフルエンザ及び上気道感染（各 2/20 例、10.0%）であった。試験前期で認められた感染症はすべて軽度又は中等度であった。重篤な感染症は 1 例（IM101365-4-4）に認められた軽度の胃腸炎であり、本事象は治験薬と「関連あり」と判断された。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間では、20 例全例（100.0%）に感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）が認められた（Table 2.1.1.1-4 参照）。2 例（10.0%）以上に認められた感染症は、鼻咽頭炎（14/20 例、70.0%）、咽頭炎（10/20 例、50.0%）、インフルエンザ（7/20 例、35.0%）、気管支炎及び胃腸炎（各 4/20 例、20.0%）、上気道感染及びウイルス性咽頭炎（各 3/20 例、15.0%）、口角口唇炎及び鼻炎（各 2/20 例、10.0%）であった。ほとんどが軽度又は中等度であったが、長期継続投与期にお

いて高度の胃腸炎が 1 例（5.0%）に認められた。累積投与期間における 100 人年あたりの感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）の発現率は 388.77 で、発現率が 5.00 以上であった感染症は、鼻咽頭炎（64.83）、咽頭炎（45.66）、インフルエンザ（26.22）、胃腸炎（13.34）、気管支炎（11.94）、ウイルス性咽頭炎（9.28）、上気道感染（8.89）、鼻炎（5.82）及び口角口唇炎（5.57）であった。

累積投与期間において重篤な感染症は 3 例に認められ、内訳は胃腸炎、水痘及びウイルス性扁桃炎（各 1 例）であった。胃腸炎が認められた 1 例（IM101365-4-4）においては、試験前期に軽度の胃腸炎、長期継続投与期に高度の胃腸炎が重篤な感染症として報告され、いずれの事象も治験薬と「関連あり」と判断された。胃腸炎以外の重篤な感染症と治験薬との関連は否定された。

365 試験において、治験薬と関連のある重篤な感染症が認められた被験者の詳細を以下に示す。

- IM101365-4-4（高度の胃腸炎）：本被験者は 8 歳（ベースライン時）の女性で、Day 21 に軽度の胃腸炎が認められて入院となった。軽度の胃腸炎は発現から 2 日後に回復した。治験薬投与は中止されなかった。本事象は治験薬と「関連あり」と判断された。Day 362、嘔吐、下痢、40°C の発熱により来院し、高度の胃腸炎と診断され、再び入院となった。高度の胃腸炎は発現から 3 日後に回復した。治験薬の投与は中止されなかった。本事象は治験薬と「関連あり」と判断された。

2.1.5.2 悪性腫瘍

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A で悪性腫瘍（SOC「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）」）を発現した被験者の一覧を Table 2.1.5.2-1 に示す。

悪性腫瘍（SOC「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）」）は 3 例（1.6%）に認められた。この内訳は、皮膚乳頭腫 2 例及び急性リンパ性白血病 1 例であった。皮膚乳頭腫はいずれも良性であり、1 例では治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。急性リンパ性白血病は、重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った。治験薬との関連は否定された（本被験者の詳細は下記参照）。

Period B

Period B で悪性腫瘍（SOC「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）」）を発現した被験者の一覧を Table 2.1.5.2-2 に示す。

悪性腫瘍（SOC「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）」）は本剤群では認められなかった。プラセボ群では軽度の皮膚乳頭腫が 1 例（1.6%）に認められた。

Period C

Period C において悪性腫瘍に該当する有害事象（1.1.2.4 項参照）は認められなかった。

033 試験において投与中止に至った悪性腫瘍が認められた被験者の詳細を以下に示す。

- IM101033-54-3（高度の急性リンパ性白血病）：本被験者は、7 歳（ベースライン時）の男性であった。Day 92（Period A）に急性リンパ性白血病が認められ、重篤な有害事象として報告された。治験薬の投与は中止された。CSR 作成時点で本事象は未回復であり、治験薬と「関連ないらしい」と判断された。被験者に悪性腫瘍の家族歴及び既往歴はなかった。

累積投与期間

累積投与期間で悪性腫瘍に該当する有害事象は、Period A で発現した急性リンパ性白血病の 1 例のみであり、100 人年あたりの発現率は 0.14 であった。なお、累積投与期間で悪性腫瘍の集計に用いた用語は Period A 及び B と異なるため（1.1.2.4 項参照）、これらの期間に認められた皮膚乳頭腫は悪性腫瘍として集計されなかった。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験において悪性腫瘍に該当する有害事象（1.1.2.4 項参照）は認められなかった。

Table 2.1.5.2-1:　　悪性腫瘍を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SUBJECT	AGE/ GENDER	RACE	TREATMENT GROUP	STUDY PERIOD	ONSET DAY	DUR	TYPE	SYSTEM ORGAN CLASS (SOC)	PREFERRED TERM (PT)	CRF VERBATIM (VT)	REL	INT	TRT	ACT
IM101033-12-1	15/M	White	ABATACEPT	PSTA>56	99	-	AE	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）	皮膚乳頭腫	PLANTAR'S WART L HEEL	4	1	0	1
IM101033-31-1	16/F	White	ABATACEPT	ANI29	59	-	AE	# 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）	皮膚乳頭腫	VERRUCOSA	3	1	0	1
IM101033-35-1	7/F	White	ABATACEPT	ANI15	25	319D	AE	# 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）	皮膚乳頭腫	WARTS ON LEGS	4	1	1	1
IM101033-35-1	7/F	White	ABATACEPT	ANI15	25	-	AE	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）	皮膚乳頭腫	WARTS	4	1	1	1
IM101033-54-3	7/M	White	ABATACEPT	PSTA	92	-	SAE	# 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）	急性リンパ性白血病	ACUTE LINFOBLASTIC LEUKEMIA	4	3	1	5

- = Missing

RACE:　A = ASIAN　B = BLACK/AFRICAN AMERICAN　C = WHITE　I = AMERICAN INDIAN/ALASKA NATIVE　Other = OTHER
P = NATIVE HAWAIIAN/OTHER PACIFIC ISLANDER
Study Period:　PSTA = Post Short-term (Period A) last dose within the 56 day offset; PSTA>56 = Post Short-term (Period A) last dose beyond the 56 day offset; ANI = Period A non-infusional
ACT (ACTION): 1 = NONE　2 = DOSE REDUCED　3 = DOSE INCREASED　4 = DRUG INTERRUPTED　5 = DRUG DISCONTINUED
REL (RELATIONSHIP): 1 = CERTAIN　2 = PROBABLE　3 = POSSIBLE　4 = UNLIKELY　5 = UNRELATED
INT (INTENSITY): 1 = MILD　2 = MODERATE　3 = SEVERE　4 = VERY SEVERE
TRT (TREATMENT REQUIRED): 0 = NO　1 = YES
DUR (DURATION): D = DAYS　H = HOURS　M = MINUTES

Population: All Treated Subjects
# Indicates counted event during Lead-in Phase, Period A.

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Appendix 6.1

Table 2.1.5.2-2:　　悪性腫瘍を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

SUBJECT	AGE/ GENDER	RACE	TREATMENT GROUP	STUDY PERIOD	ONSET DAY	DUR	TYPE	SYSTEM ORGAN CLASS (SOC)	PREFERRED TERM (PT)	CRF VERBATIM (VT)	REL	INT	TRT	ACT
IM101033-46-2	11/F	White	PLACEBO	BNI141	169	29D	AE	# 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）	皮膚乳頭腫	WARTS DIAGNOSIS	3	1	0	1

- = Missing
RACE:　A = ASIAN　B = BLACK/AFRICAN AMERICAN　C = WHITE　I = AMERICAN INDIAN/ALASKA NATIVE　Other = OTHER
P = NATIVE HAWAIIAN/OTHER PACIFIC ISLANDER
Study Period:　BNI = Period B non-infusional
ACT (ACTION):　1 = NONE　2 = DOSE REDUCED　3 = DOSE INCREASED　4 = DRUG INTERRUPTED　5 = DRUG DISCONTINUED
REL (RELATIONSHIP):　1 = CERTAIN　2 = PROBABLE　3 = POSSIBLE　4 = UNLIKELY　5 = UNRELATED
INT (INTENSITY):　1 = MILD　2 = MODERATE　3 = SEVERE　4 = VERY SEVERE
TRT (TREATMENT REQUIRED): 0 = NO　1 = YES
DUR (DURATION):　D = DAYS　H = HOURS　M = MINUTES

Population: All Treated Subjects
# Indicates counted event during Double-Blind Phase, Period B.

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Appendix 6.2

2.1.5.3 自己免疫疾患

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A で自己免疫疾患を発現した被験者の一覧を Table 2.1.5.3-1 に示す。

自己免疫疾患は 2 例（1.1%）に認められ、内訳は結節性紅斑及び尋常性白斑（各 1 例）であった。このうち尋常性白斑は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。いずれの事象も重症度は中等度であり、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象には該当しなかった。

Period B

Period B では、自己免疫疾患は認められなかった。

Period C

Period C における自己免疫疾患を Table 2.1.5.3-2 に示す。

Period C において自己免疫疾患は 4.6%（7/153 例）の被験者に認められた。この内訳は尋常性白斑、皮膚血管炎、多発性硬化症、乾癬、ブドウ膜炎、1 型糖尿病及びレイノー現象（各 1 例）であった。重症度は、1 例に認められた高度の尋常性白斑を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な自己免疫疾患は多発性硬化症及び 1 型糖尿病（各 1 例）で、多発性硬化症は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。1 型糖尿病と治験薬の関連は否定された。投与中止に至った自己免疫疾患は 2 例に認められ、内訳は多発性硬化症及び尋常性白斑（各 1 例）であった。

033 試験において投与中止に至った自己免疫疾患が認められた 2 例の詳細を以下に示す。

- IM101033-44-7（軽度の多発性硬化症）：本被験者は、12 歳（ベースライン時）の男性で、Period B ではプラセボ群であった。Day 593（Period C）に発作が認められ、Day 599 に専門医により側頭葉てんかんと診断された。本事象は中等度であり、重篤な有害事象として報告された。治験薬投与は中断された。側頭葉てんかんは治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。髄液検査を含む詳細な検査により、被験者は Day 631 に多発性硬化症と診断され、治験薬投与は中止された。CSR 作成時点で本事象は未回復であった。多発性硬化症は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。被験者に多発性硬化症の既往歴及び家族歴はなかった。本被験者は Day 85（Period B）の時点で抗 CTLA4-T 抗体陽性であった。
- IM101033-32-1（高度の尋常性白斑）：本被験者は 8 歳（ベースライン時）の女性で、尋常性白斑（左膝と腹部）の既往歴があった。Period B ではプラセボ群であった。Day 30（Period A）に中等度の尋常性白斑（左膝、腹部及び右肘）が認められた。本事象は Period C 開始時点で未回復であった。Day 477（Period C）に中等度の尋常性白斑（左膝と腹部）が認められた。Day 561 に高度に悪化し、治験薬投与は中止され、282 日後に回復した。尋常性白斑は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。本被験者の抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA4-T 抗体はいずれの時点においても陰性であった。

累積投与期間

累積投与期間における 100 人年あたりの自己免疫疾患の発現率を Table 2.1.5.3-3 に、累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の自己免疫疾患の発現率（100 人年あたり）を【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.6.29】に示す。

累積投与期間における 100 人年あたりの自己免疫疾患の発現率は、1.18 であった。PT 別の自己免疫疾患の発現率は、皮膚血管炎、結節性紅斑、乾癬、尋常性白斑、多発性硬化症、ブドウ膜炎、1 型糖尿病及びレイノー現象が各 0.14 であった。

累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の自己免疫疾患の発現率（100 人年あたり）は、1 年目（Day 1～360）、2 年目（Day 361～720）、3 年目（Day 721～1080）、4 年目（Day 1081～1440）、5 年目（Day 1441～1800）、5 年超（Day 1801 以降）の順に、1.26、2.29、0、3.07、0、0 であった。発現時期別（1 年ごと）では、長期投与に伴って新規の発現が顕著に多くなる自己免疫疾患は認められなかった。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期に自己免疫疾患が認められた被験者は 1 例（5.0%）で、若年性特発性関節炎であった。本事象は Day 58 に発現し、重篤な有害事象として報告された。発現から 40 日後に回復し、治験薬投与は中止されなかった。治験薬との関連は否定された。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間で認められた自己免疫疾患は、試験前期に発現した若年性特発性関節炎の 1 例（5.0%）のみであり、100 人年あたりの自己免疫疾患の発現率は 2.75 であった。

Table 2.1.5.3-1:　　自己免疫疾患を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SUBJECT	AGE/ GENDER	RACE	TREATMENT GROUP	STUDY PERIOD	ONSET DAY	DUR	TYPE	SYSTEM ORGAN CLASS (SOC)	PREFERRED TERM (PT)	CRF VERBATIM (VT)	REL	INT	TRT	ACT
IM101033-13-5	10/F	White	ABATACEPT	ANI29	33	-	AE	# 皮膚および皮下組織障害	結節性紅斑	ERYTHEMANODOSM	4	2	1	1
IM101033-32-1	8/F	White	ABATACEPT	API29	30	-	AE	# 皮膚および皮下組織障害	尋常性白斑	VITILIGO (LEFT KNEE, ABDOMEN, RIGHT ELBOW)	3	2	0	1
				API29	30	-	AE	皮膚および皮下組織障害	尋常性白斑	OCCURENCE OF VITILIGO (LEFT KNEE, ABDOMEN, RIGHT ELBOW)	3	2	0	1

- = Missing
RACE: A = ASIAN B = BLACK/AFRICAN AMERICAN C = WHITE I = AMERICAN INDIAN/ALASKA NATIVE Other = OTHER
P = NATIVE HAWAIIAN/OTHER PACIFIC ISLANDER
Study Period: ANI = Period A non-infusional; API = Period A peri-infusional
ACT (ACTION): 1 = NONE 2 = DOSE REDUCED 3 = DOSE INCREASED 4 = DRUG INTERRUPTED 5 = DRUG DISCONTINUED
REL (RELATIONSHIP): 1 = CERTAIN 2 = PROBABLE 3 = POSSIBLE 4 = UNLIKELY 5 = UNRELATED
INT (INTENSITY): 1 = MILD 2 = MODERATE 3 = SEVERE 4 = VERY SEVERE
TRT (TREATMENT REQUIRED): 0 = NO 1 = YES
DUR (DURATION): D = DAYS H = HOURS M = MINUTES

Population: All Treated Subjects
# Indicates counted event during Lead-in Phase, Period A.

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Appendix 6.3

Table 2.1.5.3-2:　　自己免疫疾患（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	7 (4.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.0)
皮膚血管炎	1 (0.7)
乾癬	1 (0.7)
尋常性白斑	1 (0.7)
眼障害	1 (0.7)
ブドウ膜炎	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (0.7)
1型糖尿病	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)
多発性硬化症	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)
レイノー現象	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
Includes data up to 56 days post last dose in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.26

Table 2.1.5.3-3: 100 人年あたりの自己免疫疾患の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH AUTOIMMUNE AEs	8	678.59	1.18	(0.51, 2.32)
皮膚および皮下組織障害	4	687.67	0.58	(0.16, 1.49)
皮膚血管炎	1	690.63	0.14	(0.00, 0.81)
結節性紅斑	1	694.82	0.14	(0.00, 0.80)
乾癬	1	694.99	0.14	(0.00, 0.80)
尋常性白斑	1	692.82	0.14	(0.00, 0.80)
血管障害	1	691.07	0.14	(0.00, 0.81)
レイノー現象	1	691.07	0.14	(0.00, 0.81)
神経系障害	1	695.54	0.14	(0.00, 0.80)
多発性硬化症	1	695.54	0.14	(0.00, 0.80)
代謝および栄養障害	1	692.76	0.14	(0.00, 0.80)
1型糖尿病	1	692.76	0.14	(0.00, 0.80)
眼障害	1	692.33	0.14	(0.00, 0.80)
ブドウ膜炎	1	692.33	0.14	(0.00, 0.80)

Cumulative Abatacept period includes periods A, B and C.
Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post abatacept dose. Events and placebo exposure post 56 days after last Period A dose and before first Period C dose for Placebo subjects are not taken into account.
MEDDRA VERSION:14.1

Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.28

2.1.5.4 Infusional adverse event

治験薬の点滴静脈内投与に関連する有害事象として、治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した Acute infusional AE 及び治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した Peri-infusional AE を評価した。

Acute infusional AE

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A で認められた Acute infusional AE を Table 2.1.5.4-1 に示す。

Acute infusional AE は 4.2%（8/190 例）の被験者に認められた。2 例（1.1%）以上に認められた Acute infusional AE は頭痛（4/190 例、2.1%）及び浮動性めまい（2/190 例、1.1%）のみであり、1 例に認められた中等度の頭痛を除き、すべて軽度であった。いずれも重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に該当しなかった。

Period B

Period B で認められた Acute infusional AE を Table 2.1.5.4-2:に示す。

本剤群で認められた Acute infusional AE は、1 例（1.7%）に認められた軽度の低血圧のみであった。プラセボ群では、Acute infusional AE は 2 例（3.2%）に認められ、内訳は軽度の悪心及び中等度の頭痛（各 1 例）であった。Period B において重篤な Acute infusional AE 及び投与中止に至った Acute infusional AE は認められなかった。

Period C

Period C で認められた Acute infusional AE を APPENDIX 26 に示す。

Period C で Acute infusional AE は 3.9%（6/153 例）の被験者に認められた。この内訳は、過敏症（2 例）、悪心、浮動性めまい、高血圧、そう痒症、蕁麻疹、気管支痙攣、注入に伴う反応及び関節痛（各 1 例）であった。悪心及び浮動性めまい、並びに、高血圧、そう痒症、蕁麻疹及び気管支痙攣はそれぞれ同一の被験者に認められた。非常に高度の Acute infusional AE は認められず、高度の Acute infusional AE が 2 例に認められた。高度の Acute infusional AE は、蕁麻疹、気管支痙攣、過敏症（各 1 例）であり、蕁麻疹及び気管支痙攣は同一の被験者に認められた。治験薬と関連のある重篤な Acute infusional AE として、中等度の過敏症が 1 例（IM101033-50-3）に認められた。本事象以外に重篤な Acute infusional AE は認められなかった。投与中止に至った Acute infusional AE は、蕁麻疹及び気管支痙攣を発現した 1 例（IM101033-41-3）のみであった。

033 試験において、治験薬と関連のある重篤な Acute infusional AE 又は投与中止に至った Acute infusional AE が認められた被験者の詳細を以下に示す。

- IM101033-50-3（中等度の過敏症）：本被験者は、11 歳（ベースライン時）の女性で、Period B では本剤群であった。Period C において、Day 954 の本剤の投与開始から 3 分後に発疹、呼吸困難、腹痛及び悪心が認められ、本剤の投与は中断された。これらの過敏症症状は治療により 1 時間後に回復した。本事象（過敏症）は重篤な有害事象として報告され、治験薬と「多分関連あり」と判断された。治験薬投与は継続され、その後の本剤投与の際は予防薬としてヒドロコルチゾン及び d-クロルフェニラミンの投与を受けた。本事象の発現以降、本剤投与時に同様の症状は認められなかった。
- IM101033-41-3（高度の蕁麻疹及び気管支痙攣）：本被験者は、8 歳（ベースライン時）の男性で、Period B では本剤群であった。Period C において、Acute infusional AE として、Day 421 に中等度の蕁麻疹及び高血圧、Day 456 に中等度の蕁麻疹、Day 563 に中等度のそう痒症及び蕁麻疹、Day 617 に中等度の気管支痙攣及び蕁麻疹を発現していた。いずれの事象も発現日当日に回復した。Day 652、高度の蕁麻疹及び気管支痙攣が発現した。これらの事象は発現日当日に回復したが、治験薬投与は中止された。高度の蕁麻疹及び気管支痙攣は、治験薬と「多分関連あり」と判断された。

累積投与期間

累積投与期間における 100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率を APPENDIX 27 に、累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の Acute infusional AE の発現率（100 人年あたり）を APPENDIX 28 に示す。

累積投与期間における 100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率は 2.29 であった。PT 別の発現率が最も高かった事象は頭痛（0.58）であり、いずれの事象も 1.00 未満であった。

累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の Acute infusional AE の発現率（100 人年あたり）は、1 年目（Day 1～360）、2 年目（Day 361～720）、3 年目（Day 721～1080）、4 年目（Day 1081～1440）、5 年目（Day 1441～1800）、5 年超（Day 1801 以降）の順に、6.50、1.62、1.86、1.05、0、0 であった。発現時期別（1 年ごと）では、長期投与に伴って新規の発現が顕著に多くなる Acute infusional AE は認められなかった。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期において Acute infusional AE は認められなかった。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間に認められた Acute infusional AE は軽度の発熱（1 例、5.0%）のみであった。本事象は、Day 366 に認められ、発現から 1 時間後に回復し、治験薬と「関連なし」と判断された。

累積投与期間における 100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率は 2.83 であった。累積投与期間における 100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率は APPENDIX 29 に示した。

Table 2.1.5.4-1: Acute infusional AE（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	8 (4.2)
神経系障害	5 (2.6)
頭痛	4 (2.1)
浮動性めまい	2 (1.1)
振戦	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	2 (1.1)
悪寒	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.5)
悪心	1 (0.5)
血管障害	1 (0.5)
潮紅	1 (0.5)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.8

Table 2.1.5.4-2: Acute infusional AE（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	1 (1.7)	2 (3.2)
血管障害	1 (1.7)	0
低血圧	1 (1.7)	0
胃腸障害	0	1 (1.6)
悪心	0	1 (1.6)
神経系障害	0	1 (1.6)
頭痛	0	1 (1.6)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.10

Peri-infusional adverse event

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A で認められた Peri-infusional AE を Table 2.1.5.4-3 に示す。

Peri-infusional AE は 15.8%（30/190 例）の被験者に認められた。3 例（1.6%）以上に認められた Peri-infusional AE は、頭痛（13/190 例、6.8%）、悪心（7/190 例、3.7%）及び浮動性めまい（5/190 例、2.6%）であった。Peri-infusional AE の重症度は、1 例に認められた高度の胸痛を除き、すべて軽度又は中等度であった。高度の胸痛は Day 1 及び Day 15 に発現し、いずれも治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。重篤な Peri-infusional AE 及び投与中止に至った Peri-infusional AE は認められなかった。

Period B

Period B で認められた Peri-infusional AE を Table 2.1.5.4-4 に示す。

Peri-infusional AE は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 3.3%（2/60 例）及び 3.2%（2/62 例）の被験者に認められた。本剤群で認められた中等度の悪心の 1 例以外は、すべて Acute infusional AE に該当した有害事象であった。プラセボ群では、Acute infusional AE 以外に Peri-infusional AE に該当する事象は認められなかった。いずれの群においても重篤な Peri-infusional AE 及び投与中止に至った Peri-infusional AE は認められなかった。

Period C

Period C で認められた Peri-infusional AE を APPENDIX 30 に示す。

Peri-infusional AE は 14.4%（22/153 例）の被験者に認められた。3 例（2.0%）以上に認められた Peri-infusional AE は浮動性めまい、悪心及び嘔吐（各 4/153 例、2.6%）及び頭痛及び関節痛（各 3/153 例、2.0%）であった。Peri-infusional AE はほとんどが軽度又は中等度であった。最も重症度が高い Peri-infusional AE が非常に高度及び高度であった被験者はそれぞれ 1 例（0.7%）及び 2 例（1.3%）であった。非常に高度の Peri-infusional AE は、重篤な有害事象として報告された関節痛であり、治験薬との関連は否定された。高度の Peri-infusional AE を発現した 2 例は、いずれも Acute infusional AE に該当した過敏症の 1 例並びに蕁麻疹及び気管支痙攣を発現した 1 例であった。重篤な Peri-infusional AE は非常に高度の関節痛及び中等度の過敏症（各 1 例）で、中等度の過敏症は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。投与中止に至った Peri-infusional AE は蕁麻疹及び気管支痙攣で、同一の被験者に認められた。治験薬と関連のある重篤な Peri-infusional AE 及び投与中止に至った Peri-infusional AE が認められた被験者の詳細は Acute infusional AE の項に示した。

累積投与期間

累積投与期間における 100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率を APPENDIX 31 に、累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の Peri-infusional AE の発現率（100 人年あたり）を APPENDIX 32 に示す。

累積投与期間の 100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率は 8.01 であった。発現率が 1.00 以上であった Peri-infusional AE は、頭痛（2.30）、悪心（1.37）及び浮動性めまい（1.35）であった。

累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の Peri-infusional AE の発現率（100 人年あたり）は、1 年目（Day 1～360）、2 年目（Day 361～720）、3 年目（Day 721～1080）、4 年目（Day 1081～1440）、5 年目（Day 1441～1800）、5 年超（Day 1801 以降）の順に、24.79、4.65、4.34、0、2.84、0 であった。発現時期別（1 年ごと）では、長期投与に伴って新規の発現が顕著に多くなる Peri-infusional AE は認められなかった。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期で認められた Peri-infusional AE は 2 例（10.0%）に発現した軽度の悪心であった。いずれも初回投与時（Day 1 及び Day 2）に発現した。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間に認められた Peri-infusional AE を Table 2.1.5.4-5 に、累積投与期間における 100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率を APPENDIX 33 に示す。

Peri-infusional AE は 25.0%（5/20 例）に認められた。最もよくみられた Peri-infusional AE は悪心であり、試験前期の 2 例を含め、累積投与期間で 3 例（15.0%）に認められた。365 試験で認められた Peri-infusional AE はすべて軽度であった。

累積投与期間の 100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率は 17.15 であった。発現率が最も高かった Peri-infusional AE は、悪心（9.61）であった。

Table 2.1.5.4-3: Peri-infusional AE（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	30 (15.8)
神経系障害	16 (8.4)
頭痛	13 (6.8)
浮動性めまい	5 (2.6)
振戦	2 (1.1)
全身障害および投与局所様態	9 (4.7)
無力症	2 (1.1)
悪寒	2 (1.1)
発熱	2 (1.1)
胸痛	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)
胃腸障害	8 (4.2)
悪心	7 (3.7)
嘔吐	1 (0.5)
血管障害	2 (1.1)
潮紅	2 (1.1)
免疫系障害	1 (0.5)
過敏症	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)
鼻炎	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)
食欲不振	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.5)

Population: All Treated Subjects
MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.12

Table 2.1.5.4-4: Peri-infusional AE（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	2 (3.3)	2 (3.2)
胃腸障害	1 (1.7)	1 (1.6)
悪心	1 (1.7)	1 (1.6)
血管障害	1 (1.7)	0
低血圧	1 (1.7)	0
神経系障害	0	1 (1.6)
頭痛	0	1 (1.6)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.14

Table 2.1.5.4-5: **Peri-infusional AE（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）**

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	5 (25.0)
胃腸障害	3 (15.0)
悪心	3 (15.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)
注射部位腫脹	1 (5.0)
発熱	1 (5.0)

Includes data from the day of the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source:IM101-365 study CSR Table S.6.16

2.1.6 JIA 患者にアバタセプト皮下注製剤を投与した海外第 3 相試験（IM101-301）の安全性結果

JIA 患者にアバタセプト皮下注製剤（以下、皮下注製剤）を投与した 301 試験の試験結果を以下に示す。301 試験の概要はモジュール 2.7.6 及び CSR（モジュール 5.3.5.2-2）に示す。

2.1.6.1 IM101-301 試験の概要及び解析方法

301 試験は、生物学的製剤又は csDMARDs に対して効果不十分な多関節に活動性を有する JIA 患者（乾癬性関節炎及び付着部炎関連関節炎を含む）を対象にアバタセプトを皮下投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検の海外第 3 相試験であった。

本試験の試験前期（16 週）では、体重別固定用量の皮下注製剤を非盲検で投与した。試験前期を完了した被験者は 20 ヵ月の長期継続投与期に移行し、体重別固定用量の皮下注製剤の投与を継続することとした。本試験の主要目的は 6～17 歳の多関節に活動性を有する JIA 患者を対象にアバタセプトを皮下投与した際の試験前期終了時点（Day 113）での定常状態のトラフ濃度を推定することであり、副次目的は 6～17 歳の患者集団（以下、6～17 歳コホート）及び 2～5 歳の患者集団（以下、2～5 歳コホート）における安全性を評価することであった。安全性の解析対象集団は治験薬投与を 1 回以上受けた被験者とし、中間解析時点での解析対象例数は、6～17 歳コホートで 173 例、2～5 歳コホートで 32 例であった。

有害事象と治験薬との関連性は「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で判定され、治験薬と関連がある有害事象として、「関連あり」と報告された有害事象又は治験薬との関連性が未記載であった有害事象を集計した。安全性評価項目は、すべての有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常とし、特に注目した有害事象として、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮下投与に伴う注射部位反応及び治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象を評価した。報告された有害事象は MedDRA バージョン 18.0 で分類し、集計した。特に注目した有害事象として、感染症は SOC「感染症および寄生虫症」、悪性腫瘍は SMQ を用いて集計した。自己免疫疾患及び皮下投与に伴う注射部位反応は、事前に規定した MedDRA 用語を集計した（IM101-301 study CSR、Appendix 6.10 参照）。累積投与期間については、有害事象、重篤な有害事象及び特に注目した有害事象の発現率（100 人年あたり）を算出した。

2.1.6.2 6～17 歳コホートの結果

試験前期及び累積投与期間［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データベースロック（最終被験者の投与開始後 16 週までのデータを含む）］における 6～17 歳コホートの結果を記載する。また、時期別の有害事象を評価するため、試験前期及び長期継続投与期を比較した。

<u>試験前期</u>

6～17 歳コホートでは、173 例が治験薬の投与を受けた。そのうち 164 例が試験前期の治験薬投与を完了し、9 例が試験前期中に中止した。主な中止理由は有害事象及び有効性の欠如（各 1.7%、3/173

例）であった。治験薬投与例 173 例における曝露期間の中央値（範囲）は 112.0（57～164）日であった（IM101-301 study CSR Table 7.1.1-1 参照）。

301 試験の試験前期における 6～17 歳コホートの安全性の概要を Table 2.1.6.2-1 に示す。

6～17 歳コホートの試験前期における有害事象の発現割合は 59.0%（102/173 例）であった。比較的よくみられた有害事象は、鼻咽頭炎及び上気道感染（各 10.4%、18/173 例）、頭痛（4.6%、8/173 例）、並びに咳嗽及び発熱（各 4.0%、7/173 例）であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。非常に高度の有害事象は認められず、高度の有害事象は 7 例（4.0%）に認められた。高度の有害事象の内訳は、敗血症、胸痛、頭痛、外傷性血腫、貧血、低色素性貧血及び卵巣胚細胞奇形腫第 3 期（各 1 例）であった。このうち、敗血症は治験薬と「関連あり」と判断された。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例（2.9%）に認められ、内訳は、卵巣胚細胞奇形腫第 3 期、低マグネシウム血症、敗血症、腹痛、貧血、胸痛、滑膜炎（各 1 例）であった。卵巣胚細胞奇形腫第 3 期及び低マグネシウム血症、並びに、敗血症及び腹痛はそれぞれ同一の被験者に認められた。投与中止に至った有害事象は 3 例（1.7%）に認められ、内訳は重篤な有害事象として報告された敗血症及び卵巣胚細胞奇形腫第 3 期、並びに軽度の疲労（各 1 例）であった。

特に注目した有害事象である感染症は 31.8%（55/173 例）の被験者に認められた。最もよくみられた感染症は、鼻咽頭炎及び上気道感染（各 10.4%、18/173 例）であり、その他の感染症はすべて 2%以下の発現であった。高度の敗血症を除き、いずれの感染症も軽度又は中等度であった。高度の敗血症は Day 62 に発現し、重篤な有害事象として報告された。本事象により治験薬投与は中止された。本事象は発現から 24 日後に回復し、治験薬と「関連あり」と判断された。

悪性腫瘍として、卵巣胚細胞奇形腫第 3 期が 1 例（0.6%）に認められた。卵巣胚細胞奇形腫第 3 期は Day 99 に発現し、高度の重篤な有害事象として報告された。被験者は本事象により治験薬投与を中止した。本事象は発現から 43 日後に回復した。本事象は治験薬と「関連なし」と判断された。

自己免疫疾患は 1.2%（2/173 例）の被験者に認められた。内訳は上強膜炎及びレイノー現象（各 1 例）であり、いずれも重症度は軽度であった。上強膜炎は発現から 2 日後に、レイノー現象は発現から 5 時間後に回復した。両事象ともに治験薬との「関連なし」と判断された。

皮下投与に伴う注射部位反応は 5.2%（9/173 例）の被験者に認められた。いずれの事象も 2%以下の発現であり、重症度はすべて軽度又は中等度であった。

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は 24.3%（42/173 例）の被験者に認められた。最もよくみられた 24 時間以内に発現した有害事象は上気道感染（2.3%、4/173 例）であり、本事象を含め 24 時間以内に発現した有害事象の発現割合はすべて 3%以下であった。

Table 2.1.6.2-1: **試験前期における 6～17 歳コホートの安全性の概要（治験薬投与例、IM101-301 試験）**

Safety event	Number (%) of subjects (N=173)
Deaths	0
SAEs	5 (2.9)
Discontinuations due to AEs	3 (1.7)
Overall AEs	102 (59.0)
AEs related to study drug	36 (20.8)
AEs of special interest	
Infections	55 (31.8)
Malignancies	1 (0.6)
Autoimmune disorders	2 (1.2)
Local injection-site reactions	9 (5.2)
AEs within 24 hours of drug administration	42 (24.3)

Source: IM101-301 study CSR Table S.6.1, Table S.6.3, Table S.6.24.

試験前期に認められたすべての有害事象を APPENDIX 34 に示す。治験薬と関連のある有害事象、重症度別の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び特に注目した有害事象は、CSR（IM101-301 study CSR）のそれぞれ Table S.6.9、Table S.6.7、Table 7.3.3-1、Table S.6.21 及び Table S.6.24 に示す。

累積投与期間

累積投与期間において、長期継続投与期に移行した 157 例のうち 8 例が治験薬投与を中止し、データベースロック時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 149 例が継続中であった。試験前期の中止例を含めた累積投与期間の中止例 17 例における主な中止理由は、有効性の欠如（5.2%、9/173 例）及び有害事象（2.3%、4/173 例）であった（IM101-301 study CSR Table 6.1-2 参照）。治験薬投与例 173 例における累積投与期間の曝露期間の中央値（範囲）は 11.7（1.9～20.1）ヵ月であった（IM101-301 study CSR Table 8.1.1-1 参照）。

累積投与期間の 6～17 歳コホートの安全性の概要を

Table 2.1.6.2-2 に示す。

6～17 歳コホートの累積投与期間における有害事象の発現割合は 73.4%（127/173 例）であった。比較的よくみられた（5%以上）有害事象は、鼻咽頭炎（19.7%、34/173 例）、上気道感染（12.7%、22/173 例）、頭痛及び発熱（各 8.7%、15/173 例）、嘔吐（6.4%、11/173 例）並びに悪心（5.2%、9/173 例）であった。100 人年あたりの有害事象の発現率は 186.55 であった。発現率が 5.00 以上であった有害事象は鼻咽頭炎（23.38）、上気道感染（15.04）、頭痛（9.63）、発熱（9.50）、嘔吐（6.83）及び悪心（5.63）であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。非常に高度の有害事象は認められず、高度の有害事象は、試験前期の 7 例を含め、累積投与期間では 8 例（4.6%）に認められた。長期継続投与期で新たに認められた高度の有害事象は腎結石症であった。高度の有害事象のうち治験薬と関連のある事象は、試験前期の敗血症の 1 例のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は試験前期の 5 例を含めて累積投与期間で 8 例（4.6%）に発現した。長期継続投与期で重篤な有害事象が認められた 3 例の内訳は、腎結石症、腎盂腎炎及び橈骨骨折（各 1 例）であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 4.96 であり、PT 別ではすべて 1.00 未満であった。投与中止に至った有害事象は、試験前期の 3 例を含めて累積投与期間で 4 例（2.3%）に認められた。長期継続投与期で認められた投与中止に至った有害事象は、1 例に認められた中等度の発疹であった。

特に注目した有害事象である感染症は 52.0%（90/173 例）の被験者に認められた。比較的よくみられた感染症は、鼻咽頭炎（19.7%、34/173 例）及び上気道感染（12.7%、22/173 例）であり、その他の感染症はすべて 5%以下の発現であった。試験前期の高度の敗血症の 1 例を除き、累積投与期間の感染症の重症度はすべて軽度又は中等度であった。100 人年あたりの感染症の発現率は 89.05 であった。

悪性腫瘍は、累積投与期間で 1 例（0.6%）に認められた。この 1 例は試験前期の卵巣胚細胞奇形腫第 3 期であり、長期継続投与期で新たに認められた事象はなかった。

自己免疫疾患は、試験前期の 2 例（上強膜炎及びレイノー現象）を含め、累積投与期間で 3 例（1.7%）に認められた。長期継続投与期で新たに認められた自己免疫疾患は、1 例に認められた乾癬であった。本事象を含め、自己免疫疾患はすべて軽度であり、治験薬と関連のある事象は認められなかった。

皮下投与に伴う注射部位反応は、試験前期の 9 例を含め、累積投与期間で 10 例（5.8%）に認められた。長期継続投与期で新たに認められた皮下投与に伴う注射部位反応は 1 例に認められた注射部位疼痛であった。皮下投与に伴う注射部位反応の重症度はいずれの事象も軽度又は中等度であった。

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は累積投与期間で 34.1%（59/173 例）の被験者に認められた。試験前期の 42 例に加え、長期継続投与期に認められた 24 時間以内に発現した有害事象は 17 例であった。累積投与期間において最もよくみられた 24 時間以内に発現した有害事象は、上気道感染（3.5%、6/173 例）であった。

Table 2.1.6.2-2: 累積投与期間における 6 歳～17 歳コホートの安全性の概要（治験薬投与例、IM101-301 試験）

Safety event	Number (%) of subjects (N=173)	Incidence rate (person-year)
Deaths	0 (0.0)	NA
SAEs	8 (4.6)	4.96
Discontinuations due to AEs	4 (2.3)	NA
Overall AEs	127 (73.4)	186.55
AEs related to study drug	45 (26.0)	NA
AEs of special interest		
Infections	90 (52.0)	89.05
Malignancies	1 (0.6)	0.60
Autoimmune disorders	3 (1.7)	1.83
Local injection-site reactions	10 (5.8)	NA
AEs within 24 hours of drug administration	59 (34.1)	NA

NA: Not applicable
Source: IM101-301 study CSR Table S.6.2, Table S.6.4, Table S.6.25, Table S.6.31, Table S.6.32, Table S.6.33

累積投与期間に認められたすべての有害事象を APPENDIX 35 に示す。治験薬と関連のある有害事象、重症度別の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び特に注目した有害事象は CSR（IM101-301 study CSR）のそれぞれ Table 8.3.6-2、Table S.6.8、Table 8.3.3-1、Table S.6.22 及び Table S.6.25 に示す。100 人年あたりのすべての有害事象及び重篤な有害事象の発現率は CSR（IM101-301 study CSR）のそれぞれ Table S.6.31 及び Table S.6.32 に示す。また、長期継続投与期で認められたすべての有害事象を APPENDIX 36 に、301 試験の試験期間を通じて重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を APPENDIX 37 に示す。

2.1.6.3 2～5 歳コホートの結果

累積投与期間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データベースロック）における 2～5 歳コホートの結果を記載する。また、時期別の有害事象を評価するため、試験前期及び長期継続投与期を比較した。

累積投与期間

2～5 歳コホートで 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者は 32 例であり、27 例が中間解析のデータベースロック（2015 年 7 月 1 日）時点で 16 週の試験前期又は 20 ヵ月の長期継続投与期を継続中であった。治験薬投与を中止した被験者は 5 例であり、中止理由は、被験者の申し出により中止した 1 例を除き、すべて有効性の欠如（12.5%、4/32 例）であった。治験薬投与例 32 例における累積投与期間の曝露期間の中央値（範囲）は 8.8（3.1～20.3）ヵ月であった（IM101-301 study CSR Addendum Table 6.1-1 及び Table S.4.3 参照）。

累積投与期間の 2～5 歳コホートの安全性の概要を Table 2.1.6.3-1 に示す。

2～5 歳コホートの累積投与期間における有害事象の発現割合は 81.3%（26/32 例）であった。比較的よくみられた有害事象は、鼻咽頭炎及び発熱（各 21.9%、7/32 例）、上気道感染（18.8%、6/32 例）並びに結膜炎及び胃腸炎（各 12.5%、4/32 例）であった。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。100 人年あたりの有害事象の発現率は、365.53 であった。発現率が 5.00 以上の有害事象は、発熱（32.53）、鼻咽頭炎（32.15）、上気道感染（27.39）、結膜炎（17.9）、胃腸炎（16.34）、扁桃炎（12.42）、咳嗽（12.23）、インフルエンザ（12.19）、頭痛（12.31）、水痘（8.32）、鼻炎（8.31）、悪心（8.10）、猩紅熱（8.09）、アフタ性口内炎（8.07）、口腔咽頭痛（7.97）及び嘔吐（7.93）であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目した有害事象である感染症は 68.8%（22/32 例）の被験者に認められた。比較的よくみられた感染症は、鼻咽頭炎（21.9%、7/32 例）、上気道感染（18.8%、6/32 例）並びに結膜炎及び胃腸炎（各 12.5%、4/32 例）であった。100 人年あたりの感染症の発現率は 209.75 であった。

悪性腫瘍、自己免疫疾患及び皮下投与に伴う注射部位反応は認められなかった。

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は 34.4%（11/32 例）の被験者に認められた。このうちほとんどが SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象（25.0%、8/32 例）であった。最もよくみられた 24 時間以内に発現した PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（12.5%、4/32 例）であった。

Table 2.1.6.3-1: 累積投与期間における 2～5 歳コホートの安全性の概要（治験薬投与例、IM101-301 試験）

Safety event	Number (%) of subjects (n=32)	Incidence rate (person-year)
Deaths	0 (0.0)	NA
SAEs	0 (0.0)	0.0
Discontinuations due to AEs	0 (0.0)	NA
Overall AEs	26 (81.3)	365.53
AEs related to study drug	11 (34.4)	NA
AEs of special interest		
Infections	22 (68.8)	209.75
Malignancies	0 (0.0)	0.0
Autoimmune disorders	0 (0.0)	0.0
Local injection-site reactions	0 (0.0)	NA
AEs within 24 hours of drug administration	11 (34.4)	NA

NA: Not applicable
Source: IM101-301 study CSR Addendum Table S.6.13, Table S.6.26, Table S.6.34, Table S.6.35, Table S.6.36

累積投与期間に認められたすべての有害事象を APPENDIX 38 に示す。治験薬と関連のある有害事象、重症度別の有害事象及び特に注目した有害事象を CSR（IM101-301 study CSR Addendum）のそれぞれ Table 9.6-2、Table S.6.15 及び Table S.6.26 に示す。100 人年あたりのすべての有害事象の発現率を CSR（IM101-301 study CSR Addendum）のそれぞれ Table S.6.34 に示す。また、2～5 歳コホートにおいて試験前期及び長期継続投与期で認められた有害事象をそれぞれ APPENDIX 39 及び APPENDIX 40 に示す。

2.1.7 RA 患者との安全性の比較

365 試験の安全性結果を JIA の類縁疾患と考えられる RA 患者を対象とした国内第 2 相試験（071 試験）及び国内第 3 相試験（129 試験）と比較した。071 試験の最終 CSR 及び 129 試験の中間成績報告書は「オレンシア点滴静注用 250mg」の製造販売承認申請時に提出済みである。129 試験の最終 CSR はモジュール 5.3.5.4-1 に示す。

2.1.7.1 IM101-071 試験及び IM101-129 試験の概要及び解析方法

071 試験は、MTX に対して効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検試験であった。計 194 例が本剤 10 mg/kg 群、2 mg/kg 群又はプラセボ群にランダム化され、それぞれ 61 例、67 例、66 例が一定用量の MTX 併用下で本剤の投与を受けた。129 試験は、071 試験を含む先行試験の参加例及び新規組入れ例を対象とした、非盲検、非対照の長期継続投与試験であった。国内第 1 相試験である IM101-034 試験及び 071 試験からの移行例（それぞれ 13 例及び 178 例）、並びに新規組み入れ例（26 例）の計 217 例に本剤を 10 mg/kg に相当する体重別固定用量で投与した。JIA 患者との比較には、071 試験の本剤 10 mg/kg 投与群（61 例）の治験薬投与後 24 週（Day 169）までの安全性データ及び 129 試験の 071 試験からの移行例（178 例）における 129 試験での治験薬投与開始から試験完了までの安全性データを用いた。

2.1.7.2 全体的な曝露状況

365 試験の本剤の曝露状況は 1.2.2 項に示した。071 試験の本剤 10 mg/kg 群における本剤の曝露期間の平均値（標準偏差）は、170.0（3.0）日であった。129 試験の 071 試験移行例における本剤の曝露期間の平均値（標準偏差）は、35.0（9.5）ヵ月であった。

2.1.7.3 安全性の比較

JIA 患者と RA 患者の安全性の比較にあたっては、365 試験の試験前期と 071 試験の試験全体の安全性結果、並びに、365 試験の累積投与期間と 129 試験の試験全体の安全性結果をそれぞれ比較した。365 試験、071 試験及び 129 試験の安全性の概要を Table 2.1.7.3-1 に示す。

365 試験の 16 週まで及び 071 試験の 24 週までの結果において、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。長期投与時の結果においても JIA 患者と RA 患者の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

特に注目した有害事象としての感染症の発現割合は、JIA 患者の 16 週で RA 患者の 24 週よりも高く、長期投与時でも JIA 患者の方が高かった。しかしながら、よくみられた感染症は JIA 患者及び RA 患者のいずれにおいても鼻咽頭炎及び咽頭炎であり、JIA 患者において RA 患者と比べて発現割合が著しく高い事象は認められなかった。感染症の重症度は JIA 患者及び RA 患者のいずれにおいても

ほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な感染症の発現割合は JIA 患者及び RA 患者で同程度であった。その他の特に注目した有害事象は定義が異なるものの、悪性腫瘍は JIA 患者では認められず、RA 患者ではほとんど認められなかった。自己免疫疾患は JIA 患者及び RA 患者のいずれにおいてもほとんど認められなかった。また、JIA 患者における Peri-infusional AE 及び RA 患者における投与直後の自覚症状及び他覚所見に関する有害事象の発現状況に特筆すべき違いは認められなかった。

以上より、JIA 患者及び RA 患者において認められた有害事象を比較した結果、被験者数が限られていること及び投与期間が異なることを考慮する必要はあるものの、感染症を除き、JIA 患者で認められた有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び特に注目した有害事象は RA 患者とおおむね類似していた。感染症の発現割合は RA 患者よりも JIA 患者で高かったが、よくみられた感染症は JIA 患者及び RA 患者のいずれにおいても鼻咽頭炎及び咽頭炎であり、重篤な感染症の発現割合は同程度で、認められた感染症の重症度も同様であった。したがって、多関節に活動性を有する JIA 患者の安全性プロファイルは RA 患者と大きな違いはないものと考えられた。感染症は本剤のこれまでに特定されたリスクであり、RA 患者に対して添付文書等で注意喚起している。JIA 患者に対しても同様の対応が必要と考えられる。

Table 2.1.7.3-1: 国内 JIA 及び RA 患者の安全性の比較（IM101-365 試験及び IM101-071、IM101-129 試験）

	JIA		RA	
	IM101-365		IM101-071[a] 10 mg/kg	IM101-129[a] 071 からの移行例
	試験前期 16-week N=20	累積投与期間[b] N=20	24-week N=61	LT 最終 CSR[c] N=178
AEs	20 (100.0)	20 (100.0)	50 (82.0)	177 (99.4)
related AEs[d]	5 (25.0)	6 (30.0)	36 (59.0)	170 (95.5)
SAEs	2 (10.0)	4 (20.0)	5 (8.2)	50 (28.1)
AEs leading to discontinuation	0	0	0	18 (10.1)
Infections (SOC)	16 (80.0)	20 (100.0)	20 (32.8)	141 (79.2)

n (%)

[a] 071 試験及び 129 試験の結果は、「自他覚的有害事象」（臨床検査値異常を含まない有害事象）の結果に「臨床検査値異常変動」の結果を統合した。
[b] 365 試験の累積投与期間における本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 23.4（7～35）ヵ月であった。
[c] 129 試験最終 CSR 作成時点で本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 37.7（3.6～45.1）ヵ月であった。
[d] 365 試験は「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定した。071 及び 129 試験は 1.「関連あり」、2.「多分関連あり」、3.「関連あるかもしれない」、4.「関連ないらしい」、5.「関連なし」の 5 段階で判定し、1～3 と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象として集計した。

Source: IM101-365 CSR (Table S.6.3, Table S.6.4, Table S.6.7, Table S.6.8, Table S.6.11, Table S.6.12, Table S.6.13, Table S.6.14); rt-ae-ae-im101071.lst, rt-ae-rae-im101071.lst, rt-ae-sae-im101071.lst, rt-ae-aedisc-im101071.lst, rt-ae-ae-im101129.lst, rt-ae-rae-im101129.lst, rt-ae-sae-im101129.lst, rt-ae-aedisc-im101129.lst

071 試験で認められたすべての有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象をそれぞれ APPENDIX 41、APPENDIX 42 及び APPENDIX 43 に示す。129 試験で認められたすべての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はそれぞれ APPENDIX 44、APPENDIX 45、APPENDIX 46 及び APPENDIX 47 に示す。

2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の詳細な経過はモジュール 2.7.6 に示す。その他の個別症例の詳細な経過についてはそれぞれの CSR に示す。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

Period A で血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の MA の基準（1.1.2.5 項参照）に基づいた臨床検査値を APPENDIX 48 に示す。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査において MA の基準に該当した被験者の割合が 10%以上であった項目は、随時血糖値（低下）（13.7%、26/190 例）及び尿潜血（12.1%、23/190 例）であった。全体的に Period A で MA に該当した臨床検査値異常に臨床上問題となるようなものは認められなかった。

ベースライン（Day 1）からの血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の変化は【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.7.3】に示す。

Period B

Period B で血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の MA の基準に基づいた臨床検査値を APPENDIX 49 に示す。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査において MA の基準に該当した被験者の割合がいずれかの群で 10%以上であった項目は、尿潜血［本剤群：20.0%（12/60 例）、プラセボ群：9.7%（6/62 例）、以下同順］、血中クレアチニン（上昇）［18.3%（11/60 例）、14.5%（9/62 例）］及び好酸球数（上昇）［10.0%（6/60 例）、6.5%（4/62 例）］であった。全体的に Period B で MA に該当した臨床検査値異常に臨床上問題となるようなものは認められなかった。

033 試験のベースライン（Day 1）からの血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の変化は【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.7.4】に、Period B のランダム割付け時からの血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の変化は【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.7.5】に示す。

Period C

Period C で血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の MA の基準に基づいた臨床検査値を APPENDIX 50 に示す。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査において MA の基準に該当した被験者の割合が 10%以上であった項目は、尿潜血（47.7%、73/153 例）、随時血糖値（低下）（35.3%、54/153 例）、好酸球数（上昇）（32.7%、50/153 例）、尿蛋白（上昇）（22.9%、35/153 例）、血中クレアチニン（上昇）（23.5%、36/153 例）、リンパ球数（低下）（13.7%、21/153 例）、白血球数（低下）（13.1%、20/153 例）、白血球数（上昇）（11.8%、18/153 例）及び空腹時血糖値（低下）（11.0%、11/100 例）であった。全体的に Period C で MA に該当した臨床検査値異常に臨床上問題となるようなものは認められなかった。

033 試験のベースライン（Day 1）からの血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の変化は【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.7.2】に示す。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

試験前期

365 試験の試験前期で血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の MA の基準に基づいた臨床検査値を APPENDIX 51 に示す。

MA の基準に該当した被験者の割合が最も高かった項目は尿潜血（15.0%、3/20 例）であった。全体的に試験前期で MA に該当した臨床検査値異常に臨床上問題となるようなものは認められなかった。

累積投与期間

365 試験の累積投与期間で血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の MA の基準に基づいた臨床検査値を APPENDIX 52 に示す。

MA の基準に該当した被験者の割合が最も高かった項目は、尿潜血（35.0%、7/20 例）、次いで好酸球数（上昇）（20.0%、4/20 例）であった。全体的に累積投与期間で MA に該当した臨床検査値異常に臨床上問題となるようなものは認められなかった。

365 試験のベースライン（Day 1）からの血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値の変化は【モジュール 5.3.5.2-1、Table S.7.3】に示す。

3.2 ANA 及び抗 dsDNA 抗体

3.2.1.1 ANA

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

ANA がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は 54 例、陰性であった被験者は 113 例であった。ベースライン時 ANA 陽性から Day 113 に陰性になった被験者の割合は、27.8%（15/54 例）であった。ベースライン時 ANA 陰性から Day 113 に陽性となった被験者の割合は、10.6%（12/113 例）であった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.7.14】参照）。

Period B

ANA がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 15 例及び 14 例（以下同順）、陰性であった被験者は 34 例及び 25 例であった。ベースライン時 ANA 陽性から Period B の Day 169 に陰性になった被験者の割合は、13.3%（2/15 例）及び 42.9%（6/14 例）であった。ベースライン時 ANA 陰性から Period B の Day 169 に陽性となった被験者の割合は、5.9%（2/34 例）及び 4.0%（1/25 例）であった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.7.15】参照）。

Period C

ANA がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は 24 例、陰性であった被験者は 61 例であった。ベースライン時 ANA 陽性から最終来院日の測定時点に陰性になった被験者の割合は、25.0%（6/24 例）であった。ベースライン時 ANA 陰性から最終来院日の測定時点に陽性となった被験者の割合は、8.2%（5/61 例）であった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.7.7】参照）。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

ANA がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は 10 例、陰性であった被験者は 10 例であった。Day 113 及び Day 365（中止例 2 例は最終来院日）時点にベースライン時 ANA 陽性から陰性になった、又はベースライン時 ANA 陰性から陽性になった被験者はいなかった（【モジュール 5.3.5.2-1、Table S.7.4】参照）。

3.2.1.2 抗 dsDNA 抗体

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

Period A

抗 dsDNA 抗体がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は 25 例、陰性であった被験者は 146 例であった。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性から Day 113 に陰性になった被験者の割合は、

52.0%（13/25 例）であった。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陰性から Day 113 に陽性となった被験者の割合は、6.2%（9/146 例）であった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.7.16】参照）。

Period B

抗 dsDNA 抗体がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 7 例及び 3 例（以下同順）、陰性であった被験者は 43 例及び 38 例であった。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性から Period B の Day 169 に陰性になった被験者の割合は、85.7%（6/7 例）及び 66.7%（2/3 例）であった。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陰性から Period B の Day 169 に陽性となった被験者の割合は、2.3%（1/43 例）及び 0%（0/38 例）であった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、Table S.7.17】参照）。

Period C

抗 dsDNA 抗体がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は 11 例、陰性であった被験者は 72 例であった。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性から最終来院日の測定時点に陰性になった被験者の割合は、100.0%（11/11 例）であった。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陰性から最終来院日の測定時点に陽性となった被験者の割合は、2.8%（2/72 例）であった（【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、Table S.7.8】参照）。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

抗 dsDNA 抗体がベースライン（Day 1）時に陽性であった被験者は 1 例、陰性であった被験者は 19 例であった。Day 113 及び Day 365（中止例 2 例は最終来院日）時点にベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性から陰性になった、又はベースライン時に抗 dsDNA 抗体陰性から陽性になった被験者はいなかった（【モジュール 5.3.5.2-1、Table S.7.5】参照）。

4 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

4.1 バイタルサイン

(1) 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験では、バイタルサインとして血圧、体温及び脈拍数を測定した。全体的に、バイタルサインの平均値は基準値の範囲内であり、試験を通じて大きな変化は認められなかった。

Period A、Period B 及び Period C のバイタルサインの測定日ごとの平均値をそれぞれ【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、9.8 項（Table S.7.18、S.7.19 及び S.7.20）】、【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033A、9.8 項（Table S.7.21、S.7.22 及び S.7.23）】及び【モジュール 5.3.5.1-1、IM101033E、8.8.1 項（Table S.7.12、S.7.13 及び S.7.14）】に示す。

(2) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験では、バイタルサインとして血圧、体温及び脈拍数を測定した。全体的に、バイタルサインの平均値は基準値の範囲内であり、試験を通じて大きな変化は認められなかった。累積投与期間におけるバイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）の経時的変化を【モジュール 5.3.5.2-1、Appendix 10.1】に示す。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

033 試験の Period C 及び 365 試験の累積投与期間の有害事象について、年齢別及び性別に部分集団解析を実施した。

5.1.1 ベースライン時の年齢及び性別

海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験の Period C において認められた有害事象をベースライン（Day 1）時の年齢別（13 歳未満／13 歳以上）及び性別で比較した。

年齢別では、13 歳未満の被験者（72 例）及び 13 歳以上の被験者（81 例）におけるすべての有害事象の発現割合及び SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は同程度であった。個々の有害事象の発現割合及び種類に特筆すべき違いは認められなかった。

性別による部分集団解析では、悪心の発現割合が女性で高かった［女性：17.9%（19/106 例）、男性：2.1%（1/47 例）］ことを除き、個々の有害事象（PT）の発現割合及び種類に特筆すべき違いは認められなかった。高度の悪心は 4 例（すべて女性）に認められ、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

年齢別及び性別の有害事象の概要を APPENDIX 53 に示す。

国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験の累積投与期間において認められた有害事象をベースライン（Day 1）時の年齢別（12 歳未満／12 歳以上）及び性別で比較した。

ベースライン（Day 1）時の被験者の年齢は 12 歳未満が 11 例、12 歳以上が 9 例であり、性別は男性が 5 例、女性が 15 例であった。被験者数が限られていることを考慮する必要があるものの、年齢別及び性別による部分集団解析では、個々の有害事象の発現割合及び種類に特筆すべき違いは認められなかった。

365 試験の累積投与期間における、ベースライン（Day 1）時の年齢別及び性別の有害事象を APPENDIX 54 及び APPENDIX 55 に示す。

5.2 外因性要因

5.2.1 MTX 併用有無及び生物学的製剤による前治療歴有無

(1) 国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験の累積投与期間において認められた有害事象をベースライン（Day 1）時の MTX 併用有無別及び生物学的製剤による前治療歴有無別で比較した。

ベースライン（Day 1）時の MTX 併用例は 16 例、MTX 非併用例は 4 例で、生物学的製剤による前治療歴のある被験者は 4 例、生物学的製剤による前治療歴のない被験者は 16 例であった。被験者数が限られていることを考慮する必要があるものの、MTX 併用有無別及び生物学的製剤による前治療歴別による部分集団解析では、個々の有害事象の発現割合及び種類に特筆すべき違いは認められなかった。

365 試験の累積投与期間における、ベースライン（Day 1）時の MTX 併用有無別及び生物学的製剤による前治療歴別の有害事象をそれぞれ APPENDIX 56 及び APPENDIX 57 に示す。

5.3 薬物相互作用

JIA 患者を対象に薬物相互作用を検討した臨床試験は実施しておらず、また、薬物相互作用の特異的な解析は実施しなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において本薬の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では催奇形性は最高投与量（マウスで 300 mg/kg、ラット及びウサギで 200 mg/kg）まで認められなかったが、ラットにおいて 200 mg/kg［ヒトに 10 mg/kg 投与した場合の全身曝露量（AUC）の 11 倍の AUC］で雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。本剤の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と規定している。

033 試験及び 365 試験においては、登録時及び治験薬投与前に妊娠検査が陰性であることを確認し、陽性であった場合は試験を中止することとしていた。また、妊娠可能な女性被験者及び妊娠可能なパートナーと性交渉をする男性被験者は適切な方法で避妊することとし、妊娠が判明した場合、治験担当医師は速やかに治験依頼者に連絡するものとした。

033 試験の Period A 及び B では、被験者本人又は被験者のパートナーの妊娠は認められなかったが、Period C では妊娠が 8 例（女性被験者の妊娠 7 例、男性被験者のパートナーの妊娠 1 例）に認められた。8 例中 3 例が正常新生児を出産し、1 例が人工流産した。残り 4 例については情報が得られていない。365 試験では被験者本人又は被験者のパートナーの妊娠は認められなかった。

2015 年 12 月 22 日時点の累積市販後安全性データベースによると、全世界においてアバタセプト（販売名：オレンシア®）曝露中の妊娠はこれまでに 337 件報告されている。この内訳は臨床試験からの報告が 211 件、自発報告が 122 件及び文献報告が 4 件であった。このうち 181 件で追加情報が得られており、内訳は、正常新生児（79 件）、自然流産（43 件）、人工流産（21 件）、生産（20 件）、胎児死亡及び早産児（各 4 件）、妊娠週に比して小さい児（3 件）、枯死卵（2 件）、流産、後期流産、稽留流産、未熟分娩及び前期破水（各 1 件）であった。また、妊娠中の合併症として、異所性妊娠及び妊娠糖尿病（各 4 件）、子癇前症（3 件）、胎盤早期剥離（2 件）及び前期破水（1

件）が報告された。また、先天異常が 10 名に 14 件報告されており、内訳は幽門狭窄、口蓋裂、口唇裂、先天性中枢神経系異常、髄膜瘤、21 トリソミー、先天性動脈奇形、心室中隔欠損症、細胞遺伝学的異常、頭蓋奇形、先天性大動脈異常、心房中隔欠損症、染色体欠失及び陰茎索（各 1 件）であった。これらの先天異常が認められた子の母親はアバタセプトの他に MTX を始めとした併用薬を使用していたこと、10 名中 3 名が 35 歳以上の出産であったこと、また、合併症や喫煙歴などの報告もあることなどから、先天異常のリスク因子の特定は困難であった。

5.5 過量投与

033 試験の Period C の Day 426 に、被験者 1 例（IM101033-48-6、17 歳女性、体重 53.5 kg）に対し、本剤 750 mg が誤って投与された。本被験者において過量投与に関連する有害事象は認められなかった。なお、第 1 相臨床試験（IM101-001）では、成人の乾癬患者に本剤を最大 50 mg/kg の用量で Day 1、3、16、29 に投与しているが、本剤に関連する臨床的に問題となる所見は認められていない。

5.6 薬物乱用

本剤の薬物乱用の可能性については検討されていないが、これらを示唆する所見は認められていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象の可能性については検討されていないが、これらを示唆する所見は認められていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討する試験は行われていないが、これらを示唆する所見は認められていない。

6 市販後データ

アバタセプト（販売名：オレンシア®）は、RA を適応とした点滴静注用製剤として 2005 年 12 月に米国で最初に承認され、点滴静注用製剤はその後 JIA に対しても承認を取得した。さらに、RA に対して皮下注製剤（シリンジ及びオートインジェクター）も開発され、アバタセプトは現在、米国及び EU を始めとした世界各国で広く販売されている。本邦では 2010 年 7 月に「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として点滴静注用製剤が承認され、その後同適応にて 2013 年 6 月に皮下注シリンジ、2016 年 2 月に皮下注オートインジェクターが承認されている。

国際誕生日から 2015 年 9 月 30 日までの全世界のアバタセプトの推定販売総量は計 [redacted] mg（点滴静注用製剤：[redacted] mg、皮下注製剤：[redacted] mg）であった。成人患者における点滴静注用製剤の 1 回量が 750 mg、年間使用量が計 14 回の投与で 10,500 mg であり、皮下注製剤の 1 回量が 125 mg、年間使用量が計 52 回の投与で 6,500 mg であると仮定すると、2015 年 9 月 30 日時点で市販後にアバタセプトの投与を受けた患者数は、点滴静注用製剤が [redacted] 名、皮下注製剤が [redacted] 名の計 [redacted] 名と推定された。

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の改訂時点（2016 年 1 月 29 日）で市販後に報告された重篤な副作用は全体で 18894 件であった【モジュール 5.3.6-4 PBRER Appendix 3: Numbers of Adverse Drug Reactions by Term from Post Marketing Sources】。このうち、自発報告及び文献報告は 7373 件であり、非介入の市販後試験からの報告は 11521 件であった。2016 年 1 月 29 日に改訂された PBRER の対象期間（2014 年 12 月 23 日～2015 年 12 月 22 日）において、JIA 患者を対象とした本剤の重要な特定されたリスク、潜在的リスク及び不足情報の変更を要する新たな知見は認められなかった。

また、JIA 患者を対象とした Observational registry 試験（IM101-240）が海外で進行中である[1]。本試験の主要目的は、JIA 患者におけるアバタセプトの長期安全性を実臨床で評価することであり、主要評価項目は重篤な感染症、特定の感染症［エプスタイン・バーウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、乳頭腫ウイルス感染、帯状疱疹（原発性及び再発）、結核及び日和見感染］、自己免疫疾患並びに悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率である。本試験ではアバタセプトによる治療を 10 年以上受けた患者 500 例の安全性を評価することを目標としている。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベースロック時点での登録例数は 315 例であり、このうち 226 例が本剤の投与を受けた（以下、全 IV 投与例）。全 IV 投与例 226 例中、本剤を 12 ヵ月以上投与された患者（以下、IV ≥ 12 ヵ月投与例）は 134 例であった。観察期間の中央値は、全 IV 投与例で 16.25（範囲：0～77.44）ヵ月、IV ≥ 12 ヵ月投与例では 31.59（範囲：12.16～77.44）ヵ月であった。データベースロック時点で、死亡、特定の感染症、自己免疫疾患及び悪性腫瘍は認められなかった。重篤な感染症は全 IV 投与例 226 例中 2 例に認められた。この内訳は無菌性髄膜炎及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染による創傷感染の各 1 例で、創傷感染はアバタセプト投与開始後 12 ヵ月以降に発現した。いずれの事象もアバタセプトとの関連は否定された。100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は全 IV 投与例で 0.95、IV ≥ 12 ヵ月投与例では 0.61 であった。十分な期間及び患者数での検討ではないものの、新たな安全性シグナルは認められなかった。

また、スウェーデンにおいて実施された JIA 患者を対象とした Observational registry 試験（IM101-643、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日完了）[2]では、54 例が本剤の投与を受け、そのうち本剤を 12 ヵ月以上投与された患者は 26 例であった。観察期間の中央値は、全本剤投与例で 35（範囲：1～82）ヵ月、本剤を 12 ヵ月以上投与された患者では 39（範囲：14～75）ヵ月であった。少数例での検討ではあるものの、死亡、重篤な有害事象、感染症及び悪性腫瘍は報告されず、IM101-240 試験と同様、新たな安全性シグナルは認められなかった。

7 参考文献

[1] BMS-188667: FDA Written Request Interim Study Report: An observational registry of abatacept in patients with juvenile idiopathic arthritis (Study IM101240). Bristol-Myers Squibb Company; 2016. Document Control No. 930105704

[2] BMS-188667: Non-interventional Study Report: An observational registry of abatacept in patients with juvenile idiopathic arthritis (Study IM101643). Bristol-Myers Squibb Company; 2016. Document Control No. 930105707

8 付録

APPENDIX 1 事前に規定した特に注目した有害事象の用語（IM101-033 試験、Period A 及び Period B）

Autoimmune Disorders

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
1	10001390	Adrenocortical insufficiency chronic	PT: 慢性副腎皮質機能不全
2	10002046	Autoimmune haemolytic anaemia	PT: 自己免疫性溶血性貧血
3	10002556	Ankylosing spondylitis	PT: 強直性脊椎炎
4	10002817	Antiphospholipid syndrome	PT: 抗リン脂質抗体症候群
5	10002967	Aplastic anaemia	PT: 再生不良性貧血
6	10003827	Autoimmune hepatitis	PT: 自己免疫性肝炎
7	10004161	Basedow's disease	PT: バセドウ病
8	10004265	Benign familial pemphigus	PT: 良性家族性天疱瘡
9	10004661	Biliary cirrhosis primary	PT: 原発性胆汁性肝硬変
10	10009839	Coeliac disease	PT: セリアック病
11	10009868	Cold type haemolytic anaemia	PT: 冷式溶血性貧血
12	10010941	Coombs positive haemolytic anaemia	PT: クームス試験陽性溶血性貧血
13	10011380	CREST syndrome	PT: クレスト症候群
14	10011474	Cryoglobulinaemia	PT: クリオグロブリン血症
15	10011686	Cutaneous vasculitis	PT: 皮膚血管炎
16	10012305	Demyelination	PT: 脱髄
17	10012468	Dermatitis herpetiformis	PT: 疱疹状皮膚炎
18	10012503	Dermatomyositis	PT: 皮膚筋炎
19	10012978	Diffuse vasculitis	PT: 汎血管炎
20	10014954	Eosinophilic fasciitis	PT: 好酸球性筋膜炎
21	10014961	Eosinophilic myocarditis	PT: 好酸球性心筋炎
22	10015226	Erythema nodosum	PT: 結節性紅斑
23	10016386	Felty's syndrome	PT: フェルティ症候群
24	10017860	Gastritis atrophic	PT: 萎縮性胃炎
25	10018620	Goodpasture's syndrome	PT: グッドパスチャー症候群
26	10018797	Guttate Psoriasis	PT: 滴状乾癬
27	10019939	Herpes gestationis	PT: 妊娠ヘルペス
28	10021245	Idiopathic thrombocytopenic purpura	PT: 特発性血小板減少性紫斑病

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
29	10022472	Insulin autoimmune syndrome	PT: インスリン自己免疫症候群
30	10023350	Keratoconjunctivitis sicca	PT: 乾性角結膜炎
31	10024377	Leukocytoclastic vasculitis	PT: 白血球破砕性血管炎
32	10024515	Linear IgA disease	PT: リニア IgA 病
33	10025129	Lupoid hepatic cirrhosis	PT: ルポイド肝硬変症
34	10025130	Lupus encephalitis	PT: ループス脳炎
35	10025140	Lupus nephritis	PT: ループス腎炎
36	10027754	Mixed connective tissue disease	PT: 混合性結合組織病
37	10027982	Morphoea	PT: モルフェア
38	10028245	Multiple sclerosis	PT: 多発性硬化症
39	10028417	Myasthenia gravis	PT: 重症筋無力症
40	10028419	Myasthenia gravis neonatal	PT: 新生児重症筋無力症
41	10029491	Nodular vasculitis	PT: 結節性脈管炎
42	10030924	Optic ischaemic neuropathy	PT: 虚血性視神経症
43	10030942	Optic neuritis	PT: 視神経炎
44	10030945	Optic neuritis retrobulbar	PT: 球後視神経炎
45	10034277	Pemphigoid	PT: 類天疱瘡
46	10034280	Pemphigus	PT: 天疱瘡
47	10034695	Pernicious anaemia	PT: 悪性貧血
48	10036099	Polymyalgia rheumatica	PT: リウマチ性多発筋痛
49	10036102	Polymyositis	PT: 多発性筋炎
50	10037153	Psoriasis	PT: 乾癬
51	10037162	Psoriatic arthropathy	PT: 乾癬性関節症
52	10037457	Pulmonary vasculitis	PT: 肺血管炎
53	10038294	Reiter's syndrome	PT: ライター症候群
54	10038546	Renal vasculitis	PT: 腎血管炎
55	10038905	Retinal vasculitis	PT: 網膜血管炎
56	10039710	Scleroderma	PT: 強皮症
57	10040633	Sicca syndrome	PT: 乾燥症候群
58	10040767	Sjogren's syndrome	PT: シェーグレン症候群
59	10040968	SLE arthritis	PT: SLE 関節炎
60	10042742	Sympathetic ophthalmia	PT: 交感性眼炎
61	10042945	Systemic lupus erythematosus	PT: 全身性エリテマトーデス

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
62	10042946	Systemic lupus erythematosus rash	PT: 全身性エリテマトーデス様皮疹
63	10042953	Systemic sclerosis	PT: 全身性硬化症
64	10042954	Systemic sclerosis pulmonary	PT: 全身性硬化症肺
65	10043781	Thyroiditis chronic	PT: 慢性甲状腺炎
66	10047115	Vasculitis	PT: 血管炎
67	10047119	Vasculitis cerebral	PT: 脳血管炎
68	10047124	Vasculitis necrotising	PT: 壊死性血管炎
69	10047642	Vitiligo	PT: 尋常性白斑
70	10047822	Warm type haemolytic anaemia	PT: 温式溶血性貧血
71	10048319	Vasculitis gastrointestinal	PT: 胃腸管血管炎
72	10048393	Multiple sclerosis relapse	PT: 多発性硬化症再発
73	10048628	Rheumatoid vasculitis	PT: リウマチ性血管炎
74	10048999	Leukoencephalomyelitis	PT: 白質脳脊髄炎
75	10049046	Autoimmune thyroiditis	PT: 自己免疫性甲状腺炎
76	10049168	Ocular myasthenia	PT: 眼筋無力症
77	10050245	Autoimmune thrombocytopenia	PT: 自己免疫性血小板減少症
78	10050551	Lupus-like syndrome	PT: ループス様症候群
79	10051222	Toxic oil syndrome	PT: トキシックオイル症候群
80	10051229	Cryofibrinogenaemia	PT: クリオフィブリノゲン血症
81	10053873	Evan's syndrome	PT: エヴァンズ症候群
82	10055128	Autoimmune neutropenia	PT: 自己免疫性好中球減少症
83	10056387	Encephalitis allergic	PT: アレルギー性脳炎
84	10056509	Cutaneous lupus erythematosus	PT: 皮膚エリテマトーデス
85	10057481	Lupus pneumonitis	PT: ループス肺臓炎
86	10057887	Neonatal lupus erythematosus	PT: 新生児エリテマトーデス
87	10058143	Lupus vasculitis	PT: ループス血管炎
88	10058149	Pericarditis lupus	PT: ループス心膜炎
89	10058225	Lupus endocarditis	PT: ループス心内膜炎
90	10058948	Nephritis autoimmune	PT: 自己免疫性腎炎
91	10059134	Diabetic mastopathy	PT: 糖尿病性乳腺症
92	10061664	Autoimmune disorder	PT: 自己免疫障害
93	10062553	Scleroderma renal crisis	PT: 強皮症腎クリーゼ
94	10062758	Myasthenia gravis crisis	PT: 重症筋無力症クリーゼ

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
95	10062898	Peritonitis lupus	PT: ループス腹膜炎
96	10064539	AUTOIMMUNE MYOCARDITIS	PT: 自己免疫性心筋炎
97	10064726	ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	PT: 抗核抗体増加
98	10065103	MITOCHONDRIAL MYOPATHY ACQUIRED	LLT: 後天性ミトコンドリアミオパシー
99	10065159	POLYCHONDRITIS	LLT: 多発性軟骨炎
100	10065159	POLYCHONDRITIS	PT: 多発性軟骨炎
101	10065225	REMITTING SERONEGATIVE SYMMETRICAL SYNOVITIS WITH PITTING OEDEMA SYNDROME	LLT: 圧痕浮腫を伴う寛解性血清反応陰性対称性滑膜炎症候群
102	10065228	COLD ANTIBODY PRESENT	LLT: 寒冷抗体陽性
103	10065253	REMITTING SERONEGATIVE SYMMETRICAL SYNOVITIS WITH PITTING EDEMA SYNDROME	LLT: 圧痕浮腫を伴う寛解性血清反応陰性対称性滑膜炎症候群
104	10065254	RS3PE SYNDROME	LLT: RS3PE 症候群
105	10065256	REFRACTORY WEGENER'S GRANULOMATOSIS	LLT: 治療抵抗性ヴェゲナー肉芽腫症
106	10065513	ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE ANTIBODY POSITIVE	LLT: 抗糸球体基底膜抗体陽性
107	10065513	ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE ANTIBODY POSITIVE	PT: 抗糸球体基底膜抗体陽性
108	10065514	ANTIENDOMYSIAL ANTIBODY POSITIVE	LLT: 抗筋内膜抗体陽性
109	10065514	ANTIENDOMYSIAL ANTIBODY POSITIVE	PT: 抗筋内膜抗体陽性
110	10065515	ANTIMYOCARDIAL ANTIBODY POSITIVE	LLT: 抗心筋抗体陽性
111	10065515	ANTIMYOCARDIAL ANTIBODY POSITIVE	PT: 抗心筋抗体陽性
112	10065579	MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY	LLT: 多巣性運動ニューロパシー
113	10065580	LEWIS-SUMNER SYNDROME	LLT: ルイス・サムナー症候群
114	10065624	GRAVES-BASEDOW DISEASE	LLT: グレーブス・バセドウ病
115	10065689	C1 ESTERASE DEFICIENCY ACQUIRED	LLT: 後天性 C1 エステラーゼ欠損
116	10065689	C1 ESTERASE DEFICIENCY ACQUIRED	PT: 後天性 C1 エステラーゼ欠損
117	10065700	OCULAR SARCOIDOSIS	PT: 眼サルコイドーシス
118	10065917	CAPLAN'S SYNDROME	LLT: カプラン症候群
119	10065917	CAPLAN'S SYNDROME	PT: カプラン症候群
120	10065924	RHEUMATOID PNEUMOCONIOSIS	LLT: リウマチ様じん肺症

MEDDRA VERSION: 9.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Appendix 6.6

Infections

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
1	10000099	Abdominal wall abscess	PT: 腹壁膿瘍
2	10000269	Abscess	PT: 膿瘍
3	10000272	Abscess bacterial	PT: 細菌性膿瘍
4	10000279	Abscess drainage	PT: 膿瘍ドレナージ
5	10000285	Abscess Intestinal	PT: 腸管膿瘍
6	10000295	Abscess of external auditory meatus	PT: 外耳道膿瘍
7	10000297	Abscess of eyelid	PT: 眼瞼膿瘍
8	10000305	Abscess of salivary gland	PT: 唾液腺膿瘍
9	10000311	Abscess oral	PT: 口腔膿瘍
10	10000318	Abscess sweat gland	PT: 汗腺膿瘍
11	10000620	Actinomycosis	PT: 放線菌症
12	10000628	Actinomycotic pulmonary infection	PT: 放線菌性肺感染
13	10001027	Acute pulmonary histoplasmosis	PT: 急性肺ヒストプラスマ症
14	10001358	Adrenal gland tuberculosis	PT: 副腎結核
15	10001754	Allescheriosis	PT: アレシェリア症
16	10001984	Amoebic brain abscess	PT: アメーバ性脳膿瘍
17	10001990	Amoebic lung abscess	PT: アメーバ性肺膿瘍
18	10002643	Anorectal cellulitis	PT: 肛門直腸蜂巣炎
19	10003270	Arthritis rubella	PT: 風疹性関節炎
20	10003487	Aspergilloma	PT: アスペルギローム
21	10003488	Aspergillosis	PT: アスペルギルス症
22	10003489	Aspergillosis oral	PT: 口腔アスペルギルス症
23	10003755	Atypical mycobacterial lymphadenitis	PT: 非定型マイコバクテリア性リンパ節炎
24	10003997	Bacteraemia	PT: 菌血症
25	10004015	Bacterial abscess central nervous system	PT: 中枢神経系細菌性膿瘍
26	10004138	Bartholin's abscess	PT: バルトリン腺膿瘍
27	10005092	Blastocystis infection	PT: ブラストシスティス感染
28	10005098	Blastomycosis	PT: ブラストミセス症
29	10005488	Blood culture positive	PT: 血液培養陽性
30	10006029	Borderline leprosy	PT: ハンセン病、境界群
31	10006049	Bovine tuberculosis	PT: ウシ結核
32	10006105	Brain abscess	PT: 脳膿瘍
33	10006171	Breast abscess	PT: 乳房膿瘍

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
34	10006217	Breast cellulitis	PT: 乳房蜂巣炎
35	10006259	Breast infection	PT: 乳房感染
36	10006469	Bronchopneumonia	PT: 気管支肺炎
37	10006473	Bronchopulmonary aspergillosis	PT: 気管支肺アスペルギルス症
38	10006474	Bronchopulmonary aspergillosis allergic	PT: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症
39	10006545	Bulbar poliomyelitis	PT: 延髄灰白髄炎
40	10007882	Cellulitis	PT: 蜂巣炎
41	10007904	Cellulitis enterococcal	PT: 腸球菌性蜂巣炎
42	10007905	Cellulitis gangrenous	PT: 壊疽性蜂巣炎
43	10007907	Cellulitis laryngeal	PT: 喉頭蜂巣炎
44	10007918	Cellulitis orbital	PT: 眼窩蜂巣炎
45	10007919	Cellulitis pasteurella	PT: パスツレラ菌性蜂巣炎
46	10007920	Cellulitis pharyngeal	PT: 咽頭蜂巣炎
47	10007921	Cellulitis staphylococcal	PT: ブドウ球菌性蜂巣炎
48	10007922	Cellulitis streptococcal	PT: レンサ球菌性蜂巣炎
49	10008265	Cervical gland tuberculosis	PT: 頚管腺結核
50	10008761	Choriomeningitis lymphocytic	PT: リンパ性脈絡髄膜炎
51	10008803	Chromoblastomycosis	PT: クロモブラストミコーシス
52	10009115	Chronic pulmonary histoplasmosis	PT: 慢性肺ヒストプラスマ症
53	10009657	CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎
54	10009825	Coccidioidomycosis	PT: コクシジオイド症
55	10009899	COLITIS PSEUDOMEMBRANOUS	PT: 偽膜性大腸炎
56	10010594	Congenital pneumonia	PT: 先天性肺炎
57	10010619	Congenital rubella infection	PT: 先天性風疹感染
58	10010657	Congenital tuberculosis	PT: 先天性結核症
59	10010668	Congenital varicella infection	PT: 先天性水痘感染症
60	10010754	Conjunctivitis tuberculous	PT: 結核性結膜炎
61	10010985	Corneal abscess	PT: 角膜膿瘍
62	10011485	Gastroenteritis cryptococcal	PT: クリプトコッカス胃腸炎
63	10011490	Cryptococcosis	PT: クリプトコッカス症
64	10011496	Cryptogenic organizing pneumonia	PT: 原因不明の器質化性肺炎
65	10011676	Cutaneous sporotrichosis	PT: 皮膚スポロトリコーシス
66	10011684	Cutaneous tuberculosis	PT: 皮膚結核

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
67	10011799	Cystitis pseudomonal	PT: シュードモナス菌性膀胱炎
68	10011830	Cytomegalovirus hepatitis	PT: サイトメガロウイルス肝炎
69	10013439	Disseminated cryptococcosis	PT: 播種性クリプトコッカス症
70	10013453	Disseminated tuberculosis	PT: 播種性結核
71	10013874	Dural abscess	PT: 硬膜膿瘍
72	10014027	Ear tuberculosis	PT: 耳結核
73	10014197	Eczema herpeticum	PT: ヘルペス性状湿疹
74	10014581	Encephalitis	PT: 脳炎
75	10014590	Encephalitis herpes	PT: ヘルペス脳炎
76	10014597	Encephalitis meningococcal	PT: 髄膜炎菌性脳炎
77	10014598	Encephalitis mumps	PT: ムンプス脳炎
78	10014602	Encephalitis post immunisation	PT: 免疫処置後脳炎
79	10014603	Encephalitis post varicella	PT: 水痘後脳炎
80	10014604	Encephalitis post measles	PT: 麻疹後脳炎
81	10014607	Encephalitis toxic	PT: 中毒性脳炎
82	10014612	Encephalitis viral	PT: ウイルス性脳炎
83	10014622	Encephalomyelitis rubella	PT: 風疹性脳脊髄炎
84	10014669	Endocarditis candida	PT: カンジダ性心内膜炎
85	10014676	Endocarditis histoplasma	PT: ヒストプラスマ性心内膜炎
86	10014684	Endocarditis staphylococcal	PT: ブドウ球菌性心内膜炎
87	10014824	Endotoxic shock	PT: エンドトキシンショック
88	10014962	Eosinophilic pneumonia	PT: 好酸球性肺炎
89	10015001	Epididymitis blastomyces	PT: ブラストミセス菌性精巣上体炎
90	10015002	Epididymitis mumps	PT: ムンプス性精巣上体炎
91	10015004	Epididymitis tuberculous	PT: 精巣上体結核
92	10015108	Epstein-Barr viral infection	PT: エプスタイン・バーウイルス感染
93	10015213	Erythema induratum	PT: 硬結性紅斑
94	10015296	Escherichia sepsis	PT: 大腸菌性敗血症
95	10015586	Exanthema subitum	PT: 突発性発疹
96	10015729	External ear cellulitis	PT: 外耳蜂巣炎
97	10015905	Eye abscess	PT: 眼膿瘍
98	10015933	Eye infection fungal	PT: 真菌性眼感染
99	10017523	Fungaemia	PT: 真菌血症

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
100	10017524	Fungal abscess central nervous system	PT: 中枢神経系真菌性膿瘍
101	10017529	Fungal endocarditis	PT: 真菌性心内膜炎
102	10017911	Gastroenteritis pseudomonas	PT: シュードモナス菌性胃腸炎
103	10019781	Hepatitis infectious mononucleosis	PT: 伝染性単核症肝炎
104	10019783	Hepatitis mumps	PT: ムンプス性肝炎
105	10019948	Herpes simplex	PT: 単純ヘルペス
106	10019949	Congenital herpes simplex infection	PT: 先天性単純ヘルペス感染
107	10019958	Herpes simplex ophthalmic	PT: 単純ヘルペス眼感染
108	10019963	Herpes simplex visceral	PT: 内臓単純ヘルペス
109	10019973	Herpes virus infection	PT: ヘルペスウイルス感染
110	10019974	Herpes zoster	PT: 帯状疱疹
111	10019980	Herpes zoster iridocyclitis	PT: 帯状疱疹虹彩脈絡膜炎
112	10019983	Herpes zoster ophthalmic	PT: 眼帯状疱疹
113	10019996	Herpetic gingivostomatitis	PT: ヘルペス性歯肉口内炎
114	10020002	Herpetic stomatitis	PT: ヘルペス性口内炎
115	10020141	Histoplasmosis	PT: ヒストプラスマ症
116	10020144	Histoplasmosis disseminated	PT: 播種性ヒストプラスマ症
117	10020161	HIV infection	PT: HIV 感染
118	10020431	Human herpesvirus 6 infection	PT: ヒトヘルペスウイルス 6 感染
119	10020460	Human T-cell lymphotropic virus type I infection	PT: ヒト T 細胞リンパ親和性ウイルス 1 型感染
120	10021700	Indeterminate leprosy	PT: ハンセン病、未定型群
121	10021818	Infection in an immunocompromised host	PT: 易感染性宿主の感染
122	10021914	Infectious mononucleosis	PT: 伝染性単核症
123	10022044	Injection site abscess	PT: 注射部位膿瘍
124	10022045	Injection site abscess sterile	PT: 注射部位無菌性膿瘍
125	10022813	Intraspinal abscess	PT: 脊髄内膿瘍
126	10023334	Keratitis herpetic	PT: ヘルペス性角膜炎
127	10023497	Kuru	PT: クール一病
128	10023637	Lacrimal sac cellulitis	PT: 涙嚢蜂巣炎
129	10024227	Lepromatous leprosy	PT: ハンセン病、らい腫型
130	10024229	Leprosy	PT: ハンセン病
131	10024641	Listeriosis	PT: リステリア症
132	10024652	Liver abscess	PT: 肝膿瘍

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
133	10024738	Lobar pneumonia	PT: 大葉性肺炎
134	10025028	Lung abscess	PT: 肺膿瘍
135	10025143	Lupus vulgaris	PT: 尋常性狼瘡
136	10025183	Lymph node tuberculosis	PT: リンパ節結核
137	10027070	Mediastinal abscess	PT: 縦郭洞膿瘍
138	10027202	Meningitis bacterial	PT: 細菌性髄膜炎
139	10027205	Meningitis candida	PT: カンジダ性髄膜炎
140	10027207	Meningitis coccidioides	PT: コクシジウム性髄膜炎
141	10027208	Meningitis coxsackie viral	PT: コクサッキーウイルス性髄膜炎
142	10027209	Meningitis cryptococcal	PT: クリプトコッカス性髄膜炎
143	10027231	Meningitis echo viral	PT: エコーウイルス性髄膜炎
144	10027232	Meningitis enterococcal	PT: 腸球菌性髄膜炎
145	10027233	Meningitis enteroviral	PT: エンテロウイルス性髄膜炎
146	10027236	Meningitis fungal	PT: 真菌性髄膜炎
147	10027239	Meningitis gonococcal	PT: 淋菌性髄膜炎
148	10027241	Meningitis haemophilus	PT: ヘモフィルス菌性髄膜炎
149	10027242	Meningitis herpes	PT: ヘルペス性髄膜炎
150	10027243	Meningitis histoplasma	PT: ヒストプラスマ性髄膜炎
151	10027247	Meningitis leptospiral	PT: レプトスピラ性髄膜炎
152	10027248	Meningitis listeria	PT: リステリア菌性髄膜炎
153	10027249	Meningitis meningococcal	PT: 髄膜炎菌性髄膜炎
154	10027250	Meningitis mumps	PT: ムンプス性髄膜炎
155	10027253	Meningitis pneumococcal	PT: 肺炎球菌性髄膜炎
156	10027254	Meningitis salmonella	PT: サルモネラ菌性髄膜炎
157	10027255	Meningitis staphylococcal	PT: ブドウ球菌性髄膜炎
158	10027256	Meningitis streptococcal	PT: レンサ球菌性髄膜炎
159	10027259	Meningitis tuberculous	PT: 結核性髄膜炎
160	10027260	Meningitis viral	PT: ウイルス性髄膜炎
161	10027280	Meningococcal sepsis	PT: 髄膜炎菌性敗血症
162	10027285	Meningoencephalitis herpetic	PT: ヘルペス性髄膜脳炎
163	10028098	Mucormycosis	PT: ムコール症
164	10028257	Mumps	PT: ムンプス
165	10028426	Mycetoma mycotic	PT: 真菌性足菌腫

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
166	10028447	Mycobacterium kansasii infection	PT: マイコバクテリウム・カンサシイ感染
167	10028452	Mycobacterium marinum infection	PT: マイコバクテリウム・マリヌム感染
168	10028517	Mycotic aneurysm	PT: 真菌性動脈瘤
169	10028518	Mycotic corneal ulcer	PT: 真菌性角膜潰瘍
170	10028520	Mycotoxicosis	PT: 真菌中毒症
171	10028720	Nasal abscess	PT: 鼻膿瘍
172	10028887	Necrotising fasciitis staphylococcal	PT: ブドウ球菌性壊死性筋膜炎
173	10030154	Oesophageal candidiasis	PT: 食道カンジダ症
174	10030200	Oesophageal tuberculosis	PT: 食道結核
175	10030901	Opportunistic infection	PT: 日和見感染
176	10030979	Oral hairy leukoplakia	PT: 口腔内毛様白斑症
177	10031068	Orchitis mumps	PT: ムンプス性精巣炎
178	10031252	Osteomyelitis	PT: 骨髄炎
179	10031253	Osteomyelitis acute	PT: 急性骨髄炎
180	10031255	Osteomyelitis blastomyces	PT: ブラストミセス菌性骨髄炎
181	10031256	Osteomyelitis chronic	PT: 慢性骨髄炎
182	10031258	Osteomyelitis drainage	PT: 骨髄炎ドレナージ
183	10033119	Ovarian abscess	PT: 卵巣膿瘍
184	10033653	Pancreatitis mumps	PT: ムンプス性膵炎
185	10033886	Parapharyngeal abscess	PT: 副咽頭膿瘍
186	10034019	Parotid abscess	PT: 耳下腺膿瘍
187	10034236	Pelvic abscess	PT: 骨盤膿瘍
188	10034294	Penile abscess	PT: 陰茎膿瘍
189	10034447	Perianal abscess	PT: 肛門周囲膿瘍
190	10034489	Pericarditis histoplasma	PT: ヒストプラスマ性心膜炎
191	10034493	Pericarditis mycoplasmal	PT: マイコプラズマ性心膜炎
192	10034505	Peridiverticular abscess	PT: 憩室周膿瘍
193	10034510	Perinatal herpes simplex infection	PT: 周産期単純ヘルペス感染
194	10034531	Perinephric abscess	PT: 腎周囲膿瘍
195	10034649	Peritoneal abscess	PT: 腹膜膿瘍
196	10034674	Peritonitis	PT: 腹膜炎
197	10034686	Peritonsillar abscess	PT: 扁桃周囲膿瘍
198	10035664	Pneumonia	PT: 肺炎

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
199	10035665	Pneumonia adenoviral	PT: アデノウイルス性肺炎
200	10035667	Pneumonia anthrax	PT: 炭疽性肺炎
201	10035669	Pneumonia aspiration	PT: 嚥下性肺炎
202	10035671	Pneumonia blastomyces	PT: ブラストミセス菌性肺炎
203	10035672	Pneumonia bordetella	PT: 百日咳肺炎
204	10035673	Pneumonia chlamydial	PT: クラミジア性肺炎
205	10035676	Pneumonia cytomegaloviral	PT: サイトメガロウイルス性肺炎
206	10035699	Pneumonia escherichia	PT: 大腸菌性肺炎
207	10035702	Pneumonia haemophilus	PT: ヘモフィルス菌性肺炎
208	10035703	Pneumonia herpes viral	PT: ヘルペスウイルス肺炎
209	10035714	Pneumonia influenzal	PT: インフルエンザ性肺炎
210	10035717	Pneumonia klebsiella	PT: クレブシエラ菌性肺炎
211	10035718	Pneumonia legionella	PT: レジオネラ菌性肺炎
212	10035720	Pneumonia lipoid	PT: リポイド肺炎
213	10035722	Pneumonia measles	PT: 麻疹性肺炎
214	10035723	Pneumonia moraxella	PT: モラクセラ菌性肺炎
215	10035724	Pneumonia mycoplasmal	PT: マイコプラズマ性肺炎
216	10035727	Pneumonia parainfluenzae viral	PT: パラインフルエンザウイルス性肺炎
217	10035728	Pneumonia pneumococcal	PT: 肺炎球菌性肺炎
218	10035730	Pneumonia primary atypical	PT: 原発性異型肺炎
219	10035732	Pneumonia respiratory syncytial viral	PT: RS ウイルス肺炎
220	10035733	Pneumonia salmonella	PT: サルモネラ菌性肺炎
221	10035734	Pneumonia staphylococcal	PT: ブドウ球菌性肺炎
222	10035735	Pneumonia streptococcal	PT: レンサ球菌性肺炎
223	10035736	Pneumonia tularaemia	PT: 野兎病性肺炎
224	10035737	Pneumonia viral	PT: ウイルス性肺炎
225	10035746	Pneumonitis cryptococcal	PT: クリプトコッカス性肺炎
226	10036011	Polioencephalitis	PT: 灰白脳炎
227	10036012	Poliomyelitis	PT: 灰白髄炎
228	10036117	Polyneuropathy mumps	PT: ムンプス性多発神経障害
229	10036239	Post polio syndrome	PT: ポリオ後症候群
230	10036376	Post herpetic neuralgia	PT: ヘルペス後神経痛
231	10036422	Postpartum sepsis	PT: 産褥敗血症

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
232	10036780	Proctitis herpes	PT: ヘルペス性直腸炎
233	10036934	Prostatic abscess	PT: 前立腺膿瘍
234	10037136	Pseudomonas mallei infection	PT: 馬鼻疽菌感染
235	10037137	Pseudomonas pseudomallei infection	PT: 類鼻疽菌感染
236	10037357	Pulmonary coccidioides	PT: 肺コクシジオイド感染
237	10037391	Pulmonary granuloma	PT: 肺肉芽腫
238	10037422	Pulmonary mycosis	PT: 肺真菌症
239	10037440	Pulmonary tuberculosis	PT: 肺結核
240	10037596	Pyelonephritis	PT: 腎盂腎炎
241	10037597	Pyelonephritis acute	PT: 急性腎盂腎炎
242	10037601	Pyelonephritis chronic	PT: 慢性腎盂腎炎
243	10038351	Renal abscess	PT: 腎膿瘍
244	10038534	Renal tuberculosis	PT: 腎結核
245	10038705	Respiratory moniliasis	PT: 呼吸器モニリア症
246	10038912	Retinitis histoplasma	PT: ヒストプラスマ性網膜炎
247	10038975	Retroperitoneal abscess	PT: 後腹膜膿瘍
248	10038984	Retropharyngeal abscess	PT: 咽後膿瘍
249	10039054	Rheumatic fever	PT: リウマチ熱
250	10039104	Rhinosporidiosis	PT: リノスポリジウム症
251	10039252	Rubella	PT: 風疹
252	10039264	Rubella in pregnancy	PT: 妊娠中の風疹
253	10039463	Salpingitis tuberculous	PT: 結核性卵管炎
254	10040047	Sepsis	PT: 敗血症
255	10040049	Sepsis neonatal	PT: 新生児敗血症
256	10040051	Sepsis pasteurella	PT: パスツレラ菌性敗血症
257	10040063	Septic arthritis staphylococcal	PT: ブドウ球菌性化膿性関節炎
258	10040067	Septic embolus	PT: 敗血症性塞栓
259	10040070	Septic shock	PT: 敗血症性ショック
260	10041197	Smallpox	PT: 痘瘡
261	10041640	Spleen tuberculosis	PT: 脾臓結核
262	10041643	Splenic abscess	PT: 脾臓膿瘍
263	10041736	Sporotrichosis	PT: スポロトリコーシス
264	10041917	Staphylococcal abscess	PT: ブドウ球菌性膿瘍

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
265	10041932	Staphylococcal toxaemia	PT: ブドウ球菌性毒血症
266	10042070	Stitch abscess	PT: 縫合糸膿瘍
267	10042176	Streptococcal abscess	PT: レンサ球菌性膿瘍
268	10042343	Subcutaneous abscess	PT: 皮下組織膿瘍
269	10042938	Systemic candida	PT: 全身性カンジダ
270	10043593	Thrombophlebitis septic	PT: 化膿性血栓静脈炎
271	10043676	Thymus abscess	PT: 胸腺膿瘍
272	10043774	Thyroid tuberculosis	PT: 甲状腺結核
273	10044016	Tooth abscess	PT: 歯膿瘍
274	10044250	Toxic shock syndrome staphylococcal	PT: ブドウ球菌性毒素ショック症候群
275	10044729	Tuberculoid leprosy	PT: ハンセン病、類結核型
276	10044755	Tuberculosis	PT: 結核
277	10044758	Tuberculosis bladder	PT: 膀胱結核
278	10044819	Tuberculosis of eye	PT: 眼結核
279	10044828	Tuberculosis of genitourinary system	PT: 泌尿生殖器結核
280	10044846	Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes	PT: 胸腔内リンパ節結核
281	10044965	Tuberculosis of peripheral lymph nodes	PT: 末梢リンパ節結核
282	10045026	Tuberculosis ureter	PT: 尿管結核
283	10045072	Tuberculous laryngitis	PT: 結核性喉頭炎
284	10045104	Tuberculous pleurisy	PT: 結核性胸膜炎
285	10045470	Umbilical sepsis	PT: 臍帯敗血症
286	10046424	Urethral abscess	PT: 尿道膿瘍
287	10046861	Vaccination complication	PT: ワクチン接種合併症
288	10046980	Varicella	PT: 水痘
289	10047470	Viral myocarditis	PT: ウイルス性心筋炎
290	10047646	Vitreous abscess	PT: 硝子体膿瘍
291	10047732	Vulval abscess	PT: 外陰部膿瘍
292	10047752	Vulval cellulitis	PT: 女性外陰部蜂巣炎
293	10048385	Pneumonia aspergillus	PT: アスペルギルス性肺炎
294	10048709	Urosepsis	PT: 尿路性敗血症
295	10048848	Meningitis toxoplasmal	PT: トキソプラズマ性髄膜炎
296	10048894	Bursitis infective staphylococcal	PT: ブドウ球菌感染性滑液包炎
297	10048946	Anal abscess	PT: 肛門膿瘍

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
298	10048947	Rectal abscess	PT: 直腸膿瘍
299	10048960	Streptococcal sepsis	PT: レンサ球菌性敗血症
300	10048984	Pancreatic abscess	PT: 膵膿瘍
301	10048997	Encephalitis brain stem	PT: 脳幹脳炎
302	10049059	Urinary tract infection fungal	PT: 真菌性尿路感染
303	10049078	Meningitis borrelia	PT: ボレリア性髄膜炎
304	10049142	Histoplasmosis cutaneous	PT: 皮膚ヒストプラスマ症
305	10049151	Neutropenic sepsis	PT: 好中球減少性敗血症
306	10049205	Clitoris abscess	PT: 陰核膿瘍
307	10049206	Muscle abscess	PT: 筋膿瘍
308	10049458	Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal	PT: 新生児単純ヘルペスウイルス結膜炎
309	10049479	Gastrointestinal fungal infection	PT: 胃腸真菌感染
310	10049512	Phyaryngolaryngeal abscess	PT: 咽喉頭膿瘍
311	10049571	Scrotal abscess	PT: 陰嚢膿瘍
312	10049573	Vaginal abscess	PT: 膣膿瘍
313	10049583	Douglas' abscess	PT: ダグラス窩膿瘍
314	10049652	Intranasal fungal infection	PT: 鼻腔内真菌感染
315	10049653	Hepatic candidiasis	PT: 肝カンジダ症
316	10049656	Fungal oesophagitis	PT: 真菌性食道炎
317	10049657	Cerebral fungal infection	PT: 脳真菌感染
318	10049658	Mycobacterium chelonei infection	PT: マイコバクテリウム・ケロネイ感染
319	10049659	Mycobacterium fortuitum infection	PT: マイコバクテリウム・フォルチュイツム感染
320	10049660	Incision site abscess	PT: 切開部位膿瘍
321	10049764	Appendiceal abscess	PT: 虫垂膿瘍
322	10049863	Puncture site abscess	PT: 穿刺部位膿瘍
323	10050057	Injection site cellulitis	PT: 注射部位蜂巣炎
324	10050167	Lymph node abscess	PT: リンパ節膿瘍
325	10050269	Groin abscess	PT: 鼠径部膿瘍
326	10050346	Oropharyngeal candidiasis	PT: 中咽頭カンジダ症
327	10050428	Fallopian tube abscess	PT: 卵管膿瘍
328	10050473	Abscess Limb	PT: 四肢膿瘍
329	10050474	Abscess soft tissue	PT: 軟部組織膿瘍
330	10051016	Sinusitis aspergillus	PT: アスペルギルス性副鼻腔炎

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
331	10051017	Staphylococcal bacteraemia	PT: ブドウ球菌性菌血症
332	10051182	Postoperative abscess	PT: 術後膿瘍
333	10051255	Adrenal gland abscess	PT: 副腎膿瘍
334	10051256	Meningoencephalitis bacterial	PT: 細菌性髄膜脳炎
335	10051296	Periumbilical abscess	PT: 臍帯周囲膿瘍
336	10051340	Transplant abscess	PT: 移植片膿瘍
337	10051407	Amniotic infection syndrome of Blane	PT: ブレーンの羊水感染症候群
338	10051484	Purulent synovitis	PT: 化膿性滑膜炎
339	10051568	Chest wall abscess	PT: 胸壁膿瘍
340	10051597	Cerebral aspergillosis	PT: 脳アスペルギルス症
341	10051739	Pulmonary sepsis	PT: 肺敗血症
342	10051740	Pyloric abscess	PT: 幽門膿瘍
343	10051782	Colitis herpes	PT: ヘルペス性大腸炎
344	10051784	Gastritis herpes	PT: ヘルペス性胃炎
345	10051878	Thyroid gland abscess	PT: 甲状腺膿瘍
346	10051891	Kaposi's varicelliform eruption	PT: カポジ水痘様発疹
347	10051919	Fusarium infection	PT: フサリウム感染
348	10051959	Urinary bladder abscess	PT: 膀胱膿瘍
349	10052233	Mycobacterium kansasii pneumonia	PT: マイコバクテリウム・カンサシイ肺炎
350	10052246	Gallblader abscess	PT: 胆嚢膿瘍
351	10052301	Vaginal cellulitis	PT: 腟蜂巣炎
352	10052330	Herpes oesophagitis	PT: ヘルペス性食道炎
353	10052359	Gingival abscess	PT: 歯肉膿瘍
354	10052366	Systemic mycosis	PT: 全身性真菌症
355	10052369	Encephalitis lethargica	PT: 嗜眠性脳炎
356	10052457	Perineal abscess	PT: 会陰膿瘍
357	10052458	Periorbital abscess	PT: 眼窩周囲膿瘍
358	10052762	Septic necrosis	PT: 敗血症性壊死
359	10052814	Perirectal abscess	PT: 直腸周囲膿瘍
360	10052832	Eosinophilic pneumonia acute	PT: 急性好酸球性肺炎
361	10052833	Eosinophilic pneumonia chronic	PT: 慢性好酸球性肺炎
362	10052884	Tuberculous abscess central nervous system	PT: 中枢神経系結核性膿瘍
363	10052892	Necrotising fasciitis fungal	PT: 真菌性壊死性筋膜炎

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
364	10053029	Oro-pharyngeal aspergillosis	PT: 中咽頭アスペルギルス症
365	10053158	Candida pneumonia	PT: カンジダ性肺炎
366	10053166	Candida sepsis	PT: カンジダ性敗血症
367	10053174	Post procedural cellulitis	PT: 処置後蜂巣炎
368	10053183	Catheter site cellulitis	PT: カテーテル留置部位蜂巣炎
369	10053188	Torulopsis infection	PT: トルロプシス感染
370	10053212	Catheter sepsis	PT: カテーテル敗血症
371	10053419	Trichophytic granuloma	PT: 白癬性肉芽腫
372	10053461	Trichosporon infection	PT: トリコスポロン感染
373	10053555	Arthritis bacterial	PT: 細菌性関節炎
374	10053573	Abscess Jaw	PT: 顎膿瘍
375	10053576	Abscess neck	PT: 頚部膿瘍
376	10053583	Peritoneal tuberculosis	PT: 結核性腹膜炎
377	10053584	Neonatal pneumonia	PT: 新生児肺炎
378	10053586	Meningoencephalitis herpes simplex neonatal	PT: 新生児単純ヘルペス髄膜脳炎
379	10053587	Neonatal mucocutaneous herpes simplex	PT: 新生児粘膜皮膚単純ヘルペス
380	10053776	Eosinophilic cellulitis	PT: 好酸球性蜂巣炎
381	10053840	Bacterial sepsis	PT: 細菌性敗血症
382	10053879	Sepsis syndrome	PT: 敗血症症候群
383	10054047	Pneumococcal sepsis	PT: 肺炎球菌性敗血症
384	10054116	Listeria encephalitis	PT: リステリア性脳炎
385	10054121	Microsporum infection	PT: 小胞子菌感染
386	10054137	Stenotrophomonas sepsis	PT: ステノトロフォモナス性敗血症
387	10054160	Klebsiella sepsis	PT: クレブシエラ性敗血症
388	10054162	Micrococcal sepsis	PT: 小球菌性敗血症
389	10054177	Clostridium difficile sepsis	PT: クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症
390	10054207	Alternaria infection	PT: アルテルナリア感染
391	10054210	Brucella sepsis	PT: ブルセラ性敗血症
392	10054213	Citrobacter sepsis	PT: シトロバクター性敗血症
393	10054214	Coccidioides encephalitis	PT: コクシジオイデス性脳炎
394	10054216	Cryptococcal cutaneous infection	PT: クリプトコッカス皮膚感染
395	10054218	Enterobacter pneumonia	PT: エンテロバクター性肺炎
396	10054219	Enterobacter sepsis	PT: エンテロバクター性敗血症

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
397	10054221	Enterococcal sepsis	PT: 腸球菌性敗血症
398	10054264	Helicobacter sepsis	PT: ヘリコバクター性敗血症
399	10054824	Tubo-ovarian abscess	PT: 卵管卵巣膿瘍
400	10055036	Atypical mycobacterium pericarditis	PT: 非定型マイコバクテリウム性心膜炎
401	10055069	Pericarditis tuberculous	PT: 結核性心膜炎
402	10055088	Miliary pneumonia	PT: 粟粒肺炎
403	10055672	Pneumonia necrotizing	PT: 壊死性肺炎
404	10056086	Paraoesophageal abscess	PT: 傍食道膿瘍
405	10056345	Rectovaginal septum abscess	PT: 直腸腟中隔膿瘍
406	10056349	Subdiaphragmatic abscess	PT: 横隔膜下膿瘍
407	10056367	Joint tuberculosis	PT: 関節結核
408	10056377	Bone tuberculosis	PT: 骨結核
409	10056387	Encephalitis allergic	PT: アレルギー性脳炎
410	10056430	Staphylococcal sepsis	PT: ブドウ球菌性敗血症
411	10056517	Psoas abscess	PT: 腰筋膿瘍
412	10056518	Septic phlebitis	PT: 敗血症性静脈炎
413	10056970	Naegleria infection	PT: ネグレリア感染
414	10056971	INFECTIVE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE	PT: 慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪
415	10057182	Periorbial cellulitis	PT: 眼窩周囲蜂巣炎
416	10057226	Poliomyelitis post vaccine	PT: ワクチン接種後の灰白髄炎
417	10057262	Peritoneal infection	PT: 腹膜感染
418	10057582	Lung infection pseudomonal	PT: シュードモナス菌性肺感染
419	10057767	Corynebacterium sepsis	PT: コリネバクテリウム性敗血症
420	10057847	Biliary sepsis	PT: 胆道性敗血症
421	10057854	Cerebral toxoplasmosis	PT: 脳トキソプラズマ症
422	10057881	Application site abscess	PT: 適用部位膿瘍
423	10058040	Abdominal sepsis	PT: 腹部敗血症
424	10058041	Wound sepsis	PT: 膿創
425	10058042	Wound abscess	PT: 創部膿瘍
426	10058080	Staphylococcal infection	PT: ブドウ球菌感染
427	10058120	Tuberculosis liver	PT: 肝結核
428	10058428	Herpes zoster multi-dermatomal	PT: 多神経分節性帯状疱疹
429	10058440	Myocardiac abscess	PT: 心筋膿瘍

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
430	10058449	Mycobacterium avium complex immune restoration disease	PT: マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス免疫再構築疾患
431	10058464	Infusion site abscess	PT: 注入部位膿瘍
432	10058678	Sinusitis fungal	PT: 真菌性副鼻腔炎
433	10058805	Encephalitic infection	PT: 感染性脳炎
434	10058806	Mycobacterium avium complex infection	PT: マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染
435	10058853	Bacteroides bacteraemia	PT: バクテロイデス性菌血症
436	10058872	Fungal sepsis	PT: 真菌性敗血症
437	10058873	Anthrax sepsis	PT: 炭疽性敗血症
438	10058874	Viraemia	PT: ウイルス血症
439	10058875	Haemophilus sepsis	PT: ヘモフィルス性敗血症
440	10058876	Herpes sepsis	PT: ヘルペス性敗血症
441	10058877	Pseudomonal sepsis	PT: シュードモナス性敗血症
442	10058878	Salmonella sepsis	PT: サルモネラ性敗血症
443	10058879	Serratia sepsis	PT: セラチア性敗血症
444	10058889	Plague sepsis	PT: 敗血症性ペスト
445	10058923	Pseudomonal bacteraemia	PT: シュードモナス性菌血症
446	10058973	Pseudallescheria sepsis	PT: シュードアレシェリア性敗血症
447	10058981	Joint abscess	PT: 関節膿瘍
448	10059026	Myocarditis mycotic	PT: 真菌性心筋炎
449	10059045	Scedosporium infection	PT: セドスポリウム感染
450	10059070	Pelvic sepsis	PT: 骨盤内敗血症
451	10059161	Tuberculous tenosynovitis	PT: 結核性腱鞘炎
452	10059444	Wound infection pseudomonas	PT: シュードモナス性創感染
453	10060692	Respiratory tract infection fungal	PT: 真菌性気道感染
454	10060921	Abdominal abscess	PT: 腹部膿瘍
455	10060946	Pneumonia bacterial	PT: 細菌性肺炎
456	10060966	Arthritis fungal	PT: 真菌性関節炎
457	10060968	Arthritis infective	PT: 感染性関節炎
458	10061017	Bone infection	PT: 骨感染
459	10061022	Bursitis infective	PT: 感染性滑液包炎
460	10061044	Central nervous system abscess	PT: 中枢神経系膿瘍

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
461	10061118	Encephalitis protozoal	PT: 原虫性脳炎
462	10061119	Encephalitis rickettsial	PT: リケッチア性脳炎
463	10061138	Fungal peritonitis	PT: 真菌性腹膜炎
464	10061150	Female genital tract tuberculosis	PT: 女性生殖器結核
465	10061208	Herpes zoster infection neurological	PT: 神経合併症を伴う帯状疱疹感染
466	10061234	Male genital tract tuberculosis	PT: 男性生殖器結核
467	10061276	Mastoid abscess	PT: 乳様突起膿瘍
468	10061324	Oral fungal infection	PT: 口腔真菌感染
469	10061354	Pneumonia fungal	PT: 真菌性肺炎
470	10061390	Tuberculosis gastrointestinal	PT: 消化器結核
471	10061391	Tuberculosis of central nervous system	PT: 中枢神経系結核
472	10061395	Ureter abscess	PT: 尿管膿瘍
473	10061418	Zygomycosis	PT: 接合真菌症
474	10061471	Pseudomonas infection	PT: シュードモナス感染
475	10061496	Rubella infection neurological	PT: 神経合併症を伴う風疹感染
476	10061591	Borrelia infection	PT: ボレリア感染
477	10061663	Atypical mycobacterial infection	PT: 非定型マイコバクテリア感染
478	10061737	Bronchitis fungal	PT: 真菌性気管支炎
479	10061846	Extradural abscess	PT: 硬膜外膿瘍
480	10061891	Oropharyngitis fungal	PT: 真菌性口腔咽頭炎
481	10061906	Paracoccidioides infection	PT: パラコクシジオイデス感染
482	10061919	Pseudallescheria infection	PT: シュードアレシェリア感染
483	10061972	Gastritis fungal	PT: 真菌性胃炎
484	10062004	Herpes ophthalmic	PT: ヘルペス眼感染
485	10062070	Peritonitis bacterial	PT: 細菌性腹膜炎
486	10062207	Mycobacterial infection	PT: マイコバクテリア感染
487	10062219	Upper respiratory fungal infection	PT: 真菌性上気道感染
488	10062279	Urinary tract infection pseudomonal	PT: シュードモナス性尿路感染
489	10062316	Genital abscess	PT: 性器膿瘍
490	10062353	Keratitis fungal	PT: 真菌性角膜炎
491	10062491	Pericariditis infective	PT: 感染性心膜炎
492	10062639	Herpes dermatitis	PT: ヘルペス性皮膚炎
493	10062657	Septic rash	PT: 敗血疹

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
494	10062707	Parametric abscess	PT: 子宮傍組織膿瘍
495	10062708	Biliary abscess	PT: 胆道膿瘍
496	10062957	Catheter bacteraemia	PT: カテーテル菌血症
497	10063012	Uterine abscess	PT: 子宮膿瘍
498	10063032	Meningoencephalitis amoebic	PT: アメーバ性髄膜脳炎
499	10063085	Listeria sepsis	PT: リステリア性敗血症
500	10063094	Cerebral malaria	PT: 脳マラリア
501	10063201	Proctitis fungal	PT: 真菌性直腸炎
502	10063491	Herpes zoster oticus	PT: 耳帯状疱疹
503	10063522	Varicella post vaccine	PT: ワクチン接種後の水痘
504	10063725	Idiopathic pneumonia syndrome	PT: 特発性肺炎症候群
505	10063774	Implant site cellulitis	PT: 埋込み部位蜂巣炎
506	10063848	Implant site abscess	PT: 埋込み部位膿瘍
507	10064107	Pneumocystis jiroveci infection	PT: ニューモシスティスジロヴェシ感染
508	10064108	Pneumocystic jiroveci pneumonia	PT: ニューモシスティスジロヴェシ肺炎
509	10064109	Incision site cellulitis	PT: 切開部位蜂巣炎
510	10064267	Cardiac valve abscess	PT: 心臓弁膿瘍
511	10064699	CANDIDA OSTEOMYELITIS	PT: カンジダ性骨髄炎
512	10064915	ORBITAL INFECTION	PT: 眼窩感染
513	10064929	CELLULITIS OF MALE EXTERNAL GENITAL ORGAN	PT: 男性外性器蜂巣炎
514	10064952	NOCARDIA SEPSIS	PT: ノカルジア性敗血症
515	10064965	ACINETOBACTER BACTERAEMIA	PT: アシネトバクター性菌血症
516	10065023	HEPATITIS C TEST POSITIVE	PT: C型肝炎検査陽性
517	10065024	HEPATITIS B TEST POSITIVE	PT: B型肝炎検査陽性
518	10065038	HERPES ZOSTER DISSEMINATED	PT: 播種性帯状疱疹
519	10065041	RHODOCOCCUS INFECTION	PT: ロドコッカス感染
520	10065110	EPSTEIN-BARR VIRAEMIA	LLT: エプスタイン・バーウイルス血症
521	10065110	EPSTEIN-BARR VIRAEMIA	PT: エプスタイン・バーウイルス血症
522	10065111	EPSTEIN-BARR VIREMIA	LLT: エプスタイン・バーウイルス血症
523	10065112	EBV VIREMIA	LLT: エプスタイン・バーウイルス血症
524	10065113	EBV VIRAEMIA	LLT: エプスタイン・バーウイルス血症
525	10065116	LYMPHANGITIC STREAK	LLT: リンパ管炎性線条
526	10065119	NECROTISING HERPETIC RETINOPATHY	LLT: 壊死性ヘルペス性網膜症

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
527	10065119	NECROTISING HERPETIC RETINOPATHY	PT: 壊死性ヘルペス性網膜症
528	10065132	PROGRESSIVE OUTER RETINAL NECROSIS	LLT: 進行性網膜外層壊死
529	10065145	NECROTIZING HERPETIC RETINOPATHY	LLT: 壊死性ヘルペス性網膜症
530	10065162	STREPTOCOCCUS SUIS INFECTION	LLT: ブタレンサ球菌感染
531	10065169	TONSILLAR INFLAMMATION	LLT: 扁桃の炎症
532	10065170	ENCEPHALITIS FUNGAL	LLT: 真菌性脳炎
533	10065170	ENCEPHALITIS FUNGAL	PT: 真菌性脳炎
534	10065171	MENINGOENCEPHALITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性髄膜脳炎
535	10065171	MENINGOENCEPHALITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性髄膜脳炎
536	10065172	SKIN INFECTION HELMINTHIC	LLT: 皮膚蠕虫感染
537	10065172	SKIN INFECTION HELMINTHIC	PT: 皮膚蠕虫感染
538	10065173	VIRAL SKIN INFECTION	LLT: 皮膚ウイルス感染
539	10065173	VIRAL SKIN INFECTION	PT: 皮膚ウイルス感染
540	10065174	FUNGAL LABYRINTHITIS	LLT: 真菌性迷路炎
541	10065174	FUNGAL LABYRINTHITIS	PT: 真菌性迷路炎
542	10065175	OTITIS MEDIA FUNGAL	LLT: 真菌性中耳炎
543	10065175	OTITIS MEDIA FUNGAL	PT: 真菌性中耳炎
544	10065176	OTITIS MEDIA BACTERIAL	LLT: 細菌性中耳炎
545	10065176	OTITIS MEDIA BACTERIAL	PT: 細菌性中耳炎
546	10065177	OTITIS MEDIA VIRAL	LLT: ウイルス性中耳炎
547	10065177	OTITIS MEDIA VIRAL	PT: ウイルス性中耳炎
548	10065178	OTITIS EXTERNA VIRAL	LLT: ウイルス性外耳炎
549	10065178	OTITIS EXTERNA VIRAL	PT: ウイルス性外耳炎
550	10065179	OTITIS EXTERNA BACTERIAL	LLT: 細菌性外耳炎
551	10065179	OTITIS EXTERNA BACTERIAL	PT: 細菌性外耳炎
552	10065180	EYE INFECTION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性眼感染
553	10065180	EYE INFECTION HELMINTHIC	PT: 蠕虫性眼感染
554	10065181	BACTERIAL RHINITIS	LLT: 細菌性鼻炎
555	10065181	BACTERIAL RHINITIS	PT: 細菌性鼻炎
556	10065182	FUNGAL RHINITIS	LLT: 真菌性鼻炎
557	10065182	FUNGAL RHINITIS	PT: 真菌性鼻炎
558	10065184	WEST NILE VIRUS MENINGOENCEPHALITIS	LLT: ウエストナイルウイルス髄膜脳炎
559	10065185	ENCEPHALITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性脳炎

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
560	10065186	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性上気道感染
561	10065186	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION HELMINTHIC	PT: 蠕虫性上気道感染
562	10065187	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION FUNGAL	LLT: 真菌性下気道感染
563	10065187	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION FUNGAL	PT: 真菌性下気道感染
564	10065188	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION VIRAL	LLT: ウイルス性下気道感染
565	10065188	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION VIRAL	PT: ウイルス性下気道感染
566	10065189	PANCREATITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性膵炎
567	10065189	PANCREATITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性膵炎
568	10065190	PANCREATITIS FUNGAL	LLT: 真菌性膵炎
569	10065190	PANCREATITIS FUNGAL	PT: 真菌性膵炎
570	10065191	PANCREATITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性膵炎
571	10065191	PANCREATITIS BACTERIAL	PT: 細菌性膵炎
572	10065192	PANCREATITIS VIRAL	LLT: ウイルス性膵炎
573	10065192	PANCREATITIS VIRAL	PT: ウイルス性膵炎
574	10065193	SPLENIC INFECTION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性脾感染
575	10065193	SPLENIC INFECTION HELMINTHIC	PT: 蠕虫性脾感染
576	10065194	SPLENIC INFECTION FUNGAL	LLT: 真菌性脾感染
577	10065194	SPLENIC INFECTION FUNGAL	PT: 真菌性脾感染
578	10065195	SPLENIC INFECTION BACTERIAL	LLT: 細菌性脾感染
579	10065195	SPLENIC INFECTION BACTERIAL	PT: 細菌性脾感染
580	10065196	SPLENIC INFECTION VIRAL	LLT: ウイルス性脾感染
581	10065196	SPLENIC INFECTION VIRAL	PT: ウイルス性脾感染
582	10065197	CYSTITIS VIRAL	LLT: ウイルス性膀胱炎
583	10065197	CYSTITIS VIRAL	PT: ウイルス性膀胱炎
584	10065198	CYSTITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性膀胱炎
585	10065198	CYSTITIS BACTERIAL	PT: 細菌性膀胱炎
586	10065199	CYSTITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性膀胱炎
587	10065199	CYSTITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性膀胱炎
588	10065200	BILIARY TRACT INFECTION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性胆道感染
589	10065200	BILIARY TRACT INFECTION HELMINTHIC	PT: 蠕虫性胆道感染
590	10065201	BILIARY TRACT INFECTION VIRAL	LLT: ウイルス性胆道感染
591	10065201	BILIARY TRACT INFECTION VIRAL	PT: ウイルス性胆道感染

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
592	10065202	BILIARY TRACT INFECTION BACTERIAL	LLT: 細菌性胆道感染
593	10065202	BILIARY TRACT INFECTION BACTERIAL	PT: 細菌性胆道感染
594	10065203	BILIARY TRACT INFECTION FUNGAL	LLT: 真菌性胆道感染
595	10065203	BILIARY TRACT INFECTION FUNGAL	PT: 真菌性胆道感染
596	10065204	ENTEROCOLITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性腸炎
597	10065204	ENTEROCOLITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性腸炎
598	10065205	ENTEROCOLITIS FUNGAL	LLT: 真菌性腸炎
599	10065205	ENTEROCOLITIS FUNGAL	PT: 真菌性腸炎
600	10065206	ENTEROCOLITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性腸炎
601	10065206	ENTEROCOLITIS BACTERIAL	PT: 細菌性腸炎
602	10065207	GASTRITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性胃炎
603	10065207	GASTRITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性胃炎
604	10065208	LYMPHADENITIS FUNGAL	LLT: 真菌性リンパ節炎
605	10065208	LYMPHADENITIS FUNGAL	PT: 真菌性リンパ節炎
606	10065209	LYMPHADENITIS VIRAL	LLT: ウイルス性リンパ節炎
607	10065209	LYMPHADENITIS VIRAL	PT: ウイルス性リンパ節炎
608	10065210	LYMPHADENITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性リンパ節炎
609	10065210	LYMPHADENITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性リンパ節炎
610	10065211	MASTITIS FUNGAL	LLT: 真菌性乳腺炎
611	10065211	MASTITIS FUNGAL	PT: 真菌性乳腺炎
612	10065212	MASTITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性乳腺炎
613	10065212	MASTITIS BACTERIAL	PT: 細菌性乳腺炎
614	10065213	PYELONEPHRITIS VIRAL	LLT: ウイルス性腎盂腎炎
615	10065213	PYELONEPHRITIS VIRAL	PT: ウイルス性腎盂腎炎
616	10065214	PYELONEPHRITIS FUNGAL	LLT: 真菌性腎盂腎炎
617	10065214	PYELONEPHRITIS FUNGAL	PT: 真菌性腎盂腎炎
618	10065215	HEPATIC INFECTION BACTERIAL	LLT: 細菌性肝感染
619	10065215	HEPATIC INFECTION BACTERIAL	PT: 細菌性肝感染
620	10065216	HEPATIC INFECTION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性肝感染
621	10065216	HEPATIC INFECTION HELMINTHIC	PT: 蠕虫性肝感染
622	10065217	HEPATIC INFECTION FUNGAL	LLT: 真菌性肝感染
623	10065217	HEPATIC INFECTION FUNGAL	PT: 真菌性肝感染
624	10065218	MYOCARDITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性心筋炎

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
625	10065218	MYOCARDITIS BACTERIAL	PT: 細菌性心筋炎
626	10065219	MYOCARDITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性心筋炎
627	10065219	MYOCARDITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性心筋炎
628	10065220	PERICARDITIS FUNGAL	LLT: 真菌性心膜炎
629	10065220	PERICARDITIS FUNGAL	PT: 真菌性心膜炎
630	10065221	PERICARDITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性心膜炎
631	10065221	PERICARDITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性心膜炎
632	10065222	GENITAL INFECTION VIRAL	LLT: ウイルス性性器感染
633	10065222	GENITAL INFECTION VIRAL	PT: ウイルス性性器感染
634	10065223	GENITAL INFECTION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性性器感染
635	10065223	GENITAL INFECTION HELMINTHIC	PT: 蠕虫性性器感染
636	10065224	LYMPHADENITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性リンパ節炎
637	10065224	LYMPHADENITIS BACTERIAL	PT: 細菌性リンパ節炎
638	10065231	HELICOBACTER GASTRODUODENITIS	LLT: ヘリコバクター性胃十二指腸炎
639	10065233	ORAL BACTERIAL INFECTION	LLT: 口腔細菌感染
640	10065233	ORAL BACTERIAL INFECTION	PT: 口腔細菌感染
641	10065234	ORAL VIRAL INFECTION	LLT: 口腔ウイルス感染
642	10065234	ORAL VIRAL INFECTION	PT: 口腔ウイルス感染
643	10065235	TONSILLITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性扁桃炎
644	10065235	TONSILLITIS BACTERIAL	PT: 細菌性扁桃炎
645	10065236	TONSILLITIS FUNGAL	LLT: 真菌性扁桃炎
646	10065236	TONSILLITIS FUNGAL	PT: 真菌性扁桃炎
647	10065237	OSTEOMYELITIS BACTERIAL	LLT: 細菌性骨髄炎
648	10065237	OSTEOMYELITIS BACTERIAL	PT: 細菌性骨髄炎
649	10065238	OSTEOMYELITIS VIRAL	LLT: ウイルス性骨髄炎
650	10065238	OSTEOMYELITIS VIRAL	PT: ウイルス性骨髄炎
651	10065239	OSTEOMYELITIS FUNGAL	LLT: 真菌性骨髄炎
652	10065239	OSTEOMYELITIS FUNGAL	PT: 真菌性骨髄炎
653	10065240	WOUND INFECTION BACTERIAL	LLT: 細菌性創感染
654	10065240	WOUND INFECTION BACTERIAL	PT: 細菌性創感染
655	10065241	WOUND INFECTION VIRAL	LLT: ウイルス性創感染
656	10065241	WOUND INFECTION VIRAL	PT: ウイルス性創感染
657	10065242	WOUND INFECTION FUNGAL	LLT: 真菌性創感染

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
658	10065242	WOUND INFECTION FUNGAL	PT: 真菌性創感染
659	10065243	WOUND INFECTION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性創感染
660	10065243	WOUND INFECTION HELMINTHIC	PT: 蠕虫性創感染
661	10065244	NAIL BED INFECTION BACTERIAL	LLT: 細菌性爪床感染
662	10065244	NAIL BED INFECTION BACTERIAL	PT: 細菌性爪床感染
663	10065245	NAIL BED INFECTION VIRAL	LLT: ウイルス性爪床感染
664	10065245	NAIL BED INFECTION VIRAL	PT: ウイルス性爪床感染
665	10065246	PNEUMONIA HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性肺炎
666	10065246	PNEUMONIA HELMINTHIC	PT: 蠕虫性肺炎
667	10065258	TROPICAL EOSINOPHILIA	LLT: 熱帯性好酸球増加症
668	10065258	TROPICAL EOSINOPHILIA	PT: 熱帯性好酸球増加症
669	10065268	DENTAL FISTULA	LLT: 歯瘻
670	10065280	CERVICOVAGINITIS	LLT: 頚膣炎
671	10065281	HIV SEROCONVERSION ILLNESS	LLT: HIV セロコンバージョン病
672	10065301	APPLICATION SITE CELLULITIS	LLT: 適用部位蜂巣炎
673	10065326	PERITONITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性腹膜炎
674	10065326	PERITONITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性腹膜炎
675	10065327	ENDOCARDITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性心内膜炎
676	10065327	ENDOCARDITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性心内膜炎
677	10065328	VULVOVAGINITIS HELMINTHIC	LLT: 蠕虫性外陰部腟炎
678	10065328	VULVOVAGINITIS HELMINTHIC	PT: 蠕虫性外陰部腟炎
679	10065329	ORAL HELMINTHIC INFECTION	LLT: 口腔蠕虫感染
680	10065329	ORAL HELMINTHIC INFECTION	PT: 口腔蠕虫感染
681	10065330	ABSCESS FUNGAL	LLT: 真菌性膿瘍
682	10065330	ABSCESS FUNGAL	PT: 真菌性膿瘍
683	10065332	NASAL INFESTATION HELMINTHIC	LLT: 蠕虫鼻寄生
684	10065333	BK VIRUS NEPHROPATHY	LLT: BK ウイルス腎症
685	10065381	POLYOMAVIRUS-ASSOCIATED NEPHROPATHY	LLT: ポリオーマウイルス関連腎症
686	10065381	POLYOMAVIRUS-ASSOCIATED NEPHROPATHY	PT: ポリオーマウイルス関連腎症
687	10065416	PUTRID BRONCHITIS	LLT: 腐敗性気管支炎
688	10065447	VIRAL THYROIDITIS	LLT: ウイルス性甲状腺炎
689	10065455	INFUSION SITE CELLULITIS	LLT: 注入部位蜂巣炎
690	10065455	INFUSION SITE CELLULITIS	PT: 注入部位蜂巣炎

Obs	CODE	CTYPE	CTYPE
691	10065487	INFUSION SITE PUSTULE	PT: 注入部位膿疱
692	10065552	LEMIERRE SYNDROME	LLT: レミエール症候群
693	10065552	LEMIERRE SYNDROME	PT: レミエール症候群
694	10065582	UROGENITAL INFECTION FUNGAL	LLT: 泌尿生殖器真菌感染
695	10065582	UROGENITAL INFECTION FUNGAL	PT: 泌尿生殖器真菌感染
696	10065583	UROGENITAL INFECTION BACTERIAL	LLT: 泌尿生殖器細菌感染
697	10065583	UROGENITAL INFECTION BACTERIAL	PT: 泌尿生殖器細菌感染
698	10065587	TYMPANIC MEMBRANE INFECTION	LLT: 鼓膜感染
699	10065616	INCISION SITE INFECTION	LLT: 切開部位感染
700	10065616	INCISION SITE INFECTION	PT: 切開部位感染
701	10065621	CYTOMEGALOVIRUS MYELOMENINGORADICULITIS	LLT: サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎
702	10065621	CYTOMEGALOVIRUS MYELOMENINGORADICULITIS	PT: サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎
703	10065682	OBSTRUCTIVE BRONCHITIS	LLT: 閉塞性気管支炎
704	10065744	ARTERITIS INFECTIVE	LLT: 感染性動脈炎
705	10065744	ARTERITIS INFECTIVE	PT: 感染性動脈炎
706	10065752	DUODENAL INFECTION	LLT: 十二指腸感染
707	10065753	ILEAL INFECTION	LLT: 回腸感染
708	10065754	JEJUNAL INFECTION	LLT: 空腸感染
709	10065755	LIP INFECTION	LLT: 口唇感染
710	10065764	MUCOSAL INFECTION	LLT: 粘膜感染
711	10065764	MUCOSAL INFECTION	PT: 粘膜感染
712	10065765	CRANIAL NERVE INFECTION	LLT: 脳神経感染
713	10065766	PERIPHERAL NERVE INFECTION	LLT: 末梢神経感染
714	10065766	PERIPHERAL NERVE INFECTION	PT: 末梢神経感染
715	10065770	PARANASAL SINUS INFECTION	LLT: 副鼻腔感染
716	10065771	SMALL INTESTINE INFECTION	LLT: 小腸感染
717	10065772	VULVAL INFECTION	LLT: 外陰部感染
718	10065935	ACUTE POLYSINUSITIS	LLT: 急性多副鼻腔炎
719	10065949	HCV COINFECTION	LLT: HCV 同時感染
720	10065957	VIROSIS	LLT: ウイルス症

MEDDRA VERSION: 9.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Appendix 6.6

APPENDIX 2　　事前に規定した特に注目した有害事象の用語（IM101-033 試験、Period C 及び累積投与期間）

Autoimmune Disorders

Preferred Term Name		Preferred Term Code
ADDISON'S DISEASE	アジソン病	10001130
ALOPECIA AREATA	円形脱毛症	10001761
ANAEMIA HAEMOLYTIC AUTOIMMUNE	自己免疫性溶血性貧血	10002046
ANKYLOSING SPONDYLITIS	強直性脊椎炎	10002556
ANTIMITOCHONDRIAL ANTIBODY POSITIVE	抗ミトコンドリア抗体陽性	10002799
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME	抗リン脂質抗体症候群	10002817
APLASTIC ANAEMIA	再生不良性貧血	10002967
AUTOIMMUNE HEPATITIS	自己免疫性肝炎	10003827
BASEDOW'S DISEASE	バセドウ病	10004161
BEHCET'S SYNDROME	ベーチェット症候群	10004213
BENIGN FAMILIAL PEMPHIGUS	良性家族性天疱瘡	10004265
BILIARY CIRRHOSIS PRIMARY	原発性胆汁性肝硬変	10004661
COELIAC DISEASE	セリアック病	10009839
COLD TYPE HAEMOLYTIC ANAEMIA	冷式溶血性貧血	10009868
COLITIS ULCERATIVE	潰瘍性大腸炎	10009900
COOMBS POSITIVE HAEMOLYTIC ANAEMIA	クームス試験陽性溶血性貧血	10010941
CREST SYNDROME	クレスト症候群	10011380
CROHN'S DISEASE	クローン病	10011401
CRYOGLOBULINAEMIA	クリオグロブリン血症	10011474
CUTANEOUS VASCULITIS	皮膚血管炎	10011686
DEMYELINATION	脱髄	10012305
DERMATITIS HERPETIFORMIS	疱疹状皮膚炎	10012468
DERMATOMYOSITIS	皮膚筋炎	10012503
DIFFUSE VASCULITIS	汎血管炎	10012978
EOSINOPHILIC FASCIITIS	好酸球性筋膜炎	10014954
EOSINOPHILIC MYOCARDITIS	好酸球性心筋炎	10014961
EPISCLERITIS	上強膜炎	10015084
ERYTHEMA NODOSUM	結節性紅斑	10015226
GASTRITIS ATROPHIC	萎縮性胃炎	10017860

Preferred Term Name		Preferred Term Code
GOODPASTURE'S SYNDROME	グッドパスチャー症候群	10018620
GUILLAIN-BARRE SYNDROME	ギラン・バレー症候群	10018767
GUTTATE PSORIASIS	滴状乾癬	10018797
HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	10020850
IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA	特発性血小板減少性紫斑病	10021245
IMMUNODEFICIENCY COMMON VARIABLE	分類不能型免疫不全症	10021449
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE	炎症性腸疾患	10021972
INSULIN AUTOIMMUNE SYNDROME	インスリン自己免疫症候群	10022472
LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS	白血球破砕性血管炎	10024377
LUPOID HEPATIC CIRRHOSIS	ルポイド肝硬変症	10025129
LUPUS ENCEPHALITIS	ループス脳炎	10025130
LUPUS NEPHRITIS	ループス腎炎	10025140
LUPUS VULGARIS	尋常性狼瘡	10025143
MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE	混合性結合組織病	10027754
MORPHOEA	モルフェア	10027982
MULTIPLE SCLEROSIS	多発性硬化症	10028245
MYASTHENIA GRAVIS	重症筋無力症	10028417
MYASTHENIC SYNDROME	筋無力症候群	10028424
MYELITIS TRANSVERSE	横断性脊髄炎	10028527
NODULAR VASCULITIS	結節性脈管炎	10029491
OPTIC ISCHAEMIC NEUROPATHY	虚血性視神経症	10030924
OPTIC NEURITIS	視神経炎	10030942
PEMPHIGOID	類天疱瘡	10034277
PEMPHIGUS	天疱瘡	10034280
PERNICIOUS ANAEMIA	悪性貧血	10034695
POLYARTERITIS NODOSA	結節性多発動脈炎	10036024
POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME TYPE I	多腺性自己免疫性症候群１型	10036072
POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME TYPE II	多腺性自己免疫性症候群２型	10036073
POLYMYALGIA RHEUMATICA	リウマチ性多発筋痛	10036099
POLYMYOSITIS	多発性筋炎	10036102
PSORIASIS	乾癬	10037153
PSORIATIC ARTHROPATHY	乾癬性関節症	10037162
PULMONARY VASCULITIS	肺血管炎	10037457
RAYNAUD'S PHENOMENON	レイノー現象	10037912

Preferred Term Name		Preferred Term Code
REITER'S SYNDROME	ライター症候群	10038294
RENAL VASCULITIS	腎血管炎	10038546
RETINAL VASCULITIS	網膜血管炎	10038905
SARCOIDOSIS	サルコイドーシス	10039486
SCLERITIS	強膜炎	10039705
SCLERODERMA	強皮症	10039710
SJOGREN'S SYNDROME	シェーグレン症候群	10040767
SLE ARTHRITIS	SLE 関節炎	10040968
SYMPATHETIC OPHTHALMIA	交感性眼炎	10042742
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	全身性エリテマトーデス	10042945
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS RASH	全身性エリテマトーデス皮疹	10042946
SYSTEMIC SCLEROSIS	全身性硬化症	10042953
SYSTEMIC SCLEROSIS PULMONARY	全身性硬化症肺	10042954
TAKAYASU'S ARTERITIS	高安動脈炎	10043097
TEMPORAL ARTERITIS	側頭動脈炎	10043207
THYROIDITIS CHRONIC	慢性甲状腺炎	10043781
UVEITIS	ブドウ膜炎	10046851
VASCULITIS	血管炎	10047115
VASCULITIS CEREBRAL	脳血管炎	10047119
VASCULITIS NECROTISING	壊死性血管炎	10047124
VITILIGO	尋常性白斑	10047642
WARM TYPE HAEMOLYTIC ANAEMIA	温式溶血性貧血	10047822
WEGENER'S GRANULOMATOSIS	ウェゲナー肉芽腫症	10047888
VASCULITIS GASTROINTESTINAL	胃腸管血管炎	10048319
MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSE	多発性硬化症再発	10048393
ALLERGIC GRANULOMATOUS ANGIITIS	アレルギー性肉芽腫性血管炎	10048594
RHEUMATOID VASCULITIS	リウマチ性血管炎	10048628
AUTOIMMUNE THYROIDITIS	自己免疫性甲状腺炎	10049046
OCULAR MYASTHENIA	眼筋無力症	10049168
AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA	自己免疫性血小板減少症	10050245
LUPUS-LIKE SYNDROME	ループス様症候群	10050551
CRYOFIBRINOGENAEMIA	クリオフィブリノゲン血症	10051229
EVANS SYNDROME	エヴァンズ症候群	10053873
AUTOIMMUNE NEUTROPENIA	自己免疫性好中球減少症	10055128

Preferred Term Name		Preferred Term Code
LUPUS MILIARIS DISSEMINATUS FACIEI	顔面播種状粟粒性狼瘡	10056301
ENCEPHALITIS ALLERGIC	アレルギー性脳炎	10056387
CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS	皮膚エリテマトーデス	10056509
LUPUS PNEUMONITIS	ループス肺臓炎	10057481
LUPUS VASCULITIS	ループス血管炎	10058143
PERICARDITIS LUPUS	ループス心膜炎	10058149
LUPUS ENDOCARDITIS	ループス心内膜炎	10058225
NEPHRITIS AUTOIMMUNE	自己免疫性腎炎	10058948
AUTOIMMUNE DISORDER	自己免疫障害	10061664
DEMYELINATING POLYNEUROPATHY	脱髄性多発ニューロパチー	10061811
SCLERODERMA RENAL CRISIS	強皮症腎クリーゼ	10062553
MYASTHENIA GRAVIS CRISIS	重症筋無力症クリーゼ	10062758
PERITONITIS LUPUS	ループス腹膜炎	10062898
NEUROPSYCHIATRIC LUPUS	神経精神ループス	10063663
POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME TYPE III	多腺性自己免疫性症候群３型	10064115
AUTOIMMUNE MYOCARDITIS	自己免疫性心筋炎	10064539
ANTINUCLEAR ANTIBODY INCREASED	抗核抗体増加	10064726
POLYCHONDRITIS	多発性軟骨炎	10065159
ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE ANTIBODY POSITIVE	抗糸球体基底膜抗体陽性	10065513
ANTIENDOMYSIAL ANTIBODY POSITIVE	抗筋内膜抗体陽性	10065514
ANTIMYOCARDIAL ANTIBODY POSITIVE	抗心筋抗体陽性	10065515
OCULAR SARCOIDOSIS	眼サルコイドーシス	10065700
CAPLAN'S SYNDROME	カプラン症候群	10065917
AUTOIMMUNE INNER EAR DISEASE	自己免疫性内耳疾患	10065996
LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS	成人潜在性自己免疫性糖尿病	10066389
LUPUS MYOCARDITIS	ループス心筋炎	10066391
TYPE 1 DIABETES MELLITUS	1型糖尿病	10067584

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Appendix 6.15

Peri-Infusional Events

Preferred Term Name		Preferred Term Code
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	10002198
ANAPHYLACTIC SHOCK	アナフィラキシーショック	10002199
ANAPHYLACTOID REACTION	アナフィラキシー様反応	10002216
ANGIOEDEMA	血管浮腫	10002424
ARRHYTHMIA	不整脈	10003119
ARTHRALGIA	関節痛	10003239
ASTHENIA	無力症	10003549
ASTHMA	喘息	10003553
BLOOD PRESSURE DECREASED	血圧低下	10005734
BLOOD PRESSURE IMMEASURABLE	血圧測定不能	10005748
BLOOD PRESSURE INCREASED	血圧上昇	10005750
BRADYCARDIA	徐脈	10006093
BRONCHOSPASM	気管支痙攣	10006482
CHEST PAIN	胸痛	10008479
CHILLS	悪寒	10008531
COUGH	咳嗽	10011224
DIZZINESS	浮動性めまい	10013573
DIZZINESS POSTURAL	体位性めまい	10013578
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	10013700
DYSPHAGIA	嚥下障害	10013950
DYSPNOEA	呼吸困難	10013968
DYSPNOEA AT REST	安静時呼吸困難	10013969
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	10015218
EYELID OEDEMA	眼瞼浮腫	10015993
FACE OEDEMA	顔面浮腫	10016029
FLUSHING	潮紅	10016825
GENERALISED OEDEMA	全身性浮腫	10018092
HEADACHE	頭痛	10019211
HYPERSENSITIVITY	過敏症	10020751
HYPERTENSION	高血圧	10020772
HYPERVENTILATION	過換気	10020910

Preferred Term Name		Preferred Term Code
HYPOTENSION	低血圧	10021097
IDIOPATHIC URTICARIA	特発性蕁麻疹	10021247
INJECTION SITE DERMATITIS	注射部位皮膚炎	10022056
INJECTION SITE ERYTHEMA	注射部位紅斑	10022061
INJECTION SITE HAEMORRHAGE	注射部位出血	10022067
INJECTION SITE HYPERSENSITIVITY	注射部位過敏反応	10022071
INJECTION SITE IRRITATION	注射部位刺激感	10022079
INJECTION SITE PAIN	注射部位疼痛	10022086
INJECTION SITE PHLEBITIS	注射部位静脈炎	10022090
INJECTION SITE PRURITUS	注射部位そう痒感	10022093
INJECTION SITE RASH	注射部位発疹	10022094
INJECTION SITE REACTION	注射部位反応	10022095
INJECTION SITE THROMBOSIS	注射部位血栓	10022104
INJECTION SITE URTICARIA	注射部位蕁麻疹	10022107
LARYNGEAL OEDEMA	喉頭浮腫	10023845
LARYNGOTRACHEAL OEDEMA	喉頭気管浮腫	10023893
LIP OEDEMA	口唇浮腫	10024558
LIP SWELLING	口唇腫脹	10024570
MALAISE	倦怠感	10025482
MUSCLE RIGIDITY	筋固縮	10028330
MYALGIA	筋肉痛	10028411
NAUSEA	悪心	10028813
OEDEMA MOUTH	口腔浮腫	10030110
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	起立性低血圧	10031127
PERIORBITAL OEDEMA	眼窩周囲浮腫	10034545
PROCEDURAL SITE REACTION	処置後局所反応	10036769
PRURITUS	そう痒症	10037087
PYREXIA	発熱	10037660
RASH	発疹	10037844
RASH PRURITIC	そう痒性皮疹	10037884
RESPIRATORY ARREST	呼吸停止	10038669
RHINITIS	鼻炎	10039083
SERUM SICKNESS	血清病	10040400
SERUM SICKNESS-LIKE REACTION	血清病様反応	10040402

Preferred Term Name		Preferred Term Code
SINUS CONGESTION	副鼻腔うっ血	10040742
SKIN REACTION	皮膚反応	10040914
STEVENS-JOHNSON SYNDROME	スティーブンス・ジョンソン症候群	10042033
SYNCOPE	失神	10042772
TACHYCARDIA	頻脈	10043071
TACHYPNOEA	頻呼吸	10043089
THROAT TIGHTNESS	咽喉絞扼感	10043528
TONGUE OEDEMA	舌浮腫	10043967
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS	中毒性表皮壊死融解症	10044223
TREMOR	振戦	10044565
URTICARIA	蕁麻疹	10046735
URTICARIA PAPULAR	丘疹状蕁麻疹	10046750
VISION BLURRED	霧視	10047513
VOMITING	嘔吐	10047700
WHEEZING	喘鳴	10047924
INFUSION SITE ERYTHEMA	注入部位紅斑	10048634
INJECTION SITE COLDNESS	注射部位冷感	10050082
GENERALISED ERYTHEMA	全身紅斑	10051576
INFUSION RELATED REACTION	注入に伴う反応	10051792
CIRCUMORAL OEDEMA	口周囲浮腫	10052250
CATHETER SITE URTICARIA	カテーテル留置部位蕁麻疹	10052272
URTICARIA PRESSURE	圧迫性蕁麻疹	10052572
ALLERGIC BRONCHITIS	アレルギー性気管支炎	10052613
INJECTION SITE SWELLING	注射部位腫脹	10053425
INFUSION SITE PAIN	注入部位疼痛	10053483
INFUSION SITE SWELLING	注入部位腫脹	10053505
INFUSION SITE PHLEBITIS	注入部位静脈炎	10053663
INFUSION SITE OEDEMA	注入部位浮腫	10053998
INFUSION SITE REACTION	注入部位反応	10054996
INFUSION SITE INFLAMMATION	注入部位炎症	10056270
DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹	10058919
INFUSION SITE RASH	注入部位発疹	10059830
DECREASED APPETITE	食欲減退	10061428
LACRIMAL DISORDER	涙器障害	10061525

Preferred Term Name		Preferred Term Code
INFUSION SITE EXTRAVASATION	注入部位血管外漏出	10064774
INJECTION SITE STREAKING	注射部位線条	10066778
INJECTION SITE RECALL REACTION	注射部位リコール反応	10066797
INFUSION SITE EXFOLIATION	注入部位皮膚剥脱	10068687
INJECTION SITE EXFOLIATION	注射部位皮膚剥脱	10068689
INJECTION SITE DYSAESTHESIA	注射部位知覚不全	10069124

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Appendix 6.15

APPENDIX 3　　事前に規定した特に注目した有害事象の用語（IM101-365 試験）

Autoimmune Disorder

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Acute cutaneous lupus erythematosus	急性皮膚エリテマトーデス	10057928
Acute haemorrhagic ulcerative colitis	急性出血性潰瘍性大腸炎	10075634
Addison's disease	アジソン病	10001130
Alopecia areata	円形脱毛症	10001761
Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎	10002556
Anti-glomerular basement membrane antibody positive	抗糸球体基底膜抗体陽性	10065513
Antiendomysial antibody positive	抗筋内膜抗体陽性	10065514
Antimitochondrial antibody positive	抗ミトコンドリア抗体陽性	10002799
Antimyocardial antibody positive	抗心筋抗体陽性	10065515
Antinuclear antibody increased	抗核抗体増加	10064726
Antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群	10002817
Antisynthetase syndrome	抗合成酵素症候群	10068801
Atrophic thyroiditis	萎縮性甲状腺炎	10077172
Autoimmune aplastic anaemia	自己免疫性再生不良性貧血	10071576
Autoimmune arthritis	自己免疫性関節炎	10071155
Autoimmune colitis	自己免疫性大腸炎	10075761
Autoimmune demyelinating disease	自己免疫性脱髄性疾患	10075688
Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎	10075689
Autoimmune disorder	自己免疫障害	10061664
Autoimmune encephalopathy	自己免疫性脳症	10075691
Autoimmune haemolytic anaemia	自己免疫性溶血性貧血	10073785
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	10003827
Autoimmune hyperlipidaemia	自己免疫性高脂血症	10071577
Autoimmune hypothyroidism	自己免疫性甲状腺機能低下症	10076644
Autoimmune inner ear disease	自己免疫性内耳疾患	10065996
Autoimmune lymphoproliferative syndrome	自己免疫性リンパ増殖症候群	10069521
Autoimmune myocarditis	自己免疫性心筋炎	10064539
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	10077087
Autoimmune neuropathy	自己免疫性ニューロパチー	10070439

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Autoimmune neutropenia	自己免疫性好中球減少症	10055128
Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	10069002
Autoimmune pancytopenia	自己免疫性汎血球減少症	10069509
Autoimmune retinopathy	自己免疫性網膜症	10071578
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	10049046
Autoimmune uveitis	自己免疫性ぶどう膜炎	10075690
Axial spondyloarthritis	軸性脊椎関節炎	10071400
Basedow's disease	バセドウ病	10004161
Behcet's syndrome	ベーチェット症候群	10004213
Benign familial pemphigus	良性家族性天疱瘡	10004265
Bickerstaff's encephalitis	ビッカースタッフ型脳炎	10076985
Biliary cirrhosis primary	原発性胆汁性肝硬変	10004661
Caplan's syndrome	カプラン症候群	10065917
Central nervous system lupus	中枢神経系ループス	10076328
Chronic autoimmune glomerulonephritis	慢性自己免疫性糸球体腎炎	10073016
Chronic cutaneous lupus erythematosus	慢性皮膚エリテマトーデス	10057929
Coeliac disease	セリアック病	10009839
Cogan's syndrome	コーガン症候群	10056667
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	10009900
Collagen-vascular disease	膠原病性脈管疾患	10009905
Concentric sclerosis	同心円性硬化症	10010252
Coombs positive haemolytic anaemia	クームス試験陽性溶血性貧血	10010941
CREST syndrome	クレスト症候群	10011380
Crohn's disease	クローン病	10011401
Cutaneous lupus erythematosus	皮膚エリテマトーデス	10056509
Dermatitis herpetiformis	疱疹状皮膚炎	10012468
Dermatomyositis	皮膚筋炎	10012503
Encephalitis allergic	アレルギー性脳炎	10056387
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	10072378
Enteropathic spondylitis	腸炎性脊椎炎	10076549
Evans syndrome	エヴァンズ症候群	10053873
Felty's syndrome	フェルティ症候群	10016386
Fulminant type 1 diabetes mellitus	劇症1型糖尿病	10072628
Goodpasture's syndrome	グッドパスチャー症候群	10018620

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎を伴う肉芽腫症	10072579
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	10018767
Guttate psoriasis	滴状乾癬	10018797
Hashimoto's encephalopathy	橋本脳症	10069432
Hashitoxicosis	ハシトキシコーシス	10067873
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	10074667
Immune-mediated necrotising myopathy	免疫性壊死性ミオパチー	10072155
Immunoglobulin G4 related disease	免疫グロブリンG4関連疾患	10077271
Inclusion body myositis	封入体筋炎	10066407
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	10021972
Insulin autoimmune syndrome	インスリン自己免疫症候群	10022472
Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎	10059176
Juvenile polymyositis	若年性多発性筋炎	10076673
Juvenile psoriatic arthritis	若年性乾癬性関節炎	10076674
Juvenile spondyloarthritis	若年性脊椎関節炎	10076675
Laryngeal rheumatoid arthritis	喉頭病変を伴う関節リウマチ	10059669
Latent autoimmune diabetes in adults	成人潜在性自己免疫性糖尿病	10066389
Lupoid hepatic cirrhosis	ルポイド肝硬変症	10025129
Lupus cystitis	ループス膀胱炎	10074714
Lupus encephalitis	ループス脳炎	10025130
Lupus endocarditis	ループス心内膜炎	10058225
Lupus enteritis	ループス腸炎	10067738
Lupus hepatitis	ループス肝炎	10067737
Lupus miliaris disseminatus faciei	顔面播種状粟粒性狼瘡	10056301
Lupus myocarditis	ループス心筋炎	10066391
Lupus nephritis	ループス腎炎	10025140
Lupus pancreatitis	ループス膵炎	10067750
Lupus pleurisy	ループス胸膜炎	10073694
Lupus pneumonitis	ループス肺臓炎	10057481
Lupus vasculitis	ループス血管炎	10058143
Lupus vulgaris	尋常性狼瘡	10025143
Marine Lenhart syndrome	マリン・レンハルト症候群	10068828
Mixed connective tissue disease	混合性結合組織病	10027754
Morphoea	モルフェア	10027982

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Morvan syndrome	モルバン症候群	10075006
Multiple sclerosis	多発性硬化症	10028245
Multiple sclerosis relapse	多発性硬化症再発	10048393
Myasthenia gravis	重症筋無力症	10028417
Myasthenia gravis crisis	重症筋無力症クリーゼ	10062758
Myasthenia gravis neonatal	新生児重症筋無力症	10028419
Myasthenic syndrome	筋無力症候群	10028424
Myelitis transverse	横断性脊髄炎	10028527
Neonatal lupus erythematosus	新生児エリテマトーデス	10057887
Neuropsychiatric lupus	神経精神ループス	10063663
Neurosarcoidosis	神経サルコイドーシス	10078011
Ocular myasthenia	眼筋無力症	10049168
Ocular pemphigoid	眼類天疱瘡	10067776
Ocular sarcoidosis	眼サルコイドーシス	10065700
Optic ischaemic neuropathy	虚血性視神経症	10030924
Optic neuritis	視神経炎	10030942
Overlap syndrome	オーバーラップ症候群	10068786
Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection	レンサ球菌感染に伴う小児自己免疫性神経精神障害	10072147
Palindromic rheumatism	回帰性リウマチ	10033534
Paraneoplastic dermatomyositis	腫瘍随伴性皮膚筋炎	10066267
Paraneoplastic glomerulonephritis	腫瘍随伴性糸球体腎炎	10076749
Paraneoplastic pemphigus	腫瘍随伴性天疱瘡	10057056
Pemphigoid	類天疱瘡	10034277
Pemphigus	天疱瘡	10034280
Pericarditis lupus	ループス心膜炎	10058149
Peritonitis lupus	ループス腹膜炎	10062898
Pernicious anaemia	悪性貧血	10034695
Polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎	10036024
Polychondritis	多発性軟骨炎	10065159
Polyglandular autoimmune syndrome type I	多腺性自己免疫性症候群１型	10036072
Polyglandular autoimmune syndrome type II	多腺性自己免疫性症候群２型	10036073
Polyglandular autoimmune syndrome type III	多腺性自己免疫性症候群３型	10064115
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	10036099

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Polymyositis	多発性筋炎	10036102
Psoriasis	乾癬	10037153
Psoriatic arthropathy	乾癬性関節症	10037162
Pulmonary vasculitis	肺血管炎	10037457
Reiter's syndrome	ライター症候群	10038294
Reynold's syndrome	レイノルズ症候群	10070953
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	10039073
Rheumatoid lung	リウマチ肺	10039081
Rheumatoid neutrophilic dermatosis	リウマトイド好中球性皮膚症	10072362
Rheumatoid nodule	リウマトイド結節	10048694
Rheumatoid scleritis	リウマトイド強膜炎	10067427
Rheumatoid vasculitis	リウマチ性血管炎	10048628
Sarcoidosis	サルコイドーシス	10039486
Satoyoshi syndrome	里吉症候群	10070579
Sclerodactylia	肢端硬化症	10051262
Scleroderma	強皮症	10039710
Scleroderma associated digital ulcer	強皮症関連指潰瘍	10073229
Scleroderma renal crisis	強皮症腎クリーゼ	10062553
Scleroderma-like reaction	強皮症様反応	10039714
Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	10040767
SLE arthritis	SLE関節炎	10040968
Still's disease adult onset	成人発症スチル病	10064056
Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス	10057903
Susac's syndrome	スザック症候群	10071573
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	10042945
Systemic lupus erythematosus rash	全身性エリテマトーデス皮疹	10042946
Systemic sclerosis	全身性硬化症	10042953
Systemic sclerosis pulmonary	全身性硬化症肺	10042954
Takayasu's arteritis	高安動脈炎	10043097
Temporal arteritis	側頭動脈炎	10043207
Testicular autoimmunity	精巣自己免疫	10071574
Type 1 diabetes mellitus	1型糖尿病	10067584
Undifferentiated connective tissue disease	未分化結合組織病	10071575
Vitiligo	尋常性白斑	10047642

MedDRA Version: 19.0
Source: IM101-365 study CSR Appendix 6.9

Peri-infusional

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	10001053
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	10060934
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	10002198
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	10002199
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	10002216
Anaphylactoid shock	アナフィラキシー様ショック	10063119
Angioedema	血管浮腫	10002424
Application site rash	適用部位発疹	10003054
Arrhythmia	不整脈	10003119
Arthralgia	関節痛	10003239
Asthma	喘息	10003553
Blood pressure decreased	血圧低下	10005734
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	10005737
Blood pressure immeasurable	血圧測定不能	10005748
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	10005758
Bradycardia	徐脈	10006093
Bronchial oedema	気管支浮腫	10056695
Bronchospasm	気管支痙攣	10006482
Cardiac arrest	心停止	10007515
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	10007617
Cardio-respiratory distress	心肺機能窮迫	10049874
Catheter site urticaria	カテーテル留置部位蕁麻疹	10052272
Chest discomfort	胸部不快感	10008469
Chest pain	胸痛	10008479
Chills	悪寒	10008531
Choking	息詰まり	10008589
Choking sensation	息詰まり感	10008590
Circulatory collapse	循環虚脱	10009192
Circumoral oedema	口周囲浮腫	10052250
Cyanosis	チアノーゼ	10011703
Diastolic hypotension	拡張期低血圧	10066077

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Dizziness	浮動性めまい	10013573
Dizziness postural	体位性めまい	10013578
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	10013700
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	10073508
Dysphagia	嚥下障害	10013950
Dyspnoea	呼吸困難	10013968
Dyspnoea at rest	安静時呼吸困難	10013969
Enlarged uvula	口蓋垂腫大	10066192
Erythema	紅斑	10015150
Erythema multiforme	多形紅斑	10015218
Eye oedema	眼球浮腫	10052139
Eye pruritus	眼そう痒症	10052140
Eye swelling	眼部腫脹	10015967
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	10015993
Face oedema	顔面浮腫	10016029
Flushing	潮紅	10016825
Generalised erythema	全身紅斑	10051576
Generalised oedema	全身性浮腫	10018092
Hypersensitivity	過敏症	10020751
Hypotension	低血圧	10021097
Infusion related reaction	注入に伴う反応	10051792
Infusion site abscess sterile	注入部位無菌性膿瘍	10076063
Infusion site calcification	注入部位石灰化	10076064
Infusion site discharge	注入部位分泌物	10076065
Infusion site discomfort	注入部位不快感	10069667
Infusion site dysaesthesia	注入部位知覚不全	10076067
Infusion site erythema	注入部位紅斑	10048634
Infusion site exfoliation	注入部位皮膚剥脱	10068687
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	10064774
Infusion site haematoma	注入部位血腫	10065463
Infusion site hyperaesthesia	注入部位知覚過敏	10076068
Infusion site inflammation	注入部位炎症	10056270
Infusion site macule	注入部位斑	10076081

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Infusion site oedema	注入部位浮腫	10053998
Infusion site pain	注入部位疼痛	10053483
Infusion site pallor	注入部位蒼白	10076082
Infusion site papule	注入部位丘疹	10076083
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	10053663
Infusion site plaque	注入部位局面	10076084
Infusion site rash	注入部位発疹	10059830
Infusion site reaction	注入部位反応	10054996
Infusion site recall reaction	注入部位リコール反応	10076085
Infusion site streaking	注入部位線条	10076086
Infusion site swelling	注入部位腫脹	10053505
Injection related reaction	注射に伴う反応	10071152
Injection site dermatitis	注射部位皮膚炎	10022056
Injection site erosion	注射部位びらん	10022059
Injection site erythema	注射部位紅斑	10022061
Injection site haemorrhage	注射部位出血	10022067
Injection site hypersensitivity	注射部位過敏反応	10022071
Injection site irritation	注射部位刺激感	10022079
Injection site pain	注射部位疼痛	10022086
Injection site papule	注射部位丘疹	10066044
Injection site phlebitis	注射部位静脈炎	10022090
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	10022093
Injection site rash	注射部位発疹	10022094
Injection site reaction	注射部位反応	10022095
Injection site swelling	注射部位腫脹	10053425
Injection site thrombosis	注射部位血栓	10022104
Injection site urticaria	注射部位蕁麻疹	10022107
Injection site vasculitis	注射部位血管炎	10067995
Kounis syndrome	コーニス症候群	10069167
Laryngeal dyspnoea	喉頭障害による呼吸困難	10052390
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	10023845
Laryngospasm	喉頭痙攣	10023891
Laryngotracheal oedema	喉頭気管浮腫	10023893
Lip oedema	口唇浮腫	10024558

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Lip swelling	口唇腫脹	10024570
Myalgia	筋肉痛	10028411
Nasal obstruction	鼻閉塞	10028748
Nausea	悪心	10028813
Ocular hyperaemia	眼充血	10030041
Oedema	浮腫	10030095
Oedema mouth	口腔浮腫	10030110
Oropharyngeal spasm	口腔咽頭痙攣	10031111
Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹	10031118
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	10031127
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	10034545
Pruritus	そう痒症	10037087
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	10063438
Pruritus generalised	全身性そう痒症	10052576
Pyrexia	発熱	10037660
Rash	発疹	10037844
Rash erythematous	紅斑性皮疹	10037855
Rash generalised	全身性皮疹	10037858
Rash pruritic	そう痒性皮疹	10037884
Respiratory arrest	呼吸停止	10038669
Respiratory distress	呼吸窮迫	10038687
Respiratory failure	呼吸不全	10038695
Reversible airways obstruction	可逆性気道閉塞	10062109
Rhinitis	鼻炎	10039083
Serum sickness	血清病	10040400
Serum sickness-like reaction	血清病様反応	10040402
Shock	ショック	10040560
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	10040742
Skin reaction	皮膚反応	10040914
Skin swelling	皮膚腫脹	10053262
Sneezing	くしゃみ	10041232
Stridor	上気道性喘鳴	10042241
Swelling	腫脹	10042674
Swelling face	顔面腫脹	10042682

PREFERRED TERM NAME		PREFERRED TERM CODE
Swollen tongue	舌腫脹	10042727
Syncope	失神	10042772
Systemic immune activation	全身免疫活性化	10076970
Tachycardia	頻脈	10043071
Tachypnoea	頻呼吸	10043089
Throat tightness	咽喉絞扼感	10043528
Tongue oedema	舌浮腫	10043967
Tonsillar inflammation	扁桃の炎症	10065169
Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症	10044223
Tracheal obstruction	気管閉塞	10044291
Tracheal oedema	気管浮腫	10044296
Type I hypersensitivity	1型過敏症	10045240
Upper airway obstruction	上気道閉塞	10067775
Urticaria	蕁麻疹	10046735
Urticaria papular	丘疹状蕁麻疹	10046750
Vessel puncture site occlusion	血管穿刺部位閉塞	10076838
Vessel puncture site rash	血管穿刺部位発疹	10077117
Vision blurred	霧視	10047513
Vomiting	嘔吐	10047700
Wheezing	喘鳴	10047924

MedDRA Version: 19.0
Source: IM101-365 study CSR Appendix 6.9

APPENDIX 4　　治験薬の曝露状況（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

Months	Per A-Non-resp (N=36)	Per B-Abatacept (N=58)	Per B-Placebo (N=59)	Total (N=153)
	Number (%) of Subjects			
< 6	5 (13.9)	2 (3.4)	4 (6.8)	11 (7.2)
6 - < 12	4 (11.1)	0	2 (3.4)	6 (3.9)
12 - < 18	5 (13.9)	4 (6.9)	5 (8.5)	14 (9.2)
18 - < 24	0	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (2.6)
24 - < 30	3 (8.3)	3 (5.2)	3 (5.1)	9 (5.9)
30 - < 36	1 (2.8)	3 (5.2)	3 (5.1)	7 (4.6)
36 - < 42	1 (2.8)	3 (5.2)	0	4 (2.6)
42 - < 48	2 (5.6)	0	4 (6.8)	6 (3.9)
48 - < 54	1 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (2.0)
54 - < 60	0	7 (12.1)	4 (6.8)	11 (7.2)
60 - < 66	5 (13.9)	17 (29.3)	11 (18.6)	33 (21.6)
66 - < 72	7 (19.4)	2 (3.4)	5 (8.5)	14 (9.2)
>= 72	2 (5.6)	13 (22.4)	16 (27.1)	31 (20.3)
Mean (SD)	37.4 (27.0)	53.2 (21.0)	50.0 (24.8)	48.2 (24.6)
Median (Range)	34.2 (1.9,80.5)	60.8 (3.8,77.5)	60.7 (3.7,77.5)	60.5 (1.9,80.5)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
For subjects who discontinued or completed:
Months of exposure = (date of last dose in Period C - date of first dose in Period C + 1 + 56 days)/30.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 6.1A

APPENDIX 5　治験薬と関連のある有害事象（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
TOTAL SUBJECTS WITH RELATED AEs	52 (27.4)
胃腸障害	16 (8.4)
悪心	4 (2.1)
腹痛	2 (1.1)
アフタ性口内炎	2 (1.1)
下痢	2 (1.1)
口腔内潰瘍形成	2 (1.1)
嘔吐	2 (1.1)
腹部不快感	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)
腸絨毛萎縮	1 (0.5)
胃不快感	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	15 (7.9)
副鼻腔炎	4 (2.1)
上気道感染	3 (1.6)
鼻咽頭炎	2 (1.1)
急性中耳炎	2 (1.1)
鼻炎	2 (1.1)
細菌尿	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.5)
爪囲炎	1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.5)
咽頭扁桃炎	1 (0.5)
股部白癬	1 (0.5)
水痘	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
神経系障害	14 (7.4)
頭痛	10 (5.3)
浮動性めまい	5 (2.6)
振戦	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	11 (5.8)
無力症	2 (1.1)
疲労	2 (1.1)
発熱	2 (1.1)
胸痛	1 (0.5)
悪寒	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)
注入部位疼痛	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (3.7)
そう痒症	2 (1.1)
発疹	2 (1.1)
湿疹	1 (0.5)
嵌入爪	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)
尋常性白斑	1 (0.5)
黄色皮膚	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	6 (3.2)
白血球減少症	3 (1.6)
好酸球増加症	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.5)
単球増加症	1 (0.5)
血管障害	4 (2.1)
潮紅	2 (1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
起立性低血圧	1 (0.5)
蒼白	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.1)
抗核抗体陽性	1 (0.5)
DNA抗体陽性	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)
腎および尿路障害	2 (1.1)
血尿	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)
咳嗽	1 (0.5)
咽喉頭疼痛	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)
結膜炎	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)
四肢の結節	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)
乳房腫脹	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.5)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.18

APPENDIX 6　治験薬と関連のある有害事象（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
TOTAL SUBJECTS WITH RELATED AEs	9 (15.0)	13 (21.0)
感染症および寄生虫症	6 (10.0)	8 (12.9)
副鼻腔炎	1 (1.7)	2 (3.2)
インフルエンザ	1 (1.7)	1 (1.6)
鼻炎	1 (1.7)	1 (1.6)
癜風	1 (1.7)	1 (1.6)
上気道感染	1 (1.7)	1 (1.6)
細菌尿	1 (1.7)	0
外耳炎	1 (1.7)	0
急性中耳炎	0	1 (1.6)
皮膚カンジダ	0	1 (1.6)
水痘	0	1 (1.6)
胃腸障害	2 (3.3)	3 (4.8)
腹痛	1 (1.7)	1 (1.6)
悪心	1 (1.7)	1 (1.6)
アフタ性口内炎	1 (1.7)	0
歯肉増殖	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	2 (3.2)
粃糠疹	1 (1.7)	0
皮膚病変	1 (1.7)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.6)
湿疹	0	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
神経系障害	1 (1.7)	2 (3.2)
頭痛	1 (1.7)	1 (1.6)
脳炎	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (1.7)	0
白血球尿	1 (1.7)	0
血管障害	1 (1.7)	0
低血圧	1 (1.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	3 (4.8)
白血球減少症	0	2 (3.2)
好酸球増加症	0	1 (1.6)
好中球減少症	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	0	1 (1.6)
発熱	0	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.6)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6)
腟分泌物	0	1 (1.6)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.22

APPENDIX 7　　いずれかのコホートで 2%以上の被験者に認められた有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	31 (86.1)	55 (94.8)	54 (91.5)	140 (91.5)
感染症および寄生虫症	28 (77.8)	48 (82.8)	44 (74.6)	120 (78.4)
鼻咽頭炎	10 (27.8)	19 (32.8)	12 (20.3)	41 (26.8)
上気道感染	11 (30.6)	7 (12.1)	9 (15.3)	27 (17.6)
インフルエンザ	5 (13.9)	13 (22.4)	6 (10.2)	24 (15.7)
咽頭炎	2 (5.6)	9 (15.5)	10 (16.9)	21 (13.7)
鼻炎	5 (13.9)	6 (10.3)	7 (11.9)	18 (11.8)
副鼻腔炎	3 (8.3)	9 (15.5)	5 (8.5)	17 (11.1)
胃腸炎	4 (11.1)	4 (6.9)	6 (10.2)	14 (9.2)
尿路感染	2 (5.6)	8 (13.8)	3 (5.1)	13 (8.5)
扁桃炎	5 (13.9)	5 (8.6)	2 (3.4)	12 (7.8)
気管支炎	2 (5.6)	5 (8.6)	4 (6.8)	11 (7.2)
外陰部腟炎	4 (11.1)	1 (1.7)	2 (3.4)	7 (4.6)
爪囲炎	3 (8.3)	3 (5.2)	1 (1.7)	7 (4.6)
細菌尿	2 (5.6)	3 (5.2)	2 (3.4)	7 (4.6)
皮膚真菌感染	3 (8.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	6 (3.9)
膿痂疹	3 (8.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	6 (3.9)
水痘	1 (2.8)	2 (3.4)	3 (5.1)	6 (3.9)
ウイルス感染	0	2 (3.4)	4 (6.8)	6 (3.9)
シラミ寄生	2 (5.6)	3 (5.2)	0	5 (3.3)
咽頭扁桃炎	1 (2.8)	3 (5.2)	1 (1.7)	5 (3.3)
帯状疱疹	1 (2.8)	2 (3.4)	2 (3.4)	5 (3.3)
歯膿瘍	1 (2.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	4 (2.6)
中耳炎	1 (2.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	4 (2.6)
ダニ皮膚炎	1 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (2.0)
喉頭炎	1 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (2.0)
爪真菌症	1 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (2.0)
癜風	1 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (2.0)
ウイルス性咽頭炎	1 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (2.0)
感染性結膜炎	1 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
ウイルス性胃腸炎	1 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.0)
感染性皮膚炎	1 (2.8)	0	2 (3.4)	3 (2.0)
せつ	1 (2.8)	0	2 (3.4)	3 (2.0)
急性中耳炎	1 (2.8)	0	2 (3.4)	3 (2.0)
蜂巣炎	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.0)
細菌性咽頭炎	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.0)
口腔ヘルペス	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (2.0)
外耳炎	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (2.0)
肺炎	2 (5.6)	0	0	2 (1.3)
原発性異型肺炎	2 (5.6)	0	0	2 (1.3)
腎盂腎炎	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
細菌性関節炎	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
耳感染	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
蟯虫症	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
毛包炎	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
麦粒腫	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
寄生虫性胃腸炎	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
気管気管支炎	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
虫垂炎	0	2 (3.4)	0	2 (1.3)
足部白癬	0	2 (3.4)	0	2 (1.3)
気管炎	0	0	2 (3.4)	2 (1.3)
四肢膿瘍	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
急性扁桃炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
ウイルス性気管支炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
気管支肺炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
デング熱	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
ジアルジア症	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
細菌性髄膜炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
口腔カンジダ症	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
処置後感染	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
猩紅熱	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
皮膚感染	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
頭部白癬	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
胃腸障害	19 (52.8)	30 (51.7)	30 (50.8)	79 (51.6)
嘔吐	5 (13.9)	9 (15.5)	13 (22.0)	27 (17.6)
下痢	6 (16.7)	5 (8.6)	11 (18.6)	22 (14.4)
悪心	5 (13.9)	6 (10.3)	9 (15.3)	20 (13.1)
胃炎	6 (16.7)	5 (8.6)	5 (8.5)	16 (10.5)
上腹部痛	3 (8.3)	7 (12.1)	6 (10.2)	16 (10.5)
腹痛	5 (13.9)	6 (10.3)	3 (5.1)	14 (9.2)
口腔内潰瘍形成	1 (2.8)	3 (5.2)	3 (5.1)	7 (4.6)
消化不良	1 (2.8)	4 (6.9)	1 (1.7)	6 (3.9)
食中毒	1 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.0)
アフタ性口内炎	2 (5.6)	0	0	2 (1.3)
十二指腸炎	2 (5.6)	0	0	2 (1.3)
齲歯	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
歯痛	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
十二指腸潰瘍	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
びらん性胃炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
血便排泄	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (33.3)	17 (29.3)	15 (25.4)	44 (28.8)
発熱	7 (19.4)	10 (17.2)	8 (13.6)	25 (16.3)
胸痛	2 (5.6)	2 (3.4)	1 (1.7)	5 (3.3)
疼痛	2 (5.6)	0	2 (3.4)	4 (2.6)
インフルエンザ様疾患	0	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (2.6)
状態悪化	1 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.0)
末梢性浮腫	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
悪寒	0	2 (3.4)	0	2 (1.3)
注射部位血腫	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	11 (30.6)	14 (24.1)	16 (27.1)	41 (26.8)
発疹	1 (2.8)	2 (3.4)	3 (5.1)	6 (3.9)
湿疹	0	2 (3.4)	3 (5.1)	5 (3.3)
そう痒症	2 (5.6)	2 (3.4)	0	4 (2.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
皮膚病変	1 (2.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	4 (2.6)
皮膚炎	1 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (2.0)
アトピー性皮膚炎	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
丘疹	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
皮膚線条	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
水疱性皮膚炎	0	2 (3.4)	0	2 (1.3)
ざ瘡	0	0	2 (3.4)	2 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
爪の障害	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
爪甲離床症	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
乾癬	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	11 (30.6)	13 (22.4)	15 (25.4)	39 (25.5)
咳嗽	5 (13.9)	7 (12.1)	9 (15.3)	21 (13.7)
口腔咽頭痛	3 (8.3)	5 (8.6)	4 (6.8)	12 (7.8)
アレルギー性鼻炎	1 (2.8)	4 (6.9)	2 (3.4)	7 (4.6)
鼻漏	2 (5.6)	0	2 (3.4)	4 (2.6)
気管支痙攣	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
間質性肺疾患	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
鼻出血	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
扁桃嚢胞	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	7 (19.4)	14 (24.1)	18 (30.5)	39 (25.5)
関節損傷	1 (2.8)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (3.3)
転倒	0	1 (1.7)	3 (5.1)	4 (2.6)
節足動物咬傷	2 (5.6)	0	1 (1.7)	3 (2.0)
外傷後疼痛	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.0)
靭帯捻挫	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (2.0)
注入に伴う反応	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
スポーツ損傷	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
熱傷	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
挫傷	0	2 (3.4)	0	2 (1.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
漿液腫	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	11 (30.6)	12 (20.7)	12 (20.3)	35 (22.9)
背部痛	3 (8.3)	4 (6.9)	2 (3.4)	9 (5.9)
関節炎	3 (8.3)	3 (5.2)	2 (3.4)	8 (5.2)
関節痛	2 (5.6)	2 (3.4)	4 (6.8)	8 (5.2)
四肢痛	1 (2.8)	2 (3.4)	2 (3.4)	5 (3.3)
筋肉痛	0	2 (3.4)	3 (5.1)	5 (3.3)
斜頚	3 (8.3)	1 (1.7)	0	4 (2.6)
筋拘縮	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
筋痙縮	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
関節リウマチ	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
関節腫脹	0	0	2 (3.4)	2 (1.3)
椎間板腔狭窄	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
若年性関節炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
神経系障害	8 (22.2)	12 (20.7)	12 (20.3)	32 (20.9)
頭痛	6 (16.7)	9 (15.5)	6 (10.2)	21 (13.7)
浮動性めまい	1 (2.8)	6 (10.3)	4 (6.8)	11 (7.2)
片頭痛	1 (2.8)	0	2 (3.4)	3 (2.0)
傾眠	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
失神	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
痙攣	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
血液およびリンパ系障害	6 (16.7)	11 (19.0)	14 (23.7)	31 (20.3)
好酸球増加症	3 (8.3)	5 (8.6)	6 (10.2)	14 (9.2)
貧血	1 (2.8)	3 (5.2)	4 (6.8)	8 (5.2)
白血球減少症	3 (8.3)	3 (5.2)	1 (1.7)	7 (4.6)
白血球増加症	0	0	3 (5.1)	3 (2.0)
リンパ球増加症	0	0	2 (3.4)	2 (1.3)
眼障害	6 (16.7)	12 (20.7)	3 (5.1)	21 (13.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
結膜炎	3 (8.3)	5 (8.6)	2 (3.4)	10 (6.5)
アレルギー性結膜炎	0	4 (6.9)	0	4 (2.6)
白内障	2 (5.6)	1 (1.7)	0	3 (2.0)
眼のアレルギー	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
瞼板腺炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	3 (8.3)	8 (13.8)	9 (15.3)	20 (13.1)
血尿	1 (2.8)	4 (6.9)	4 (6.8)	9 (5.9)
排尿困難	0	4 (6.9)	4 (6.8)	8 (5.2)
白血球尿	2 (5.6)	0	0	2 (1.3)
蛋白尿	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
尿異常	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	4 (11.1)	4 (6.9)	7 (11.9)	15 (9.8)
月経困難症	1 (2.8)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (3.3)
腟分泌物	2 (5.6)	1 (1.7)	0	3 (2.0)
無月経	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (2.0)
不規則月経	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
性器紅斑	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
臨床検査	3 (8.3)	9 (15.5)	3 (5.1)	15 (9.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (8.6)	2 (3.4)	7 (4.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	3 (5.2)	1 (1.7)	4 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (2.6)
細菌検査陽性	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
便寄生虫検査陽性	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
体重増加	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	4 (6.9)	4 (6.8)	8 (5.2)
過敏症	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.0)
季節性アレルギー	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
代謝および栄養障害	4 (11.1)	3 (5.2)	0	7 (4.6)
食欲減退	2 (5.6)	1 (1.7)	0	3 (2.0)
低血糖症	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
低カリウム血症	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
精神障害	1 (2.8)	2 (3.4)	3 (5.1)	6 (3.9)
うつ病	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (6.9)	2 (3.4)	6 (3.9)
皮膚乳頭腫	0	3 (5.2)	2 (3.4)	5 (3.3)
血管障害	2 (5.6)	2 (3.4)	1 (1.7)	5 (3.3)
高血圧	2 (5.6)	1 (1.7)	0	3 (2.0)
耳および迷路障害	0	0	4 (6.8)	4 (2.6)
耳痛	0	0	4 (6.8)	4 (2.6)
社会環境	0	0	2 (3.4)	2 (1.3)
初経	0	0	2 (3.4)	2 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
胃腸奇形	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
Includes data up to 56 days post last dose in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-2percent-im101033c-v01.sas [redacted] 12:35

APPENDIX 8　治験薬と関連のある有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH Related AEs	71 (46.4)
感染症および寄生虫症	49 (32.0)
上気道感染	9 (5.9)
副鼻腔炎	5 (3.3)
尿路感染	5 (3.3)
気管支炎	4 (2.6)
帯状疱疹	4 (2.6)
鼻咽頭炎	4 (2.6)
鼻炎	4 (2.6)
細菌尿	3 (2.0)
膿痂疹	3 (2.0)
咽頭炎	3 (2.0)
外陰部腟炎	3 (2.0)
皮膚真菌感染	2 (1.3)
せつ	2 (1.3)
口腔ヘルペス	2 (1.3)
中耳炎	2 (1.3)
爪囲炎	2 (1.3)
扁桃炎	2 (1.3)
歯膿瘍	2 (1.3)
水痘	2 (1.3)
四肢膿瘍	1 (0.7)
虫垂炎	1 (0.7)
細菌性関節炎	1 (0.7)
体部白癬	1 (0.7)
感染性皮膚炎	1 (0.7)
耳感染	1 (0.7)
熱性感染症	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)
性器カンジダ症	1 (0.7)
ジアルジア症	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (0.7)
ヘルペス眼感染	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.7)
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.7)
爪感染	1 (0.7)
爪真菌症	1 (0.7)
外耳炎	1 (0.7)
急性中耳炎	1 (0.7)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.7)
肺炎	1 (0.7)
処置後感染	1 (0.7)
猩紅熱	1 (0.7)
皮膚カンジダ	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)
頭部白癬	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)
癜風	1 (0.7)
気管気管支炎	1 (0.7)
ウイルス感染	1 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	16 (10.5)
好酸球増加症	9 (5.9)
白血球減少症	5 (3.3)
貧血	2 (1.3)
低色素性貧血	1 (0.7)
白血球増加症	1 (0.7)
リンパ球増加症	1 (0.7)
好中球減少症	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
胃腸障害	14 (9.2)
腹痛	6 (3.9)
嘔吐	5 (3.3)
下痢	3 (2.0)
胃炎	3 (2.0)
悪心	3 (2.0)
上腹部痛	1 (0.7)
齲歯	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (6.5)
咳嗽	5 (3.3)
口腔咽頭痛	3 (2.0)
気管支痙攣	1 (0.7)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.2)
皮膚病変	3 (2.0)
蕁麻疹	2 (1.3)
水疱性皮膚炎	1 (0.7)
斑状出血	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)
持続性隆起性紅斑	1 (0.7)
丘疹	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)
皮膚色素減少	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.7)
尋常性白斑	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)
発熱	3 (2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
悪寒	1 (0.7)
注射部位硬結	1 (0.7)
疼痛	1 (0.7)
神経系障害	6 (3.9)
頭痛	3 (2.0)
浮動性めまい	2 (1.3)
多発性硬化症	1 (0.7)
側頭葉てんかん	1 (0.7)
腎および尿路障害	5 (3.3)
血尿	3 (2.0)
排尿困難	1 (0.7)
白血球尿	1 (0.7)
蛋白尿	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.6)
注入に伴う反応	2 (1.3)
節足動物咬傷	1 (0.7)
漿液腫	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.6)
関節痛	1 (0.7)
関節炎	1 (0.7)
関節腫脹	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)
斜頚	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6)
皮膚乳頭腫	3 (2.0)
乳腺線維腺腫	1 (0.7)
眼障害	3 (2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
結膜炎	2 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)
血管障害	3 (2.0)
高血圧	1 (0.7)
静脈炎	1 (0.7)
レイノー現象	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.3)
過敏症	2 (1.3)
生殖系および乳房障害	2 (1.3)
性器分泌物	1 (0.7)
腟分泌物	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)
耳痛	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.13

APPENDIX 9　　100 人年あたりの発現率が 2.00 以上であった有害事象（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	173	82.73	209.11	(179.11, 242.70)
感染症および寄生虫症	147	175.42	83.80	(70.80, 98.49)
鼻咽頭炎	48	542.65	8.85	(6.52, 11.73)
上気道感染	39	572.65	6.81	(4.84, 9.31)
インフルエンザ	33	591.27	5.58	(3.84, 7.84)
咽頭炎	25	601.07	4.16	(2.69, 6.14)
副鼻腔炎	25	615.57	4.06	(2.63, 6.00)
鼻炎	23	628.50	3.66	(2.32, 5.49)
胃腸炎	17	641.03	2.65	(1.54, 4.25)
扁桃炎	16	636.20	2.51	(1.44, 4.08)
尿路感染	15	648.82	2.31	(1.29, 3.81)
気管支炎	14	651.18	2.15	(1.18, 3.61)
胃腸障害	113	323.50	34.93	(28.79, 42.00)
下痢	36	579.07	6.22	(4.35, 8.61)
嘔吐	33	607.52	5.43	(3.74, 7.63)
悪心	32	599.53	5.34	(3.65, 7.53)
上腹部痛	25	600.30	4.16	(2.70, 6.15)
腹痛	24	608.37	3.94	(2.53, 5.87)
胃炎	17	647.54	2.63	(1.53, 4.20)
一般・全身障害および投与部位の状態	65	521.83	12.46	(9.61, 15.88)
発熱	34	583.01	5.83	(4.04, 8.15)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
呼吸器、胸郭および縦隔障害	63	480.47	13.11	(10.08, 16.78)
咳嗽	34	575.47	5.91	(4.09, 8.26)
口腔咽頭痛	22	614.51	3.58	(2.24, 5.42)
神経系障害	57	542.59	10.51	(7.96, 13.61)
頭痛	42	567.20	7.40	(5.34, 10.01)
浮動性めまい	18	653.50	2.75	(1.63, 4.35)
血液およびリンパ系障害	36	559.38	6.44	(4.51, 8.91)
好酸球増加症	15	635.40	2.36	(1.32, 3.89)

Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post abatacept dose. Events and placebo exposure post 56 days after last Period A dose and before first Period C dose for Placebo subjects are not taken into account.
MEDDRA VERSION:14.1

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-py2cut-im101033cum-v01.sas [redacted] 12:36

APPENDIX 10　治験薬と関連のある有害事象（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	5 (25.0)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)
胃腸炎	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
胃腸障害	2 (10.0)
便秘	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)

Includes data up to 56 days post the last dose in the short-term period or the first dose in the long-term period, whichever occurred first.
Related AEs are AEs with Related or Missing relationship to study medication.
MedDRA Version: 19.0
Source:IM101-365 study CSR Table S.6.7

APPENDIX 11　治験薬と関連のある有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	6 (30.0)
感染症および寄生虫症	4 (20.0)
胃腸炎	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
胃腸障害	3 (15.0)
便秘	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)
口内炎	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)

Includes data from the day of the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
Related AEs are AEs with Related or Missing relationship to study medication.
MedDRA Version: 19.0

Source:IM101-365 study CSR Table S.6.8

APPENDIX 12　100 人年あたりの有害事象の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

ABATACEPT N=20

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT (%)	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH AE	20(100.0)	1.76	1137.85	(695.03,1757.32)
感染症および寄生虫症	20(100.0)	5.14	388.77	(237.47, 600.42)
鼻咽頭炎	14 (70.0)	21.60	64.83	(35.44, 108.77)
咽頭炎	10 (50.0)	21.90	45.66	(21.89, 83.96)
インフルエンザ	7 (35.0)	26.70	26.22	(10.54, 54.02)
気管支炎	4 (20.0)	33.49	11.94	(3.25, 30.58)
胃腸炎	4 (20.0)	29.98	13.34	(3.64, 34.16)
上気道感染	3 (15.0)	33.74	8.89	(1.83, 25.99)
ウイルス性咽頭炎	3 (15.0)	32.32	9.28	(1.91, 27.13)
口角口唇炎	2 (10.0)	35.93	5.57	(0.67, 20.11)
鼻炎	2 (10.0)	34.39	5.82	(0.70, 21.01)
結膜炎	1 (5.0)	36.10	2.77	(0.07, 15.43)
膀胱炎	1 (5.0)	35.19	2.84	(0.07, 15.83)
感染性腸炎	1 (5.0)	35.67	2.80	(0.07, 15.62)
ウイルス性腸炎	1 (5.0)	35.56	2.81	(0.07, 15.67)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)	35.12	2.85	(0.07, 15.86)
単純ヘルペス	1 (5.0)	34.20	2.92	(0.07, 16.29)
麦粒腫	1 (5.0)	36.53	2.74	(0.07, 15.25)
口腔カンジダ症	1 (5.0)	36.10	2.77	(0.07, 15.43)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	34.82	2.87	(0.07, 16.00)
外耳炎	1 (5.0)	35.81	2.79	(0.07, 15.56)
急性中耳炎	1 (5.0)	35.93	2.78	(0.07, 15.51)
爪囲炎	1 (5.0)	34.91	2.86	(0.07, 15.96)
白癬感染	1 (5.0)	35.62	2.81	(0.07, 15.64)
扁桃炎	1 (5.0)	36.37	2.75	(0.07, 15.32)
水痘	1 (5.0)	35.83	2.79	(0.07, 15.55)
ウイルス性発疹	1 (5.0)	35.29	2.83	(0.07, 15.79)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT (%)	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
ウイルス性扁桃炎	1 (5.0)	36.38	2.75	(0.07, 15.32)
胃腸障害	13 (65.0)	20.22	64.28	(34.23, 109.92)
口内炎	5 (25.0)	32.21	15.52	(5.04, 36.22)
悪心	4 (20.0)	30.83	12.97	(3.53, 33.22)
上腹部痛	2 (10.0)	34.95	5.72	(0.69, 20.67)
アフタ性潰瘍	2 (10.0)	35.23	5.68	(0.69, 20.51)
便秘	2 (10.0)	34.89	5.73	(0.69, 20.71)
下痢	2 (10.0)	36.13	5.54	(0.67, 20.00)
腹痛	1 (5.0)	34.60	2.89	(0.07, 16.11)
齲歯	1 (5.0)	35.51	2.82	(0.07, 15.69)
腸炎	1 (5.0)	35.63	2.81	(0.07, 15.64)
痔核	1 (5.0)	36.23	2.76	(0.07, 15.38)
歯痛	1 (5.0)	34.68	2.88	(0.07, 16.07)
嘔吐	1 (5.0)	35.44	2.82	(0.07, 15.72)
皮膚および皮下組織障害	12 (60.0)	19.27	62.28	(32.18, 108.78)
ざ瘡	2 (10.0)	33.24	6.02	(0.73, 21.74)
脱毛症	2 (10.0)	34.24	5.84	(0.71, 21.10)
湿疹	2 (10.0)	34.98	5.72	(0.69, 20.65)
発疹	2 (10.0)	33.54	5.96	(0.72, 21.54)
皮脂欠乏症	1 (5.0)	36.11	2.77	(0.07, 15.43)
皮膚炎	1 (5.0)	36.22	2.76	(0.07, 15.38)
皮膚乾燥	1 (5.0)	36.42	2.75	(0.07, 15.30)
嵌入爪	1 (5.0)	34.74	2.88	(0.07, 16.04)
紫斑	1 (5.0)	35.40	2.83	(0.07, 15.74)
皮膚潰瘍	1 (5.0)	34.52	2.90	(0.07, 16.14)
傷害、中毒および処置合併症	10 (50.0)	22.90	43.67	(20.94, 80.31)
挫傷	4 (20.0)	33.99	11.77	(3.21, 30.13)
靭帯捻挫	3 (15.0)	33.99	8.83	(1.82, 25.79)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT (%)	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
創傷	2 (10.0)	33.97	5.89	(0.71, 21.27)
節足動物咬傷	1 (5.0)	34.65	2.89	(0.07, 16.08)
節足動物刺傷	1 (5.0)	35.59	2.81	(0.07, 15.65)
擦過傷	1 (5.0)	35.65	2.81	(0.07, 15.63)
眼挫傷	1 (5.0)	34.14	2.93	(0.07, 16.32)
凍傷	1 (5.0)	35.64	2.81	(0.07, 15.63)
関節脱臼	1 (5.0)	35.94	2.78	(0.07, 15.50)
四肢損傷	1 (5.0)	34.96	2.86	(0.07, 15.94)
橈骨骨折	1 (5.0)	36.01	2.78	(0.07, 15.47)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (50.0)	21.03	47.55	(22.80, 87.44)
上気道の炎症	5 (25.0)	27.57	18.13	(5.89, 42.32)
鼻出血	3 (15.0)	32.68	9.18	(1.89, 26.83)
咳嗽	1 (5.0)	34.43	2.90	(0.07, 16.18)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)	35.60	2.81	(0.07, 15.65)
鼻漏	1 (5.0)	35.95	2.78	(0.07, 15.50)
筋骨格系および結合組織障害	9 (45.0)	28.09	32.04	(14.65, 60.81)
関節痛	2 (10.0)	33.33	6.00	(0.73, 21.68)
筋肉痛	2 (10.0)	35.81	5.58	(0.68, 20.17)
関節炎	1 (5.0)	36.12	2.77	(0.07, 15.42)
背部痛	1 (5.0)	36.44	2.74	(0.07, 15.29)
関節腫脹	1 (5.0)	36.04	2.77	(0.07, 15.46)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)	36.31	2.75	(0.07, 15.34)
頚部痛	1 (5.0)	35.58	2.81	(0.07, 15.66)
腱炎	1 (5.0)	35.50	2.82	(0.07, 15.69)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)	32.62	15.33	(4.98, 35.77)
発熱	3 (15.0)	33.85	8.86	(1.83, 25.90)
低体温	1 (5.0)	36.21	2.76	(0.07, 15.39)
注射部位腫脹	1 (5.0)	36.10	2.77	(0.07, 15.43)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT (%)	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
非心臓性胸痛	1 (5.0)	36.60	2.73	(0.07, 15.22)
免疫系障害	5 (25.0)	31.53	15.86	(5.15, 37.00)
季節性アレルギー	4 (20.0)	32.72	12.22	(3.33, 31.30)
節足動物刺傷アレルギー	1 (5.0)	35.58	2.81	(0.07, 15.66)
神経系障害	5 (25.0)	31.95	15.65	(5.08, 36.52)
頭痛	5 (25.0)	32.27	15.49	(5.03, 36.15)
下肢静止不能症候群	1 (5.0)	36.21	2.76	(0.07, 15.39)
眼障害	3 (15.0)	34.46	8.70	(1.80, 25.44)
眼乾燥	2 (10.0)	35.51	5.63	(0.68, 20.35)
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)	36.54	2.74	(0.07, 15.25)
強膜炎	1 (5.0)	35.22	2.84	(0.07, 15.82)
臨床検査	2 (10.0)	33.37	5.99	(0.73, 21.65)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	35.02	2.86	(0.07, 15.91)
骨密度減少	1 (5.0)	35.12	2.85	(0.07, 15.86)
代謝および栄養障害	2 (10.0)	34.01	5.88	(0.71, 21.24)
低血糖	1 (5.0)	34.66	2.89	(0.07, 16.07)
肥満	1 (5.0)	36.12	2.77	(0.07, 15.43)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.0)	34.21	5.85	(0.71, 21.12)
皮膚乳頭腫	2 (10.0)	34.21	5.85	(0.71, 21.12)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	35.98	2.78	(0.07, 15.49)
貧血	1 (5.0)	35.98	2.78	(0.07, 15.49)
生殖系および乳房障害	1 (5.0)	36.23	2.76	(0.07, 15.38)
亀頭包皮炎	1 (5.0)	36.23	2.76	(0.07, 15.38)

Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years).
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post last abatacept dose.
MedDRA Version: 19.0

Source:IM101-365 study CSR Table S.6.17

APPENDIX 13　重症度別の有害事象（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
TREATMENT GROUP: Abatacept (N = 190)						
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	75 (39.5)	46 (24.2)	10 (5.3)	2 (1.1)	0	133 (70.0)
感染症および寄生虫症	43 (22.6)	23 (12.1)	2 (1.1)	0	0	68 (35.8)
上気道感染	13 (6.8)	1 (0.5)	0	0	0	14 (7.4)
鼻咽頭炎	9 (4.7)	2 (1.1)	0	0	0	11 (5.8)
鼻炎	6 (3.2)	2 (1.1)	0	0	0	8 (4.2)
インフルエンザ	6 (3.2)	1 (0.5)	0	0	0	7 (3.7)
咽頭炎	4 (2.1)	2 (1.1)	0	0	0	6 (3.2)
副鼻腔炎	1 (0.5)	5 (2.6)	0	0	0	6 (3.2)
気管支炎	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	4 (2.1)
爪囲炎	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	4 (2.1)
扁桃炎	0	4 (2.1)	0	0	0	4 (2.1)
細菌尿	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.6)
尿路感染	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.6)
ウイルス感染	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	3 (1.6)
単純ヘルペス	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.1)
急性中耳炎	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)
水痘	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)
ウイルス性咽頭炎	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
急性扁桃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
アメーバ赤痢	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
熱傷部感染	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
齲歯	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
せつ	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸炎	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
蠕虫感染	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
喉頭炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
外耳炎	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
咽頭扁桃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
股部白癬	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
足部白癬	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
気管気管支炎	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	48 (25.3)	15 (7.9)	3 (1.6)	0	0	66 (34.7)
悪心	16 (8.4)	3 (1.6)	0	0	0	19 (10.0)
下痢	14 (7.4)	3 (1.6)	0	0	0	17 (8.9)
上腹部痛	7 (3.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	10 (5.3)
腹痛	8 (4.2)	0	1 (0.5)	0	0	9 (4.7)
嘔吐	6 (3.2)	1 (0.5)	0	0	0	7 (3.7)
アフタ性口内炎	6 (3.2)	0	0	0	0	6 (3.2)
口腔内潰瘍形成	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	6 (3.2)
便秘	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	4 (2.1)
胃不快感	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.6)
口唇炎	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
消化不良	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
心窩部不快感	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)
口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)
腹部不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
腹部膨満	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
裂肛	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
大腸炎	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
胃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
歯肉痛	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
腸絨毛萎縮	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
メレナ	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
レッチング	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (12.1)	8 (4.2)	1 (0.5)	0	0	32 (16.8)
咳嗽	14 (7.4)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	17 (8.9)
咽喉頭疼痛	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	8 (4.2)
アレルギー性鼻炎	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0	0	5 (2.6)
鼻出血	3 (1.6)	0	0	0	0	3 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
鼻閉	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.6)
呼吸困難	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (1.1)
咽頭紅斑	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
湿性咳嗽	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
肺うっ血	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
気道うっ血	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
扁桃潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
神経系障害	23 (12.1)	7 (3.7)	0	0	0	30 (15.8)
頭痛	18 (9.5)	7 (3.7)	0	0	0	25 (13.2)
浮動性めまい	7 (3.7)	0	0	0	0	7 (3.7)
振戦	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
顔面神経麻痺	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
睡眠の質低下	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	18 (9.5)	6 (3.2)	2 (1.1)	0	0	26 (13.7)
発熱	9 (4.7)	3 (1.6)	0	0	0	12 (6.3)
疲労	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	4 (2.1)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)
胸痛	0	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)
悪寒	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
不快感	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
胸部不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
注入部位疼痛	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
粘膜浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
疼痛	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	14 (7.4)	4 (2.1)	0	0	0	18 (9.5)
湿疹	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.6)
脱毛症	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
そう痒症	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
発疹	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
結節性紅斑	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
固定疹	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
嵌入爪	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
点状出血	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
丘疹	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
尋常性白斑	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
黄色皮膚	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.3)	3 (1.6)	0	0	0	13 (6.8)
転倒	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
関節捻挫	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)
動物咬傷	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
節足動物咬傷	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
挫傷	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
眼外傷	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
大腿骨骨折	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
四肢損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
筋挫傷	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
交通事故	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
引っかき傷	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
創傷	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	6 (3.2)	5 (2.6)	0	0	0	11 (5.8)
白血球減少症	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	4 (2.1)
好酸球増加症	3 (1.6)	0	0	0	0	3 (1.6)
貧血	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
リンパ節症	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
単球増加症	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.1)	3 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	10 (5.3)
四肢の結節	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (1.1)
関節リウマチ	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)
関節障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肋軟骨炎	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
側腹部痛	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
筋痛	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
眼障害	9 (4.7)	0	0	0	0	9 (4.7)
結膜炎	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
眼痛	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
眼乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
瞼板腺炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
眼充血	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
視力低下	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (1.6)	3 (1.6)	0	0	0	6 (3.2)
血尿	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	3 (1.6)
排尿困難	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
起立性蛋白尿症	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
蛋白尿	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	6 (3.2)	0	0	0	0	6 (3.2)
潮紅	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
蒼白	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
ほてり	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
生殖系および乳房障害	2 (1.1)	0	3 (1.6)	0	0	5 (2.6)
乳房腫脹	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
月経困難症	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
女性陰部そう痒症	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
腟分泌物	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	4 (2.1)
抗核抗体陽性	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
DNA抗体陽性	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
白血球数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	3 (1.6)	0	0	0	0	3 (1.6)
食欲不振	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
食欲減退	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
糖尿病	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.6)
皮膚乳頭腫	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
急性リンパ性白血病	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
精神障害	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.6)
不眠症	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
不安	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)
耳痛	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
回転性めまい	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
内分泌障害	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
クッシング様	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.17

APPENDIX 14　　重症度別の有害事象（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
TREATMENT GROUP: Abatacept (N = 60)						
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	18 (30.0)	19 (31.7)	0	0	0	37 (61.7)
感染症および寄生虫症	16 (26.7)	11 (18.3)	0	0	0	27 (45.0)
インフルエンザ	4 (6.7)	1 (1.7)	0	0	0	5 (8.3)
細菌尿	3 (5.0)	1 (1.7)	0	0	0	4 (6.7)
鼻咽頭炎	3 (5.0)	1 (1.7)	0	0	0	4 (6.7)
上気道感染	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0	0	4 (6.7)
胃腸炎	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	0	3 (5.0)
副鼻腔炎	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	0	3 (5.0)
急性扁桃炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
皮膚真菌感染	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
単純ヘルペス	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
シラミ寄生	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
外耳炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
咽頭炎	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
鼻炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
軟部組織感染	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
癜風	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
扁桃炎	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
尿路感染	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
胃腸障害	5 (8.3)	5 (8.3)	0	0	0	10 (16.7)
腹痛	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	0	3 (5.0)
口腔内潰瘍形成	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
悪心	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.3)
上腹部痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
アフタ性口内炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
下痢	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
消化不良	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
嘔吐	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.7)	2 (3.3)	0	0	0	6 (10.0)
喘息	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.3)
咽喉頭疼痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.3)
鼻漏	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
くしゃみ	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
全身障害および投与局所様態	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0	0	4 (6.7)
発熱	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0	0	4 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0	0	4 (6.7)
粃糠疹	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.3)
皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
皮膚病変	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.0)	0	0	0	0	3 (5.0)
背部痛	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
筋痛	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
腱炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
神経系障害	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	0	3 (5.0)
頭痛	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	0	3 (5.0)
腎および尿路障害	1 (1.7)	2 (3.3)	0	0	0	3 (5.0)
排尿困難	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.3)
白血球尿	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
血管障害	3 (5.0)	0	0	0	0	3 (5.0)
高血圧	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
低血圧	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
起立性低血圧	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
血小板減少症	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
免疫系障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
過敏症	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
性器損傷	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
臨床検査	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
精神障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
不安	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.21

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
TREATMENT GROUP: Placebo (N = 62)						
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	21 (33.9)	8 (12.9)	4 (6.5)	1 (1.6)	0	34 (54.8)
感染症および寄生虫症	18 (29.0)	7 (11.3)	2 (3.2)	0	0	27 (43.5)
上気道感染	4 (6.5)	1 (1.6)	0	0	0	5 (8.1)
インフルエンザ	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0	0	4 (6.5)
鼻炎	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0	0	4 (6.5)
鼻咽頭炎	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	0	3 (4.8)
副鼻腔炎	0	2 (3.2)	0	0	0	2 (3.2)
ダニ皮膚炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
蜂巣炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
真菌感染	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
皮膚真菌感染	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
胃腸炎	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
単純ヘルペス	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
膿痂疹	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
外耳炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
急性中耳炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
咽頭炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
皮膚カンジダ	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
癜風	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
気管気管支炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
水痘	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
創傷感染	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
胃腸障害	6 (9.7)	2 (3.2)	0	1 (1.6)	0	9 (14.5)
悪心	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0	0	4 (6.5)
嘔吐	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	2 (3.2)
腹痛	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
アフタ性口内炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
下痢	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)
胃炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
歯肉増殖	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
歯痛	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.2)	0	1 (1.6)	0	0	3 (4.8)
咳嗽	2 (3.2)	0	0	0	0	2 (3.2)
鼻閉	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
咽喉頭疼痛	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
肺うっ血	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	6 (9.7)	3 (4.8)	0	0	0	9 (14.5)
発熱	3 (4.8)	2 (3.2)	0	0	0	5 (8.1)
無力症	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
疲労	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
インフルエンザ様疾患	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
易刺激性	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	5 (8.1)
湿疹	2 (3.2)	0	0	0	0	2 (3.2)
ざ瘡	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
紅斑	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
間擦疹	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
光線過敏性反応	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
発疹	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
蕁麻疹	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	2 (3.2)
関節痛	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
筋力低下	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
神経系障害	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.2)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
脳炎	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
頭痛	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
遺尿	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
血管障害	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
血腫	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
眼障害	2 (3.2)	0	0	0	0	2 (3.2)
結膜炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
瞼板腺炎	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (3.2)
月経困難症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
腟分泌物	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	5 (8.1)	1 (1.6)	0	0	0	6 (9.7)
好酸球増加症	2 (3.2)	0	0	0	0	2 (3.2)
白血球減少症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)
貧血	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
リンパ節症	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
好中球減少症	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
心臓障害	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
頻脈	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.5)	1 (1.6)	0	0	0	5 (8.1)
関節損傷	2 (3.2)	0	0	0	0	2 (3.2)
顔面損傷	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
転倒	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
関節捻挫	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
四肢損傷	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
創傷	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
皮膚乳頭腫	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.6)
精神障害	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)
不眠症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.21

APPENDIX 15　重症度別の有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
TREATMENT GROUP: Abatacept (N = 153)						
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	43 (28.1)	61 (39.9)	32 (20.9)	4 (2.6)	0	140 (91.5)
感染症および寄生虫症	55 (35.9)	53 (34.6)	12 (7.8)	0	0	120 (78.4)
鼻咽頭炎	37 (24.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	41 (26.8)
上気道感染	18 (11.8)	9 (5.9)	0	0	0	27 (17.6)
インフルエンザ	18 (11.8)	6 (3.9)	0	0	0	24 (15.7)
咽頭炎	15 (9.8)	6 (3.9)	0	0	0	21 (13.7)
鼻炎	17 (11.1)	1 (0.7)	0	0	0	18 (11.8)
副鼻腔炎	6 (3.9)	11 (7.2)	0	0	0	17 (11.1)
胃腸炎	7 (4.6)	7 (4.6)	0	0	0	14 (9.2)
尿路感染	6 (3.9)	7 (4.6)	0	0	0	13 (8.5)
扁桃炎	6 (3.9)	5 (3.3)	1 (0.7)	0	0	12 (7.8)
気管支炎	9 (5.9)	2 (1.3)	0	0	0	11 (7.2)
細菌尿	5 (3.3)	2 (1.3)	0	0	0	7 (4.6)
爪囲炎	5 (3.3)	2 (1.3)	0	0	0	7 (4.6)
外陰部腟炎	7 (4.6)	0	0	0	0	7 (4.6)
皮膚真菌感染	6 (3.9)	0	0	0	0	6 (3.9)
膿痂疹	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	6 (3.9)
水痘	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	6 (3.9)
ウイルス感染	4 (2.6)	2 (1.3)	0	0	0	6 (3.9)
帯状疱疹	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	5 (3.3)
シラミ寄生	5 (3.3)	0	0	0	0	5 (3.3)
咽頭扁桃炎	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.3)
中耳炎	0	4 (2.6)	0	0	0	4 (2.6)
歯膿瘍	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	4 (2.6)
ダニ皮膚炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
蜂巣炎	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.0)
感染性結膜炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
感染性皮膚炎	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	3 (2.0)
せつ	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
ウイルス性胃腸炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
喉頭炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
爪真菌症	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
口腔ヘルペス	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
外耳炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
急性中耳炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)
細菌性咽頭炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
癜風	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.0)
ウイルス性咽頭炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
虫垂炎	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)
細菌性関節炎	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
体部白癬	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
膀胱炎	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
耳感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
蟯虫症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
毛包炎	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
麦粒腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
原発性異型肺炎	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
腎盂腎炎	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)
足部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
気管炎	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
気管気管支炎	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
ウイルス性上気道感染	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
四肢膿瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
急性扁桃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
ブラストシスティス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ウイルス性気管支炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
気管支肺炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
水疱性膿痂疹	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ウイルス性結膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
デング熱	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
皮膚糸状菌症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
丹毒	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
熱性感染症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
消化管感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
性器カンジダ症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
性器感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ジアルジア症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
蠕虫感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ヘルペス眼感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
寄生虫感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
限局性感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
細菌性髄膜炎	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
爪感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
乳頭腫ウイルス感染	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
耳下腺炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
処置後感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
歯髄炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
猩紅熱	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚カンジダ	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚感染	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
頭部白癬	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	39 (25.5)	32 (20.9)	7 (4.6)	1 (0.7)	0	79 (51.6)
嘔吐	14 (9.2)	10 (6.5)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	27 (17.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
下痢	15 (9.8)	5 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	22 (14.4)
悪心	10 (6.5)	6 (3.9)	4 (2.6)	0	0	20 (13.1)
上腹部痛	10 (6.5)	6 (3.9)	0	0	0	16 (10.5)
胃炎	11 (7.2)	5 (3.3)	0	0	0	16 (10.5)
腹痛	10 (6.5)	4 (2.6)	0	0	0	14 (9.2)
口腔内潰瘍形成	6 (3.9)	1 (0.7)	0	0	0	7 (4.6)
消化不良	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0	0	6 (3.9)
食中毒	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
アフタ性口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
便秘	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
齲歯	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
口内乾燥	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
十二指腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
歯痛	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
大腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
腸炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胃障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
びらん性胃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
血便排泄	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
痔核	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
腸出血	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
直腸出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
唾液腺腫大	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
歯の発育障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (16.3)	17 (11.1)	2 (1.3)	0	0	44 (28.8)
発熱	12 (7.8)	12 (7.8)	1 (0.7)	0	0	25 (16.3)
胸痛	5 (3.3)	0	0	0	0	5 (3.3)
インフルエンザ様疾患	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.6)
疼痛	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	4 (2.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
状態悪化	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)
悪寒	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
末梢性浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
無力症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
疲労	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
注射部位血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
注射部位硬結	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
注射部位疼痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
医療機器による疼痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
粘膜の炎症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
苦悶感	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	26 (17.0)	12 (7.8)	3 (2.0)	0	0	41 (26.8)
発疹	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0	0	6 (3.9)
湿疹	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	5 (3.3)
そう痒症	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	4 (2.6)
皮膚病変	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	4 (2.6)
皮膚炎	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
ざ瘡	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
水疱性皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
皮膚症	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
丘疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
皮膚線条	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
皮膚血管炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
発汗障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
斑状出血	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
紅斑	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
持続性隆起性紅斑	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
多汗症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
嵌入爪	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
爪の障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
爪甲離床症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
爪甲脱落症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ばら色粃糠疹	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
乾癬	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
そう痒性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚色素減少	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
尋常性白斑	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	26 (17.0)	11 (7.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	39 (25.5)
関節損傷	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.3)
転倒	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.6)
節足動物咬傷	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.0)
靭帯捻挫	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
外傷後疼痛	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
挫傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
注入に伴う反応	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
四肢損傷	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
スポーツ損傷	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
熱傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
眼外傷	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
顔面損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
フッ素症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
足骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
前腕骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
手骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
頭部損傷	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
熱射病	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
関節脱臼	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
裂傷	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
下肢骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
多発性外傷	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
爪損傷	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
過量投与	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
処置による悪心	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
処置による疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
漿液腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ストレス骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
脛骨骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
歯の完全脱臼	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
各種物質毒性	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (14.4)	15 (9.8)	2 (1.3)	0	0	39 (25.5)
咳嗽	15 (9.8)	6 (3.9)	0	0	0	21 (13.7)
口腔咽頭痛	8 (5.2)	4 (2.6)	0	0	0	12 (7.8)
アレルギー性鼻炎	5 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	7 (4.6)
鼻漏	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.6)
気管支痙攣	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
間質性肺疾患	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (1.3)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
鼻出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
鼻閉	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
扁桃嚢胞	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
喘鳴	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	12 (7.8)	17 (11.1)	5 (3.3)	1 (0.7)	0	35 (22.9)
背部痛	5 (3.3)	4 (2.6)	0	0	0	9 (5.9)
関節痛	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	8 (5.2)
関節炎	1 (0.7)	5 (3.3)	2 (1.3)	0	0	8 (5.2)
筋肉痛	2 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0	5 (3.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
四肢痛	2 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0	5 (3.3)
斜頚	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	4 (2.6)
足変形	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
関節腫脹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
筋拘縮	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
筋痙縮	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
関節リウマチ	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
滑液包炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
椎間板腔狭窄	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
若年性関節炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格硬直	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
筋炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
頚部痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
骨粗鬆症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
滑液嚢腫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	11 (7.2)	17 (11.1)	4 (2.6)	0	0	32 (20.9)
頭痛	10 (6.5)	9 (5.9)	2 (1.3)	0	0	21 (13.7)
浮動性めまい	5 (3.3)	5 (3.3)	1 (0.7)	0	0	11 (7.2)
片頭痛	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)
痙攣	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (1.3)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
失神	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
複合性局所疼痛症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
異常感覚	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
多発性硬化症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
神経痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
錯感覚	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
側頭葉てんかん	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	22 (14.4)	9 (5.9)	0	0	0	31 (20.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
好酸球増加症	11 (7.2)	3 (2.0)	0	0	0	14 (9.2)
貧血	6 (3.9)	2 (1.3)	0	0	0	8 (5.2)
白血球減少症	3 (2.0)	4 (2.6)	0	0	0	7 (4.6)
白血球増加症	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
リンパ球増加症	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
低色素性貧血	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
好中球減少症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
好中球増加症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
眼障害	13 (8.5)	8 (5.2)	0	0	0	21 (13.7)
結膜炎	9 (5.9)	1 (0.7)	0	0	0	10 (6.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	4 (2.6)
白内障	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.0)
霰粒腫	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
乱視	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
眼乾燥	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
眼のアレルギー	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
瞼板腺炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ブドウ膜炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
眼球乾燥	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	15 (9.8)	5 (3.3)	0	0	0	20 (13.1)
血尿	7 (4.6)	2 (1.3)	0	0	0	9 (5.9)
排尿困難	6 (3.9)	2 (1.3)	0	0	0	8 (5.2)
白血球尿	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
蛋白尿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
尿意切迫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
膿尿	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
尿異常	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	9 (5.9)	6 (3.9)	0	0	0	15 (9.8)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	4 (2.6)	0	0	0	7 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	4 (2.6)
トランスアミナーゼ上昇	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.6)
細菌検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
真菌検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
便寄生虫検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
体重増加	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	7 (4.6)	6 (3.9)	2 (1.3)	0	0	15 (9.8)
月経困難症	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	5 (3.3)
無月経	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.0)
腟分泌物	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
不規則月経	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
亀頭炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
性器分泌物	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
性器紅斑	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
性器出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
腟病変	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	8 (5.2)
過敏症	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)
季節性アレルギー	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
薬物過敏症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
食物アレルギー	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	5 (3.3)	2 (1.3)	0	0	0	7 (4.6)
食欲減退	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.0)
脱水	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
低血糖症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
低カリウム血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
1型糖尿病	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.3)	1 (0.7)	0	0	0	6 (3.9)
皮膚乳頭腫	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.3)
乳腺線維腺腫	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	0	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	6 (3.9)
不安	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (1.3)
うつ病	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
遺糞	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
自殺企図	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血管障害	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.3)
高血圧	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.0)
静脈炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
レイノー現象	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.6)
頻脈	2 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.3)
僧帽弁逸脱	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.6)
耳痛	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.6)
社会環境	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (1.3)
初経	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸奇形	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
妊娠	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.12

APPENDIX 16　重症度別の有害事象（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例）

Treatment Group: Abatacept N = 20						
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	18 (90.0)	2 (10.0)	0	0	0	20(100.0)
感染症および寄生虫症	15 (75.0)	1 (5.0)	0	0	0	16 (80.0)
鼻咽頭炎	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
咽頭炎	4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	0	5 (25.0)
胃腸炎	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
インフルエンザ	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
上気道感染	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
気管支炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
単純ヘルペス	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
外耳炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
爪囲炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
ウイルス性発疹	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
胃腸障害	6 (30.0)	1 (5.0)	0	0	0	7 (35.0)
悪心	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
便秘	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
下痢	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
腸炎	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
節足動物咬傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
挫傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
眼挫傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
靭帯捻挫	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)

Treatment Group: Abatacept N = 20						
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
四肢損傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
上気道の炎症	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
咳嗽	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
鼻出血	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
ざ瘡	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
脱毛症	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
紫斑	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚潰瘍	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
関節痛	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	2 (10.0)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
神経系障害	3 (15.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
頭痛	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
下肢静止不能症候群	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
眼障害	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
強膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)

Treatment Group: Abatacept N = 20						
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
代謝および栄養障害	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
低血糖	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)

Includes data up to 56 days post the last dose in the short-term period or the first dose in the long-term period, whichever occurred first.
MedDRA Version: 19.0

Source:IM101-365 study CSR Table S.6.5

APPENDIX 17　重症度別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

Treatment Group: Abatacept N = 20

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	12 (60.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	0	0	20(100.0)
感染症および寄生虫症	14 (70.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	0	0	20(100.0)
鼻咽頭炎	12 (60.0)	2 (10.0)	0	0	0	14 (70.0)
咽頭炎	9 (45.0)	1 (5.0)	0	0	0	10 (50.0)
インフルエンザ	6 (30.0)	1 (5.0)	0	0	0	7 (35.0)
気管支炎	4 (20.0)	0	0	0	0	4 (20.0)
胃腸炎	3 (15.0)	0	1 (5.0)	0	0	4 (20.0)
上気道感染	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
ウイルス性咽頭炎	3 (15.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
口角口唇炎	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
鼻炎	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
結膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
膀胱炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
感染性腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
ウイルス性腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
単純ヘルペス	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
麦粒腫	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
外耳炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
急性中耳炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
爪囲炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
扁桃炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
水痘	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
ウイルス性発疹	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
ウイルス性扁桃炎	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

Treatment Group: Abatacept N = 20						
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
胃腸障害	11 (55.0)	2 (10.0)	0	0	0	13 (65.0)
口内炎	4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	0	5 (25.0)
悪心	4 (20.0)	0	0	0	0	4 (20.0)
上腹部痛	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
アフタ性潰瘍	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
便秘	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
下痢	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
腹痛	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
齲歯	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
腸炎	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
痔核	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	12 (60.0)	0	0	0	0	12 (60.0)
ざ瘡	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
脱毛症	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
湿疹	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
発疹	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
皮脂欠乏症	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
嵌入爪	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
紫斑	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚潰瘍	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	8 (40.0)	2 (10.0)	0	0	0	10 (50.0)
挫傷	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0	0	4 (20.0)
靱帯捻挫	3 (15.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
創傷	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
節足動物咬傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
節足動物刺傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)

Treatment Group: Abatacept N = 20						
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
擦過傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
眼挫傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
凍傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症						
関節脱臼	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
四肢損傷	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
橈骨骨折	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (50.0)	0	0	0	0	10 (50.0)
上気道の炎症	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
鼻出血	3 (15.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
咳嗽	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
鼻漏	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (40.0)	1 (5.0)	0	0	0	9 (45.0)
関節痛	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	2 (10.0)
筋肉痛	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
関節炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
関節腫脹	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
頚部痛	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
腱炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
発熱	3 (15.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
低体温	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
注射部位腫脹	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
非心臓性胸痛	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)

Treatment Group: Abatacept N = 20 SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	MILD	MODERATE	SEVERE	VERY SEVERE	UNKNOWN	TOTAL
免疫系障害	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
季節性アレルギー	4 (20.0)	0	0	0	0	4 (20.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
神経系障害	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
頭痛	5 (25.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
下肢静止不能症候群	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
眼障害	3 (15.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
眼乾燥	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
強膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
骨密度減少	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
低血糖	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
肥満	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
皮膚乳頭腫	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
貧血	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
亀頭包皮炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.

MedDRA Version: 19.0
Source:IM101-365 study CSR Table S.6.6

APPENDIX 18　すべての有害事象（IM101-365 試験、長期継続投与期：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	20(100.0)
感染症および寄生虫症	19 (95.0)
鼻咽頭炎	12 (60.0)
咽頭炎	7 (35.0)
インフルエンザ	5 (25.0)
胃腸炎	4 (20.0)
気管支炎	3 (15.0)
上気道感染	3 (15.0)
ウイルス性咽頭炎	3 (15.0)
口角口唇炎	2 (10.0)
鼻炎	2 (10.0)
結膜炎	1 (5.0)
膀胱炎	1 (5.0)
感染性腸炎	1 (5.0)
ウイルス性腸炎	1 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)
麦粒腫	1 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)
急性中耳炎	1 (5.0)
爪囲炎	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)
扁桃炎	1 (5.0)
水痘	1 (5.0)
ウイルス性扁桃炎	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
胃腸障害	10 (50.0)
口内炎	5 (25.0)
アフタ性潰瘍	2 (10.0)
悪心	2 (10.0)
腹痛	1 (5.0)
上腹部痛	1 (5.0)
便秘	1 (5.0)
齲歯	1 (5.0)
下痢	1 (5.0)
痔核	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (45.0)
ざ瘡	2 (10.0)
湿疹	2 (10.0)
発疹	2 (10.0)
脱毛症	1 (5.0)
皮脂欠乏症	1 (5.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)
嵌入爪	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	8 (40.0)
挫傷	4 (20.0)
靭帯捻挫	2 (10.0)
創傷	2 (10.0)
節足動物刺傷	1 (5.0)
擦過傷	1 (5.0)
眼挫傷	1 (5.0)
凍傷	1 (5.0)
関節脱臼	1 (5.0)
橈骨骨折	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (35.0)
筋肉痛	2 (10.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
関節痛	1 (5.0)
関節炎	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)
関節腫脹	1 (5.0)
頚部痛	1 (5.0)
腱炎	1 (5.0)
免疫系障害	5 (25.0)
季節性アレルギー	4 (20.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)
上気道の炎症	3 (15.0)
鼻出血	2 (10.0)
鼻漏	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (20.0)
発熱	3 (15.0)
注射部位腫脹	1 (5.0)
非心臓性胸痛	1 (5.0)
神経系障害	4 (20.0)
頭痛	4 (20.0)
眼障害	3 (15.0)
眼乾燥	2 (10.0)
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.0)
皮膚乳頭腫	2 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)
貧血	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
臨床検査	1 (5.0)
骨密度減少	1 (5.0)
代謝および栄養障害	1 (5.0)
肥満	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	1 (5.0)
亀頭包皮炎	1 (5.0)

Includes data from the first dose of the long-term period and up to 56 days post the last dose of study
MedDRA Version: 19.0

Program Source: s:\rho\bms\orencia\studies\im101-365\tables\rt-ae-lt-im101365-v01.sas [redacted]20[redacted]:11:43:04

APPENDIX 19　　死亡例の一覧（IM101-033 試験：治験薬投与例）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Study Period	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Type	AE Action	SAE Outcome
Per B-Placebo	IM101033-44-1	BLACK/AFRICAN AMERICAN	Male	13	多発性外傷	PSTC	2244	-	UNRELATED	VERY SEVERE	SAE	NONE	Death

Study Period:　PSTC = Post Short-term (Period C) last dose within the 56 day offset
All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.2

APPENDIX 20　　重篤な有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH SAEs	9 (25.0)	9 (15.5)	12 (20.3)	30 (19.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (13.9)	4 (6.9)	4 (6.8)	13 (8.5)
関節炎	3 (8.3)	3 (5.2)	0	6 (3.9)
関節痛	1 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.0)
関節リウマチ	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
足変形	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
若年性関節炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
斜頚	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
滑液嚢腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	4 (11.1)	3 (5.2)	3 (5.1)	10 (6.5)
腎盂腎炎	1 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.3)
細菌性関節炎	1 (2.8)	0	1 (1.7)	2 (1.3)
虫垂炎	0	2 (3.4)	0	2 (1.3)
四肢膿瘍	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
デング熱	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
帯状疱疹	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
細菌性髄膜炎	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
歯膿瘍	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
丹毒	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
胃腸炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	4 (2.6)
発熱	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
状態悪化	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
疲労	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (2.0)
過量投与	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
関節脱臼	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
多発性外傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
胃腸障害	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
嘔吐	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
腹痛	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
悪心	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
過敏症	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
食物アレルギー	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (2.8)	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
1型糖尿病	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
乳腺線維腺腫	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
神経系障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
多発性硬化症	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
側頭葉てんかん	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
精神障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
自殺企図	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 8.3

APPENDIX 21　　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-033 試験：登録例）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Study Period	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Type	AE Action	SAE Outcome
A	IM101033-13-2	WHITE	Female	12	卵巣嚢胞	ANI29	49	3	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-29-8	BLACK	Female	14	食物アレルギー	CNI337	271	1	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-29-12	OTHER	Male	14	関節脱臼	CNI1345	1329	2	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
A-C	IM101033-29-13	WHITE	Male	14	関節炎	CNI813	658	40	NOT RELATED	2	SAE	NONE	RESOLVED
					関節炎	CNI841	698	30	NOT RELATED	2	SAE	NONE	RESOLVED
					関節痛	CNI869	728		NOT RELATED	2	SAE	NONE	DID NOT RESOLVE
A-C	IM101033-33-6	BLACK	Female	14	関節リウマチ	CPI701	533	29	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
A-B(Pla)-C	IM101033-35-1	WHITE	Female	7	胃腸炎	CNI337	346	10	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
					疲労	CNI1849	1876	2	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-35-2	WHITE	Female	9	関節炎	CNI897	925	6	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
A	IM101033-36-1	WHITE	Male	13	関節リウマチ	PSTA	15	14	NOT RELATED	4	SAE	NONE	RESOLVED
A	IM101033-36-2	WHITE	Female	15	関節リウマチ	PSTA	39	3	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED
A-C	IM101033-40-1	OTHER	Female	6	水痘	ANI57	62	11	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
A-C	IM101033-40-4	OTHER	Female	12	細菌性関節炎	CNI1569	1400	30	NOT LIKELY	2	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-40-6	OTHER	Male	12	血腫	BNI197	221	6	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-42-2	WHITE	Female	14	自殺企図	CNI785	805	3	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-43-1	WHITE	Female	17	関節炎	CNI869	881	1	NOT RELATED	2	SAE	NONE	RESOLVED
					関節炎	CNI1065	1080	5	NOT RELATED	2	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-43-5	BLACK	Female	16	虫垂炎	PSTC	1985	3	POSSIBLE	3	SAE	DISCONTINUED	RESOLVED
A-C	IM101033-43-9	BLACK	Female	17	若年性関節炎	CNI2213	2049	6	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
A-C	IM101033-43-11	WHITE	Female	11	関節炎	CNI645	499	1	NOT RELATED	2	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-44-1	BLACK	Male	13	多発性外傷	PSTC	2244		NOT RELATED	4	SAE	NONE	DEATH
A-C	IM101033-44-2	BLACK	Female	13	状態悪化	CNI925	786	56	NOT RELATED	3	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
					帯状疱疹	CNI1261	1128	5	POSSIBLE	1	SAE	NONE	RESOLVED

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Study Period	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Type	AE Action	SAE Outcome
					腎盂腎炎	CNI1317	1190	16	NOT LIKELY	3	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-44-3	WHITE	Female	13	関節炎	CNI365	227	6	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
					関節痛	CPI1653	1506	24	NOT RELATED	4	SAE	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
					歯膿瘍	CNI1905	1782	22	POSSIBLE	2	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-44-6	BLACK	Female	14	腹痛	CNI673	694	19	NOT LIKELY	2	SAE	NONE	RESOLVED
					発熱	CNI673	694	1	NOT LIKELY	2	SAE	NONE	RESOLVED
					嘔吐	CNI673	694	1	NOT LIKELY	2	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-44-7	WHITE	Male	12	側頭葉てんかん	PSTC	599		POSSIBLE	2	SAE	INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
					多発性硬化症	PSTC	631		POSSIBLE	1	SAE	DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
A-B(Pla)-C	IM101033-46-2	WHITE	Female	11	滑液嚢腫	CNI281	310	2	NOT LIKELY	2	SAE	NONE	RESOLVED
					丹毒	CNI449	475	11	NOT LIKELY	2	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
A-C	IM101033-46-8	BLACK	Male	7	関節炎	PSTC	277	63	NOT LIKELY	2	SAE	NONE	RESOLVED
					斜頚	PSTC	283		NOT LIKELY	2	SAE	NONE	DID NOT RESOLVE
A-B(Pla)-C	IM101033-47-1	WHITE	Male	10	水痘	BNI113	140	8	POSSIBLE	3	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
					脳炎	BNI113	141	7	POSSIBLE	3	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-48-3	WHITE	Female	17	関節痛	SCR/ENR	-19	11	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED
					関節障害	ANI57	65	10	NOT RELATED	4	SAE	NONE	RESOLVED
					悪心	CNI281	308	4	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
					発熱	CNI281	308	4	NOT LIKELY	2	SAE	NONE	RESOLVED
					嘔吐	CNI281	308	4	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
					悪心	PSTC	442	4	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
					発熱	PSTC	442	4	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
					嘔吐	PSTC	442	4	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
					悪心	PSTC	449	5	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
					発熱	PSTC	449	5	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
					嘔吐	PSTC	449	5	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-48-6	WHITE	Female	17	過量投与	CPI421	426	1	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
					虫垂炎	CNI1121	1156	5	NOT LIKELY	3	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Study Period	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Type	AE Action	SAE Outcome
					腎盂腎炎	CNI1485	1500	3	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
A-C	IM101033-48-7	WHITE	Female	10	細菌性髄膜炎	CNI561	417	8	NOT LIKELY	3	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-50-3	WHITE	Female	11	過敏症	CPI953	954	1	PROBABLE	2	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-50-5	WHITE	Female	8	関節痛	CNI757	713	5	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-50-6	WHITE	Female	11	足変形	CNI505	554	3	NOT RELATED	3	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
					足変形	CNI869	932	3	NOT RELATED	3	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
					1型糖尿病	CPI1205	1219		NOT LIKELY	2	SAE	NONE	DID NOT RESOLVE
A-B(Pla)-C	IM101033-54-1	WHITE	Male	16	関節リウマチ	CNI2185	2161	5	NOT RELATED	2	SAE	NONE	RESOLVED
A	IM101033-54-3	WHITE	Male	7	急性リンパ性白血病	PSTA	92		NOT LIKELY	3	SAE	DISCONTINUED	UNKNOWN
A-B(Pla)-C	IM101033-55-6	WHITE	Female	9	足変形	CNI1121	1008	3	NOT RELATED	1	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
A-B(Aba)-C	IM101033-57-2	WHITE	Female	14	乳腺線維腺腫	CNI1205	1229	72	POSSIBLE	1	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
A-B(Pla)-C	IM101033-57-4	WHITE	Female	9	細菌性関節炎	PSTC	2106		PROBABLE	3	SAE	DISCONTINUED	UNKNOWN
A-C	IM101033-57-8	WHITE	Female	17	デング熱	CNI953	802	10	NOT LIKELY	2	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
					四肢膿瘍	PSTC	2112	18	PROBABLE	2	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED
					皮膚潰瘍	PSTC	2112	18	PROBABLE	2	SAE	INTERRUPTED	RESOLVED

Treatment group:
"A-B(Aba)-C" for the subject who was treated during Period A, B as abatacept group, and C.
"A-B(Pla)-C" for the subject who was treated during Period A, B as placebo group, and C.
"A-B(Aba)" for the subject who was treated during Period A and B as abatacept, but discontinued during B.
"A-B(Pla)" for the subject who was treated during Period A and B as placebo, but discontinued during B.
"A-C" for the subject who was the non-responder during Period A and went to C.
"A" for the subject who was treated only during Period A.
Study Period: SCR/ENR = Screening/Enrollment period; PSTA = Post Short-term (Period A) last dose within the 56 day offset; ANI = Period A non infusional; API = Period A peri-infusional; BNI = Period B non infusional; BPI = Period B peri-infusional; PSTC = Post Short-term (Period C) last dose within the 56 day offset; CNI = Period C non infusional; CPI = Period C peri-infusional
INTENSITY: 1 = MILD 2 = MODERATE 3 = SEVERE 4 = VERY SEVERE
Source: rl-ae-sae-im101033.csv

APPENDIX 22　　100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH SAEs	35	622.37	5.62	(3.92, 7.82)
筋骨格系および結合組織障害	16	665.00	2.41	(1.38, 3.91)
関節炎	6	682.67	0.88	(0.32, 1.91)
関節リウマチ	4	694.28	0.58	(0.16, 1.48)
関節痛	3	687.62	0.44	(0.09, 1.28)
足変形	2	687.57	0.29	(0.04, 1.05)
関節障害	1	694.38	0.14	(0.00, 0.80)
若年性関節炎	1	694.75	0.14	(0.00, 0.80)
滑液嚢腫	1	691.21	0.14	(0.00, 0.81)
斜頚	1	695.12	0.14	(0.00, 0.80)
感染症および寄生虫症	11	666.53	1.65	(0.82, 2.95)
虫垂炎	2	692.30	0.29	(0.03, 1.04)
細菌性関節炎	2	695.06	0.29	(0.03, 1.04)
腎盂腎炎	2	691.27	0.29	(0.04, 1.05)
四肢膿瘍	1	695.09	0.14	(0.00, 0.80)
デング熱	1	691.50	0.14	(0.00, 0.81)
丹毒	1	691.66	0.14	(0.00, 0.81)
胃腸炎	1	689.69	0.14	(0.00, 0.81)
帯状疱疹	1	692.91	0.14	(0.00, 0.80)
細菌性髄膜炎	1	690.58	0.14	(0.00, 0.81)
歯膿瘍	1	693.63	0.14	(0.00, 0.80)
水痘	1	690.76	0.14	(0.00, 0.81)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	686.56	0.58	(0.16, 1.49)
発熱	2	691.09	0.29	(0.04, 1.05)
状態悪化	1	691.98	0.14	(0.00, 0.81)
疲労	1	693.88	0.14	(0.00, 0.80)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
傷害、中毒および処置合併症	3	688.40	0.44	(0.09, 1.27)
関節脱臼	1	692.86	0.14	(0.00, 0.80)
多発性外傷	1	695.49	0.14	(0.00, 0.80)
過量投与	1	690.44	0.14	(0.00, 0.81)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	692.71	0.29	(0.03, 1.04)
急性リンパ性白血病	1	695.14	0.14	(0.00, 0.80)
乳腺線維腺腫	1	692.77	0.14	(0.00, 0.80)
免疫系障害	2	688.28	0.29	(0.04, 1.05)
食物アレルギー	1	689.50	0.15	(0.00, 0.81)
過敏症	1	693.97	0.14	(0.00, 0.80)
胃腸障害	2	691.09	0.29	(0.04, 1.05)
嘔吐	2	691.09	0.29	(0.04, 1.05)
腹痛	1	691.25	0.14	(0.00, 0.81)
悪心	1	695.04	0.14	(0.00, 0.80)
皮膚および皮下組織障害	1	695.09	0.14	(0.00, 0.80)
皮膚潰瘍	1	695.09	0.14	(0.00, 0.80)
生殖系および乳房障害	1	694.94	0.14	(0.00, 0.80)
卵巣嚢胞	1	694.94	0.14	(0.00, 0.80)
精神障害	1	694.46	0.14	(0.00, 0.80)
自殺企図	1	694.46	0.14	(0.00, 0.80)
神経系障害	1	695.45	0.14	(0.00, 0.80)
多発性硬化症	1	695.54	0.14	(0.00, 0.80)
側頭葉てんかん	1	695.45	0.14	(0.00, 0.80)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
代謝および栄養障害	1	692.76	0.14	(0.00, 0.80)
1型糖尿病	1	692.76	0.14	(0.00, 0.80)

Cumulative Abatacept period includes periods A, B and C.
Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post abatacept dose. Events and placebo exposure post 56 days after last Period A dose and before first Period C dose for Placebo subjects are not taken into account.
MEDDRA VERSION:14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.6

APPENDIX 23　100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

ABATACEPT N=20

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT (%)	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH AE	4 (20.0)	32.53	12.30	(3.35, 31.49)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)	32.98	9.10	(1.88, 26.58)
胃腸炎	1 (5.0)	34.31	2.91	(0.07, 16.24)
水痘	1 (5.0)	35.83	2.79	(0.07, 15.55)
ウイルス性扁桃炎	1 (5.0)	36.38	2.75	(0.07, 15.32)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	36.31	2.75	(0.07, 15.34)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)	36.31	2.75	(0.07, 15.34)

Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years).
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post last abatacept dose.
MedDRA Version: 19.0

Source:IM101-365 study CSR Table S.6.18

APPENDIX 24　　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-365 試験：登録例）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Study Period	Onset Study Day	AE Duration	AE Relationship	AE Intensity	AE Type	AE Action	SAE Outcome
Abatacept	IM101365-1-17	JAPANESE	MALE	9	水痘	LTNI225	246	8D	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
Abatacept	IM101365-2-1	JAPANESE	FEMALE	8	若年性特発性関節炎	STNI57	58	41D	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
Abatacept	IM101365-4-4	JAPANESE	FEMALE	8	胃腸炎	STNI15	21	3D	RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
					胃腸炎	LTNI337	362	4D	RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED
Abatacept	IM101365-11-11	JAPANESE	FEMALE	12	ウイルス性扁桃炎	LTNI561	575	5D	NOT RELATED	2	SAE	NONE	RESOLVED

Source: rl-ae-sae-im101365.csv

APPENDIX 25　投与中止に至った有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	6 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.0)
皮膚病変	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)
尋常性白斑	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)
虫垂炎	1 (0.7)
細菌性関節炎	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)
多発性硬化症	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	1 (0.7)
気管支痙攣	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 8.4

APPENDIX 26　Acute Infusional Adverse Event（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Per A-Non-resp N = 36	Per B-Abatacept N = 58	Per B-Placebo N = 59	Total N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH ACUTE INFUSIONAL AEs	0	5 (8.6)	1 (1.7)	6 (3.9)
免疫系障害	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
過敏症	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.3)
胃腸障害	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
悪心	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
注入に伴う反応	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
関節痛	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
神経系障害	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
浮動性めまい	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
気管支痙攣	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
そう痒症	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
蕁麻疹	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
血管障害	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
高血圧	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
Acute AE's: Reported Within 1 Hour of the Start of the Infusion.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 8.5.4.1

APPENDIX 27　100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	SUBJECTS WITH EVENT	ABATACEPT EXPOSURE (PERSON-YEARS)	ABATACEPT EXPOSURE RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH ACUTE-INFUSIONAL AEs	15	653.80	2.29	(1.28, 3.78)
神経系障害	6	675.03	0.89	(0.33, 1.93)
頭痛	4	686.02	0.58	(0.16, 1.49)
浮動性めまい	3	683.97	0.44	(0.09, 1.28)
振戦	1	694.80	0.14	(0.00, 0.80)
血管障害	3	688.71	0.44	(0.09, 1.27)
潮紅	1	694.93	0.14	(0.00, 0.80)
高血圧	1	694.41	0.14	(0.00, 0.80)
低血圧	1	689.75	0.14	(0.00, 0.81)
免疫系障害	2	693.86	0.29	(0.03, 1.04)
過敏症	2	693.86	0.29	(0.03, 1.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	692.15	0.29	(0.03, 1.04)
悪寒	1	692.30	0.14	(0.00, 0.80)
注入部位疼痛	1	695.04	0.14	(0.00, 0.80)
胃腸障害	2	683.47	0.29	(0.04, 1.06)
悪心	2	683.47	0.29	(0.04, 1.06)
皮膚および皮下組織障害	1	694.41	0.14	(0.00, 0.80)
そう痒症	1	694.80	0.14	(0.00, 0.80)
蕁麻疹	1	694.41	0.14	(0.00, 0.80)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	694.95	0.14	(0.00, 0.80)
気管支痙攣	1	694.95	0.14	(0.00, 0.80)
筋骨格系および結合組織障害	1	692.81	0.14	(0.00, 0.80)
関節痛	1	692.81	0.14	(0.00, 0.80)
傷害、中毒および処置合併症	1	693.97	0.14	(0.00, 0.80)
注入に伴う反応	1	693.97	0.14	(0.00, 0.80)

Cumulative Abatacept period includes periods A, B and C.
Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.

Includes data up to 56 days post abatacept dose. Events occurred in Period B and placebo exposure post 56 days after last Period A dose and before first Period C dose for Placebo subjects are not taken into account.
MEDDRA VERSION:14.1

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-pyapi-im101033cum-v02.sas

APPENDIX 28　発現時期別（1年ごと）の Acute infusional AE の発現率（100 人年あたり）（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE (N=190) Subjects with Event (Rate: Incidence/100 person-yrs) 95% Poisson CI on Incidence Rates) Days 1 - 360	Days 361 - 720	Days 721 - 1080	Days 1081 - 1440	Days 1441 - 1800	Days 1801 - Last
TOTAL SUBJECTS WITH ACUTE-INFUSIONAL EVENTS	10 (6.50) (3.12, 11.95)	2 (1.62) 0.20, 5.84)	2 (1.86) (0.22, 6.71)	1 (1.05) (0.03, 5.87)	0	0
神経系障害	5 (3.20) (1.04, 7.46)	0	1 (0.89) (0.02, 4.98)	0	0	0
頭痛	4 (2.54) (0.69, 6.50)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.26) (0.15, 4.55)	0	1 (0.89) (0.02, 4.94)	0	0	0
振戦	1 (0.63) (0.02, 3.49)	0	0	0	0	0
血管障害	2 (1.25) (0.15, 4.53)	1 (0.78) 0.02, 4.32)	0	0	0	0
潮紅	1 (0.63) (0.02, 3.49)	0	0	0	0	0
高血圧	0	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0
低血圧	1 (0.63) (0.02, 3.49)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	1 (0.89) (0.02, 4.94)	0	0	0
悪心	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	1 (0.89) (0.02, 4.94)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.26) (0.15, 4.55)	0	0	0	0	0
悪寒	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	1 (0.63)	0	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE (N=190) Subjects with Event (Rate: Incidence/100 person-yrs) 95% Poisson CI on Incidence Rates) Days 1 - 360	Days 361 - 720	Days 721 - 1080	Days 1081 - 1440	Days 1441 - 1800	Days 1801 - Last
	(0.02, 3.49)					
免疫系障害	1 (0.63) (0.02, 3.48)	0	1 (0.87) (0.02, 4.87)	0	0	0
過敏症	1 (0.63) (0.02, 3.48)	0	1 (0.87) (0.02, 4.87)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.77) (0.02, 4.28)	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	1 (0.77) (0.02, 4.28)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.99) (0.03, 5.53)	0	0
関節痛	0	0	0	1 (0.99) (0.03, 5.53)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.77) (0.02, 4.27)	0	0	0	0
気管支痙攣	0	1 (0.77) (0.02, 4.27)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (0.77) (0.02, 4.28)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0

Cumulative Abatacept period includes periods A, B and C.
Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post abatacept dose. Events occurred in Period B and placebo exposure post 56 days after last Period A dose and before first Period C dose for Placebo subjects are not taken into account.
MEDDRA VERSION:14.1

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-pyyapi-im101033cum-v02.sas

APPENDIX 29　100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

ABATACEPT N=20

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT (%)	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH AE	1 (5.0)	35.39	2.83	(0.07, 15.75)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	35.39	2.83	(0.07, 15.75)
発熱	1 (5.0)	35.39	2.83	(0.07, 15.75)

Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years).
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data from the day of the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Program Source: s:\rho\bms\orencia\studies\im101-365\tables\ae-s-005.sas [redacted]20[redacted]:11:39:43

APPENDIX 30　Peri-Infusional Adverse Event（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	22 (14.4)
胃腸障害	7 (4.6)
悪心	4 (2.6)
嘔吐	4 (2.6)
神経系障害	6 (3.9)
浮動性めまい	4 (2.6)
頭痛	3 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.0)
関節痛	3 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)
胸痛	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.3)
過敏症	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)
鼻炎	2 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)
注入に伴う反応	2 (1.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)
気管支痙攣	1 (0.7)
咳嗽	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)
高血圧	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.24

APPENDIX 31　100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	SUBJECTS WITH EVENT	ABATACEPT EXPOSURE EXPOSURE (PERSON-YEARS)	ABATACEPT EXPOSURE RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH PERI-INFUSIONAL AEs	45	561.47	8.01	(5.85, 10.72)
神経系障害	21	630.77	3.33	(2.06, 5.09)
頭痛	15	652.97	2.30	(1.29, 3.79)
浮動性めまい	9	664.24	1.35	(0.62, 2.57)
振戦	2	694.42	0.29	(0.03, 1.04)
胃腸障害	13	646.91	2.01	(1.07, 3.44)
悪心	9	654.55	1.37	(0.63, 2.61)
嘔吐	5	683.20	0.73	(0.24, 1.71)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	675.74	1.63	(0.81, 2.91)
発熱	3	691.44	0.43	(0.09, 1.27)
無力症	2	691.03	0.29	(0.04, 1.05)
胸痛	2	687.85	0.29	(0.04, 1.05)
悪寒	2	691.92	0.29	(0.04, 1.04)
注入部位疼痛	1	695.04	0.14	(0.00, 0.80)
倦怠感	1	694.44	0.14	(0.00, 0.80)
血管障害	4	688.56	0.58	(0.16, 1.49)
潮紅	2	694.78	0.29	(0.03, 1.04)
高血圧	1	694.41	0.14	(0.00, 0.80)
低血圧	1	689.75	0.14	(0.00, 0.81)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	684.50	0.44	(0.09, 1.28)
咳嗽	2	684.75	0.29	(0.04, 1.06)
気管支痙攣	1	694.95	0.14	(0.00, 0.80)
筋骨格系および結合組織障害	3	687.94	0.44	(0.09, 1.27)
関節痛	3	687.94	0.44	(0.09, 1.27)
感染症および寄生虫症	3	691.13	0.43	(0.09, 1.27)
鼻炎	3	691.13	0.43	(0.09, 1.27)
傷害、中毒および処置合併症	2	693.05	0.29	(0.03, 1.04)
注入に伴う反応	2	693.05	0.29	(0.03, 1.04)
免疫系障害	2	692.98	0.29	(0.03, 1.04)
過敏症	2	692.98	0.29	(0.03, 1.04)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM (PT)	SUBJECTS WITH EVENT	ABATACEPT EXPOSURE (PERSON-YEARS)	ABATACEPT EXPOSURE RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
皮膚および皮下組織障害	1	694.41	0.14	(0.00, 0.80)
そう痒症	1	694.80	0.14	(0.00, 0.80)
蕁麻疹	1	694.41	0.14	(0.00, 0.80)
代謝および栄養障害	1	689.56	0.15	(0.00, 0.81)
食欲減退	1	689.56	0.15	(0.00, 0.81)

Cumulative Abatacept period includes periods A, B and C.
Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post abatacept dose. Events occurred in Period B and placebo exposure post 56 days after last Period A dose and before first Period C dose for Placebo subjects are not taken into account.
MEDDRA VERSION:14.1

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-pypi-im101033cum-v02.sas

APPENDIX 32　発現時期別（1年ごと）の Peri-infusional AE の発現率（100 人年あたり）（IM101-033 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE (N=190) Subjects with Event (Rate: Incidence/100 person-yrs) (95% Poisson CI on Incidence Rates) Days 1 - 360	Days 361 - 720	Days 721 - 1080	Days 1081 - 1440	Days 1441 - 1800	Days 1801 - Last
TOTAL SUBJECTS WITH PERI-INFUSIONAL EVENTS	34 (24.79) (17.17, 34.65)	5 (4.65) (1.51, 10.86)	4 (4.34) (1.18, 11.11)	0	2 (2.84) (0.34, 10.26)	0
神経系障害	18 (12.12) (7.18, 19.16)	1 (0.83) (0.02, 4.62)	2 (1.93) (0.23, 6.96)	0	0	0
頭痛	13 (8.64) (4.60, 14.78)	1 (0.81) (0.02, 4.51)	1 (0.93) (0.02, 5.18)	0	0	0
浮動性めまい	7 (4.46) (1.79, 9.19)	0	2 (1.84) (0.22, 6.63)	0	0	0
振戦	2 (1.26) (0.15, 4.54)	0	0	0	0	0
胃腸障害	9 (5.83) (2.67, 11.07)	1 (0.81) (0.02, 4.54)	1 (0.93) (0.02, 5.20)	0	1 (1.22) (0.03, 6.79)	1 (1.15) (0.03, 6.38)
悪心	8 (5.15) (2.22, 10.15)	1 (0.81) (0.02, 4.50)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.63) (0.02, 3.50)	1 (0.78) (0.02, 4.33)	1 (0.88) (0.02, 4.93)	0	1 (1.14) (0.03, 6.33)	1 (1.05) (0.03, 5.85)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.85) (2.68, 11.11)	0	1 (0.90) (0.02, 5.03)	0	0	1 (1.04) (0.03, 5.82)
発熱	2 (1.26) (0.15, 4.57)	0	1 (0.88) (0.02, 4.90)	0	0	0
無力症	2 (1.26) (0.15, 4.55)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	0	0	0	1 (1.04) (0.03, 5.82)
悪寒	2 (1.26) (0.15, 4.55)	0	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE (N=190) Subjects with Event (Rate: Incidence/100 person-yrs) (95% Poisson CI on Incidence Rates) Days 1 - 360	Days 361 - 720	Days 721 - 1080	Days 1081 - 1440	Days 1441 - 1800	Days 1801 - Last
注入部位疼痛	1 (0.63) (0.02, 3.49)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	0	0	0	0
血管障害	3 (1.88) (0.39, 5.51)	1 (0.78) (0.02, 4.32)	0	0	0	0
潮紅	2 (1.25) (0.15, 4.53)	0	0	0	0	0
高血圧	0	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0
低血圧	1 (0.63) (0.02, 3.49)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.63) (0.02, 3.49)	2 (1.55) (0.19, 5.59)	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.63) (0.02, 3.49)	2 (1.55) (0.19, 5.59)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.77) (0.02, 4.28)	0	1 (1.00) (0.03, 5.59)	1 (1.13) (0.03, 6.29)	0
関節痛	0	1 (0.77) (0.02, 4.28)	0	1 (1.00) (0.03, 5.59)	1 (1.13) (0.03, 6.29)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.63) (0.02, 3.50)	1 (0.77) (0.02, 4.31)	1 (0.88) (0.02, 4.92)	0	0	0
咳嗽	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	1 (0.88) (0.02, 4.92)	0	0	0
気管支痙攣	0	1 (0.77) (0.02, 4.27)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	1 (0.87) (0.02, 4.87)	0	0	0
過敏症	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	1 (0.87) (0.02, 4.87)	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE (N=190) Subjects with Event (Rate: Incidence/100 person-yrs) (95% Poisson CI on Incidence Rates) Days 1 - 360	Days 361 - 720	Days 721 - 1080	Days 1081 - 1440	Days 1441 - 1800	Days 1801 - Last
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.63) (0.02, 3.49)	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.63) (0.02, 3.49)	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.63) (0.02, 3.50)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (0.77) (0.02, 4.28)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.77) (0.02, 4.29)	0	0	0	0

Cumulative Abatacept period includes periods A, B and C.
Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data up to 56 days post abatacept dose. Events occurred in Period B and placebo exposure post 56 days after last Period A dose and before first Period C dose for Placebo subjects are not taken into account.
MEDDRA VERSION:14.1

PROGRAM SOURCE : /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-pyypi-im101033cum-v02.sas

APPENDIX 33　100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

ABATACEPT N=20

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) PREFERRED TERM (PT)	ABATACEPT EXPOSURE SUBJECTS WITH EVENT (%)	EXPOSURE (PERSON-YEARS)	RATE: (INCIDENCE/100 PERSON-YEARS)	POISSON 95% CI
TOTAL SUBJECTS WITH AE	5 (25.0)	29.15	17.15	(5.57, 40.03)
胃腸障害	3 (15.0)	31.20	9.61	(1.98, 28.10)
悪心	3 (15.0)	31.20	9.61	(1.98, 28.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	34.72	5.76	(0.70, 20.81)
注射部位腫脹	1 (5.0)	36.10	2.77	(0.07, 15.43)
発熱	1 (5.0)	35.39	2.83	(0.07, 15.75)

Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years).
Exposure (person-years) = the sum over all subjects of the Abatacept exposure per subject in cumulative abatacept period (censored at the time of first occurrence of AE) expressed in days, divided by 365.25.
Includes data from the day of the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Program Source: s:\rho\bms\orencia\studies\im101-365\tables\ae-s-005.sas [redacted]20[redacted]:11:39:43

APPENDIX 34　すべての有害事象（IM101-301 試験、試験前期：治験薬投与例、6～17 歳コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
TOTAL SUBJECTS WITH AE	102 (59.0)
感染症および寄生虫症	55 (31.8)
鼻咽頭炎	18 (10.4)
上気道感染	18 (10.4)
胃腸炎	3 (1.7)
咽頭炎	3 (1.7)
鼻炎	3 (1.7)
副鼻腔炎	3 (1.7)
扁桃炎	3 (1.7)
尿路感染	3 (1.7)
気管支炎	2 (1.2)
結膜炎	2 (1.2)
細菌性咽頭炎	2 (1.2)
四肢膿瘍	1 (0.6)
カンジダ感染	1 (0.6)
丹毒	1 (0.6)
真菌感染	1 (0.6)
消化管感染	1 (0.6)
歯肉炎	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (0.6)
膿痂疹	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (0.6)
大葉性肺炎	1 (0.6)
伝染性軟属腫	1 (0.6)
口腔ヘルペス	1 (0.6)
気道感染	1 (0.6)
風疹	1 (0.6)
敗血症	1 (0.6)
ダニ媒介熱	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
歯膿瘍	1 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (12.1)
発熱	7 (4.0)
注射部位疼痛	3 (1.7)
疲労	2 (1.2)
注射部位紅斑	2 (1.2)
注射部位血腫	2 (1.2)
注射部位反応	2 (1.2)
適用部位疼痛	1 (0.6)
胸痛	1 (0.6)
注射部位そう痒感	1 (0.6)
倦怠感	1 (0.6)
乾燥症	1 (0.6)
胃腸障害	20 (11.6)
悪心	5 (2.9)
腹痛	4 (2.3)
嘔吐	4 (2.3)
下痢	3 (1.7)
上腹部痛	2 (1.2)
アフタ性口内炎	2 (1.2)
齲歯	2 (1.2)
口腔内潰瘍形成	2 (1.2)
虫垂障害	1 (0.6)
腹水	1 (0.6)
胃炎	1 (0.6)
流涎過多	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (8.1)
咳嗽	7 (4.0)
鼻漏	3 (1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
呼吸困難	2 (1.2)
口腔咽頭痛	2 (1.2)
無気肺	1 (0.6)
気管支痙攣	1 (0.6)
鼻出血	1 (0.6)
鼻閉	1 (0.6)
頻呼吸	1 (0.6)
神経系障害	12 (6.9)
頭痛	8 (4.6)
浮動性めまい	2 (1.2)
錯感覚	2 (1.2)
意識変容状態	1 (0.6)
片頭痛	1 (0.6)
坐骨神経痛	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	11 (6.4)
脱毛症	3 (1.7)
湿疹	2 (1.2)
ざ瘡	1 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (0.6)
丘疹	1 (0.6)
ばら色粃糠疹	1 (0.6)
発疹	1 (0.6)
皮膚色素減少	1 (0.6)
皮膚潰瘍	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.8)
関節損傷	3 (1.7)
靭帯捻挫	3 (1.7)
節足動物咬傷	1 (0.6)
顔面損傷	1 (0.6)
外傷後疼痛	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
処置による悪心	1 (0.6)
瘢痕	1 (0.6)
外傷性血腫	1 (0.6)
創傷	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.2)
背部痛	2 (1.2)
関節痛	1 (0.6)
関節炎	1 (0.6)
関節障害	1 (0.6)
筋痙縮	1 (0.6)
筋腫脹	1 (0.6)
頚部痛	1 (0.6)
滑膜炎	1 (0.6)
臨床検査	7 (4.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間比増加	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)
C－反応性蛋白増加	1 (0.6)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.6)
国際標準比増加	1 (0.6)
肝機能検査異常	1 (0.6)
プロトロンビン量減少	1 (0.6)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)
脈拍異常	1 (0.6)
尿量減少	1 (0.6)
体重減少	1 (0.6)
体重増加	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
血液およびリンパ系障害	4 (2.3)
貧血	2 (1.2)
好中球増加症	2 (1.2)
腹部リンパ節腫脹	1 (0.6)
赤血球大小不同症	1 (0.6)
好塩基球増加症	1 (0.6)
高フィブリノゲン血症	1 (0.6)
低色素性貧血	1 (0.6)
白血球増加症	1 (0.6)
リンパ球減少症	1 (0.6)
単球増加症	1 (0.6)
変形赤血球症	1 (0.6)
血小板減少症	1 (0.6)
精神障害	3 (1.7)
気分変調性障害	1 (0.6)
初期不眠症	1 (0.6)
レンサ球菌感染に伴う小児自己免疫性神経精神障害	1 (0.6)
心臓障害	2 (1.2)
頻脈	2 (1.2)
心嚢液貯留	1 (0.6)
耳および迷路障害	2 (1.2)
回転性めまい	2 (1.2)
眼障害	2 (1.2)
上強膜炎	1 (0.6)
眼痛	1 (0.6)
代謝および栄養障害	2 (1.2)
低マグネシウム血症	2 (1.2)
食欲減退	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
高クロール血症	1 (0.6)
高フェリチン血症	1 (0.6)
高血糖	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.6)
高乳酸血症	1 (0.6)
高リン酸塩血症	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)
低アルブミン血症	1 (0.6)
低カルシウム血症	1 (0.6)
低クロール血症	1 (0.6)
低カリウム血症	1 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.6)
低リン酸血症	1 (0.6)
低蛋白血症	1 (0.6)
代謝性アシドーシス	1 (0.6)
代謝性アルカローシス	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	2 (1.2)
卵巣嚢胞	1 (0.6)
会陰潰瘍	1 (0.6)
血管障害	2 (1.2)
低血圧	1 (0.6)
レイノー現象	1 (0.6)
内分泌障害	1 (0.6)
思春期早発症	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (0.6)
肝腫大	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)
卵巣胚細胞奇形腫第3期	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
腎および尿路障害	1 (0.6)
急性腎不全	1 (0.6)
排尿困難	1 (0.6)
腎腫大	1 (0.6)
尿臭異常	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last subcutaneous injection in the short-term period or the first dose in the long-term period, whichever occurs first.
MEDDRA VERSION: 18.0
Source: IM101-301 study CSR Table S.6.3

APPENDIX 35　すべての有害事象（IM101-301 試験、累積投与期間：治験薬投与例、6～17 歳コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
TOTAL SUBJECTS WITH AE	127 (73.4)
感染症および寄生虫症	90 (52.0)
鼻咽頭炎	34 (19.7)
上気道感染	22 (12.7)
尿路感染	8 (4.6)
インフルエンザ	7 (4.0)
胃腸炎	6 (3.5)
結膜炎	5 (2.9)
咽頭炎	5 (2.9)
鼻炎	5 (2.9)
気管支炎	4 (2.3)
扁桃炎	4 (2.3)
副鼻腔炎	3 (1.7)
膀胱炎	2 (1.2)
真菌感染	2 (1.2)
伝染性軟属腫	2 (1.2)
口腔ヘルペス	2 (1.2)
爪囲炎	2 (1.2)
細菌性咽頭炎	2 (1.2)
肺炎	2 (1.2)
ウイルス性気道感染	2 (1.2)
四肢膿瘍	1 (0.6)
細菌性肛門直腸感染	1 (0.6)
カンジダ感染	1 (0.6)
丹毒	1 (0.6)
伝染性紅斑	1 (0.6)
毛包炎	1 (0.6)
皮膚真菌感染	1 (0.6)
消化管感染	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
歯肉炎	1 (0.6)
手足口病	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (0.6)
麦粒腫	1 (0.6)
膿痂疹	1 (0.6)
潜伏結核	1 (0.6)
シラミ寄生	1 (0.6)
大葉性肺炎	1 (0.6)
爪真菌症	1 (0.6)
口腔真菌感染	1 (0.6)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6)
腎盂腎炎	1 (0.6)
気道感染	1 (0.6)
風疹	1 (0.6)
敗血症	1 (0.6)
皮膚細菌感染	1 (0.6)
ブドウ球菌感染	1 (0.6)
ダニ媒介熱	1 (0.6)
歯膿瘍	1 (0.6)
歯感染	1 (0.6)
ウイルス感染	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.6)
外陰腟真菌感染	1 (0.6)
胃腸障害	32 (18.5)
嘔吐	11 (6.4)
悪心	9 (5.2)
腹痛	6 (3.5)
上腹部痛	5 (2.9)
下痢	4 (2.3)
アフタ性口内炎	3 (1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
口腔内潰瘍形成	3 (1.7)
齲歯	2 (1.2)
下腹部痛	1 (0.6)
虫垂障害	1 (0.6)
腹水	1 (0.6)
胃炎	1 (0.6)
流涎過多	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (17.3)
発熱	15 (8.7)
注射部位疼痛	4 (2.3)
疲労	3 (1.7)
注射部位紅斑	2 (1.2)
注射部位血腫	2 (1.2)
注射部位反応	2 (1.2)
適用部位疼痛	1 (0.6)
胸痛	1 (0.6)
注射部位そう痒感	1 (0.6)
倦怠感	1 (0.6)
乾燥症	1 (0.6)
神経系障害	20 (11.6)
頭痛	15 (8.7)
浮動性めまい	3 (1.7)
片頭痛	2 (1.2)
錯感覚	2 (1.2)
意識変容状態	1 (0.6)
失神寸前の状態	1 (0.6)
坐骨神経痛	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	20 (11.6)
脱毛症	4 (2.3)
湿疹	4 (2.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
発疹	2 (1.2)
ざ瘡	1 (0.6)
皮膚炎	1 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (0.6)
紅斑	1 (0.6)
嵌入爪	1 (0.6)
丘疹	1 (0.6)
色素沈着障害	1 (0.6)
ばら色粃糠疹	1 (0.6)
痒疹	1 (0.6)
乾癬	1 (0.6)
皮膚色素過剰	1 (0.6)
皮膚色素減少	1 (0.6)
皮膚病変	1 (0.6)
皮膚潰瘍	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	16 (9.2)
背部痛	4 (2.3)
関節痛	2 (1.2)
筋痙縮	2 (1.2)
関節炎	1 (0.6)
関節障害	1 (0.6)
側腹部痛	1 (0.6)
筋腫脹	1 (0.6)
頚部痛	1 (0.6)
骨減少症	1 (0.6)
四肢痛	1 (0.6)
滑膜炎	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	15 (8.7)
関節損傷	5 (2.9)
靭帯捻挫	4 (2.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
節足動物咬傷	1 (0.6)
顔面損傷	1 (0.6)
熱射病	1 (0.6)
四肢損傷	1 (0.6)
外傷後疼痛	1 (0.6)
処置による悪心	1 (0.6)
橈骨骨折	1 (0.6)
交通事故	1 (0.6)
瘢痕	1 (0.6)
外傷性血腫	1 (0.6)
創傷	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (8.7)
咳嗽	7 (4.0)
鼻出血	3 (1.7)
鼻漏	3 (1.7)
呼吸困難	2 (1.2)
口腔咽頭痛	2 (1.2)
無気肺	1 (0.6)
気管支痙攣	1 (0.6)
鼻閉	1 (0.6)
呼吸障害	1 (0.6)
頻呼吸	1 (0.6)
臨床検査	8 (4.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間比増加	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)
C－反応性蛋白増加	1 (0.6)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
肝酵素上昇	1 (0.6)
国際標準比増加	1 (0.6)
肝機能検査異常	1 (0.6)
プロトロンビン量減少	1 (0.6)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)
脈拍異常	1 (0.6)
尿量減少	1 (0.6)
体重減少	1 (0.6)
体重増加	1 (0.6)
精神障害	5 (2.9)
抑うつ気分	1 (0.6)
気分変調性障害	1 (0.6)
初期不眠症	1 (0.6)
不眠症	1 (0.6)
レンサ球菌感染に伴う小児自己免疫性神経精神障害	1 (0.6)
腎および尿路障害	5 (2.9)
急性腎不全	1 (0.6)
排尿困難	1 (0.6)
緊張性膀胱	1 (0.6)
腎腫大	1 (0.6)
腎結石症	1 (0.6)
蛋白尿	1 (0.6)
腎臓痛	1 (0.6)
尿臭異常	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	4 (2.3)
貧血	2 (1.2)
好中球増加症	2 (1.2)
腹部リンパ節腫脹	1 (0.6)
赤血球大小不同症	1 (0.6)
好塩基球増加症	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
高フィブリノゲン血症	1 (0.6)
低色素性貧血	1 (0.6)
白血球増加症	1 (0.6)
リンパ球減少症	1 (0.6)
単球増加症	1 (0.6)
変形赤血球症	1 (0.6)
血小板減少症	1 (0.6)
代謝および栄養障害	4 (2.3)
食欲減退	2 (1.2)
低マグネシウム血症	2 (1.2)
高クロール血症	1 (0.6)
高フェリチン血症	1 (0.6)
高血糖	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.6)
高乳酸血症	1 (0.6)
高リン酸塩血症	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)
低アルブミン血症	1 (0.6)
低カルシウム血症	1 (0.6)
低クロール血症	1 (0.6)
低カリウム血症	1 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.6)
低リン酸血症	1 (0.6)
低蛋白血症	1 (0.6)
ラクトース不耐性	1 (0.6)
代謝性アシドーシス	1 (0.6)
代謝性アルカローシス	1 (0.6)
眼障害	3 (1.7)
眼瞼湿疹	1 (0.6)
上強膜炎	1 (0.6)
眼痛	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=173
血管障害	3 (1.7)
低血圧	2 (1.2)
レイノー現象	1 (0.6)
心臓障害	2 (1.2)
頻脈	2 (1.2)
心嚢液貯留	1 (0.6)
耳および迷路障害	2 (1.2)
回転性めまい	2 (1.2)
生殖系および乳房障害	2 (1.2)
卵巣嚢胞	1 (0.6)
会陰潰瘍	1 (0.6)
内分泌障害	1 (0.6)
思春期早発症	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (0.6)
肝腫大	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)
卵巣胚細胞奇形腫第3期	1 (0.6)

Includes data from the day of the first subcutaneous injection in the short-term period up to 56 days post the last day of subcutaneous injection in the cumulative period.
MEDDRA VERSION: 18.0
Source: IM101-301 study CSR Table S.6.4

APPENDIX 36　すべての有害事象（IM101-301 試験、長期継続投与期：治験薬投与例、6～17 歳コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 157
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	78 (49.7)
感染症および寄生虫症	55 (35.0)
鼻咽頭炎	18 (11.5)
上気道感染	9 (5.7)
インフルエンザ	6 (3.8)
尿路感染	5 (3.2)
結膜炎	3 (1.9)
胃腸炎	3 (1.9)
気管支炎	2 (1.3)
膀胱炎	2 (1.3)
爪囲炎	2 (1.3)
咽頭炎	2 (1.3)
肺炎	2 (1.3)
ウイルス性気道感染	2 (1.3)
鼻炎	2 (1.3)
扁桃炎	2 (1.3)
細菌性肛門直腸感染	1 (0.6)
伝染性紅斑	1 (0.6)
毛包炎	1 (0.6)
真菌感染	1 (0.6)
皮膚真菌感染	1 (0.6)
手足口病	1 (0.6)
麦粒腫	1 (0.6)
潜伏結核	1 (0.6)
シラミ寄生	1 (0.6)
伝染性軟属腫	1 (0.6)
爪真菌症	1 (0.6)
口腔真菌感染	1 (0.6)
口腔ヘルペス	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 157
寄生虫性胃腸炎	1 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6)
腎盂腎炎	1 (0.6)
皮膚細菌感染	1 (0.6)
ブドウ球菌感染	1 (0.6)
歯感染	1 (0.6)
ウイルス感染	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)
外陰膣真菌感染	1 (0.6)
胃腸障害	17 (10.8)
嘔吐	7 (4.5)
悪心	5 (3.2)
上腹部痛	3 (1.9)
腹痛	2 (1.3)
下腹部痛	1 (0.6)
アフタ性口内炎	1 (0.6)
下痢	1 (0.6)
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.0)
発熱	8 (5.1)
疲労	1 (0.6)
注射部位血腫	1 (0.6)
注射部位疼痛	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	10 (6.4)
湿疹	2 (1.3)
脱毛症	1 (0.6)
皮膚炎	1 (0.6)
紅斑	1 (0.6)
嵌入爪	1 (0.6)
色素沈着障害	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 157
痒疹	1 (0.6)
乾癬	1 (0.6)
発疹	1 (0.6)
皮膚色素過剰	1 (0.6)
皮膚病変	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)
神経系障害	9 (5.7)
頭痛	8 (5.1)
浮動性めまい	1 (0.6)
片頭痛	1 (0.6)
失神寸前の状態	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	8 (5.1)
関節損傷	2 (1.3)
熱射病	1 (0.6)
靭帯捻挫	1 (0.6)
四肢損傷	1 (0.6)
橈骨骨折	1 (0.6)
交通事故	1 (0.6)
外傷性血腫	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.5)
背部痛	2 (1.3)
関節痛	1 (0.6)
側腹部痛	1 (0.6)
筋痙縮	1 (0.6)
骨減少症	1 (0.6)
四肢痛	1 (0.6)
腎および尿路障害	4 (2.5)
緊張性膀胱	1 (0.6)
腎結石症	1 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 157
蛋白尿	1 (0.6)
腎臓痛	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.9)
鼻出血	2 (1.3)
咳嗽	1 (0.6)
呼吸障害	1 (0.6)
眼障害	2 (1.3)
眼瞼湿疹	1 (0.6)
上強膜炎	1 (0.6)
臨床検査	2 (1.3)
肝酵素上昇	1 (0.6)
体重減少	1 (0.6)
代謝および栄養障害	2 (1.3)
食欲減退	1 (0.6)
ラクトース不耐性	1 (0.6)
精神障害	2 (1.3)
抑うつ気分	1 (0.6)
不眠症	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)
貧血	1 (0.6)
血管障害	1 (0.6)
低血圧	1 (0.6)

Includes data from the first dose of the long-term period and up to 56 days post the last dose of study
MEDDRA VERSION: 18.0
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-lt-im101301-617yo-v01.sas [redacted] 12:35

APPENDIX 37　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（IM101-301 試験：登録例）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Study Period	Onset Study Day	AE Duration	AE Relationship	AE Intensity	AE Type	AE Action	SAE Outcome
Abatacept (6-17)	IM101301-8-9	WHITE	FEMALE	17	腎結石症	LTNS169	176	5D	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED
Abatacept (6-17)	IM101301-28-27	WHITE	FEMALE	8	卵巣胚細胞奇形腫第３期	P-ST	99	44D	NOT RELATED	3	SAE	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
					低マグネシウム血症	P-ST	141	2D	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
Abatacept (6-17)	IM101301-34-90	OTHER	FEMALE	13	滑膜炎	STNS71	83	3D	NOT RELATED	2	SAE	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
Abatacept (6-17)	IM101301-41-200	WHITE	FEMALE	8	腹痛	STNS36	38	3D	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED
					敗血症	P-ST	62	25D	RELATED	3	SAE	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
					上気道感染	P-ST>56	145		NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVING
Abatacept (6-17)	IM101301-42-167	BLACK/AFRICAN AMERICAN	FEMALE	9	貧血	P-ST	113	15D	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
Abatacept (6-17)	IM101301-44-31	WHITE	MALE	9	胸痛	STNS85	92	2D	NOT RELATED	3	SAE	NONE	RESOLVED
Abatacept (6-17)	IM101301-48-73	WHITE	FEMALE	10	橈骨骨折	LTNS211	217	64D	NOT RELATED	2	SAE	NONE	
Abatacept (6-17)	IM101301-52-60	WHITE	FEMALE	13	腎盂腎炎	LTNS260	270	3D	NOT RELATED	1	SAE	NONE	RESOLVED

Study Period:　STNS = Short-term non-injection; P-ST = Post Short-term last dose within the 56 day offset; P-ST>56 = Post Short-term last dose beyond the 56 day; LTNS = Long-term non-injection
INTENSITY:　1 = MILD　2 = MODERATE　3 = SEVERE　4 = VERY SEVERE
Source: rl-ae-sae-im101301.csv

APPENDIX 38　すべての有害事象（IM101-301 試験、累積投与期間：治験薬投与例、2～5 歳コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N= 32
TOTAL SUBJECTS WITH AE	26 (81.3)
感染症および寄生虫症	22 (68.8)
鼻咽頭炎	7 (21.9)
上気道感染	6 (18.8)
結膜炎	4 (12.5)
胃腸炎	4 (12.5)
インフルエンザ	3 (9.4)
扁桃炎	3 (9.4)
鼻炎	2 (6.3)
猩紅熱	2 (6.3)
水痘	2 (6.3)
体部白癬	1 (3.1)
気管支炎	1 (3.1)
蟯虫症	1 (3.1)
シラミ寄生	1 (3.1)
伝染性軟属腫	1 (3.1)
歯髄炎	1 (3.1)
気道感染	1 (3.1)
副鼻腔炎	1 (3.1)
歯膿瘍	1 (3.1)
気管炎	1 (3.1)
ウイルス性発疹	1 (3.1)
ウイルス性扁桃炎	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (28.1)
発熱	7 (21.9)
適用部位疼痛	1 (3.1)
倦怠感	1 (3.1)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N= 32
胃腸障害	8 (25.0)
アフタ性口内炎	2 (6.3)
悪心	2 (6.3)
嘔吐	2 (6.3)
腹痛	1 (3.1)
上腹部痛	1 (3.1)
裂肛	1 (3.1)
便秘	1 (3.1)
下痢	1 (3.1)
胃炎	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (18.8)
咳嗽	3 (9.4)
口腔咽頭痛	2 (6.3)
鼻出血	1 (3.1)
アレルギー性鼻炎	1 (3.1)
神経系障害	5 (15.6)
頭痛	3 (9.4)
錯感覚	1 (3.1)
精神運動亢進	1 (3.1)
眼障害	3 (9.4)
眼刺激	1 (3.1)
眼痛	1 (3.1)
強膜出血	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (9.4)
伝染病曝露	1 (3.1)
若木骨折	1 (3.1)
四肢損傷	1 (3.1)
血液およびリンパ系障害	2 (6.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N= 32
貧血	1 (3.1)
白血球増加症	1 (3.1)
血小板増加症	1 (3.1)
代謝および栄養障害	1 (3.1)
食欲減退	1 (3.1)
精神障害	1 (3.1)
小児期の感情障害	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.1)
蕁麻疹	1 (3.1)
血管障害	1 (3.1)
血腫	1 (3.1)

Includes data from the day of the first subcutaneous injection in the short-term period up to 56 days post the last day of subcutaneous injection in the cumulative period.
MEDDRA VERSION: 18.0
Source: IM101-301 study CSR addendum Table 9.6-1

APPENDIX 39　すべての有害事象（IM101-301 試験、試験前期：治験薬投与例、2～5 歳コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 32
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	23 (71.9)
感染症および寄生虫症	20 (62.5)
鼻咽頭炎	6 (18.8)
上気道感染	4 (12.5)
結膜炎	3 (9.4)
扁桃炎	3 (9.4)
胃腸炎	2 (6.3)
体部白癬	1 (3.1)
気管支炎	1 (3.1)
蟯虫症	1 (3.1)
歯髄炎	1 (3.1)
気道感染	1 (3.1)
鼻炎	1 (3.1)
猩紅熱	1 (3.1)
副鼻腔炎	1 (3.1)
気管炎	1 (3.1)
水痘	1 (3.1)
ウイルス性発疹	1 (3.1)
ウイルス性扁桃炎	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (25.0)
発熱	6 (18.8)
適用部位疼痛	1 (3.1)
倦怠感	1 (3.1)
胃腸障害	6 (18.8)
アフタ性口内炎	2 (6.3)
嘔吐	2 (6.3)
腹痛	1 (3.1)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 32
上腹部痛	1 (3.1)
下痢	1 (3.1)
胃炎	1 (3.1)
悪心	1 (3.1)
神経系障害	5 (15.6)
頭痛	3 (9.4)
錯感覚	1 (3.1)
精神運動亢進	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.4)
咳嗽	2 (6.3)
アレルギー性鼻炎	1 (3.1)
眼障害	2 (6.3)
眼刺激	1 (3.1)
眼痛	1 (3.1)
血液およびリンパ系障害	1 (3.1)
白血球増加症	1 (3.1)
血小板増加症	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1)
若木骨折	1 (3.1)
代謝および栄養障害	1 (3.1)
食欲減退	1 (3.1)

Includes data up to 56 days post the last dose in the short-term period or the first dose in the long-term period, whichever occurred first.

MEDDRA VERSION: 18.0
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-st-im101301-25yo-v01.sas [redacted] 12:36

APPENDIX 40　すべての有害事象（IM101-301 試験、長期継続投与期：治験薬投与例、2～5 歳コホート）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 28
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	15 (53.6)
感染症および寄生虫症	10 (35.7)
胃腸炎	3 (10.7)
インフルエンザ	3 (10.7)
鼻咽頭炎	3 (10.7)
上気道感染	2 (7.1)
結膜炎	1 (3.6)
シラミ寄生	1 (3.6)
伝染性軟属腫	1 (3.6)
鼻炎	1 (3.6)
猩紅熱	1 (3.6)
扁桃炎	1 (3.6)
歯膿瘍	1 (3.6)
水痘	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14.3)
口腔咽頭痛	2 (7.1)
咳嗽	1 (3.6)
鼻出血	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.7)
発熱	3 (10.7)
胃腸障害	2 (7.1)
裂肛	1 (3.6)
便秘	1 (3.6)
悪心	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.1)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 28
伝染病曝露	1 (3.6)
四肢損傷	1 (3.6)
血液およびリンパ系障害	1 (3.6)
貧血	1 (3.6)
眼障害	1 (3.6)
強膜出血	1 (3.6)
神経系障害	1 (3.6)
錯感覚	1 (3.6)
精神障害	1 (3.6)
小児期の感情障害	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.6)
蕁麻疹	1 (3.6)
血管障害	1 (3.6)
血腫	1 (3.6)

Includes data from the first dose of the long-term period and up to 56 days post the last dose of study

MEDDRA VERSION: 18.0
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/fd160427/val/cpp/rt-ae-lt-im101301-25yo-v01.sas [redacted] 12:35

APPENDIX 41　すべての有害事象（IM101-071 試験：治験薬投与例、本剤 10 mg/kg 群）

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
Total Subjects with AEs	50 (82.0)
臨床検査	27 (44.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (11.5)
白血球数増加	5 (8.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.6)
血中ブドウ糖増加	3 (4.9)
リンパ球数減少	2 (3.3)
血圧上昇	2 (3.3)
体重減少	2 (3.3)
ＤＮＡ抗体陽性	1 (1.6)
拡張期血圧低下	1 (1.6)
血中ブドウ糖減少	1 (1.6)
血中尿素増加	1 (1.6)
好酸球数増加	1 (1.6)
好中球数減少	1 (1.6)
収縮期血圧上昇	1 (1.6)
潜血陽性	1 (1.6)
総蛋白減少	1 (1.6)
体重増加	1 (1.6)
尿中蛋白陽性	1 (1.6)
白血球数減少	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	20 (32.8)
鼻咽頭炎	13 (21.3)
咽頭炎	2 (3.3)
パルボウイルス感染	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas　　Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
ヘルペス性角膜炎	1 (1.6)
胃腸炎	1 (1.6)
限局性感染	1 (1.6)
爪白癬	1 (1.6)
副鼻腔炎	1 (1.6)
胃腸障害	15 (24.6)
口内炎	5 (8.2)
悪心	2 (3.3)
下痢	2 (3.3)
アフタ性口内炎	1 (1.6)
胃ポリープ	1 (1.6)
結腸ポリープ	1 (1.6)
口唇炎	1 (1.6)
歯周病	1 (1.6)
痔核	1 (1.6)
上腹部痛	1 (1.6)
腹痛	1 (1.6)
便秘	1 (1.6)
嘔吐	1 (1.6)
齲歯	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (13.1)
湿疹	2 (3.3)
発疹	2 (3.3)
そう痒症	1 (1.6)
紅斑	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
紫斑	1 (1.6)
皮膚乾燥	1 (1.6)
皮膚亀裂	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (11.5)
上気道の炎症	5 (8.2)
咳嗽	1 (1.6)
間質性肺疾患	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	7 (11.5)
脊椎圧迫骨折	2 (3.3)
角膜損傷	1 (1.6)
挫傷	1 (1.6)
擦過傷	1 (1.6)
足骨折	1 (1.6)
動物咬傷	1 (1.6)
眼障害	6 (9.8)
眼乾燥	2 (3.3)
結膜炎	2 (3.3)
眼球乾燥	1 (1.6)
眼部不快感	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	6 (9.8)
リウマトイド結節	1 (1.6)
滑液嚢腫	1 (1.6)
関節炎	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
関節痛	1 (1.6)
筋痛	1 (1.6)
背部痛	1 (1.6)
神経系障害	5 (8.2)
頭痛	2 (3.3)
浮動性めまい	2 (3.3)
感覚鈍麻	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	4 (6.6)
異常感	1 (1.6)
乾燥症	1 (1.6)
静脈穿刺部位腫脹	1 (1.6)
発熱	1 (1.6)
腎および尿路障害	2 (3.3)
神経因性膀胱	1 (1.6)
頻尿	1 (1.6)
精神障害	2 (3.3)
錯覚	1 (1.6)
不安障害	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.3)
血管腫	1 (1.6)
子宮平滑筋腫	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
肝胆道系障害	1 (1.6)
胆管結石	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)
赤芽球癆	1 (1.6)
血管障害	1 (1.6)
ほてり	1 (1.6)
心臓障害	1 (1.6)
動悸	1 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (1.6)
高脂血症	1 (1.6)
内分泌障害	1 (1.6)
クッシング様	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas Run Date: [redacted] 09:42

APPENDIX 42　　治験薬と関連のある有害事象（IM101-071 試験：治験薬投与例、本剤 10 mg/kg 群）

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
Total Subjects with AEs	36 (59.0)
臨床検査	18 (29.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.9)
白血球数増加	3 (4.9)
体重減少	2 (3.3)
リンパ球数減少	1 (1.6)
拡張期血圧低下	1 (1.6)
血圧上昇	1 (1.6)
血中尿素増加	1 (1.6)
好酸球数増加	1 (1.6)
好中球数減少	1 (1.6)
収縮期血圧上昇	1 (1.6)
潜血陽性	1 (1.6)
総蛋白減少	1 (1.6)
尿中蛋白陽性	1 (1.6)
白血球数減少	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	14 (23.0)
鼻咽頭炎	9 (14.8)
パルボウイルス感染	1 (1.6)
胃腸炎	1 (1.6)
咽頭炎	1 (1.6)
限局性感染	1 (1.6)
爪白癬	1 (1.6)
副鼻腔炎	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas　　Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
胃腸障害	9 (14.8)
口内炎	2 (3.3)
アフタ性口内炎	1 (1.6)
悪心	1 (1.6)
下痢	1 (1.6)
歯周病	1 (1.6)
上腹部痛	1 (1.6)
腹痛	1 (1.6)
便秘	1 (1.6)
嘔吐	1 (1.6)
齲歯	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.6)
上気道の炎症	4 (6.6)
神経系障害	4 (6.6)
頭痛	2 (3.3)
浮動性めまい	2 (3.3)
眼障害	3 (4.9)
眼乾燥	1 (1.6)
眼球乾燥	1 (1.6)
結膜炎	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	3 (4.9)
異常感	1 (1.6)
静脈穿刺部位腫脹	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
発熱	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)
湿疹	2 (3.3)
肝胆道系障害	1 (1.6)
胆管結石	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)
滑液嚢腫	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)
赤芽球癆	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (1.6)
頻尿	1 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (1.6)
高脂血症	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6)
血管腫	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas Run Date: [redacted] 09:42

APPENDIX 43　　重篤な有害事象（IM101-071 試験：治験薬投与例、本剤 10 mg/kg 群）

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Abatacept 10 mg/kg + MTX N= 61
Total Subjects with AEs	5 (8.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3)
脊椎圧迫骨折	2 (3.3)
胃腸障害	1 (1.6)
腹痛	1 (1.6)
嘔吐	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)
パルボウイルス感染	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)
関節炎	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)
赤芽球癆	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)
上気道の炎症	1 (1.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 10.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P071\Prg\IM101_071_X13.sas　　Run Date: [redacted] 09:42

APPENDIX 44　　すべての有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
Total Subjects with AEs	177 (99.4)
感染症および寄生虫症	141 (79.2)
鼻咽頭炎	103 (57.9)
咽頭炎	24 (13.5)
胃腸炎	17 (9.6)
気管支炎	15 (8.4)
副鼻腔炎	11 (6.2)
膀胱炎	11 (6.2)
足部白癬	10 (5.6)
帯状疱疹	9 (5.1)
鼻炎	9 (5.1)
口腔ヘルペス	8 (4.5)
感染性腸炎	7 (3.9)
中耳炎	7 (3.9)
爪真菌症	5 (2.8)
爪囲炎	4 (2.2)
肺炎	4 (2.2)
白癬感染	4 (2.2)
皮下組織膿瘍	4 (2.2)
蜂巣炎	4 (2.2)
毛包炎	4 (2.2)
インフルエンザ	3 (1.7)
急性副鼻腔炎	3 (1.7)
麦粒腫	3 (1.7)
ウイルス性腸炎	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas　　Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
化膿	2 (1.1)
外陰部腟カンジダ症	2 (1.1)
外耳炎	2 (1.1)
尿路感染	2 (1.1)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)
クリプトコッカス症	1 (0.6)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)
咽頭膿瘍	1 (0.6)
感染性表皮嚢胞	1 (0.6)
気管支肺炎	1 (0.6)
急性中耳炎	1 (0.6)
急性扁桃炎	1 (0.6)
喉頭蓋炎	1 (0.6)
骨髄炎	1 (0.6)
細菌性結膜炎	1 (0.6)
歯冠周囲炎	1 (0.6)
歯髄炎	1 (0.6)
歯肉膿瘍	1 (0.6)
耳下腺炎	1 (0.6)
手白癬	1 (0.6)
術後創感染	1 (0.6)
上気道感染	1 (0.6)
真菌感染	1 (0.6)
腎盂腎炎	1 (0.6)
水痘	1 (0.6)
創傷感染	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
体部白癬	1 (0.6)
単純ヘルペス	1 (0.6)
虫垂炎	1 (0.6)
膿皮症	1 (0.6)
敗血症	1 (0.6)
肺膿瘍	1 (0.6)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.6)
慢性副鼻腔炎	1 (0.6)
肛門性器疣贅	1 (0.6)
肛門膿瘍	1 (0.6)
膣感染	1 (0.6)
臨床検査	137 (77.0)
リンパ球数減少	35 (19.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29 (16.3)
白血球数増加	29 (16.3)
血圧上昇	27 (15.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (12.9)
尿中白血球陽性	18 (10.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (8.4)
尿中血陽性	14 (7.9)
尿中赤血球陽性	13 (7.3)
血圧低下	11 (6.2)
尿中ブドウ糖陽性	11 (6.2)
血中ブドウ糖増加	9 (5.1)
好酸球数増加	9 (5.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
拡張期血圧低下	7 (3.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (3.9)
尿中蛋白陽性	7 (3.9)
血中クレアチニン増加	6 (3.4)
血中尿素増加	6 (3.4)
血中カリウム減少	5 (2.8)
体重減少	5 (2.8)
総蛋白減少	4 (2.2)
血小板数増加	3 (1.7)
血中アミラーゼ増加	3 (1.7)
血中アルブミン減少	3 (1.7)
血中コレステロール増加	3 (1.7)
血中ビリルビン増加	3 (1.7)
好中球数減少	3 (1.7)
収縮期血圧上昇	3 (1.7)
体温低下	3 (1.7)
体重増加	3 (1.7)
Ｂ型肝炎ＤＮＡ増加	2 (1.1)
Ｂ型肝炎表面抗原陽性	2 (1.1)
ヘモグロビン減少	2 (1.1)
血中トリグリセリド増加	2 (1.1)
血中ブドウ糖減少	2 (1.1)
好中球数増加	2 (1.1)
心拍数増加	2 (1.1)
体温上昇	2 (1.1)
尿ｐＨ上昇	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
白血球数減少	2 (1.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6)
ヘマトクリット減少	1 (0.6)
拡張期血圧上昇	1 (0.6)
血中カルシウム減少	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)
血中リン減少	1 (0.6)
収縮期血圧低下	1 (0.6)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (0.6)
心電図ＳＴ部分下降	1 (0.6)
心電図異常	1 (0.6)
心拍数減少	1 (0.6)
総蛋白増加	1 (0.6)
尿沈渣陽性	1 (0.6)
便潜血陽性	1 (0.6)
胃腸障害	117 (65.7)
口内炎	46 (25.8)
便秘	21 (11.8)
齲歯	21 (11.8)
胃炎	18 (10.1)
悪心	14 (7.9)
上腹部痛	11 (6.2)
下痢	10 (5.6)
腹部不快感	10 (5.6)
嘔吐	8 (4.5)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
胃ポリープ	7 (3.9)
歯肉炎	6 (3.4)
歯周炎	5 (2.8)
逆流性食道炎	4 (2.2)
腹痛	4 (2.2)
歯周病	3 (1.7)
痔核	3 (1.7)
消化不良	3 (1.7)
腸炎	3 (1.7)
アフタ性口内炎	2 (1.1)
胃潰瘍	2 (1.1)
下腹部痛	2 (1.1)
過敏性腸症候群	2 (1.1)
結腸ポリープ	2 (1.1)
口唇炎	2 (1.1)
口内乾燥	2 (1.1)
歯痛	2 (1.1)
歯肉腫脹	2 (1.1)
びらん性胃炎	1 (0.6)
胃石	1 (0.6)
胃腸出血	1 (0.6)
萎縮性胃炎	1 (0.6)
口唇びらん	1 (0.6)
歯の脱落	1 (0.6)
歯根嚢胞	1 (0.6)
痔出血	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
痔瘻	1 (0.6)
十二指腸炎	1 (0.6)
食道炎	1 (0.6)
舌炎	1 (0.6)
腸の軸捻転	1 (0.6)
直腸炎	1 (0.6)
麻痺性イレウス	1 (0.6)
裂孔ヘルニア	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	80 (44.9)
背部痛	22 (12.4)
骨粗鬆症	12 (6.7)
変形性脊椎症	8 (4.5)
筋痙縮	6 (3.4)
椎間板突出	6 (3.4)
関節破壊	5 (2.8)
筋骨格硬直	5 (2.8)
足変形	5 (2.8)
関節痛	4 (2.2)
筋肉痛	4 (2.2)
筋骨格痛	3 (1.7)
頚部痛	3 (1.7)
脊柱管狭窄症	3 (1.7)
変形性関節症	3 (1.7)
滑液嚢腫	2 (1.1)
関節炎	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
関節周囲炎	2 (1.1)
骨炎	2 (1.1)
弾発指	2 (1.1)
腱鞘炎	2 (1.1)
シェーグレン症候群	1 (0.6)
ミオキミア	1 (0.6)
顎関節症候群	1 (0.6)
顎骨嚢胞	1 (0.6)
滑液包炎	1 (0.6)
環軸椎不安定	1 (0.6)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)
筋膜炎	1 (0.6)
頚部腫瘤	1 (0.6)
手関節変形	1 (0.6)
出血性関節症	1 (0.6)
脊椎すべり症	1 (0.6)
足底筋膜炎	1 (0.6)
膝関節変形	1 (0.6)
靭帯弛緩	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80 (44.9)
上気道の炎症	28 (15.7)
咳嗽	21 (11.8)
アレルギー性鼻炎	11 (6.2)
口腔咽頭痛	9 (5.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
鼻漏	4 (2.2)
慢性気管支炎	3 (1.7)
喀痰増加	3 (1.7)
喘息	3 (1.7)
咽頭紅斑	2 (1.1)
鼻出血	2 (1.1)
鼻閉	2 (1.1)
間質性肺疾患	1 (0.6)
血管運動性鼻炎	1 (0.6)
呼吸困難	1 (0.6)
口腔咽頭不快感	1 (0.6)
高炭酸ガス血症	1 (0.6)
湿性咳嗽	1 (0.6)
声帯肥厚	1 (0.6)
肺障害	1 (0.6)
痰貯留	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	80 (44.9)
湿疹	29 (16.3)
過角化	15 (8.4)
発疹	15 (8.4)
そう痒症	6 (3.4)
嵌入爪	5 (2.8)
アレルギー性皮膚炎	4 (2.2)
接触性皮膚炎	4 (2.2)
皮膚潰瘍	4 (2.2)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
乾皮症	3 (1.7)
紅斑	3 (1.7)
光線性皮膚症	2 (1.1)
爪の障害	2 (1.1)
膿疱性乾癬	2 (1.1)
発汗障害	2 (1.1)
皮下出血	2 (1.1)
皮脂欠乏性湿疹	2 (1.1)
皮膚炎	2 (1.1)
皮膚乾燥	2 (1.1)
蕁麻疹	2 (1.1)
褥瘡性潰瘍	2 (1.1)
ざ瘡	1 (0.6)
ケロイド瘢痕	1 (0.6)
温熱蕁麻疹	1 (0.6)
丘疹	1 (0.6)
結節性紅斑	1 (0.6)
光線過敏性反応	1 (0.6)
黒子	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6)
水疱	1 (0.6)
全身性皮疹	1 (0.6)
多形紅斑	1 (0.6)
脱毛症	1 (0.6)
白血球破砕性血管炎	1 (0.6)
皮脂欠乏症	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
皮膚びらん	1 (0.6)
皮膚嚢腫	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	57 (32.0)
挫傷	9 (5.1)
節足動物刺傷	5 (2.8)
脊椎圧迫骨折	4 (2.2)
創傷	4 (2.2)
関節脱臼	3 (1.7)
擦過傷	3 (1.7)
熱傷	3 (1.7)
肋骨骨折	3 (1.7)
創合併症	2 (1.1)
足骨折	2 (1.1)
大腿骨骨折	2 (1.1)
第２度熱傷	2 (1.1)
膝蓋骨骨折	2 (1.1)
橈骨骨折	2 (1.1)
むち打ち損傷	1 (0.6)
ストレス骨折	1 (0.6)
下肢骨折	1 (0.6)
開放骨折	1 (0.6)
外耳道損傷	1 (0.6)
関節損傷	1 (0.6)
眼窩周囲血腫	1 (0.6)
筋損傷	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
頚部損傷	1 (0.6)
交通事故	1 (0.6)
骨格損傷	1 (0.6)
坐骨骨折	1 (0.6)
歯牙破折	1 (0.6)
尺骨骨折	1 (0.6)
手骨折	1 (0.6)
上腕骨骨折	1 (0.6)
上顆炎	1 (0.6)
節足動物咬傷	1 (0.6)
大腿骨頚部骨折	1 (0.6)
転倒	1 (0.6)
凍瘡	1 (0.6)
肉離れ	1 (0.6)
半月板障害	1 (0.6)
皮膚裂傷	1 (0.6)
脛骨骨折	1 (0.6)
腱断裂	1 (0.6)
神経系障害	43 (24.2)
頭痛	15 (8.4)
浮動性めまい	9 (5.1)
感覚鈍麻	7 (3.9)
坐骨神経痛	3 (1.7)
末梢性ニューロパチー	3 (1.7)
錯感覚	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
ラクナ梗塞	1 (0.6)
意識消失	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)
下肢静止不能症候群	1 (0.6)
感覚障害	1 (0.6)
頚動脈閉塞	1 (0.6)
神経痛	1 (0.6)
水頭症	1 (0.6)
声帯麻痺	1 (0.6)
脳炎	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.6)
脳出血	1 (0.6)
味覚異常	1 (0.6)
梨状筋症候群	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (21.9)
発熱	12 (6.7)
異常感	8 (4.5)
倦怠感	8 (4.5)
末梢性浮腫	6 (3.4)
低体温	4 (2.2)
胸痛	3 (1.7)
口渇	2 (1.1)
胸部不快感	1 (0.6)
局所腫脹	1 (0.6)
石灰沈着症	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
注射部位血管外漏出	1 (0.6)
浮腫	1 (0.6)
無力症	1 (0.6)
疼痛	1 (0.6)
腋窩痛	1 (0.6)
眼障害	33 (18.5)
眼乾燥	9 (5.1)
結膜出血	4 (2.2)
白内障	4 (2.2)
結膜炎	3 (1.7)
アレルギー性結膜炎	2 (1.1)
角膜びらん	2 (1.1)
眼充血	2 (1.1)
眼精疲労	2 (1.1)
ブドウ膜炎	1 (0.6)
黄斑浮腫	1 (0.6)
角膜炎	1 (0.6)
眼球乾燥	1 (0.6)
眼痛	1 (0.6)
眼部不快感	1 (0.6)
眼瞼炎	1 (0.6)
眼瞼下垂	1 (0.6)
眼瞼浮腫	1 (0.6)
強膜炎	1 (0.6)
結膜沈着物	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
後天性涙腺炎	1 (0.6)
点状角膜炎	1 (0.6)
霧視	1 (0.6)
網膜静脈閉塞	1 (0.6)
精神障害	25 (14.0)
不眠症	20 (11.2)
うつ病	4 (2.2)
不快気分	2 (1.1)
血管障害	24 (13.5)
高血圧	13 (7.3)
動脈硬化症	5 (2.8)
ショック	1 (0.6)
レイノー現象	1 (0.6)
起立性低血圧	1 (0.6)
血圧変動	1 (0.6)
血腫	1 (0.6)
低血圧	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22 (12.4)
皮膚乳頭腫	6 (3.4)
脂肪腫	2 (1.1)
B細胞性リンパ腫	1 (0.6)
T細胞性リンパ腫	1 (0.6)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
アクロコルドン	1 (0.6)
胃癌	1 (0.6)
化膿性肉芽腫	1 (0.6)
肝臓血管腫	1 (0.6)
血管腫	1 (0.6)
子宮頚部癌第０期	1 (0.6)
子宮平滑筋腫	1 (0.6)
松果体腫	1 (0.6)
新生物	1 (0.6)
乳管内乳頭腫	1 (0.6)
乳癌	1 (0.6)
乳腺線維腺腫	1 (0.6)
肺の悪性新生物	1 (0.6)
卵巣新生物	1 (0.6)
膵癌	1 (0.6)
肝胆道系障害	20 (11.2)
脂肪肝	8 (4.5)
胆石症	6 (3.4)
胆嚢ポリープ	4 (2.2)
肝機能異常	2 (1.1)
肝障害	2 (1.1)
耳および迷路障害	19 (10.7)
回転性めまい	8 (4.5)
頭位性回転性めまい	3 (1.7)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
耳不快感	2 (1.1)
耳鳴	2 (1.1)
耳漏	2 (1.1)
片耳難聴	2 (1.1)
耳管狭窄	1 (0.6)
心臓障害	19 (10.7)
徐脈	4 (2.2)
心室性期外収縮	3 (1.7)
心房細動	3 (1.7)
頻脈	3 (1.7)
上室性期外収縮	2 (1.1)
心拡大	2 (1.1)
動悸	2 (1.1)
洞性徐脈	2 (1.1)
プリンツメタル狭心症	1 (0.6)
左脚ブロック	1 (0.6)
心不全	1 (0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6)
第一度房室ブロック	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	17 (9.6)
貧血	9 (5.1)
鉄欠乏性貧血	7 (3.9)
リンパ節症	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
免疫系障害	15 (8.4)
季節性アレルギー	14 (7.9)
過敏症	1 (0.6)
代謝および栄養障害	13 (7.3)
高コレステロール血症	4 (2.2)
糖尿病	3 (1.7)
高脂血症	1 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.6)
食欲減退	1 (0.6)
脱水	1 (0.6)
痛風	1 (0.6)
低蛋白血症	1 (0.6)
腎および尿路障害	11 (6.2)
頻尿	3 (1.7)
腎結石症	2 (1.1)
緊張性膀胱	1 (0.6)
血尿	1 (0.6)
神経因性膀胱	1 (0.6)
水腎症	1 (0.6)
蛋白尿	1 (0.6)
膿尿	1 (0.6)
排尿困難	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	9 (5.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
性器出血	2 (1.1)
不正子宮出血	2 (1.1)
腟びらん	2 (1.1)
外陰腟そう痒症	1 (0.6)
閉経期症状	1 (0.6)
卵巣機能不全	1 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.6)
外科および内科処置	3 (1.7)
バニオン手術	1 (0.6)
胃ポリープ切除	1 (0.6)
膝関節形成	1 (0.6)
内分泌障害	3 (1.7)
バセドウ病	1 (0.6)
甲状腺腫	1 (0.6)
甲状腺嚢腫	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)
歯原性嚢胞	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

APPENDIX 45　治験薬と関連のある有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
Total Subjects with AEs	170 (95.5)
感染症および寄生虫症	132 (74.2)
鼻咽頭炎	94 (52.8)
咽頭炎	22 (12.4)
気管支炎	14 (7.9)
胃腸炎	10 (5.6)
足部白癬	9 (5.1)
帯状疱疹	9 (5.1)
副鼻腔炎	9 (5.1)
膀胱炎	9 (5.1)
口腔ヘルペス	8 (4.5)
感染性腸炎	7 (3.9)
中耳炎	6 (3.4)
爪真菌症	5 (2.8)
鼻炎	5 (2.8)
爪囲炎	4 (2.2)
肺炎	4 (2.2)
皮下組織膿瘍	4 (2.2)
蜂巣炎	4 (2.2)
インフルエンザ	3 (1.7)
急性副鼻腔炎	3 (1.7)
白癬感染	3 (1.7)
麦粒腫	3 (1.7)
毛包炎	3 (1.7)
ウイルス性腸炎	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas　　Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
化膿	2 (1.1)
外耳炎	2 (1.1)
尿路感染	2 (1.1)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)
クリプトコッカス症	1 (0.6)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)
咽頭膿瘍	1 (0.6)
感染性表皮嚢胞	1 (0.6)
気管支肺炎	1 (0.6)
急性中耳炎	1 (0.6)
急性扁桃炎	1 (0.6)
喉頭蓋炎	1 (0.6)
骨髄炎	1 (0.6)
細菌性結膜炎	1 (0.6)
歯冠周囲炎	1 (0.6)
歯髄炎	1 (0.6)
歯肉膿瘍	1 (0.6)
耳下腺炎	1 (0.6)
手白癬	1 (0.6)
術後創感染	1 (0.6)
上気道感染	1 (0.6)
真菌感染	1 (0.6)
腎盂腎炎	1 (0.6)
水痘	1 (0.6)
創傷感染	1 (0.6)
体部白癬	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
単純ヘルペス	1 (0.6)
虫垂炎	1 (0.6)
膿皮症	1 (0.6)
敗血症	1 (0.6)
肺膿瘍	1 (0.6)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.6)
慢性副鼻腔炎	1 (0.6)
肛門性器疣贅	1 (0.6)
肛門膿瘍	1 (0.6)
臨床検査	115 (64.6)
リンパ球数減少	30 (16.9)
血圧上昇	21 (11.8)
白血球数増加	21 (11.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19 (10.7)
尿中白血球陽性	16 (9.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (7.9)
尿中血陽性	10 (5.6)
尿中赤血球陽性	10 (5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (4.5)
血圧低下	7 (3.9)
尿中蛋白陽性	7 (3.9)
拡張期血圧低下	6 (3.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (3.4)
血中クレアチニン増加	6 (3.4)
好酸球数増加	6 (3.4)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
血中カリウム減少	5 (2.8)
血中ブドウ糖増加	4 (2.2)
血中尿素増加	4 (2.2)
尿中ブドウ糖陽性	4 (2.2)
血中ビリルビン増加	3 (1.7)
好中球数減少	3 (1.7)
収縮期血圧上昇	3 (1.7)
体重減少	3 (1.7)
Ｂ型肝炎ＤＮＡ増加	2 (1.1)
Ｂ型肝炎表面抗原陽性	2 (1.1)
血中アミラーゼ増加	2 (1.1)
血中コレステロール増加	2 (1.1)
好中球数増加	2 (1.1)
体温上昇	2 (1.1)
体重増加	2 (1.1)
尿ｐＨ上昇	2 (1.1)
白血球数減少	2 (1.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6)
拡張期血圧上昇	1 (0.6)
血中アルブミン減少	1 (0.6)
血中カルシウム減少	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)
血中ブドウ糖減少	1 (0.6)
血中リン減少	1 (0.6)
収縮期血圧低下	1 (0.6)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
心電図ＳＴ部分下降	1 (0.6)
心電図異常	1 (0.6)
心拍数減少	1 (0.6)
心拍数増加	1 (0.6)
体温低下	1 (0.6)
尿沈渣陽性	1 (0.6)
便潜血陽性	1 (0.6)
胃腸障害	87 (48.9)
口内炎	30 (16.9)
胃炎	15 (8.4)
便秘	14 (7.9)
齲歯	14 (7.9)
悪心	8 (4.5)
上腹部痛	7 (3.9)
胃ポリープ	6 (3.4)
下痢	6 (3.4)
歯肉炎	6 (3.4)
腹部不快感	6 (3.4)
嘔吐	6 (3.4)
逆流性食道炎	4 (2.2)
歯周炎	4 (2.2)
腹痛	4 (2.2)
歯周病	3 (1.7)
腸炎	3 (1.7)
アフタ性口内炎	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
胃潰瘍	2 (1.1)
下腹部痛	2 (1.1)
過敏性腸症候群	2 (1.1)
歯肉腫脹	2 (1.1)
びらん性胃炎	1 (0.6)
胃石	1 (0.6)
胃腸出血	1 (0.6)
結腸ポリープ	1 (0.6)
口唇びらん	1 (0.6)
口唇炎	1 (0.6)
口内乾燥	1 (0.6)
歯根嚢胞	1 (0.6)
歯痛	1 (0.6)
痔核	1 (0.6)
痔瘻	1 (0.6)
十二指腸炎	1 (0.6)
消化不良	1 (0.6)
食道炎	1 (0.6)
舌炎	1 (0.6)
腸の軸捻転	1 (0.6)
直腸炎	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64 (36.0)
上気道の炎症	28 (15.7)
咳嗽	15 (8.4)
アレルギー性鼻炎	9 (5.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
口腔咽頭痛	7 (3.9)
鼻漏	3 (1.7)
喘息	3 (1.7)
慢性気管支炎	2 (1.1)
血管運動性鼻炎	1 (0.6)
高炭酸ガス血症	1 (0.6)
湿性咳嗽	1 (0.6)
声帯肥厚	1 (0.6)
肺障害	1 (0.6)
鼻閉	1 (0.6)
喀痰増加	1 (0.6)
痰貯留	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	42 (23.6)
湿疹	20 (11.2)
発疹	7 (3.9)
アレルギー性皮膚炎	3 (1.7)
乾皮症	3 (1.7)
紅斑	3 (1.7)
そう痒症	2 (1.1)
過角化	2 (1.1)
膿疱性乾癬	2 (1.1)
嵌入爪	2 (1.1)
ざ瘡	1 (0.6)
温熱蕁麻疹	1 (0.6)
丘疹	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
結節性紅斑	1 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (0.6)
爪の障害	1 (0.6)
白血球破砕性血管炎	1 (0.6)
発汗障害	1 (0.6)
皮下出血	1 (0.6)
皮脂欠乏症	1 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6)
皮膚びらん	1 (0.6)
皮膚嚢腫	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (15.7)
発熱	8 (4.5)
倦怠感	6 (3.4)
異常感	5 (2.8)
低体温	3 (1.7)
末梢性浮腫	3 (1.7)
胸痛	2 (1.1)
胸部不快感	1 (0.6)
石灰沈着症	1 (0.6)
注射部位血管外漏出	1 (0.6)
浮腫	1 (0.6)
無力症	1 (0.6)
腋窩痛	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
神経系障害	23 (12.9)
頭痛	8 (4.5)
浮動性めまい	6 (3.4)
感覚鈍麻	2 (1.1)
意識消失	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (0.6)
頚動脈閉塞	1 (0.6)
坐骨神経痛	1 (0.6)
錯感覚	1 (0.6)
神経痛	1 (0.6)
声帯麻痺	1 (0.6)
脳炎	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)
味覚異常	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	22 (12.4)
背部痛	8 (4.5)
筋痙縮	5 (2.8)
骨粗鬆症	3 (1.7)
関節痛	2 (1.1)
骨炎	2 (1.1)
シェーグレン症候群	1 (0.6)
ミオキミア	1 (0.6)
顎骨嚢胞	1 (0.6)
関節周囲炎	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
筋骨格痛	1 (0.6)
筋膜炎	1 (0.6)
椎間板突出	1 (0.6)
腱鞘炎	1 (0.6)
眼障害	19 (10.7)
眼乾燥	4 (2.2)
結膜炎	3 (1.7)
結膜出血	3 (1.7)
眼精疲労	2 (1.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)
ブドウ膜炎	1 (0.6)
角膜びらん	1 (0.6)
角膜炎	1 (0.6)
眼痛	1 (0.6)
眼瞼炎	1 (0.6)
強膜炎	1 (0.6)
後天性涙腺炎	1 (0.6)
点状角膜炎	1 (0.6)
白内障	1 (0.6)
網膜静脈閉塞	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (9.0)
皮膚乳頭腫	4 (2.2)
脂肪腫	2 (1.1)
B細胞性リンパ腫	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
T細胞性リンパ腫	1 (0.6)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (0.6)
アクロコルドン	1 (0.6)
胃癌	1 (0.6)
化膿性肉芽腫	1 (0.6)
肝臓血管腫	1 (0.6)
子宮頚部癌第０期	1 (0.6)
松果体腫	1 (0.6)
乳管内乳頭腫	1 (0.6)
乳癌	1 (0.6)
乳腺線維腺腫	1 (0.6)
肺の悪性新生物	1 (0.6)
膵癌	1 (0.6)
血管障害	15 (8.4)
高血圧	13 (7.3)
動脈硬化症	2 (1.1)
肝胆道系障害	13 (7.3)
脂肪肝	6 (3.4)
胆嚢ポリープ	4 (2.2)
胆石症	3 (1.7)
肝機能異常	2 (1.1)
耳および迷路障害	13 (7.3)
回転性めまい	6 (3.4)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
耳不快感	2 (1.1)
耳鳴	2 (1.1)
頭位性回転性めまい	2 (1.1)
耳漏	1 (0.6)
心臓障害	12 (6.7)
心室性期外収縮	3 (1.7)
心房細動	3 (1.7)
徐脈	2 (1.1)
上室性期外収縮	1 (0.6)
心拡大	1 (0.6)
心不全	1 (0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6)
第一度房室ブロック	1 (0.6)
動悸	1 (0.6)
洞性徐脈	1 (0.6)
頻脈	1 (0.6)
代謝および栄養障害	10 (5.6)
高コレステロール血症	3 (1.7)
糖尿病	2 (1.1)
高尿酸血症	1 (0.6)
食欲減退	1 (0.6)
脱水	1 (0.6)
痛風	1 (0.6)
低蛋白血症	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
血液およびリンパ系障害	8 (4.5)
鉄欠乏性貧血	5 (2.8)
貧血	2 (1.1)
リンパ節症	1 (0.6)
腎および尿路障害	8 (4.5)
腎結石症	2 (1.1)
血尿	1 (0.6)
神経因性膀胱	1 (0.6)
水腎症	1 (0.6)
蛋白尿	1 (0.6)
膿尿	1 (0.6)
排尿困難	1 (0.6)
頻尿	1 (0.6)
精神障害	7 (3.9)
不眠症	5 (2.8)
うつ病	2 (1.1)
生殖系および乳房障害	5 (2.8)
不正子宮出血	2 (1.1)
外陰腟そう痒症	1 (0.6)
閉経期症状	1 (0.6)
腟びらん	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.2)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
ストレス骨折	1 (0.6)
歯牙破折	1 (0.6)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)
肋骨骨折	1 (0.6)
免疫系障害	4 (2.2)
季節性アレルギー	4 (2.2)
内分泌障害	3 (1.7)
バセドウ病	1 (0.6)
甲状腺腫	1 (0.6)
甲状腺嚢腫	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

APPENDIX 46　　重篤な有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
Total Subjects with AEs	50 (28.1)
筋骨格系および結合組織障害	16 (9.0)
関節破壊	5 (2.8)
足変形	4 (2.2)
関節炎	2 (1.1)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.6)
筋骨格硬直	1 (0.6)
骨炎	1 (0.6)
膝関節変形	1 (0.6)
変形性関節症	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	13 (7.3)
関節脱臼	2 (1.1)
脊椎圧迫骨折	2 (1.1)
膝蓋骨骨折	2 (1.1)
下肢骨折	1 (0.6)
関節損傷	1 (0.6)
挫傷	1 (0.6)
尺骨骨折	1 (0.6)
上腕骨骨折	1 (0.6)
大腿骨頚部骨折	1 (0.6)
大腿骨骨折	1 (0.6)
半月板障害	1 (0.6)
腱断裂	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas　　Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
感染症および寄生虫症	11 (6.2)
肺炎	2 (1.1)
蜂巣炎	2 (1.1)
胃腸炎	1 (0.6)
咽頭膿瘍	1 (0.6)
気管支炎	1 (0.6)
気管支肺炎	1 (0.6)
急性副鼻腔炎	1 (0.6)
骨髄炎	1 (0.6)
虫垂炎	1 (0.6)
敗血症	1 (0.6)
皮下組織膿瘍	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (5.6)
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.6)
Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.6)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.6)
胃癌	1 (0.6)
子宮頚部癌第０期	1 (0.6)
子宮平滑筋腫	1 (0.6)
松果体腫	1 (0.6)
新生物	1 (0.6)
乳癌	1 (0.6)
膵癌	1 (0.6)
神経系障害	4 (2.2)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
感覚障害	1 (0.6)
感覚鈍麻	1 (0.6)
水頭症	1 (0.6)
脳炎	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.6)
脳出血	1 (0.6)
外科および内科処置	3 (1.7)
バニオン手術	1 (0.6)
胃ポリープ切除	1 (0.6)
膝関節形成	1 (0.6)
胃腸障害	2 (1.1)
歯根嚢胞	1 (0.6)
痔瘻	1 (0.6)
腸の軸捻転	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1)
異常感	1 (0.6)
発熱	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)
間質性肺疾患	1 (0.6)
慢性気管支炎	1 (0.6)
耳および迷路障害	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
回転性めまい	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)
心臓障害	2 (1.1)
プリンツメタル狭心症	1 (0.6)
心不全	1 (0.6)
心房細動	1 (0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (0.6)
胆石症	1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)
白内障	1 (0.6)
代謝および栄養障害	1 (0.6)
糖尿病	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

APPENDIX 47　投与中止に至った有害事象（IM101-129 試験：治験薬投与例、第 2 相試験参加例）

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
Total Subjects with AEs	18 (10.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (4.5)
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.6)
Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.6)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.6)
胃癌	1 (0.6)
子宮頚部癌第０期	1 (0.6)
松果体腫	1 (0.6)
乳癌	1 (0.6)
膵癌	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	6 (3.4)
クリプトコッカス症	1 (0.6)
咽頭膿瘍	1 (0.6)
骨髄炎	1 (0.6)
敗血症	1 (0.6)
肺炎	1 (0.6)
皮下組織膿瘍	1 (0.6)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)
間質性肺疾患	1 (0.6)
肺障害	1 (0.6)
神経系障害	2 (1.1)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas　Run Date: [redacted] 09:42

System Organ Class Preferred Term	Number(%) of Subjects Subjects from Phase II (IM101071) N= 178
脳炎	1 (0.6)
脳梗塞	1 (0.6)
脳出血	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.6)
胃腸出血	1 (0.6)
心臓障害	1 (0.6)
心不全	1 (0.6)
心房細動	1 (0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6)
臨床検査	1 (0.6)
B型肝炎表面抗原陽性	1 (0.6)

Includes data up to 56 days post the last dose of study.
MedDRA Version 13.1
Program Source: I:\DRUG_Stat\IM101\P129\Prg\IM101_129_X18.sas Run Date: [redacted] 09:42

APPENDIX 48　著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-033 試験、Period A：治験薬投与例）

	ABATACEPT		
	N	LOW(%)	HIGH(%)
Hematology I			
Erythrocyte/Platelet attributes			
Hemoglobin	189	2(1.1)	NE
Hematocrit	189	2(1.1)	NE
Erythrocytes	189	1(0.5)	NE
Platelet Count	189	1(0.5)	2(1.1)
Hematology II			
Quantitative WBC			
Leukocytes	189	9(4.8)	10(5.3)
WBC differential count			
Neutrophils + Bands (absolute)	189	5(2.6)	NE
Eosinophils (absolute)	189	NE	16(8.5)
Basophils (absolute)	189	NE	0
Monocytes (absolute)	189	NE	0
Lymphocytes (absolute)	189	9(4.8)	0
Liver and Kidney Function			
Liver function tests			
Alkaline Phosphatase (ALP)	190	NE	0
Aspartate Aminotransferase (AST)	190	NE	0
Alanine Aminotransferase (ALT)	190	NE	2(1.1)
G-Glutamyl Transferase (GGT)	190	NE	1(0.5)
Bilirubin, Total	190	NE	1(0.5)
Kidney function tests			
Blood Urea Nitrogen	190	NE	6(3.2)

NE = not evaluated.
Population: All treated subjects.

	ABATACEPT		
	N	LOW(%)	HIGH(%)
Creatinine	190	NE	12(6.3)
Electrolytes			
Electrolytes			
Sodium, Serum	190	0	0
Potassium, Serum	190	0	4(2.1)
Chloride, Serum	190	0	0
Calcium, Total	190	0	0
Phosphorus, Inorganic	190	0	0
Other Chemistry Tests			
Glucose tests			
Glucose, Serum	190	26(13.7)	2(1.1)
Glucose, Fasting Serum	109	0	1(0.9)
Protein tests			
Protein, Total	190	0	2(1.1)
Albumin	190	2(1.1)	NE
Metabolite tests			
Uric Acid	190	NE	0
Urinalysis I			
Qualitative urine chemistry			
Protein, Urine	190	NE	12(6.3)
Glucose, Urine	190	NE	1(0.5)
Blood, Urine	190	NE	23(12.1)
Urinalysis II			
Urine WBC + RBC			
RBC, Urine	75	NE	25(33.3)

NE = not evaluated.
Population: All treated subjects.

	ABATACEPT		
	N	LOW(%)	HIGH(%)
WBC, Urine	75	NE	9(12.0)

NE = not evaluated.
Population: All treated subjects.

Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.7.1

APPENDIX 49　著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-033 試験、Period B：治験薬投与例）

	ABATACEPT			PLACEBO		
	N	LOW(%)	HIGH(%)	N	LOW(%)	HIGH(%)
Hematology I						
Erythrocyte/Platelet attributes						
Hemoglobin	60	1(1.7)	NE	61	1(1.6)	NE
Hematocrit	60	1(1.7)	NE	61	1(1.6)	NE
Erythrocytes	60	0	NE	61	1(1.6)	NE
Platelet Count	60	4(6.7)	0	61	0	1(1.6)
Hematology II						
Quantitative WBC						
Leukocytes	60	1(1.7)	1(1.7)	61	1(1.6)	2(3.3)
WBC differential count						
Neutrophils + Bands (absolute)	60	0	NE	62	1(1.6)	NE
Eosinophils (absolute)	60	NE	6(10.0)	62	NE	4(6.5)
Basophils (absolute)	60	NE	0	62	NE	0
Monocytes (absolute)	60	NE	0	62	NE	0
Lymphocytes (absolute)	60	2(3.3)	0	62	3(4.8)	0
Liver and Kidney Function						
Liver function tests						
Alkaline Phosphatase (ALP)	60	NE	0	62	NE	0
Aspartate Aminotransferase (AST)	60	NE	1(1.7)	62	NE	0
Alanine Aminotransferase (ALT)	60	NE	1(1.7)	62	NE	0
G-Glutamyl Transferase (GGT)	60	NE	0	62	NE	0
Bilirubin, Total	60	NE	0	62	NE	0
Kidney function tests						
Blood Urea Nitrogen	60	NE	1(1.7)	62	NE	1(1.6)

NE = not evaluated.
Population: All treated subjects.

	ABATACEPT			PLACEBO		
	N	LOW(%)	HIGH(%)	N	LOW(%)	HIGH(%)
Creatinine	60	NE	11(18.3)	62	NE	9(14.5)
Electrolytes						
Electrolytes						
Sodium, Serum	60	0	0	62	1(1.6)	0
Potassium, Serum	60	0	2(3.3)	62	0	0
Chloride, Serum	60	0	0	62	0	0
Calcium, Total	60	0	0	62	0	0
Phosphorus, Inorganic	60	0	0	62	0	0
Other Chemistry Tests						
Glucose tests						
Glucose, Serum	60	4(6.7)	0	62	5(8.1)	1(1.6)
Glucose, Fasting Serum	39	0	1(2.6)	35	0	1(2.9)
Protein tests						
Protein, Total	60	0	0	62	0	0
Albumin	60	0	NE	62	0	NE
Metabolite tests						
Uric Acid	60	NE	0	62	NE	0
Urinalysis I						
Qualitative urine chemistry						
Protein, Urine	60	NE	2(3.3)	62	NE	2(3.2)
Glucose, Urine	60	NE	0	62	NE	0
Blood, Urine	60	NE	12(20.0)	62	NE	6(9.7)
Urinalysis II						
Urine WBC + RBC						
RBC, Urine	24	NE	6(25.0)	20	NE	4(20.0)

NE = not evaluated.
Population: All treated subjects.

	ABATACEPT			PLACEBO		
	N	LOW(%)	HIGH(%)	N	LOW(%)	HIGH(%)
WBC, Urine	24	NE	5(20.8)	20	NE	2(10.0)

NE = not evaluated.
Population: All treated subjects.

Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.7.2

APPENDIX 50　　著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

	ABATACEPT		
	N	LOW(%)	HIGH(%)
Hematology I			
Erythrocyte/Platelet attributes			
Hemoglobin	153	12(7.8)	NE
Hematocrit	153	8(5.2)	NE
Erythrocytes	153	4(2.6)	NE
Platelet Count	153	4(2.6)	5(3.3)
Hematology II			
Quantitative WBC			
Leukocytes	153	20(13.1)	18(11.8)
WBC differential count			
Neutrophils + Bands (absolute)	153	14(9.2)	NE
Lymphocytes (absolute)	153	21(13.7)	5(3.3)
Monocytes (absolute)	153	NE	2(1.3)
Basophils (absolute)	153	NE	1(0.7)
Eosinophils (absolute)	153	NE	50(32.7)
Liver and Kidney Function			
Liver function tests			
Alkaline Phosphatase (ALP)	153	NE	2(1.3)
Aspartate Aminotransferase (AST)	153	NE	5(3.3)
Alanine Aminotransferase (ALT)	153	NE	11(7.2)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
NE= Not Evaluated.
Evaluable Subject: A Subject is included in the evaluation for a specific analyte if (s)he has a reading after the start of therapy and has elements essential to the determination of the MA for that specific analyte.

	ABATACEPT		
	N	LOW(%)	HIGH(%)
G-Glutamyl Transferase (GGT)	153	NE	6(3.9)
Bilirubin, Total	153	NE	3(2.0)
Kidney function tests			
Blood Urea Nitrogen	153	NE	15(9.8)
Creatinine	153	NE	36(23.5)
Electrolytes			
Electrolytes			
Sodium, Serum	153	0	0
Potassium, Serum	153	0	10(6.5)
Chloride, Serum	153	0	0
Calcium, Total	153	0	0
Phosphorus, Inorganic	153	0	4(2.6)
Other Chemistry Tests			
Glucose tests			
Glucose, Serum	153	54(35.3)	1(0.7)
Glucose, Fasting Serum	100	11(11.0)	7(7.0)
Protein tests			
Protein, Total	153	1(0.7)	1(0.7)
Albumin	153	9(5.9)	NE
Metabolite tests			
Uric Acid	153	NE	0

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
NE= Not Evaluated.
Evaluable Subject: A Subject is included in the evaluation for a specific analyte if (s)he has a reading after the start of therapy and has elements essential to the determination of the MA for that specific analyte.

	ABATACEPT		
	N	LOW(%)	HIGH(%)
Urinalysis I			
Qualitative urine chemistry			
Protein, Urine	153	NE	35(22.9)
Glucose, Urine	153	NE	1(0.7)
Blood, Urine	153	NE	73(47.7)
Urinalysis II			
Urine WBC + RBC			
WBC, Urine	117	NE	49(41.9)
RBC, Urine	117	NE	86(73.5)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
NE= Not Evaluated.
Evaluable Subject: A Subject is included in the evaluation for a specific analyte if (s)he has a reading after the start of therapy and has elements essential to the determination of the MA for that specific analyte.

Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.7.1

APPENDIX 51　著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-365 試験、試験前期：治験薬投与例）

	ABATACEPT		
	N	LOW (%)	HIGH (%)
Electrolytes			
Electrolytes			
Potassium, Serum	20	0	1 (5.0)
Hematology II			
Quantitative WBC			
Leukocytes	20	0	1 (5.0)
WBC differential count			
Eosinophils (absolute)	20	NE	1 (5.0)
Liver and Kidney Function			
Kidney function tests			
Blood Urea Nitrogen	20	NE	1 (5.0)
Urinalysis I			
Qualitative urine chemistry			
Blood, Urine	20	NE	3 (15.0)
Urinalysis II			
Urine WBC + RBC			
RBC, Urine	9	NE	3 (33.3)
WBC, Urine	9	NE	2 (22.2)

Includes data up to 56 days post the last dose in the short-term period or the first dose of study medication in the long-term period, whichever occurred first.
NE = Not Evaluated.

Source: IM101-365 study CSR Table 9.1.7-1

APPENDIX 52　著しい異常の基準に基づいた臨床検査値（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

	ABATACEPT		
	N	LOW (%)	HIGH (%)
Electrolytes			
Electrolytes			
Potassium, Serum	20	0	1 (5.0)
Hematology II			
Quantitative WBC			
Leukocytes	20	1 (5.0)	1 (5.0)
WBC differential count			
Eosinophils (absolute)	20	NE	4 (20.0)
Liver and Kidney Function			
Kidney function tests			
Blood Urea Nitrogen	20	NE	1 (5.0)
Urinalysis I			
Qualitative urine chemistry			
Blood, Urine	20	NE	7 (35.0)
Urinalysis II			
Urine WBC + RBC			
RBC, Urine	14	NE	5 (35.7)
WBC, Urine	14	NE	3 (21.4)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
NE = Not Evaluated.

Source: IM101-365 study CSR Table S.7.2

APPENDIX 53　年齢別及び性別の有害事象（IM101-033 試験、Period C：治験薬投与例）

	Baseline Age		Gender	
	<13 years	**≥13 years**	**Females**	**Males**
	N = 72	**N = 81**	**N = 106**	**N = 47**
Overall AEs	68 (94.4)	72 (88.9)	99 (93.4)	41 (87.2)
Infections (SOC)	60 (83.3)	60 (74.1)	85 (80.2)	35 (74.5)
Most Frequent AE (MedDRA PT ≥ 10% in overall subjects)				
鼻咽頭炎	21 (29.2)	20 (24.7)	25 (23.6)	16 (34.0)
上気道感染	13 (18.1)	14 (17.3)	22 (20.8)	5 (10.6)
インフルエンザ	13 (18.1)	11 (13.6)	18 (17.0)	6 (12.8)
咽頭炎	12 (16.7)	9 (11.1)	13 (12.3)	8 (17.0)
鼻炎	9 (12.5)	9 (11.1)	13 (12.3)	5 (10.6)
副鼻腔炎	9 (12.5)	8 (9.9)	12 (11.3)	5 (10.6)
嘔吐	13 (18.1)	14 (17.3)	21 (19.8)	6 (12.8)
下痢	8 (11.1)	14 (17.3)	14 (13.2)	8 (17.0)
悪心	7 (9.7)	13 (16.0)	19 (17.9)	1 (2.1)
上腹部痛	7 (9.7)	9 (11.1)	15 (14.2)	1 (2.1)
胃炎	9 (12.5)	7 (8.6)	13 (12.3)	3 (6.4)
発熱	14 (19.4)	11 (13.6)	17 (16.0)	8 (17.0)
咳嗽	11 (15.3)	10 (12.3)	18 (17.0)	3 (6.4)
頭痛	11 (15.3)	10 (12.3)	19 (17.9)	2 (4.3)

Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Table S.6.15, S.6.16, S.6.17, S.6.18

APPENDIX 54　年齢別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

< 12 YEARS SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=11
TOTAL SUBJECTS WITH AE	11(100.0)
感染症および寄生虫症	11(100.0)
鼻咽頭炎	8 (72.7)
咽頭炎	6 (54.5)
インフルエンザ	4 (36.4)
気管支炎	3 (27.3)
胃腸炎	2 (18.2)
鼻炎	2 (18.2)
上気道感染	2 (18.2)
ウイルス性咽頭炎	2 (18.2)
口角口唇炎	1 (9.1)
結膜炎	1 (9.1)
膀胱炎	1 (9.1)
感染性腸炎	1 (9.1)
ウイルス性腸炎	1 (9.1)
口腔ヘルペス	1 (9.1)
急性中耳炎	1 (9.1)
爪囲炎	1 (9.1)
白癬感染	1 (9.1)
水痘	1 (9.1)
胃腸障害	7 (63.6)
悪心	2 (18.2)
口内炎	2 (18.2)
腹痛	1 (9.1)
上腹部痛	1 (9.1)
アフタ性潰瘍	1 (9.1)
下痢	1 (9.1)
腸炎	1 (9.1)
嘔吐	1 (9.1)

< 12 YEARS SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (63.6)
上気道の炎症	5 (45.5)
鼻出血	2 (18.2)
アレルギー性鼻炎	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	7 (63.6)
発疹	2 (18.2)
ざ瘡	1 (9.1)
脱毛症	1 (9.1)
皮脂欠乏症	1 (9.1)
皮膚乾燥	1 (9.1)
湿疹	1 (9.1)
紫斑	1 (9.1)
皮膚潰瘍	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	6 (54.5)
挫傷	2 (18.2)
創傷	2 (18.2)
節足動物咬傷	1 (9.1)
節足動物刺傷	1 (9.1)
擦過傷	1 (9.1)
眼挫傷	1 (9.1)
靭帯捻挫	1 (9.1)
橈骨骨折	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (54.5)
関節痛	2 (18.2)
背部痛	1 (9.1)
関節腫脹	1 (9.1)
若年性特発性関節炎	1 (9.1)
筋肉痛	1 (9.1)

< 12 YEARS SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=11
頚部痛	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (27.3)
発熱	2 (18.2)
注射部位腫脹	1 (9.1)
免疫系障害	3 (27.3)
季節性アレルギー	2 (18.2)
節足動物刺傷アレルギー	1 (9.1)
神経系障害	3 (27.3)
頭痛	3 (27.3)
眼障害	2 (18.2)
アレルギー性結膜炎	1 (9.1)
眼乾燥	1 (9.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (18.2)
皮膚乳頭腫	2 (18.2)
代謝および栄養障害	1 (9.1)
低血糖	1 (9.1)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.22

>= 12 YEARS	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=9
TOTAL SUBJECTS WITH AE	9(100.0)
感染症および寄生虫症	9(100.0)
鼻咽頭炎	6 (66.7)
咽頭炎	4 (44.4)
インフルエンザ	3 (33.3)
胃腸炎	2 (22.2)
口角口唇炎	1 (11.1)
気管支炎	1 (11.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (11.1)
単純ヘルペス	1 (11.1)
麦粒腫	1 (11.1)
口腔カンジダ症	1 (11.1)
外耳炎	1 (11.1)
扁桃炎	1 (11.1)
上気道感染	1 (11.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (11.1)
ウイルス性発疹	1 (11.1)
ウイルス性扁桃炎	1 (11.1)
胃腸障害	6 (66.7)
口内炎	3 (33.3)
便秘	2 (22.2)
悪心	2 (22.2)
上腹部痛	1 (11.1)
アフタ性潰瘍	1 (11.1)
齲歯	1 (11.1)
下痢	1 (11.1)
痔核	1 (11.1)
歯痛	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)

>= 12 YEARS SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=9
ざ瘡	1 (11.1)
脱毛症	1 (11.1)
皮膚炎	1 (11.1)
湿疹	1 (11.1)
嵌入爪	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (44.4)
挫傷	2 (22.2)
靭帯捻挫	2 (22.2)
凍傷	1 (11.1)
関節脱臼	1 (11.1)
四肢損傷	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (33.3)
関節炎	1 (11.1)
筋肉痛	1 (11.1)
腱炎	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3)
咳嗽	1 (11.1)
鼻出血	1 (11.1)
鼻漏	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)
低体温	1 (11.1)
非心臓性胸痛	1 (11.1)
発熱	1 (11.1)
免疫系障害	2 (22.2)
季節性アレルギー	2 (22.2)
臨床検査	2 (22.2)

>= 12 YEARS SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)
骨密度減少	1 (11.1)
神経系障害	2 (22.2)
頭痛	2 (22.2)
下肢静止不能症候群	1 (11.1)
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)
貧血	1 (11.1)
眼障害	1 (11.1)
眼乾燥	1 (11.1)
強膜炎	1 (11.1)
代謝および栄養障害	1 (11.1)
肥満	1 (11.1)
生殖系および乳房障害	1 (11.1)
亀頭包皮炎	1 (11.1)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.22

APPENDIX 55　　性別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

Male	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=5
TOTAL SUBJECTS WITH AE	5(100.0)
感染症および寄生虫症	5(100.0)
鼻咽頭炎	4 (80.0)
咽頭炎	3 (60.0)
上気道感染	3 (60.0)
感染性腸炎	1 (20.0)
胃腸炎	1 (20.0)
インフルエンザ	1 (20.0)
急性中耳炎	1 (20.0)
鼻炎	1 (20.0)
白癬感染	1 (20.0)
水痘	1 (20.0)
胃腸障害	4 (80.0)
腹痛	1 (20.0)
便秘	1 (20.0)
腸炎	1 (20.0)
痔核	1 (20.0)
悪心	1 (20.0)
嘔吐	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (80.0)
鼻出血	2 (40.0)
アレルギー性鼻炎	1 (20.0)
上気道の炎症	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (60.0)
挫傷	2 (40.0)
創傷	2 (40.0)

Male	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=5
擦過傷	1 (20.0)
眼挫傷	1 (20.0)
靭帯捻挫	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (60.0)
関節痛	1 (20.0)
関節腫脹	1 (20.0)
頚部痛	1 (20.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (40.0)
皮膚乳頭腫	2 (40.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)
紫斑	1 (20.0)
発疹	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)
発熱	1 (20.0)
免疫系障害	1 (20.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (20.0)
代謝および栄養障害	1 (20.0)
肥満	1 (20.0)
生殖系および乳房障害	1 (20.0)
亀頭包皮炎	1 (20.0)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.20

Female	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=15
TOTAL SUBJECTS WITH AE	5(100.0)
感染症および寄生虫症	15(100.0)
鼻咽頭炎	10 (66.7)
咽頭炎	7 (46.7)
インフルエンザ	6 (40.0)
気管支炎	4 (26.7)
胃腸炎	3 (20.0)
ウイルス性咽頭炎	3 (20.0)
口角口唇炎	2 (13.3)
結膜炎	1 (6.7)
膀胱炎	1 (6.7)
ウイルス性腸炎	1 (6.7)
ウイルス性胃腸炎	1 (6.7)
単純ヘルペス	1 (6.7)
麦粒腫	1 (6.7)
口腔カンジダ症	1 (6.7)
口腔ヘルペス	1 (6.7)
外耳炎	1 (6.7)
爪囲炎	1 (6.7)
鼻炎	1 (6.7)
扁桃炎	1 (6.7)
ウイルス性発疹	1 (6.7)
ウイルス性扁桃炎	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	10 (66.7)
ざ瘡	2 (13.3)
脱毛症	2 (13.3)
湿疹	2 (13.3)
皮脂欠乏症	1 (6.7)
皮膚炎	1 (6.7)

Female	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=15
皮膚乾燥	1 (6.7)
嵌入爪	1 (6.7)
発疹	1 (6.7)
皮膚潰瘍	1 (6.7)
胃腸障害	9 (60.0)
口内炎	5 (33.3)
悪心	3 (20.0)
上腹部痛	2 (13.3)
アフタ性潰瘍	2 (13.3)
下痢	2 (13.3)
便秘	1 (6.7)
齲歯	1 (6.7)
歯痛	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	7 (46.7)
挫傷	2 (13.3)
靭帯捻挫	2 (13.3)
節足動物咬傷	1 (6.7)
節足動物刺傷	1 (6.7)
凍傷	1 (6.7)
関節脱臼	1 (6.7)
四肢損傷	1 (6.7)
橈骨骨折	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (40.0)
筋肉痛	2 (13.3)
関節痛	1 (6.7)
関節炎	1 (6.7)
背部痛	1 (6.7)
若年性特発性関節炎	1 (6.7)
腱炎	1 (6.7)

Female	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=15
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (40.0)
上気道の炎症	4 (26.7)
咳嗽	1 (6.7)
鼻出血	1 (6.7)
鼻漏	1 (6.7)
神経系障害	5 (33.3)
頭痛	5 (33.3)
下肢静止不能症候群	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (26.7)
発熱	2 (13.3)
低体温	1 (6.7)
注射部位腫脹	1 (6.7)
非心臓性胸痛	1 (6.7)
免疫系障害	4 (26.7)
季節性アレルギー	4 (26.7)
眼障害	3 (20.0)
眼乾燥	2 (13.3)
アレルギー性結膜炎	1 (6.7)
強膜炎	1 (6.7)
臨床検査	2 (13.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)
骨密度減少	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)
貧血	1 (6.7)

Female	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=15
代謝および栄養障害	1 (6.7)
低血糖	1 (6.7)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.20

APPENDIX 56　ベースライン（Day 1）時の MTX 併用有無別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

Taking MTX at Day 1	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
TOTAL SUBJECTS WITH AE	16(100.0)
感染症および寄生虫症	16(100.0)
鼻咽頭炎	11 (68.8)
咽頭炎	8 (50.0)
インフルエンザ	6 (37.5)
気管支炎	3 (18.8)
胃腸炎	3 (18.8)
上気道感染	3 (18.8)
ウイルス性咽頭炎	2 (12.5)
口角口唇炎	1 (6.3)
結膜炎	1 (6.3)
膀胱炎	1 (6.3)
感染性腸炎	1 (6.3)
ウイルス性腸炎	1 (6.3)
単純ヘルペス	1 (6.3)
麦粒腫	1 (6.3)
口腔カンジダ症	1 (6.3)
急性中耳炎	1 (6.3)
鼻炎	1 (6.3)
白癬感染	1 (6.3)
扁桃炎	1 (6.3)
水痘	1 (6.3)
ウイルス性扁桃炎	1 (6.3)
胃腸障害	11 (68.8)
口内炎	4 (25.0)
悪心	3 (18.8)
便秘	2 (12.5)
下痢	2 (12.5)

Taking MTX at Day 1 SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
腹痛	1 (6.3)
上腹部痛	1 (6.3)
アフタ性潰瘍	1 (6.3)
齲歯	1 (6.3)
腸炎	1 (6.3)
痔核	1 (6.3)
歯痛	1 (6.3)
嘔吐	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (62.5)
脱毛症	2 (12.5)
発疹	2 (12.5)
ざ瘡	1 (6.3)
皮脂欠乏症	1 (6.3)
皮膚炎	1 (6.3)
皮膚乾燥	1 (6.3)
湿疹	1 (6.3)
嵌入爪	1 (6.3)
紫斑	1 (6.3)
皮膚潰瘍	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (56.3)
上気道の炎症	4 (25.0)
鼻出血	3 (18.8)
咳嗽	1 (6.3)
アレルギー性鼻炎	1 (6.3)
鼻漏	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	8 (50.0)
挫傷	3 (18.8)
靭帯捻挫	2 (12.5)
創傷	2 (12.5)

Taking MTX at Day 1 SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
節足動物咬傷	1 (6.3)
節足動物刺傷	1 (6.3)
擦過傷	1 (6.3)
眼挫傷	1 (6.3)
四肢損傷	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (37.5)
関節痛	1 (6.3)
関節炎	1 (6.3)
関節腫脹	1 (6.3)
若年性特発性関節炎	1 (6.3)
筋肉痛	1 (6.3)
頚部痛	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0)
発熱	3 (18.8)
低体温	1 (6.3)
非心臓性胸痛	1 (6.3)
神経系障害	4 (25.0)
頭痛	4 (25.0)
下肢静止不能症候群	1 (6.3)
免疫系障害	3 (18.8)
季節性アレルギー	2 (12.5)
節足動物刺傷アレルギー	1 (6.3)
眼障害	2 (12.5)
アレルギー性結膜炎	1 (6.3)
眼乾燥	1 (6.3)
臨床検査	2 (12.5)

Taking MTX at Day 1 SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)
骨密度減少	1 (6.3)
代謝および栄養障害	2 (12.5)
低血糖	1 (6.3)
肥満	1 (6.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (12.5)
皮膚乳頭腫	2 (12.5)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)
亀頭包皮炎	1 (6.3)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.24

Not Taking MTX at Day 1	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=4
TOTAL SUBJECTS WITH AE	4(100.0)
感染症および寄生虫症	4(100.0)
鼻咽頭炎	3 (75.0)
咽頭炎	2 (50.0)
口角口唇炎	1 (25.0)
気管支炎	1 (25.0)
胃腸炎	1 (25.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (25.0)
インフルエンザ	1 (25.0)
口腔ヘルペス	1 (25.0)
外耳炎	1 (25.0)
爪囲炎	1 (25.0)
鼻炎	1 (25.0)
ウイルス性咽頭炎	1 (25.0)
ウイルス性発疹	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (75.0)
関節痛	1 (25.0)
背部痛	1 (25.0)
筋肉痛	1 (25.0)
腱炎	1 (25.0)
胃腸障害	2 (50.0)
上腹部痛	1 (25.0)
アフタ性潰瘍	1 (25.0)
悪心	1 (25.0)
口内炎	1 (25.0)
免疫系障害	2 (50.0)
季節性アレルギー	2 (50.0)

Not Taking MTX at Day 1	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=4
傷害、中毒および処置合併症	2 (50.0)
挫傷	1 (25.0)
凍傷	1 (25.0)
関節脱臼	1 (25.0)
靭帯捻挫	1 (25.0)
橈骨骨折	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)
ざ瘡	1 (25.0)
湿疹	1 (25.0)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)
貧血	1 (25.0)
眼障害	1 (25.0)
眼乾燥	1 (25.0)
強膜炎	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)
注射部位腫脹	1 (25.0)
神経系障害	1 (25.0)
頭痛	1 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)
上気道の炎症	1 (25.0)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.24

APPENDIX 57　生物学的製剤による前治療歴有無別の有害事象（IM101-365 試験、累積投与期間：治験薬投与例）

Prior Biologic Use	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=4
TOTAL SUBJECTS WITH AE	4(100.0)
感染症および寄生虫症	4(100.0)
鼻咽頭炎	2 (50.0)
咽頭炎	2 (50.0)
気管支炎	1 (25.0)
インフルエンザ	1 (25.0)
外耳炎	1 (25.0)
ウイルス性咽頭炎	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (75.0)
関節痛	1 (25.0)
背部痛	1 (25.0)
若年性特発性関節炎	1 (25.0)
筋肉痛	1 (25.0)
神経系障害	3 (75.0)
頭痛	3 (75.0)
下肢静止不能症候群	1 (25.0)
胃腸障害	2 (50.0)
上腹部痛	1 (25.0)
下痢	1 (25.0)
悪心	1 (25.0)
口内炎	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)
ざ瘡	1 (25.0)
皮膚炎	1 (25.0)

Prior Biologic Use	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=4
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)
貧血	1 (25.0)
眼障害	1 (25.0)
アレルギー性結膜炎	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)
低体温	1 (25.0)
免疫系障害	1 (25.0)
季節性アレルギー	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)
靭帯捻挫	1 (25.0)
橈骨骨折	1 (25.0)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.26

No Prior Biologic Use	
SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
TOTAL SUBJECTS WITH AE	16(100.0)
感染症および寄生虫症	16(100.0)
鼻咽頭炎	12 (75.0)
咽頭炎	8 (50.0)
インフルエンザ	6 (37.5)
胃腸炎	4 (25.0)
気管支炎	3 (18.8)
上気道感染	3 (18.8)
口角口唇炎	2 (12.5)
鼻炎	2 (12.5)
ウイルス性咽頭炎	2 (12.5)
結膜炎	1 (6.3)
膀胱炎	1 (6.3)
感染性腸炎	1 (6.3)
ウイルス性腸炎	1 (6.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (6.3)
単純ヘルペス	1 (6.3)
麦粒腫	1 (6.3)
口腔カンジダ症	1 (6.3)
口腔ヘルペス	1 (6.3)
急性中耳炎	1 (6.3)
爪囲炎	1 (6.3)
白癬感染	1 (6.3)
扁桃炎	1 (6.3)
水痘	1 (6.3)
ウイルス性発疹	1 (6.3)
ウイルス性扁桃炎	1 (6.3)
胃腸障害	11 (68.8)
口内炎	4 (25.0)
悪心	3 (18.8)

No Prior Biologic Use SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
アフタ性潰瘍	2 (12.5)
便秘	2 (12.5)
腹痛	1 (6.3)
上腹部痛	1 (6.3)
齲歯	1 (6.3)
下痢	1 (6.3)
腸炎	1 (6.3)
痔核	1 (6.3)
歯痛	1 (6.3)
嘔吐	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (62.5)
上気道の炎症	5 (31.3)
鼻出血	3 (18.8)
咳嗽	1 (6.3)
アレルギー性鼻炎	1 (6.3)
鼻漏	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (62.5)
脱毛症	2 (12.5)
湿疹	2 (12.5)
発疹	2 (12.5)
ざ瘡	1 (6.3)
皮脂欠乏症	1 (6.3)
皮膚乾燥	1 (6.3)
嵌入爪	1 (6.3)
紫斑	1 (6.3)
皮膚潰瘍	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	9 (56.3)
挫傷	4 (25.0)
靭帯捻挫	2 (12.5)

No Prior Biologic Use SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
創傷	2 (12.5)
節足動物咬傷	1 (6.3)
節足動物刺傷	1 (6.3)
擦過傷	1 (6.3)
眼挫傷	1 (6.3)
凍傷	1 (6.3)
関節脱臼	1 (6.3)
四肢損傷	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (37.5)
関節痛	1 (6.3)
関節炎	1 (6.3)
関節腫脹	1 (6.3)
筋肉痛	1 (6.3)
頚部痛	1 (6.3)
腱炎	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0)
発熱	3 (18.8)
注射部位腫脹	1 (6.3)
非心臓性胸痛	1 (6.3)
免疫系障害	4 (25.0)
季節性アレルギー	3 (18.8)
節足動物刺傷アレルギー	1 (6.3)
眼障害	2 (12.5)
眼乾燥	2 (12.5)
強膜炎	1 (6.3)
臨床検査	2 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)

No Prior Biologic Use SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=16
骨密度減少	1 (6.3)
代謝および栄養障害	2 (12.5)
低血糖	1 (6.3)
肥満	1 (6.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (12.5)
皮膚乳頭腫	2 (12.5)
神経系障害	2 (12.5)
頭痛	2 (12.5)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)
亀頭包皮炎	1 (6.3)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.26

1 2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 で引用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 で引用した参考文献

該当なし

4 2.7.4 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.4、7 項】を参照のこと。

1 IM101-033 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.1-1）

試験の標題：多関節に活動性を有する若年性関節リウマチ患者を対象としてアバタセプトの安全性及び有効性を評価する国際多施設共同第 3 相ランダム化治療中止試験

治験実施施設及び地域：

Period A 及び Period B

11 ヵ国 45 施設

Period C

11 ヵ国 47 施設

試験期間： 試験開始日：2004 年 2 月 5 日

試験終了日：2011 年 11 月 22 日

試験の相：第 3 相

目的

主要目的

非盲検下でのアバタセプト点滴静注用製剤（以下、本剤）の 16 週間投与で改善を示した若年性関節リウマチ（以下、JRA）患者又は若年性特発性関節炎（以下、JIA）患者を対象として、本剤の臨床的有効性をプラセボと比較する。二重盲検期（Period B）の臨床的有効性は、JRA/JIA 再燃までの期間を用いて評価する。

副次目的

二重盲検下で本剤又はプラセボを 24 週間投与後に、以下の項目を評価する。

- Period B の Day 169 までの JRA/JIA 再燃率
- JRA/JIA コアセットのコンポーネント
  - 活動性関節数
  - 可動域制限関節数
  - 医師による疾患活動性に関する総合評価
  - 家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態の総合評価
  - 小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数（以下、CHAQ-DI）
  - 代替マーカーである赤血球沈降速度（以下、ESR）及び C 反応性蛋白（以下、CRP）
- JRA/JIA 患者に対する本剤の安全性及び忍容性

試験デザイン

本試験は 16 週間の非盲検導入期（Period A）、24 週間の二重盲検治療期（Period B）、任意参加による非盲検継続投与期（Period C、5 年間又は承認まで）の 3 つの period で構成された（Figure 1-1）。

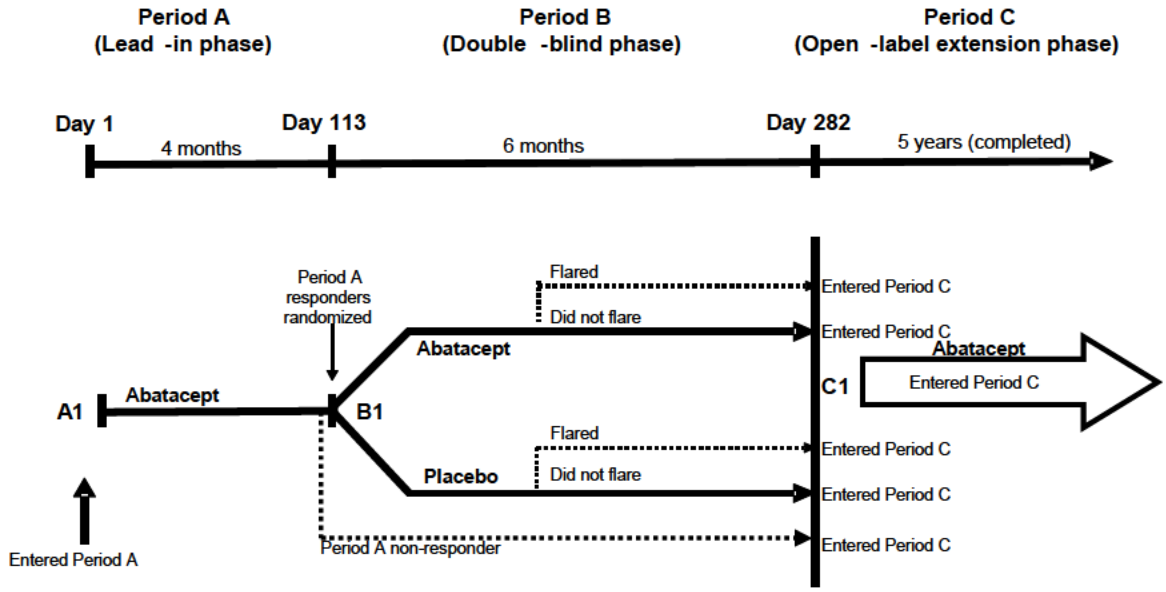
非盲検下で本剤を 16 週間投与（Period A）した後、米国リウマチ学会（以下、ACR）Pediatric（以下、Pedi）30%改善の定義に従って、被験者をレスポンダーとノンレスポンダーに分類した。ACR Pedi 30%改善は、JRA/JIA コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で 30%以上の改善が認められ、30%以上悪化した項目が 1 項目以下であった場合とした。Period A 終了時にレスポンダーに分類された被験者をランダム化し、二重盲検下で本剤又はプラセボを、24 週間又は再燃が確認されるまで投与した（Period B）。

以下に該当する被験者は、希望に応じて継続投与期（Period C）へ移行し、非盲検下で本剤の投与を受けた。Period A 又は Period B に安全性上の理由で中止した被験者は、Period C に組み入れなかった。

- Period A を完了し、Day 113 で ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者
- 再燃を認めずに Period B を完了した被験者
- 再燃を認めて Period B を中止した被験者

Period A への登録時にメトトレキサート（以下、MTX）を使用していた被験者は、治験薬初回投与の 4 週間以上前から Period B 終了まで、用量（10～30 mg/m^2/週、最大 40 mg/週）及び投与経路（経口又は非経口）を変更せずに MTX の投与を継続することとした。登録時に MTX を使用していなかった被験者は、Period B 終了まで MTX による治療を開始しないこととした。MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、DMARD）の使用は、Period B 終了まで禁止した。Period C では、治験担当医師の判断により、MTX の追加・用量調整及び DMARD（ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン又はアザチオプリン）の追加を可能とした。

Figure 1-1:　　試験デザイン



Source: IM101-033 study CSR (IM101033E) Figure 3.1

被験者数（計画時及び解析時）

Period A：計画時 220 例、解析時 190 例

Period B：計画時 128 例、解析時 122 例（本剤群 60 例、プラセボ群 62 例）

Period C：解析時 153 例［Period A からの移行例（ノンレスポンダー）36 例、Period B からの移行例 117 例］

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

試験（Period A）への登録時の主な選択基準及び除外基準は以下のとおりであった。

<u>選択基準</u>

- 年齢 6～17 歳の男女
- 以下のいずれかに基づき JRA 又は JIA と診断された患者
  - JRA（ACR 基準）：少関節型、多関節型又は全身型として発症し、多関節に活動性を有するもの

- JIA［国際リウマチ学会議（ILAR）基準］：少関節炎進展型、リウマトイド因子（以下、RF）陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎又は全身型として発症し、多関節に活動性を有するもの
- 過去に活動性関節が少なくとも 5 関節あり、以下の両方を満たす疾患活動性を有する患者
  - 活動性関節が 2 関節以上（活動性関節とは、腫脹を伴っているか、又は腫脹を伴わない場合には圧痛、疼痛若しくはその両方を伴う可動域制限関節とした。）
  - 可動域制限関節が 2 関節以上

  同一の関節が、活動性関節及び可動域制限関節として、それぞれの基準を満たす場合がある。
- 1 剤以上の DMARD で効果不十分又は不耐容であった患者

除外基準

- 登録前 6 ヵ月以内に次のいずれかの症状を有する全身型 JRA/JIA の患者：JRA/JIA による間欠熱、リウマトイド疹、肝脾腫大、胸膜炎、心膜炎又はマクロファージ活性化症候群

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Table 1-1 に示すアバタセプト点滴静注用製剤を、Day 1、Day 15、Day 29 及びそれ以降は 4 週間ごとに、10 mg/kg（被験者の体重が 100 kg を超える場合は最大 1000 mg）の用量で投与した。各被験者の投与量は、来院ごとに測定した体重に基づき算出した。

Table 1-1:　被験薬の含有量、ロット番号及び外観

Product	Potency	Batch Number				Appearance
Abatacept for Injection	250 mg/vial	[redacted]4967	[redacted]8014	[redacted]6599	[redacted]4659	White to off-white, whole or fragmented cake in a vial
		[redacted]6861	[redacted]0527	[redacted]6600	[redacted]9720	
		[redacted]5222	[redacted]5853	[redacted]4996	[redacted]6254	
		[redacted]5127	[redacted]5859	[redacted]6675	[redacted]9334	
		[redacted]0521	[redacted]8057	[redacted]1556	[redacted]9525	
		[redacted]5209	[redacted]1229	[redacted]1713	[redacted]8476	
		[redacted]9855	[redacted]1243	[redacted]6129	[redacted]7768	
		[redacted]0782	[redacted]1369	[redacted]6130	[redacted]1044	
		[redacted]8292	[redacted]6144	[redacted]6251	[redacted]3138	
		[redacted]8331	[redacted]0932	[redacted]5701	[redacted]5229	
		[redacted]4065	[redacted]0933	[redacted]7539		
		[redacted]8013	[redacted]0934	[redacted]4655		

Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 3.4.2, IM101-033 study CSR (IM101033D) Table 3.4.2 and IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 3.4.2

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Period A 及び Period C では対照薬を使用しなかった。

Period B ではプラセボ（5%ブドウ糖液又は生理食塩液）を 4 週間ごとに点滴静注した。

評価項目

有効性

主要評価項目は Period B での JRA/JIA 再燃までの期間とした。再燃判定のベースラインは Period B の Day 1（Day 113 と同日）とした。

副次評価項目は Period B での再燃率及び JRA/JIA コアセットの各コンポーネント［活動性関節数、可動域制限関節数、医師による疾患活動性に関する総合評価、家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態の総合評価、CHAQ-DI、代替マーカー（CRP、ESR）］とした。

再燃の定義は以下のとおりとした。

- JRA/JIA コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で 30%以上の悪化が認められ、30%以上改善した項目が 1 項目以下であること
- 医師による疾患活動性に関する総合評価又は家族若しくは実施可能な被験者による被験者の全身状態の総合評価を用いて再燃を判定する場合は、visual analog scale（以下、VAS）で 2 cm 以上（最大 10 cm）悪化していること
- 活動性関節数又は可動域制限関節数を用いて再燃を判定する場合は、2 関節以上の悪化が認められていること

安全性

有害事象、死亡を含む重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常、バイタルサインの変化及び身体所見を検討した。

本剤の包括的な安全性評価の一環として、免疫調節薬の使用に関連する可能性のある有害事象である感染症、新生物、自己免疫疾患及び infusional adverse event（以下、infusional AE）に分類される特定の事象を事前に規定し、「特に注目した有害事象」とした。なお、事前に規定した infusional AE のうち、治験薬の点滴静注開始から 1 時間以内に発現したものを acute infusional AE とし、点滴静注開始から 24 時間以内に発現したものを peri-infusional AE とした。

統計手法

被験者数の設定

Period A の登録予定被験者数は 220 例であった。この被験者数は、Period B の 24 週間での JRA/JIA 再燃までの期間の、本剤群とプラセボ群との主要な比較（有意水準 5%の両側ログランク検定）に基づいて設定した。Period A での ACR Pedi 30%改善率を 64%と仮定すると、Period B にランダム化される被験者数は 128 例（各群 64 例）と予想された。Period B での脱落率を 10%、真の群間差を 35%と仮定した場合、この被験者数ではこの差を 95%の確率で検出できる。なお、検出力の推定にあたって、プラセボ群の再燃率は 65%と仮定した。

解析方法

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析方法を Table 1-2 に要約する。

Table 1-2: 主な有効性評価項目の解析方法

有効性評価項目	解析方法
主要評価項目 Period B での JRA/JIA 再燃までの期間	ログランク検定、Kaplan-Meier 曲線、Cox 比例ハザードモデル
副次評価項目 Period B での再燃率	カイ二乗検定（連続修正あり）
JRA/JIA コアセットの各コンポーネント • 活動性関節数 • 可動域制限関節数 • 医師による疾患活動性に関する総合評価 • 家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態の総合評価 • CHAQ-DI • CRP 及びその他の代替マーカー（ESR を含む）	Period B での投与群ごとのベースラインからの変化率、ベースラインからの変化率の群間差及び 95%信頼区間（以下、CI）

Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 3.6.3

安全性の解析では、有害事象及び臨床検査値の著しい異常を投与群ごとに集計した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

Period A では 190 例が本剤の投与を受けた。そのうち完了例は 170 例（89.5%）、中止例は 20 例（10.5%）であった。主な中止理由は効果不十分（8.9%）であった。

Period B の被験者の内訳を Table 1-3 に、ベースライン（Day 1）の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 1-4 に示す。

- Period A で ACR Pedi 30%改善を達成し、Period B への組入れ基準を満たした被験者は 123 例であった。そのうち 1 例は Period B へ移行せず、Period B でランダム化された被験者は計 122 例（本剤群 60 例、プラセボ群 62 例）であった。
- Period B の完了例は本剤群 49 例（81.7%）、プラセボ群 31 例（50.0%）であった。中止例は本剤群 11 例（18.3%）、プラセボ群 31 例（50.0%）であり、本剤群の 1 例（同意撤回）を除いて、すべての中止理由が効果不十分であった。
- ベースラインの人口統計学的特性は本剤群とプラセボ群で類似しており、白人及び女性が大部分を占めていた。
- ベースラインの疾患特性は本剤群とプラセボ群でおおむね類似していた。活動性関節数は、中央値では本剤群とプラセボ群で異なっていたが、平均値に大きな違いは認められなかった。可動域制限関節数も活動性関節数と同様の傾向が認められた。

Table 1-3: 被験者の内訳：Period B の治験薬投与例

	Abatacept (N = 60)	**Placebo (N = 62)**
Number Completed Open-Label Lead-In Period, n	60	62
Number Entering Double-Blind Period, n	60	62
Number Discontinued from Double-Blind Period, n (%)	11 (18.3)	31 (50.0)
Death	0	0
Adverse Event	0	0
Lack of Efficacy	10 (16.7)	31 (50.0)
Lost to Follow-up	0	0
Withdrawal of Consent	1 (1.7)	0
Other	0	0
Number Completed Double-Blind Period, n (%)	49 (81.7)	31 (50.0)

Population: All treated subjects.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 6.1

Table 1-4: ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性：**Period B** の治験薬投与例

	Abatacept (N = 60)	**Placebo (N = 62)**	**Total (N = 122)**
Age (years)			
n	60	62	122
Mean (SD)	12.6 (3.0)	12.0 (3.0)	12.3 (3.0)
Median	13.0	12.5	13.0
Min, Max	6.0, 17.0	5.0, 17.0	5.0, 17.0
Gender (n, %)			
Male	17 (28.3)	17 (27.4)	34 (27.9)
Female	43 (71.7)	45 (72.6)	88 (72.1)
Race (n, %)			
White	46 (76.7)	49 (79.0)	95 (77.9)
Black	5 (8.3)	4 (6.5)	9 (7.4)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	1 (1.7)	0	1 (0.8)
Other	8 (13.3)	9 (14.5)	17 (13.9)
Duration of JRA/JIA (years)			
n	60	62	122
Mean (SD)	3.8 (3.7)	3.9 (3.5)	3.9 (3.6)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	0.0, 12.0	0.0, 12.0	0.0, 12.0
Active Joints			
n	60	62	122
Mean (SD)	18.2 (11.5)	14.7 (12.8)	16.4 (12.2)
Median	17.0	9.0	12.5
Min, Max	2.0, 48.0	3.0, 53.0	2.0, 53.0
Joints with Limitation of Motion			
n	60	62	122
Mean (SD)	17.3 (13.2)	14.3 (13.7)	15.8 (13.4)
Median	14.0	9.0	10.0
Min, Max	0.0, 59.0	2.0, 65.0	0.0, 65.0
CHAQ-DI			
n	60	62	122
Mean (SD)	1.3 (0.7)	1.2 (0.8)	1.3 (0.7)
Median	1.3	1.1	1.2
Min, Max	0.0, 2.6	0.0, 2.9	0.0, 2.9
Parent Global Assessment (VAS 100 mm)			
n	60	62	122
Mean (SD)	41.8 (22.5)	39.9 (24.7)	40.8 (23.6)
Median	44.5	43.0	44.0
Min, Max	0.0, 92.0	1.0, 95.0	0.0, 95.0
Physician Global Assessment (VAS 100 mm)			
n	60	62	122
Mean (SD)	53.5 (17.8)	52.7 (21.1)	53.1 (19.5)
Median	52.0	50.5	51.0
Min, Max	18.0, 99.0	10.0, 98.0	10.0, 99.0

	Abatacept (N = 60)	Placebo (N = 62)	Total (N = 122)
ESR (mm/hr)			
n	60	62	122
Mean (SD)	30.8 (26.9)	31.4 (27.7)	31.1 (27.2)
Median	26.0	23.5	25.0
Min, Max	1.0, 129.0	1.0, 120.0	1.0, 129.0
CRP (mg/dL)			
n	60	61	121
Mean (SD)	2.9 (4.6)	2.7 (3.4)	2.8 (4.0)
Median	1.2	0.9	1.1
Min, Max	0.0, 26.0	0.0, 16.1	0.0, 26.0

SD: standard deviation
Population: All randomized and treated subjects in Period B.
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table 6.2.1 and Table 6.2.2

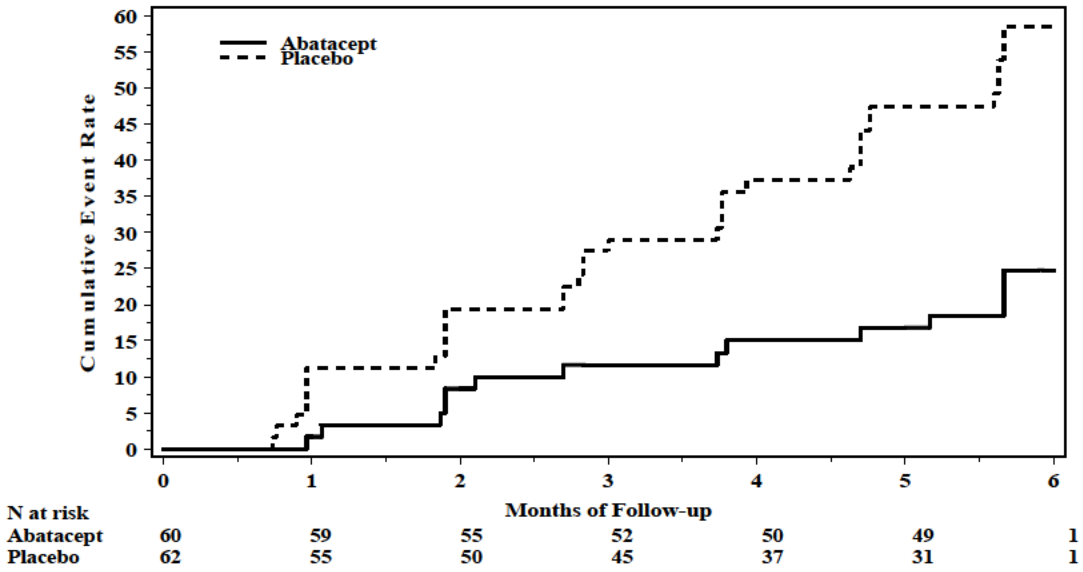
曝露の状況

- Period A の本剤投与期間の平均値［標準偏差（以下、SD）］は 118.2（15.6）日であった。
- Period B の治験薬投与期間の平均値（SD）は、本剤群で 153.4（38.3）日、プラセボ群で 127.0（52.6）日と本剤群の方が長く、プラセボ群で効果不十分による中止例が多かったことを反映していた。

有効性

- Period B での再燃までの期間の分布を Kaplan-Meier 曲線を用いて Figure 1-2 に示す。再燃までの期間について、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ログランク検定、$p = 0.0002$）。プラセボ群に対する本剤群のハザード比（95% CI）は 0.31（0.16、0.59）であり、本剤の投与を継続した場合の再燃リスクは、本剤を中止してプラセボに切り替えた場合の 3 分の 1 未満であった。
- Period B における本剤群とプラセボ群の再燃率を比較した結果、それぞれ 20.0%（12/60 例）及び 53.2%（33/62 例）と本剤群の方が有意に低く（カイ二乗検定、$p < 0.001$）、再燃までの期間を用いた主要評価項目の解析を裏付ける結果であった。
- Period B における JRA/JIA コアセットの各コンポーネントは、本剤群ではわずかに改善するか一定の値を維持したが、プラセボ群では大部分のコンポーネントが悪化した。

Figure 1-2: **Period B における再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線：Period B の治験薬投与例**



Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Figure 8.2

安全性

Period B での安全性の結果を以下に示す。

- 死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象は本剤群では認められず、プラセボ群では 2 例に発現した。内訳は血腫並びに同一被験者で発現した水痘及び脳炎で、治験薬との因果関係は血腫が「関連なし」、水痘及び脳炎がいずれも「関連あるかもしれない」であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群、プラセボ群共に認められなかった。
- 感染症、新生物、自己免疫疾患及び infusional AE の発現頻度は、本剤群とプラセボ群で同様であり、これらの有害事象の大部分は軽度であった。
  - 感染症：事前に規定した感染症を発現した被験者は、本剤群で 60 例中 1 例、プラセボ群で 62 例中 3 例であった。本剤群で認められた感染症は軽度の単純ヘルペスで、処置なく回復し、試験の継続が可能であった。プラセボ群で認められた感染症は、単純ヘルペス、蜂巣炎並びに上述の水痘及び脳炎（同一被験者）であった。
  - 新生物：本剤群では新生物［器官別大分類（以下、SOC）で「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）」に分類される事象］は発現しなかった。プラセボ群では皮膚乳頭腫が 1 例認められた。
  - 自己免疫疾患：本剤群、プラセボ群共に、事前に規定した自己免疫疾患は発現しなかった。
  - Infusional AE：事前に規定した acute infusional AE の発現割合は、本剤群で 1.7%、プラセボ群で 3.2%であった。重症度は本剤群では軽度であり、プラセボ群では軽度又は中等度であった。

重篤と判断されたものはなく、アナフィラキシーも認められなかった。また、事前に規定した peri-infusional AE の発現割合は、本剤群（3.3%）とプラセボ群（3.2%）で同様であった。個々の peri-infusional AE のほとんどは 1 例のみで発現しており、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。以上のように、事前に規定した infusional AE を発現した被験者はわずかで、個々の事象は 1 例のみで認められ、治験薬の投与を継続しても再発は認められなかった。

- 有害事象は本剤群で 61.7%（37/60 例）、プラセボ群で 54.8%（34/62 例）の被験者に発現した。SOC 別ではいずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」が最も多かった（本剤群 45.0%、プラセボ群 43.5%）。本剤群で最もよくみられた有害事象はインフルエンザ（8.3%）であり、本事象はプラセボ群では 6.5%に発現した。一方、プラセボ群で最もよくみられた有害事象は上気道感染及び発熱（各 8.1%）であり、これらの事象は本剤群では各 6.7%に発現した。本剤群で発現した有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。
- 臨床検査値に関して、安全性上の問題は認められなかった。

結論

- Period B での再燃までの期間に本剤群とプラセボ群で有意差が認められ、JRA/JIA 患者に対する本剤の有効性が示された。
- JRA/JIA 患者に対する本剤 10 mg/kg の安全性及び忍容性は良好であった。

付録

APPENDIX 1　　すべての有害事象（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	133 (70.0)
感染症および寄生虫症	68 (35.8)
上気道感染	14 (7.4)
鼻咽頭炎	11 (5.8)
鼻炎	8 (4.2)
インフルエンザ	7 (3.7)
咽頭炎	6 (3.2)
副鼻腔炎	6 (3.2)
気管支炎	4 (2.1)
爪囲炎	4 (2.1)
扁桃炎	4 (2.1)
細菌尿	3 (1.6)
尿路感染	3 (1.6)
ウイルス感染	3 (1.6)
単純ヘルペス	2 (1.1)
急性中耳炎	2 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.1)
水痘	2 (1.1)
ウイルス性咽頭炎	2 (1.1)
急性扁桃炎	1 (0.5)
アメーバ赤痢	1 (0.5)
熱傷部感染	1 (0.5)
齲歯	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.5)
せつ	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.5)
蠕虫感染	1 (0.5)
嚥頭炎	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
咽頭扁桃炎	1 (0.5)
股部白癬	1 (0.5)
足部白癬	1 (0.5)
気管気管支炎	1 (0.5)
胃腸障害	66 (34.7)
悪心	19 (10.0)
下痢	17 (8.9)
上腹部痛	10 (5.3)
腹痛	9 (4.7)
嘔吐	7 (3.7)
アフタ性口内炎	6 (3.2)
口腔内潰瘍形成	6 (3.2)
便秘	4 (2.1)
胃不快感	3 (1.6)
口唇炎	2 (1.1)
消化不良	2 (1.1)
心窩部不快感	2 (1.1)
口内炎	2 (1.1)
腹部不快感	1 (0.5)
腹部膨満	1 (0.5)
裂肛	1 (0.5)
大腸炎	1 (0.5)
胃炎	1 (0.5)
歯肉痛	1 (0.5)
腸絨毛萎縮	1 (0.5)
メレナ	1 (0.5)
レッチング	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (16.8)
咳嗽	17 (8.9)
咽喉頭疼痛	8 (4.2)
アレルギー性鼻炎	5 (2.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
鼻出血	3 (1.6)
鼻閉	3 (1.6)
呼吸困難	2 (1.1)
咽頭紅斑	1 (0.5)
湿性咳嗽	1 (0.5)
肺うっ血	1 (0.5)
気道うっ血	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.5)
扁桃潰瘍	1 (0.5)
神経系障害	30 (15.8)
頭痛	25 (13.2)
浮動性めまい	7 (3.7)
振戦	2 (1.1)
顔面神経麻痺	1 (0.5)
睡眠の質低下	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	26 (13.7)
発熱	12 (6.3)
疲労	4 (2.1)
無力症	2 (1.1)
胸痛	2 (1.1)
悪寒	2 (1.1)
不快感	2 (1.1)
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)
胸部不快感	1 (0.5)
注入部位疼痛	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)
粘膜浮腫	1 (0.5)
疼痛	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
皮膚および皮下組織障害	18 (9.5)
湿疹	3 (1.6)
脱毛症	2 (1.1)
そう痒症	2 (1.1)
発疹	2 (1.1)
結節性紅斑	1 (0.5)
固定疹	1 (0.5)
嵌入爪	1 (0.5)
点状出血	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)
丘疹	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)
皮膚剥脱	1 (0.5)
皮膚潰瘍	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.5)
尋常性白斑	1 (0.5)
黄色皮膚	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	13 (6.8)
転倒	2 (1.1)
関節捻挫	2 (1.1)
動物咬傷	1 (0.5)
節足動物咬傷	1 (0.5)
挫傷	1 (0.5)
眼外傷	1 (0.5)
大腿骨骨折	1 (0.5)
四肢損傷	1 (0.5)
筋挫傷	1 (0.5)
交通事故	1 (0.5)
引っかき傷	1 (0.5)
創傷	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
血液およびリンパ系障害	11 (5.8)
白血球減少症	4 (2.1)
好酸球増加症	3 (1.6)
貧血	1 (0.5)
リンパ節症	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.5)
単球増加症	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	10 (5.3)
四肢の結節	2 (1.1)
関節リウマチ	2 (1.1)
関節障害	1 (0.5)
肋軟骨炎	1 (0.5)
側腹部痛	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)
筋骨格不快感	1 (0.5)
筋痛	1 (0.5)
眼障害	9 (4.7)
結膜炎	2 (1.1)
眼痛	2 (1.1)
眼乾燥	1 (0.5)
瞼板腺炎	1 (0.5)
眼充血	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)
視力低下	1 (0.5)
腎および尿路障害	6 (3.2)
血尿	3 (1.6)
排尿困難	1 (0.5)
起立性蛋白尿症	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)
蛋白尿	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
血管障害	6 (3.2)
潮紅	2 (1.1)
蒼白	2 (1.1)
ほてり	1 (0.5)
起立性低血圧	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	5 (2.6)
乳房腫脹	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.5)
月経困難症	1 (0.5)
女性陰部そう痒症	1 (0.5)
卵巣嚢胞	1 (0.5)
腟分泌物	1 (0.5)
臨床検査	4 (2.1)
抗核抗体陽性	1 (0.5)
DNA 抗体陽性	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)
白血球数増加	1 (0.5)
代謝および栄養障害	3 (1.6)
食欲不振	1 (0.5)
食欲減退	1 (0.5)
糖尿病	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.6)
皮膚乳頭腫	2 (1.1)
急性リンパ性白血病	1 (0.5)
精神障害	3 (1.6)
不眠症	2 (1.1)
不安	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
耳および迷路障害	2 (1.1)
耳痛	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)
内分泌障害	1 (0.5)
クッシング様	1 (0.5)
免疫系障害	1 (0.5)
過敏症	1 (0.5)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/dev/cpp/033_B/programs/csr_T9_6_1A.sas [redacted] 11:42

APPENDIX 2　　治験薬との関連のある有害事象（IM101-033 試験：Period A、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
TOTAL SUBJECTS WITH RELATED AEs	52 (27.4)
胃腸障害	16 (8.4)
悪心	4 (2.1)
腹痛	2 (1.1)
アフタ性口内炎	2 (1.1)
下痢	2 (1.1)
口腔内潰瘍形成	2 (1.1)
嘔吐	2 (1.1)
腹部不快感	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)
腸絨毛萎縮	1 (0.5)
胃不快感	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	15 (7.9)
副鼻腔炎	4 (2.1)
上気道感染	3 (1.6)
鼻咽頭炎	2 (1.1)
急性中耳炎	2 (1.1)
鼻炎	2 (1.1)
細菌尿	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.5)
爪囲炎	1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.5)
咽頭扁桃炎	1 (0.5)
股部白癬	1 (0.5)
水痘	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
神経系障害	14 (7.4)
頭痛	10 (5.3)
浮動性めまい	5 (2.6)
振戦	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	11 (5.8)
無力症	2 (1.1)
疲労	2 (1.1)
発熱	2 (1.1)
胸痛	1 (0.5)
悪寒	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)
注入部位疼痛	1 (0.5)
注射部位疼痛	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (3.7)
そう痒症	2 (1.1)
発疹	2 (1.1)
湿疹	1 (0.5)
嵌入爪	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)
尋常性白斑	1 (0.5)
黄色皮膚	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	6 (3.2)
白血球減少症	3 (1.6)
好酸球増加症	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.5)
単球増加症	1 (0.5)
血管障害	4 (2.1)
潮紅	2 (1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 190
起立性低血圧	1 (0.5)
蒼白	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.1)
抗核抗体陽性	1 (0.5)
DNA 抗体陽性	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)
腎および尿路障害	2 (1.1)
血尿	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)
咳嗽	1 (0.5)
咽喉頭疼痛	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)
結膜炎	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)
四肢の結節	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)
乳房腫脹	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.5)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/dev/cpp/033_B/programs/csr_S6_17.sas [redacted] 11:41

APPENDIX 3　　すべての有害事象（IM101-033 試験：Period B、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	37 (61.7)	34 (54.8)
感染症および寄生虫症	27 (45.0)	27 (43.5)
インフルエンザ	5 (8.3)	4 (6.5)
細菌尿	4 (6.7)	0
鼻咽頭炎	4 (6.7)	3 (4.8)
上気道感染	4 (6.7)	5 (8.1)
胃腸炎	3 (5.0)	1 (1.6)
副鼻腔炎	3 (5.0)	2 (3.2)
急性扁桃炎	1 (1.7)	0
皮膚真菌感染	1 (1.7)	1 (1.6)
単純ヘルペス	1 (1.7)	1 (1.6)
シラミ寄生	1 (1.7)	0
外耳炎	1 (1.7)	1 (1.6)
咽頭炎	1 (1.7)	1 (1.6)
鼻炎	1 (1.7)	4 (6.5)
軟部組織感染	1 (1.7)	0
癜風	1 (1.7)	1 (1.6)
扁桃炎	1 (1.7)	0
尿路感染	1 (1.7)	0
ダニ皮膚炎	0	1 (1.6)
蜂巣炎	0	1 (1.6)
真菌感染	0	1 (1.6)
膿痂疹	0	1 (1.6)
急性中耳炎	0	1 (1.6)
皮膚カンジダ	0	1 (1.6)
気管気管支炎	0	1 (1.6)
水痘	0	1 (1.6)
創傷感染	0	1 (1.6)
胃腸障害	10 (16.7)	9 (14.5)
腹痛	3 (5.0)	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
口腔内潰瘍形成	2 (3.3)	1 (1.6)
悪心	2 (3.3)	4 (6.5)
上腹部痛	1 (1.7)	0
アフタ性口内炎	1 (1.7)	1 (1.6)
下痢	1 (1.7)	1 (1.6)
消化不良	1 (1.7)	0
嘔吐	1 (1.7)	2 (3.2)
胃炎	0	1 (1.6)
歯肉増殖	0	1 (1.6)
歯痛	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.0)	3 (4.8)
喘息	2 (3.3)	0
咽喉頭疼痛	2 (3.3)	1 (1.6)
鼻漏	2 (3.3)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.7)	0
くしゃみ	1 (1.7)	0
咳嗽	0	2 (3.2)
鼻閉	0	1 (1.6)
肺うっ血	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	4 (6.7)	9 (14.5)
発熱	4 (6.7)	5 (8.1)
無力症	0	1 (1.6)
疲労	0	1 (1.6)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.6)
易刺激性	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.7)	5 (8.1)
粗糠疹	2 (3.3)	0
皮膚炎	1 (1.7)	0
皮膚病変	1 (1.7)	0
ざ瘡	0	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.6)
湿疹	0	2 (3.2)
紅斑	0	1 (1.6)
間擦疹	0	1 (1.6)
光線過敏性反応	0	1 (1.6)
発疹	0	1 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.6)
蕁麻疹	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.0)	2 (3.2)
背部痛	1 (1.7)	0
筋痛	1 (1.7)	0
腱炎	1 (1.7)	0
関節痛	0	1 (1.6)
筋力低下	0	1 (1.6)
神経系障害	3 (5.0)	2 (3.2)
頭痛	3 (5.0)	1 (1.6)
脳炎	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	3 (5.0)	1 (1.6)
排尿困難	2 (3.3)	0
白血球尿	1 (1.7)	0
遺尿	0	1 (1.6)
血管障害	3 (5.0)	1 (1.6)
高血圧	1 (1.7)	0
低血圧	1 (1.7)	0
起立性低血圧	1 (1.7)	0
血腫	0	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	6 (9.7)
血小板減少症	1 (1.7)	0
貧血	0	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
好酸球増加症	0	2 (3.2)
白血球減少症	0	2 (3.2)
リンパ節症	0	1 (1.6)
好中球減少症	0	1 (1.6)
免疫系障害	1 (1.7)	0
過敏症	1 (1.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	5 (8.1)
性器損傷	1 (1.7)	0
顔面損傷	0	1 (1.6)
転倒	0	1 (1.6)
関節損傷	0	2 (3.2)
関節捻挫	0	1 (1.6)
四肢損傷	0	1 (1.6)
創傷	0	1 (1.6)
臨床検査	1 (1.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0
精神障害	1 (1.7)	1 (1.6)
不安	1 (1.7)	0
不眠症	0	1 (1.6)
心臓障害	0	1 (1.6)
頻脈	0	1 (1.6)
眼障害	0	2 (3.2)
結膜炎	0	1 (1.6)
瞼板腺炎	0	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.6)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
生殖系および乳房障害	0	2 (3.2)
月経困難症	0	1 (1.6)
腟分泌物	0	1 (1.6)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/dev/cpp/033_B/programs/csr_aes_aeall_perb.sas [redacted] 11:42

APPENDIX 4　　治験薬との関連のある有害事象（IM101-033 試験：Period B、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
TOTAL SUBJECTS WITH RELATED AEs	9 (15.0)	13 (21.0)
感染症および寄生虫症	6 (10.0)	8 (12.9)
副鼻腔炎	1 (1.7)	2 (3.2)
インフルエンザ	1 (1.7)	1 (1.6)
鼻炎	1 (1.7)	1 (1.6)
癜風	1 (1.7)	1 (1.6)
上気道感染	1 (1.7)	1 (1.6)
細菌尿	1 (1.7)	0
外耳炎	1 (1.7)	0
急性中耳炎	0	1 (1.6)
皮膚カンジダ	0	1 (1.6)
水痘	0	1 (1.6)
胃腸障害	2 (3.3)	3 (4.8)
腹痛	1 (1.7)	1 (1.6)
悪心	1 (1.7)	1 (1.6)
アフタ性口内炎	1 (1.7)	0
歯肉増殖	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	2 (3.2)
粃糠疹	1 (1.7)	0
皮膚病変	1 (1.7)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.6)
湿疹	0	1 (1.6)
神経系障害	1 (1.7)	2 (3.2)
頭痛	1 (1.7)	1 (1.6)
脳炎	0	1 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 60	Placebo N = 62
腎および尿路障害	1 (1.7)	0
白血球尿	1 (1.7)	0
血管障害	1 (1.7)	0
低血圧	1 (1.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	3 (4.8)
白血球減少症	0	2 (3.2)
好酸球増加症	0	1 (1.6)
好中球減少症	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	0	1 (1.6)
発熱	0	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.6)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6)
膣分泌物	0	1 (1.6)

Population: All Treated Subjects

MEDDRA VERSION: 9
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/dev/cpp/033_B/programs/csr_S6_20.sas [redacted] 11:42

APPENDIX 5　　すべての有害事象（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH AEs	140 (91.5)
感染症および寄生虫症	120 (78.4)
鼻咽頭炎	41 (26.8)
上気道感染	27 (17.6)
インフルエンザ	24 (15.7)
咽頭炎	21 (13.7)
鼻炎	18 (11.8)
副鼻腔炎	17 (11.1)
胃腸炎	14 (9.2)
尿路感染	13 (8.5)
扁桃炎	12 (7.8)
気管支炎	11 (7.2)
細菌尿	7 (4.6)
爪囲炎	7 (4.6)
外陰部腟炎	7 (4.6)
皮膚真菌感染	6 (3.9)
膿痂疹	6 (3.9)
水痘	6 (3.9)
ウイルス感染	6 (3.9)
帯状疱疹	5 (3.3)
シラミ寄生	5 (3.3)
咽頭扁桃炎	5 (3.3)
中耳炎	4 (2.6)
歯膿瘍	4 (2.6)
ダニ皮膚炎	3 (2.0)
蜂巣炎	3 (2.0)
感染性結膜炎	3 (2.0)
感染性皮膚炎	3 (2.0)
せつ	3 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	3 (2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
喉頭炎	3 (2.0)
爪真菌症	3 (2.0)
口腔ヘルペス	3 (2.0)
外耳炎	3 (2.0)
急性中耳炎	3 (2.0)
細菌性咽頭炎	3 (2.0)
癜風	3 (2.0)
ウイルス性咽頭炎	3 (2.0)
虫垂炎	2 (1.3)
細菌性関節炎	2 (1.3)
体部白癬	2 (1.3)
膀胱炎	2 (1.3)
耳感染	2 (1.3)
蟯虫症	2 (1.3)
毛包炎	2 (1.3)
麦粒腫	2 (1.3)
寄生虫性胃腸炎	2 (1.3)
肺炎	2 (1.3)
原発性異型肺炎	2 (1.3)
腎盂腎炎	2 (1.3)
足部白癬	2 (1.3)
気管炎	2 (1.3)
気管気管支炎	2 (1.3)
ウイルス性上気道感染	2 (1.3)
四肢膿瘍	1 (0.7)
急性扁桃炎	1 (0.7)
ブラストシスティス感染	1 (0.7)
ウイルス性気管支炎	1 (0.7)
気管支肺炎	1 (0.7)
水疱性膿疱疹	1 (0.7)
ウイルス性結膜炎	1 (0.7)
デング熱	1 (0.7)
皮膚糸状菌症	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
丹毒	1 (0.7)
熱性感染症	1 (0.7)
消化管感染	1 (0.7)
性器カンジダ症	1 (0.7)
性器感染	1 (0.7)
ジアルジア症	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (0.7)
蠕虫感染	1 (0.7)
ヘルペス眼感染	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.7)
感染	1 (0.7)
寄生虫感染	1 (0.7)
限局性感染	1 (0.7)
細菌性膣炎	1 (0.7)
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.7)
爪感染	1 (0.7)
口腔カンジダ症	1 (0.7)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.7)
耳下腺炎	1 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.7)
処置後感染	1 (0.7)
歯髄炎	1 (0.7)
気道感染	1 (0.7)
猩紅熱	1 (0.7)
皮膚カンジダ	1 (0.7)
皮膚感染	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)
頭部白癬	1 (0.7)
外陰膣カンジダ症	1 (0.7)
胃腸障害	79 (51.6)
嘔吐	27 (17.6)
下痢	22 (14.4)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
悪心	20 (13.1)
上腹部痛	16 (10.5)
胃炎	16 (10.5)
腹痛	14 (9.2)
口腔内潰瘍形成	7 (4.6)
消化不良	6 (3.9)
食中毒	3 (2.0)
アフタ性口内炎	2 (1.3)
便秘	2 (1.3)
齲歯	2 (1.3)
口内乾燥	2 (1.3)
十二指腸炎	2 (1.3)
歯痛	2 (1.3)
大腸炎	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)
腸炎	1 (0.7)
胃障害	1 (0.7)
びらん性胃炎	1 (0.7)
胃腸障害	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)
血便排泄	1 (0.7)
痔核	1 (0.7)
腸出血	1 (0.7)
直腸出血	1 (0.7)
唾液腺腫大	1 (0.7)
歯の発育障害	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (28.8)
発熱	25 (16.3)
胸痛	5 (3.3)
インフルエンザ様疾患	4 (2.6)
疼痛	4 (2.6)
状態悪化	3 (2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
悪寒	2 (1.3)
末梢性浮腫	2 (1.3)
無力症	1 (0.7)
疲労	1 (0.7)
注射部位血腫	1 (0.7)
注射部位硬結	1 (0.7)
注射部位疼痛	1 (0.7)
医療機器による疼痛	1 (0.7)
粘膜の炎症	1 (0.7)
苦悶感	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	41 (26.8)
発疹	6 (3.9)
湿疹	5 (3.3)
そう痒症	4 (2.6)
皮膚病変	4 (2.6)
皮膚炎	3 (2.0)
ざ瘡	2 (1.3)
アトピー性皮膚炎	2 (1.3)
水疱性皮膚炎	2 (1.3)
皮膚症	2 (1.3)
丘疹	2 (1.3)
脂漏性皮膚炎	2 (1.3)
皮膚線条	2 (1.3)
蕁麻疹	2 (1.3)
皮膚血管炎	1 (0.7)
皮膚嚢腫	1 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)
接触性皮膚炎	1 (0.7)
発汗障害	1 (0.7)
斑状出血	1 (0.7)
紅斑	1 (0.7)
持続性隆起性紅斑	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
多汗症	1 (0.7)
嵌入爪	1 (0.7)
爪の障害	1 (0.7)
爪甲剥離症	1 (0.7)
爪甲脱落症	1 (0.7)
ばら色粃糠疹	1 (0.7)
乾癬	1 (0.7)
そう痒性皮疹	1 (0.7)
皮膚色素減少	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.7)
尋常性白斑	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	39 (25.5)
関節損傷	5 (3.3)
転倒	4 (2.6)
節足動物咬傷	3 (2.0)
靭帯捻挫	3 (2.0)
外傷後疼痛	3 (2.0)
挫傷	2 (1.3)
注入に伴う反応	2 (1.3)
損傷	2 (1.3)
四肢損傷	2 (1.3)
スポーツ損傷	2 (1.3)
熱傷	2 (1.3)
眼外傷	1 (0.7)
顔面損傷	1 (0.7)
フッ素症	1 (0.7)
足骨折	1 (0.7)
前腕骨折	1 (0.7)
骨折	1 (0.7)
手骨折	1 (0.7)
頭部損傷	1 (0.7)
熱傷病	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
関節脱臼	1 (0.7)
裂傷	1 (0.7)
下肢骨折	1 (0.7)
多発性外傷	1 (0.7)
爪損傷	1 (0.7)
過量投与	1 (0.7)
処置による悪心	1 (0.7)
処置による疼痛	1 (0.7)
漿液腫	1 (0.7)
ストレス骨折	1 (0.7)
脛骨骨折	1 (0.7)
歯の完全脱臼	1 (0.7)
各種物質毒性	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (25.5)
咳嗽	21 (13.7)
口腔咽頭痛	12 (7.8)
アレルギー性鼻炎	7 (4.6)
鼻漏	4 (2.6)
気管支痙攣	2 (1.3)
間質性肺疾患	2 (1.3)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.7)
鼻出血	1 (0.7)
鼻閉	1 (0.7)
扁桃嚢胞	1 (0.7)
喘鳴	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	35 (22.9)
背部痛	9 (5.9)
関節痛	8 (5.2)
関節炎	8 (5.2)
筋肉痛	5 (3.3)
四肢痛	5 (3.3)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
斜頸	4 (2.6)
足変形	2 (1.3)
関節腫脹	2 (1.3)
筋拘縮	2 (1.3)
筋痙縮	2 (1.3)
関節リウマチ	2 (1.3)
滑液包炎	1 (0.7)
椎間板腔狭窄	1 (0.7)
若年性関節炎	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)
筋炎	1 (0.7)
歯痛	1 (0.7)
骨粗鬆症	1 (0.7)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.7)
滑液嚢腫	1 (0.7)
神経系障害	32 (20.9)
頭痛	21 (13.7)
浮動性めまい	11 (7.2)
片頭痛	3 (2.0)
痙攣	2 (1.3)
傾眠	2 (1.3)
失神	2 (1.3)
複合性局所疼痛症候群	1 (0.7)
異常感覚	1 (0.7)
多発性硬化症	1 (0.7)
神経痛	1 (0.7)
錯感覚	1 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)
側頭葉てんかん	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	31 (20.3)
好酸球増加症	14 (9.2)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
貧血	8 (5.2)
白血球減少症	7 (4.6)
白血球増加症	3 (2.0)
リンパ球増加症	2 (1.3)
低色素性貧血	1 (0.7)
リンパ節炎	1 (0.7)
リンパ節症	1 (0.7)
好中球減少症	1 (0.7)
好中球増加症	1 (0.7)
眼障害	21 (13.7)
結膜炎	10 (6.5)
アレルギー性結膜炎	4 (2.6)
白内障	3 (2.0)
霰粒腫	2 (1.3)
乱視	1 (0.7)
眼乾燥	1 (0.7)
眼のアレルギー	1 (0.7)
瞼板腺炎	1 (0.7)
ブドウ膜炎	1 (0.7)
眼球乾燥	1 (0.7)
腎および尿路障害	20 (13.1)
血尿	9 (5.9)
排尿困難	8 (5.2)
白血球尿	2 (1.3)
蛋白尿	2 (1.3)
尿意切迫	1 (0.7)
膿尿	1 (0.7)
尿異常	1 (0.7)
臨床検査	15 (9.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.6)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)
トランスアミナーゼ上昇	4 (2.6)
細菌検査陽性	1 (0.7)
真菌検査陽性	1 (0.7)
便寄生虫検査陽性	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	1 (0.7)
体重増加	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	15 (9.8)
月経困難症	5 (3.3)
無月経	3 (2.0)
腟分泌物	3 (2.0)
不規則月経	2 (1.3)
亀頭炎	1 (0.7)
性器分泌物	1 (0.7)
性器紅斑	1 (0.7)
性器出血	1 (0.7)
腟病変	1 (0.7)
免疫系障害	8 (5.2)
過敏症	3 (2.0)
季節性アレルギー	3 (2.0)
薬物過敏症	1 (0.7)
食物アレルギー	1 (0.7)
代謝および栄養障害	7 (4.6)
食欲減退	3 (2.0)
脱水	1 (0.7)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.7)
低血糖症	1 (0.7)
低カリウム血症	1 (0.7)
1型糖尿病	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.9)
皮膚乳頭腫	5 (3.3)
乳腺線維腺腫	1 (0.7)
精神障害	6 (3.9)
不安	2 (1.3)
うつ病	2 (1.3)
遺糞	1 (0.7)
自殺企図	1 (0.7)
血管障害	5 (3.3)
高血圧	3 (2.0)
静脈炎	1 (0.7)
レイノー現象	1 (0.7)
心臓障害	4 (2.6)
頻脈	2 (1.3)
僧帽弁逸脱	1 (0.7)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.7)
耳および迷路障害	4 (2.6)
耳痛	4 (2.6)
社会環境	2 (1.3)
初経	2 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7)
胃腸奇形	1 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.7)
妊娠	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.
MEDDRA VERSION: 14.1
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/closeout/programs/rt-ae-allaec-v01.sas [redacted] 01:04

APPENDIX 6　　治験薬との関連のある有害事象（IM101-033 試験：Period C、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
TOTAL SUBJECTS WITH Related AEs	71 (46.4)
感染症および寄生虫症	49 (32.0)
上気道感染	9 (5.9)
副鼻腔炎	5 (3.3)
尿路感染	5 (3.3)
気管支炎	4 (2.6)
帯状疱疹	4 (2.6)
鼻咽頭炎	4 (2.6)
鼻炎	4 (2.6)
細菌尿	3 (2.0)
膿痂疹	3 (2.0)
咽頭炎	3 (2.0)
外陰腟炎	3 (2.0)
皮膚真菌感染	2 (1.3)
せつ	2 (1.3)
口腔ヘルペス	2 (1.3)
中耳炎	2 (1.3)
爪囲炎	2 (1.3)
扁桃炎	2 (1.3)
歯膿瘍	2 (1.3)
水痘	2 (1.3)
四肢膿瘍	1 (0.7)
虫垂炎	1 (0.7)
細菌性関節炎	1 (0.7)
体部白癬	1 (0.7)
感染性皮膚炎	1 (0.7)
耳感染	1 (0.7)
熱性感染症	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
性器カンジダ症	1 (0.7)
ジアルジア症	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (0.7)
ヘルペス眼感染	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.7)
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.7)
爪感染	1 (0.7)
爪真菌症	1 (0.7)
外耳炎	1 (0.7)
急性中耳炎	1 (0.7)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.7)
肺炎	1 (0.7)
処置後感染	1 (0.7)
猩紅熱	1 (0.7)
皮膚カンジダ	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)
頭部白癬	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)
癜風	1 (0.7)
気管気管支炎	1 (0.7)
ウイルス感染	1 (0.7)
外陰膣カンジダ症	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	16 (10.5)
好酸球増加症	9 (5.9)
白血球減少症	5 (3.3)
貧血	2 (1.3)
低色素性貧血	1 (0.7)
白血球増加症	1 (0.7)
リンパ球増加症	1 (0.7)
好中球減少症	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
胃腸障害	14 (9.2)
腹痛	6 (3.9)
嘔吐	5 (3.3)
下痢	3 (2.0)
胃炎	3 (2.0)
悪心	3 (2.0)
上腹部痛	1 (0.7)
齲歯	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (6.5)
咳嗽	5 (3.3)
口腔咽頭痛	3 (2.0)
気管支痙攣	1 (0.7)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.2)
皮膚病変	3 (2.0)
蕁麻疹	2 (1.3)
水疱性皮膚炎	1 (0.7)
斑状出血	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)
持続性隆起性紅斑	1 (0.7)
丘疹	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)
皮膚色素減少	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.7)
尋常性白斑	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)
発熱	3 (2.0)
悪寒	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
注射部位硬結	1 (0.7)
疼痛	1 (0.7)
神経系障害	6 (3.9)
頭痛	3 (2.0)
浮動性めまい	2 (1.3)
多発性硬化症	1 (0.7)
側頭葉てんかん	1 (0.7)
腎および尿路障害	5 (3.3)
血尿	3 (2.0)
排尿困難	1 (0.7)
白血球尿	1 (0.7)
蛋白尿	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.6)
注入に伴う反応	2 (1.3)
節足動物咬傷	1 (0.7)
漿液腫	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.6)
関節痛	1 (0.7)
関節炎	1 (0.7)
関節腫脹	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)
斜頸	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6)
皮膚乳頭腫	3 (2.0)
乳腺線維腺腫	1 (0.7)
眼障害	3 (2.0)
結膜炎	2 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N = 153
血管障害	3 (2.0)
高血圧	1 (0.7)
静脈炎	1 (0.7)
レイノー現象	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.3)
過敏症	2 (1.3)
生殖系および乳房障害	2 (1.3)
性器分泌物	1 (0.7)
膣分泌物	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)
耳痛	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)

All subjects received a fixed dose of abatacept in Period C.

MEDDRA VERSION: 14.1
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/im/101/033/val/cpp/closeout/programs/rt-ae-relae-v01.sas [redacted] 01:04

APPENDIX 7 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

Patient Identifier: IM101033-13-2 **Protocol: IM101033**			
Event: 卵巣嚢胞 (SEVERE/GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 49)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: Per A-5 infusions			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age: 12	**Gender**: FEMALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**:NOT HISPANIC/LATINO
Disease History: 11 years			
General Medical History: BLURRED VISION HEADACHE 2001,ALOPECIA, T&A TUBES; CONSTIPATION, NAUSEA AND VIMITING W/MTX, WEDGE RISECTION OF KNEE, SOFT TISSUE RELEASES OF HIPS (X2) AND KNEES WITH PLATE REMOVED 10/02, SEASONAL ALLERGIES MYOCRISTINE: ANAPHYLAXIS			
Relevant Concomitant Medication(s): CETIRIZINE; CHOLESTYRAMINE;FOLIC ACID; NAPROXEN; PREDNISONE;MORPHINE			

Patient Identifier: IM101033-29-8 **Protocol: IM101033**			
Event: 食物アレルギー (SEVERE/GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 271)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (36-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:14 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2003-05			
General Medical History: ALLERGY TO POLLEN AND DUST, MILD, NO TREATMENT; COMPRESSION PLEXUS BROCHIAL (LEFT) OF BIRTH PHYSIOTHERAPY; MILD BRONCHOSPASMA TO DUST/POLLEN = SEE RESPIRATORY SECTION -ALLERGY TO PLASMA AND DUST,MILD,NO TREATMENT; MILD METRORRAGIAE UNDER NAPROXEN; MILD NAUSEA UNDER METHOTREXATE; ONYCHOMYCOSIS (FIRST NAIL BOTH FEET)			
Relevant Concomitant Medication(s):ACETAMINOPHEN; AMOROLFINE; CETIRIZINE; DEXCHLORPHENIRAMINE; FLUTICASONE; LEUCOVORIN; LORATADINE; METHOTREXATE; NAPROXEN; OMEPRAZOLE; PREDNISOLONE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-29-12 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節脱臼 (MILD/GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 1329)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (31-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:14 Y	**Gender**: MALE	**Race:**OTHER: GUADELOUPA	**Ethnicity**:N/A
Disease History:1999-12			
General Medical History: CHALAZION SURGERY THE 2/12/2004 LEFT EYE			
Relevant Concomitant Medication(s):DERMATOLOGICAL; DEXAT/OXYTOP; INDOMETHACIN; OMEPRAZOLE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-29-13 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節炎 (MODERATE/GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 658); 関節炎 (MODERATE/GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 698); 関節痛 (MODERATE/GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 728)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (33-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:14 Y	**Gender**: MALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:1993-10			
General Medical History: ARTHRITIS WITH FUSION OF CERVICAL SPINE BONES; EXCESSIVE HAIR LOSS SINDE 13/MAR/05 AS INDICATED BY THE MOTHER ON THE 3/FEB/06; PERICARDITIS AT ONSET OF SYSTEMIC-ONSET JIA IN 1993			
Relevant Concomitant Medication(s):ACETAMINOPHEN; APAP/CODENE; CODEINE; ENOXAPARIN; IBUPROFEN; INDOMETHACIN; MORPHINE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-33-6 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節リウマチ (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 533)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (16-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:14 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2004-01			
General Medical History: VARICELLA			
Relevant Concomitant Medication(s):ACETAMINOPHEN; AMOX/CLAV; CACO/CHLCAL; DICLOFENAC; FOLIC ACID; FUROSEMIDE; IRON; ISRADIPINE; METHOTREXATE; METHYLPREDNISOLONE; NALBUPHINE; NAPROXEN; OMEPRAZOLE; POTASSIUM; PREDNISONE; SUCRALFATE; TRAMADOL; TRIAMCINOLONE			

Patient Identifier: IM101033-35-1 **Protocol: IM101033**			
Event: 胃腸炎 (MILD / GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 346); 疲労 (MILD / GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 1876)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (39-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:7 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2001-01			
General Medical History: ATOPIC DERMATITIS; HYPEROPIA; JIA, HIP MATURATION DELAY; UPPER RESPIRATORY INFECTION			
Relevant Concomitant Medication(s):BROMHEXINE; CALACT/CALC/ERGCAL; ESOMEPRAZOLE; FOLIC ACID; LACID/SALTOP; METHOTREXATE; NAPROXEN; NUTRITIONAL SUPPLEMENT; OMEPRAZOLE; PREDNISOLONE			

Patient Identifier: IM101033-35-2 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節炎 (MILD/GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 925)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (24-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:9 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2001-03			
General Medical History: ELEVATED TRANSAMINASES; GASTROENTERITIS; JIA, PERIARTILCULOR OSTEOPOROSIS; LEARNING DISABILITY; MILD ANEMIA; TONSILLITIS; UPPER RESIRATORY INFECTION			
Relevant Concomitant Medication(s):CALACT/CALC/ERGCAL; CALCIUM; CALCIUM LACTATE; ERGOCALCIFEROL; ETANERCEPT; FOLIC ACID; INFLUENZA VACCINE; METHOTREXATE; NAPROXEN; OMEPRAZOLE; ONDANSETRON; PERMETHRIN; PREDNISOLONE			

Patient Identifier: IM101033-36-1 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節リウマチ (VERY SEVERE/ GRADE IV, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 15)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: Per A = 1 infusion			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age: 13	**Gender**: MALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History: 8 years			
General Medical History: TONSILECTOMY MAY 1999; ORCHIDOPEXY BOTH SIDES; PELVIC OBLIQUITY,JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS/OSTEOPOROSIS; VITILIGO, PRESUMPTION DIAGNOSIS HISTIOZYMTOMIA; MENINGITIS FEB 1992;SULFASALACIN INTOLERANCE; ARTERIAL HYPERTENSION			
Relevant Concomitant Medication(s): CALCITRIOL; TRAMADOL; CALCIPOTRIOL; TERBINAFINE			

Patient Identifier: IM101033-36-2 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節リウマチ (SEVERE/GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 39)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: Per A - 3 infusions			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age: 15	**Gender**: FEMALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**: N/A
Disease History: 11 years			
General Medical History: OSTEOPOROSIS + HALLUX VALGUS,SHOULDER OBLIQUITY HAMMER TOE,PELVIC OBLIQUITY,SHORTNESS OF ISCHIOKRURALMIESDE, SKOLIOSE,HATFOOT,ARTHRITIS MANDIBULAR JOINT			
Relevant Concomitant Medication(s): CALCIUM; DICLOFENAC; INDOMETHACIN; MELOXICAM MULTIVITAMIN; OMEPRAZOLE; PREDNISOLONE; BENZO/CPC; OXYMETAZOLINE; KETAMINE; MIDAZOLAM; TRIAMCINOLONE; ADAPALENE; TRIAMCINOLONE			

Patient Identifier: IM101033-40-1 **Protocol: IM101033**			
Event: 水痘 (MILD / GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 62)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (45-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:6 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**OTHER: MESTIZA	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2002-06-07			
General Medical History: ANEMIA, CHRONIC (3 MAY 2003); ITU (05 AUG 2003) VULVO VAGINITIS (16 FEB 2001); JRA (07 JUN 2002); PARONYCHIA (11 OCT 2003)			
Relevant Concomitant Medication(s):CALCIUM; CELECOXIB; CHLOROQUINE; FOLIC ACID; HERBS; IRON; LEFLUNOMIDE; METHOTREXATE; NAPROXEN; NUTRITIONAL SUPPLEMENT; NYSTATIN; OMEPRAZOLE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-40-4 **Protocol: IM101033**			
Event: 細菌性関節炎 (MODERATE/GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 1400)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (40-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:12 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**OTHER: MESTIZO	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2002-11-20			
General Medical History: ANEMIA BY LAB EXAM IN NOV. 2003			
Relevant Concomitant Medication(s):CACO/VITD; CELECOXIB; FOLIC ACID; METHOTREXATE; NAPROXEN; NUTRITIONAL SUPPLEMENT; PREDNISONE; TRIAMCINOLONE			

Patient Identifier: IM101033-40-6 **Protocol: IM101033**			
Event: 血腫 (MILD/GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 221)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: Per B- 6 infusions			
Treatment Group: PLACEBO			
Age: 12	**Gender**: MALE	**Race:** OTHER-MESTIZO	**Ethnicity**: N/A
Disease History: 2 years			
General Medical History: DRY EYES - MAY 2003; MAY 2003 EPIGASTRALGIA; DEC 2002 ANEMIA; DEC 2002 JRA			
Relevant Concomitant Medication(s): CALCIUM; FOLIC ACID; NAPROXEN; PREDNISONE; CHLORAMPHENICOL;KETOCONAZOLE TOPICAL; KETOROLAC; ORPHENADRINE; CELECOXIB			

Patient Identifier: IM101033-42-2 **Protocol: IM101033**			
Event: 自殺企図 (SEVERE GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 805)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (28-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:14 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2004-03-21			
General Medical History: ZONA IN JULY 2004, TREATED BY ZOVIRAX, NO RECIDIVE			
Relevant Concomitant Medication(s):AMOX/CLAV; CIPROFLOXACIN; DICLOFENAC; FOLIC ACID; FUSIDATE; FUSIDT/HCTOP; GENTAMICIN; HYDROCORTISONE; KETOCONAZOLE; METHOTREXATE; OMEPRAZOLE			

Patient Identifier: IM101033-43-1 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節炎 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 881); 関節炎 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 1080)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: Abatacept 10 mg/kg (Period A 5 infusions; Period B 6 infusions; Period C 38 infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT (Period C)			
Age: 17 Y	**Gender:** FEMALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity:** N/A
Disease History: 1993			
General Medical History: JRA/JIA, OSTEOPENIA			
Relevant Concomitant Medication(s): ACETAMINOPHEN; AZATHIOPRINE; CALCIUM CARBONATE; CEPHALEXIN; CHLORHEXIDINE; DIMENHYDRINATE; ETESTD/GEST; FOLIC ACID; INDOMETHACIN; IRON; KETOCONAZOLE; METAMIZOLE; METHOTREXATE; NAPROXEN; NUTRITIONAL SUPPLEMENT; NYSTATIN; OMEPRAZOLE; ONDANSETRON; PREDNISONE; VITAMIN A & D			

Patient Identifier: IM101033-43-5 **Protocol: IM101033**			
Event: 虫垂炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 1985)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (36-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:16 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2001-05			
General Medical History: JRA/JIA/OSTEOPOROSIS			
Relevant Concomitant Medication(s):ACETAMINOPHEN; ALOH/MGOH; AMLODIPINE; AMOXICILLIN; CALCIUM CARBONATE; CEPHALEXIN; FOLIC ACID; INDOMETHACIN; KETOCONAZOLE; LIDOTP/TRIBEN; LORATADINE; METAMIZOLE; METHOTREXATE; MULTIVITAMIN; OMEPRAZOLE; RANITIDINE; TOBRAMYCIN TOPICAL			

Patient Identifier: IM101033-43-9 **Protocol: IM101033**			
Event: 若年性関節炎 (MILD/GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 2049)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (35-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:17 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:1997			
General Medical History: GASTITIS/ESOPHAGITIS RELATED TO DRUG (2001); HEPATITIS RELATED TO DRUG (1998); JRA/JIA/OSTEOPOROSIS; LITHIASIS; PERICARDITIS RELATED TO JRA (1998)			
Relevant Concomitant Medication(s):ALBENDAZOLE; BENZYDAMINE; CALCIUM CARBONATE; CEPHALEXIN; FLAGYL/NYST; FOLIC ACID; KETOCONAZOLE; METHOTREXATE; MULTIVITAMIN; NYSTATIN TOPICAL; POTASSIUM PERMANGANATE; RANITIDINE			

Patient Identifier: IM101033-43-11 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節炎 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 499)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (17-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:11 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2001			
General Medical History: JRA/JIA/OSTEOPENIA			
Relevant Concomitant Medication(s):ACETAMINOPHEN; AMITRIPTYLINE; AZATHIOPRINE; FOLIC ACID; IRON; METAMIZOLE; METHOTREXATE; NAPROXEN; PREDNISOLONE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-44-1 **Protocol: IM101033**			
Event: 多発性外傷 (VERY SEVERE / GRADE IV INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 2244)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[X] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (65-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:13 Y	**Gender**: MALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2000			
General Medical History: JIA/JRA			
Relevant Concomitant Medication(s): FLUCONAZOLE; FOLIC ACID; IRON; METHOTREXATE; NAPROXEN; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-44-2 **Protocol: IM101033**			
Event: 状態悪化 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 786); 帯状疱疹 (MILD / GRADE I INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 1128); 腎盂腎炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 1190)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (39-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:13 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2001-05			
General Medical History: JIA/JRA; MITRAL VALVE PROLAPSE AND DISCRETE INCREASE LEFT VENTRICLE (ECO OCT 2002)			
Relevant Concomitant Medication(s):AZITHROMYCIN; CIPROFLOXACIN; DICLOFENAC; FOLIC ACID; IVERMECTIN; METHOTREXATE; NAPROXEN; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-44-3 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節炎 (SEVERE/ GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 227); 関節痛 (SEVERE/ GRADE IV INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 227); 歯膿瘍 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 1782)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (39-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:13 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:1998-05			
General Medical History: HAS; JIA, JRA			
Relevant Concomitant Medication(s):CAPTOPRIL; FLUCONAZOLE; METHOTREXATE; NAPROXEN; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-44-6 **Protocol: IM101033**			
Event: 嘔吐 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 694); 腹痛 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 694); 発熱 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 694)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (25-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:14 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2005-03-07			
General Medical History: JRA/JIA			
Relevant Concomitant Medication(s):FOLIC ACID; IRON; METHOTREXATE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-44-7 **Protocol: IM101033**			
Event: 側頭葉てんかん (MODERATE / GRADE II INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 599); 多発性硬化症 (MILD / GRADE I INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 631)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (12-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:12 Y	**Gender**: MALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2000			
General Medical History: JRA/JIA; STRABISMUS			
Relevant Concomitant Medication(s):CARBAMAZEPINE; FOLIC ACID; GLUCOSE; METHOTREXATE; METHYLPREDNISOLONE; NAPROXEN; ONDANSETRON			

Patient Identifier: IM101033-46-2 **Protocol: IM101033**			
Event: 滑液嚢腫 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 310); 丹毒 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 475)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (36-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:11 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2000-11-14			
General Medical History: ARTHRITIS/JIA-JRA INFECTIOUS MYOSITIS; EPIGASTRIC PAIN, EPIGASTRIC DISCOMFORT,CONSTIPATION; HEARING LOSS; NOCTURNAL ENURESIS			
Relevant Concomitant Medication(s):ACETAMINOPHEN; FOLIC ACID; MELOXICAM; METAMIZOLE; METHOTREXATE; PIROXICAM; PREDNISONE; PROPRANOLOL; RANITIDINE			

Patient Identifier: IM101033-46-8 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節炎 (MODERATE/GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 277); 斜頚 (MODERATE/GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 283)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (6-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:7 Y	**Gender**: MALE	**Race:**BLACK/AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2004-11-19			
General Medical History: ABDOMINAL PAIN; ACQUIRID DEAFNESS; ARTHRITS; HEADACHE,MENINGITIS (ON 20/09/1998)			
Relevant Concomitant Medication(s):ANTIDIARRHEAL; CALCIUM; CEFUROXIME; CYCLOSPORINE; FOLIC ACID; KETOCONAZOLE; METAMIZOLE; METHOTREXATE; METHYLPREDNISOLONE; NAPROXEN; PREDNISONE; RANITIDINE; RETINOL; VITAMIN D			

Patient Identifier: IM101033-47-1
Protocol: IM101033

Event: 水痘 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 140); 脳炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 141)

Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event

Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (24-Infusions)

Treatment Group: ABATACEPT

Age:10 Y	**Gender**: MALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A

Disease History:1998-08

General Medical History: ABDOMNIAL CRAMPS; INGUINAL HERNIA SURGERY AND CORRECHYDROCEL W/ POSTECTOMY; JRA/JIA; RINITIS; RINITIS (ALLERGIC) ADENOID HYPERTROPHY; STRABISM, ORAL ULCERS, HEADACHE

Relevant Concomitant Medication(s):CEPHALEXIN; FOLIC ACID; METHOTREXATE; NAPROXEN

Patient Identifier: IM101033-48-3
Protocol: IM101033

Event: 関節痛 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY -19); 関節障害 (SEVERE / GRADE IV INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 65); 悪心 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 308); 嘔吐 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 308); 発熱 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 308); 悪心 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 442); 嘔吐 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 442); 発熱 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 442); 悪心 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 449); 嘔吐 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 449); 発熱 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 449)

Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event

Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (6-Infusions)

Treatment Group: ABATACEPT

Age:17 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A

Disease History:1996

General Medical History: DEPRESSION; JRA/JIA; LOW HEMOGLOBIN COUNT

Relevant Concomitant Medication(s):ACETAMINOPHEN; ACYCLOVIR; ALENDRONATE; ALPRAZOLAM; APAP/CAFENE/CARIS/DICLOF; BROMAZEPAM; CALCIUM; CELECOXIB; CHLORPROMAZINE; CLOMIPRAMINE; CLONAZEPAM; CYCLOBENZAPRINE; DEXCHLORPHENIRAMINE; DIAZEPAM; DICLOFENAC; DIPHENHYDRAMINE; ESCITALOPRAM; FLUOXETINE; FOLIC ACID; HYDROCORTISONE; IRON; METHOTREXATE; OMEPRAZOLE; PREDNISONE; RANITIDINE; VENLAFAXINE

Patient Identifier: IM101033-48-6 **Protocol: IM101033**			
Event: 過量投与 (MILD / GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 426); 虫垂炎 (SEVERE/ GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 1156); 腎盂腎炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 426);			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (25-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:17 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2003			
General Medical History: ACNE			
Relevant Concomitant Medication(s):BETATP/FUSID; DESGES/ETESTD; ISONIAZID; MUPIROCIN; OLOPATADINE			

Patient Identifier: IM101033-48-7 **Protocol: IM101033**			
Event: 細菌性髄膜炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 417)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (29-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:10 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2005-06			
General Medical History: JRA/JIA; SULFA ALLERGY			
Relevant Concomitant Medication(s):CAFENE/ISOMET/METAM; CAFENE/METAM/ORPHEN; ESOMEPRAZOLE; INDOMETHACIN; METHOTREXATE; PREDNISOLONE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-50-3 **Protocol: IM101033**			
Event: 過敏症 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, PROBABLE RELATIONSHIP, DAY 954)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (38-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:11 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2003-03			
General Medical History: JIA			
Relevant Concomitant Medication(s): DEXCHLORPHENIRAMINE; HYDROCORTISONE; HYDROXYZINE; METHOTREXATE; NAPROXEN			

Patient Identifier: IM101033-50-5 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節痛 (MILD/GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 713)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: Per B - 4 infusions			
Treatment Group: PLACEBO			
Age: 8	**Gender**: FEMALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History: 6 years			
General Medical History: JIA POLYARTICULAR			
Relevant Concomitant Medication(s): DEFLAZACORT; INDOMETHACIN; INDOMETHACIN; AMOX/CLAV; TRIAMCINOLONE; IBUPROFEN; INDOMETHACIN; DEFLAZACORT; IBUPROFEN; INDOMETHACIN; OMEPRAZOLE; TRIAMCINOLONE; ACETYLCYSTEINE; AMOXICILLIN; CETIRIZINE; INDOMETHACIN; OMEPRAZOLE; DEFLAZACORT; DEFLAZACORT; TOBRAMYCIN; TOBRAMYCIN; AMOX/CLAV; METAMIZOLE;; METHYLPREDNISOLONE; METHYLPREDNISOLONE; METHYLPREDNISOLONE; PREDNISONE;AMOX/CLAV; METHYLPREDNISOLONE; PREDNISONE; PREDNISONE; PREDNISONE; PREDNISONE; INDOMETHACIN; INDOMETHACIN; DEFLAZACORT; PREDNISONE; PREDNISONE; PREDNISONE			

Patient Identifier: IM101033-50-6 **Protocol: IM101033**			
Event: 足変形 (SEVERE/ GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 554); 足変形 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 932); 1 型糖尿病 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 1219)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (57-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:11 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:N/A
Disease History:2002-03			
General Medical History: FONTIONAL WHISPER; JIA POLYARTICULAR PLANUS FOOTS			
Relevant Concomitant Medication(s):FOLIC ACID (DAY -1346 - CONT); METHOTREXATE (DAY -937 - CONT); INDOMETHACIN (DAY -568 - CONT); METHOTREXATE (DAY 254 - 280); METAMIZOLE (DAY 268 - 268); METAMIZOLE (DAY 269 - 269); METHOTREXATE (DAY 281 - CONT); INSULIN (DAY 932 - CONT); IBUPROFEN (DAY 1128 - 1135); IBUPROFEN (DAY 1515 - 1518); ACETAMINOPHEN (DAY 1625 - 1625)			

Patient Identifier: IM101033-54-1 **Protocol: IM101033**			
Event: 関節リウマチ (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 2161)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (36-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:16 Y	**Gender**: MALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:HISPANIC/LATINO
Disease History:2001-09			
General Medical History: RHEMATOID ARTHRITIS			
Relevant Concomitant Medication(s):AMOX/CLAV; DICLOFENAC; FOLIC ACID; IRON; MELOXICAM; METHOTREXATE; MULTIVITAMIN W/MINERALS; OMEPRAZOLE; SMX/TMP			

Patient Identifier: IM101033-54-3 **Protocol: IM101033**			
Event: 急性リンパ性白血病 (SEVERE/GRADE III INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 92)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE (possibly, probably, or certainly related to treatment) [X] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: Per A - 4 infusions			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age: 7	**Gender**: MALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**:HISPANIC/LATINO
Disease History: 1 year			
General Medical History: NONE			
Relevant Concomitant Medication(s): ACETAMINOPHEN; FOLIC ACID; NAPROXEN; PREDNISONE; RANITIDINE			

Patient Identifier: IM101033-55-6 **Protocol: IM101033**			
Event: 足変形 (MILD / GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 1008)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (32-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:9 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:HISPANIC/LATINO
Disease History:1999			
General Medical History: JRA DIAGNOSED 1999			
Relevant Concomitant Medication(s):DICLOFENAC; FOLIC ACID; MELOXICAM; METHOTREXATE; PREDNISONE; RANITIDINE			

Patient Identifier: IM101033-57-2 **Protocol: IM101033**			
Event: 乳腺線維腺腫 (MILD / GRADE I INTENSITY, POSSIBLE RELATIONSHIP, DAY 1229)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (38-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:14 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:HISPANIC/LATINO
Disease History:2004-06-14			
General Medical History: ALLERGIC RHINITIS; CONJUNTIVITIS JAN-2002; DRY SKIN FEB-2002; JRA/JIA; OBESITY			
Relevant Concomitant Medication(s):CELECOXIB; FOLIC ACID; LORAT/PSEUD; METHOTREXATE			

Patient Identifier: IM101033-57-4 **Protocol: IM101033**			
Event: 細菌性関節炎 (SEVERE / GRADE III INTENSITY, PROBABLE RELATIONSHIP, DAY 2106)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE (possibly, probably, or certainly related to treatment) [X] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (69-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:9 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:HISPANIC/LATINO
Disease History:2005-03-18			
General Medical History: JRA/JIA			
Relevant Concomitant Medication(s):FOLIC ACID (DAY -366 - CONT); NAPROXEN (DAY -361 - CONT); METHOTREXATE (DAY -311 - CONT); CETIRIZINE (DAY 246 - 759); NIFEDIPINE (DAY 417 - 759); DICLOXACILLIN (DAY 1183 - 1190); CLOTRIMAZOLE TOPICAL (DAY 1296 - 1301); FLUCONAZOLE (DAY 1296 - 1301); CLARITHROMYCIN (DAY 1507 - 1514)			

Patient Identifier: IM101033-57-8 **Protocol: IM101033**			
Event: デング熱 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, NOT LIKELY RELATIONSHIP, DAY 802); 四肢膿瘍 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, PROBABLE RELATIONSHIP, DAY 2112); 皮膚潰瘍 (MODERATE / GRADE II INTENSITY, PROBABLE RELATIONSHIP, DAY 2112)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE (possibly, probably, or certainly related to treatment) [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: LT-Abatacept 10mg/kg (33-Infusions)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age:17 Y	**Gender**: FEMALE	**Race:**WHITE	**Ethnicity**:HISPANIC/LATINO
Disease History:2004-08-12			
General Medical History: JRA/JIA; OBESITY DEC/04; URINARY TRACT INFECTION FEB/05			
Relevant Concomitant Medication(s):FOLIC ACID; MELOXICAM; METHOTREXATE			

2 IM101-365 試験（評価資料、5.3.5.2-1）

試験の標題：メトトレキサート又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の日本人若年性特発性関節炎患者を対象としたアバタセプト点滴静脈内投与時の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する多施設共同非盲検第 3 相試験

治験実施施設及び地域：国内 13 施設

試験期間： 試験開始日：2013 年 9 月 12 日
試験終了日：継続中
データベース固定日：2016 年 9 月 13 日

試験の相：第 3 相

目的

主要目的

- 日本人の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、JIA）患者を対象に、16 週（Day 113）における ACR Pedi 30%改善率を検討する

副次目的

試験前期 16 週の終了後、以下の副次評価項目を検討する。

- 16 週（Day 113）の ACR Pedi 50%、70%、90%改善率及び inactive disease 達成率
- 16 週（Day 113）の小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数（以下、CHAQ-DI）に基づく身体機能の改善
- 試験前期期間中の安全性及び忍容性
- 試験前期期間中の薬物動態
- 試験前期期間中の免疫原性

試験デザイン

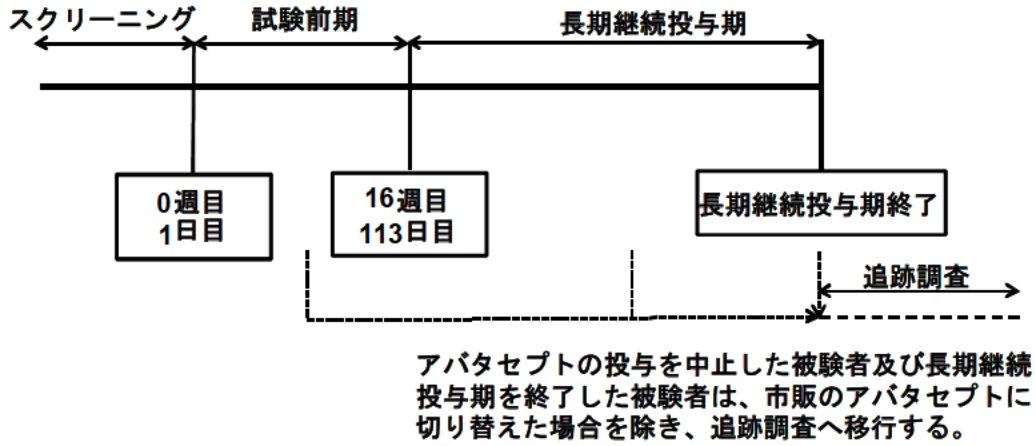
本試験は、試験前期、長期継続投与期及び追跡期間からなる非盲検非対象試験であった。少なくとも 1 剤の生物学的製剤又はメトトレキサート（以下、MTX）に対して効果不十分又は不耐容の多関

節に活動性を有する JIA 患者に、アバタセプト点滴静注用製剤（以下、本剤）を投与した。試験前期は 16 週間とし、スクリーニング期間での MTX 使用の有無により、MTX との併用又は単独で本剤を投与した。MTX を併用する場合、試験前期期間中は一定の用法・用量で投与することとした。試験前期完了後、被験者は長期継続投与期へ移行し、本剤が JIA を適応として承認されるまで又は治験依頼者が試験を中止するまで本剤投与を継続可能とした。

長期継続投与期を終了した被験者は、治験薬の最終投与 28、84 及び 168 日後に追跡調査を実施することとした。長期継続投与期完了後に市販のアバタセプトの投与を開始した場合は、追跡期間は市販のアバタセプト投与開始直前までとした。また、試験を早期に中止した被験者は、治験薬の最終投与 28、84 及び 168 日後に追跡調査を実施することとした。

試験デザインを以下に示す。

Figure 2-1:　　試験デザイン



被験者数（計画時及び解析時）

<u>試験全体</u>

計画時：20 例、解析時：20 例

<u>生物学的製剤による治療歴のある患者</u>

計画時：3 例、解析時：4 例

<u>MTX 非併用の患者</u>

計画時：5 例、解析時：4 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準・除外基準を以下に示す。

<u>主な選択基準</u>

- 過去に少なくとも 1 剤の生物学的製剤又は MTX に対して効果不十分又は不耐容であったと判断された患者
- ILAR 基準により、少関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎又は多関節に活動性を有する全身型と診断された患者
- 登録時点で 4 歳以上 17 歳以下の男女
- 過去に活動性関節が少なくとも 5 関節あり、以下に定義する疾患活動性を有する患者
  - スクリーニング及び 0 週（Day 1）時点で、活動性関節（腫脹を伴う関節、若しくは圧痛又は疼痛のある可動域制限関節）が 2 関節以上
  - スクリーニング及び 0 週（Day 1）時点で、可動域制限関節が 2 関節以上

同一の関節が、活動性関節及び可動域制限関節として、それぞれの基準を満たす場合がある。

<u>主な除外基準</u>

- 登録前 6 ヵ月以内に次のいずれかの症状を有する全身型 JIA の患者：JIA による間欠熱、リウマトイド疹、肝腫大、脾腫大、胸膜炎、心膜炎又はマクロファージ活性化症候群
- JIA 以外のリウマチ性疾患又は感染性・炎症性・免疫性疾患（例：炎症性腸疾患、乾癬性関節炎、脊椎関節症、低ガンマグロブリン血症、全身性エリテマトーデスなど）を有する患者

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本剤の用量は 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg の固定用量）とし、Day 1（0 週）、Day 15（2 週）、Day 29（4 週）、以降 28 日（4 週間）間隔で投与した。

ロット番号：[redacted]6317、[redacted]7282 及び[redacted]9211

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

有効性

有効性の主要評価項目は、試験前期 16 週（Day 113）における ACR Pedi 30%改善率とした。ACR Pedi 30%、50%、70%及び 90%改善率は ACR コアセットを用いて評価した。副次評価項目は、16 週（Day 113）における ACR Pedi 50%、70%及び 90%改善率、inactive disease 達成率及び CHAQ-DI とした。

安全性

試験期間を通じて有害事象及び臨床検査値に基づき評価した。

薬物動態

試験期間を通じてすべての被験者の Cmax 及び Cmin に基づき評価した。

免疫原性

試験期間を通じて、アバタセプトに対する抗体を測定し、免疫原性を評価した。治験実施計画書で規定された時点の本剤投与前及び最終投与後に、免疫原性測定用の血液サンプルを採取した。バリデートされたメソスケールディスカバリー（MSD）装置を利用した電気化学発光免疫測定法（以下、ECL 法）を用いて抗アバタセプト抗体を測定した。ECL 法では結合特異性の異なる 2 種類の抗体｛抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4（以下、CTLA4）抗体［抗免疫グロブリン G（以下、Ig）領域に対しても抗体反応を示している可能性がある］並びに抗 Ig 及び／又は結合領域抗体｝を検出した。抗 CTLA4 抗体が陽性で血清中アバタセプト濃度が 1 μg/mL 以下の血清試料については、バリデートされた in vitro 細胞バイオアッセイを用いて中和抗体活性の有無を検討した。

統計手法

被験者数の設定

本試験の被験者数について正式な統計学的仮説はなかった。目標被験者数（計 20 例）は、日本での JIA 患者を対象とした試験の実施可能性に基づき設定した。若年性関節リウマチ患者又は JIA 患者を対象とした海外試験（IM101-033）では、C 反応性蛋白に基づく ACR Pedi 30%改善率は 63.7%であった。ACR Pedi 30%改善率を 65%と仮定した場合、20 例の被験者で得られる正確な 95%信頼区間は 40.8～84.6%であった。

有効性

16 週（Day 113）の ACR Pedi 30%改善率及び正確な両側 95%信頼区間を算出した。16 週（Day 113）の ACR Pedi 50%、70%、90%改善率及び inactive disease 達成率についても同様に解析した。16 週（Day 113）の CHAQ-DI については、ベースラインからの変化量を要約した。

安全性

有害事象、死亡を含む重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常及びバイタルサインの変化を要約した。

薬物動態

試験期間中の Cmax 及び Cmin について要約統計量（幾何平均値及び変動係数）を示した。

免疫原性

アバタセプトに対する抗体が陽性の被験者の割合を要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を Table 2-1 に、ベースライン（Day 1）の人口統計学的特性及び疾患特性を、それぞれ Table 2-2 及び Table 2-3 に示す。

本試験には 23 例が登録され、20 例が治験薬の投与を受けた。20 例のうち、生物学的製剤の治療歴のあった被験者は 4 例、試験前期の MTX 非併用例は 4 例であった。このうち 2 例は、生物学的製剤の治療歴があり、かつ、試験前期の MTX 非併用例であった。全 20 例が試験前期を完了した。長期継続投与期では、2 例が治験薬の投与を中止した。1 例は有効性の欠如により中止し、追跡期間を完了した。もう 1 例は被験者からの申し出により中止し、追跡期間に移行しなかった。データベース固定日時点で、18 例が長期継続投与期を継続していた。

被験者の多くは女性［75.0%（15/20 例）］で、年齢の中央値（範囲）は 10.5（5～16）歳、体重の中央値（範囲）は 37.9（15.4～68.3）kg であった。

多くの被験者が多関節型 JIA であり、RF 陽性多関節炎が 50.0%（10/20 例）、RF 陰性多関節炎が 40.0%（8/20 例）であった。罹病期間の中央値（範囲）は 0.75（0.2～11.9）年であった。ベースラ

インの活動性関節数及び可動域制限関節数の中央値（範囲）は 6.0（2～19）及び 4.0（2～10）であり、ベースラインの CHAQ-DI の中央値（範囲）は 0.63（0.0～2.9）であった。

Table 2-1: **被験者の内訳（IM101-365 試験、登録例）**

	Number of Subjects
Enrolled	23
Treated	20
Discontinued during ST period	0
Completed ST period	20
Discontinued during LT period	2
Ongoing LT period	18
Completed follow up period	1

Source: IM101-365 study CSR synopsis Table 1

Table 2-2: **ベースラインの人口統計学的特性（IM101-365 試験、治験薬投与例）**

	Abatacept N = 20
Age (years)	
Median (Min-Max)	10.5 (5-16)
Mean (SD)	10.2 (3.24)
Weight (kg)	
Median (Min-Max)	37.9 (15.4-68.3)
Mean (SD)	36.2 (14.9)
Gender (no., [%])	
Male	5 (25.0%)
Female	15 (75.0%)

Source: IM101-365 study CSR synopsis Table 2

Table 2-3: **ベースラインの疾患特性（IM101-365 試験、治験薬投与例）**

	Abatacept N = 20
Duration of Disease (years)	
Mean (SD)	1.91 (2.682)
Median (Min, Max)	0.75 (0.2, 11.9)
Number of Active Joints	
Mean (SD)	7.1 (4.69)
Median (Min, Max)	6.0 (2, 19)
Number of Joints with limitation of motion	
Mean (SD)	4.1 (1.88)
Median (Min, Max)	4.0 (2, 10)
Parent Global Assessment (VAS 100 mm)	
Mean (SD)	36.0 (25.34)
Median (Min, Max)	37.5 (0, 94)

	Abatacept N = 20
Physician Global Assessment (VAS 100 mm)	
Mean (SD)	41.8 (21.70)
Median (Min, Max)	37.0 (10, 80)
CHAQ disability Index	
Mean (SD)	0.763 (0.7411)
Median (Min, Max)	0.625 (0.00, 2.88)
CRP (mg/dL)	
Mean (SD)	0.856 (0.8763)
Median (Min, Max)	0.575 (0.02, 2.67)
JIA Disease Onset Category	
Extended Oligoarticular	2 (10.0%)
Polyarticular (RF -)	8 (40.0%)
Polyarticular (RF +)	10 (50.0%)
Systemic	0

Abbreviations: VAS = Visual analog scale, CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire, CRP = C-reactive protein, JIA = Juvenile idiopathic arthritis, RF = Rheumatoid factor
Source: IM101-365 study CSR synopsis Table 3

曝露の状況

試験前期における本剤の曝露期間の中央値（範囲）は、112.0（106～119）日であった。20 例全例が試験前期の規定投与回数である 5 回を完了し、治験薬の投与をスキップした被験者は認められなかった。累積投与期間（試験前期及び長期継続投与期）における本剤の曝露期間の中央値（範囲）は、23.4（7～35）ヵ月であった。累積投与期間における治験薬の投与スキップは 1 回のみであった。

有効性

本試験の主要評価項目である Day 113 の ACR Pedi 30%改善率は 90.0%（18/20 例）であった。副次評価項目である Day 113 の ACR Pedi 50%、70%及び 90%改善率は、それぞれ 75.0%（15/20 例）、70.0%（14/20 例）及び 35.0%（7/20 例）、inactive disease 達成率は 25.0%（5/20 例）であった。Day 113 における CHAQ-DI の改善率の中央値は 43.2%であった。

安全性

試験前期及び累積投与期間で認められた有害事象の概要を Table 2-4 に示す。試験前期で認められた有害事象は、すべて軽度又は中等度であった。累積投与期間では、1 例に認められた高度の胃腸炎

を除き、すべて軽度又は中等度であった。臨床検査値異常に、臨床上問題となるようなものは認められなかった。

多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者において、本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念される安全性上の問題は認められなかった。

Table 2-4: 有害事象の概要（IM101-365 試験、治験薬投与例）

	Number (%) of Subjects Abatacept (N = 20)	
	Short-Term period	**Cumulative period**
Deaths	0	0
SAEs	2 (10.0)	4 (20.0)
Related SAEs	1 (5.0)	1 (5.0)
Discontinued due to AEs	0	0
AEs	20 (100)	20 (100)
Related AEs	5 (25.0)	6 (30.0)
AEs of special interest		
Infections	16 (80.0)	20 (100)
Malignancies	0	0
Autoimmune disorders	1 (5.0)	1 (5.0)
Infusional AEs		
Acute infusional AEs	0	1 (5.0)
Peri-infusional AEs	2 (10.0)	5 (25.0)
Other AEs within 24 hour	4 (20.0)	12 (60.0)

Source: IM101-365 study CSR synopsis Table 4

薬物動態

本剤を初回投与（Day 1）後、2 週及び 4 週に負荷投与し、以後 4 週間隔で投与したとき、Cmin の幾何平均値は、Day 15 から Day 29 にかけて高い値を示し、Day 57 に低下した。Cmin の推移から本剤の血清中濃度は Day 57 までに定常状態に達したと考えられ、Day 57 から Day 113 までの Cmin の幾何平均値は約 15～17 μg/mL の範囲で安定して推移した。また、Cmax の幾何平均値も Day 57 から Day 113 まで比較的安定していた。

免疫原性

試験前期において、アバタセプトに対する抗体を発現した被験者は認められなかった。累積投与期間では、免疫原性が評価された 20 例中 1 例（6 歳男性）で、長期継続投与期中の Day 225（32 週）及び Day 365（52 週）で抗 CTLA4 抗体（ただし Ig 領域に対しても抗体反応を示している可能性が

ある）が陽性であった。Day 225 及び Day 365 における抗体力価は、それぞれ 304 及び 476 であった。データベース固定日時点で、本被験者は本剤の投与を規定どおり継続中であり、Day 57 以降の Cmin は約 9～14 μg/mL で、アバタセプトに対する抗体の発現前後で Cmin に大きな違いはなかった。本被験者は試験期間を通して ACR Pedi 30 を達成しており、Acute infusional AE 及び Peri-infusional AE 並びに自己免疫疾患は認められなかった。

結論

- Day 113 の ACR Pedi 30%改善率は 90.0%であった。
- Day 113 の ACR Pedi 50%、70%及び 90%改善率は、それぞれ 75.0%、70.0%及び 35.0%、inactive disease 達成率は 25.0%であった。
- Day 113 における CHAQ-DI の改善率の中央値は 43.2%であった。
- 死亡又は投与中止に至った有害事象は認められず、本試験の対象である多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者において、新たに懸念される本剤の安全性上の問題は認められなかった。
- 特に注目した有害事象（感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患及び Infusional AE）についても新たに懸念される本剤の安全性上の問題は認められず、多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者に特有の問題はなかった。
- 本剤の血清中濃度は Day 57 までに定常状態に達したと考えられ、本剤の定常状態の Cmin は目標である 10 μg/mL を超える濃度で維持された。
- 試験前期において、アバタセプトに対する抗体を発現した被験者は認められなかった。累積投与期間では、1 例でアバタセプトに対する抗体が陽性であった。限られたデータではあるものの、抗体の発現によるアバタセプトの薬物動態、有効性及び安全性への影響はないと考えられた。

付録

APPENDIX 1　すべての有害事象（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	20(100.0)
感染症および寄生虫症	16 (80.0)
鼻咽頭炎	5 (25.0)
咽頭炎	5 (25.0)
胃腸炎	2 (10.0)
インフルエンザ	2 (10.0)
上気道感染	2 (10.0)
気管支炎	1 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)
単純ヘルペス	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
外耳炎	1 (5.0)
爪囲炎	1 (5.0)
ウイルス性発疹	1 (5.0)
胃腸障害	7 (35.0)
悪心	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)
便秘	1 (5.0)
下痢	1 (5.0)
腸炎	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (25.0)
節足動物咬傷	1 (5.0)
挫傷	1 (5.0)
眼挫傷	1 (5.0)
靭帯捻挫	1 (5.0)
四肢損傷	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)
上気道の炎症	2 (10.0)
咳嗽	1 (5.0)
鼻出血	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (25.0)
ざ瘡	1 (5.0)
脱毛症	1 (5.0)
皮膚炎	1 (5.0)
紫斑	1 (5.0)
皮膚潰瘍	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0)
関節痛	2 (10.0)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)
神経系障害	3 (15.0)
頭痛	2 (10.0)
下肢静止不能症候群	1 (5.0)
眼障害	1 (5.0)
強膜炎	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
代謝および栄養障害	1 (5.0)
低血糖	1 (5.0)

Includes data up to 56 days post the last dose in the short-term period or the first dose in the long-term period, whichever occurred first.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.3

APPENDIX 2 治験薬と関連のある有害事象（IM101-365 試験：試験前期、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	5 (25.0)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)
胃腸炎	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
胃腸障害	2 (10.0)
便秘	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)

Includes data up to 56 days post the last dose in the short-term period or the first dose in the long-term period, whichever occurred first.
Related AEs are AEs with Related or Missing relationship to study medication.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study CSR Table S.6.7

APPENDIX 3 すべての有害事象（IM101-365 試験：累積投与期間、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	20(100.0)
感染症および寄生虫症	20(100.0)
鼻咽頭炎	14 (70.0)
咽頭炎	10 (50.0)
インフルエンザ	7 (35.0)
気管支炎	4 (20.0)
胃腸炎	4 (20.0)
上気道感染	3 (15.0)
ウイルス性咽頭炎	3 (15.0)
口角口唇炎	2 (10.0)
鼻炎	2 (10.0)
結膜炎	1 (5.0)
膀胱炎	1 (5.0)
感染性腸炎	1 (5.0)
ウイルス性腸炎	1 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0)
単純ヘルペス	1 (5.0)
麦粒腫	1 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
外耳炎	1 (5.0)
急性中耳炎	1 (5.0)
爪囲炎	1 (5.0)
白癬感染	1 (5.0)
扁桃炎	1 (5.0)
水痘	1 (5.0)
ウイルス性発疹	1 (5.0)
ウイルス性扁桃炎	1 (5.0)
胃腸障害	13 (65.0)
口内炎	5 (25.0)
悪心	4 (20.0)
上腹部痛	2 (10.0)
アフタ性潰瘍	2 (10.0)
便秘	2 (10.0)
下痢	2 (10.0)
腹痛	1 (5.0)
齲歯	1 (5.0)
腸炎	1 (5.0)
痔核	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
皮膚および皮下組織障害	12 (60.0)
ざ瘡	2 (10.0)
脱毛症	2 (10.0)
湿疹	2 (10.0)
発疹	2 (10.0)
皮脂欠乏症	1 (5.0)
皮膚炎	1 (5.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)
嵌入爪	1 (5.0)
紫斑	1 (5.0)
皮膚潰瘍	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (50.0)
挫傷	4 (20.0)
靭帯捻挫	3 (15.0)
創傷	2 (10.0)
節足動物咬傷	1 (5.0)
節足動物刺傷	1 (5.0)
擦過傷	1 (5.0)
眼挫傷	1 (5.0)
凍傷	1 (5.0)
関節脱臼	1 (5.0)
四肢損傷	1 (5.0)
橈骨骨折	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (50.0)
上気道の炎症	5 (25.0)
鼻出血	3 (15.0)
咳嗽	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)
鼻漏	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (45.0)
関節痛	2 (10.0)
筋肉痛	2 (10.0)
関節炎	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)
関節腫脹	1 (5.0)
若年性特発性関節炎	1 (5.0)
頚部痛	1 (5.0)
腱炎	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (25.0)
発熱	3 (15.0)
低体温	1 (5.0)
注射部位腫脹	1 (5.0)
非心臓性胸痛	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
免疫系障害	5 (25.0)
季節性アレルギー	4 (20.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (5.0)
神経系障害	5 (25.0)
頭痛	5 (25.0)
下肢静止不能症候群	1 (5.0)
眼障害	3 (15.0)
眼乾燥	2 (10.0)
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)
強膜炎	1 (5.0)
臨床検査	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)
骨密度減少	1 (5.0)
代謝および栄養障害	2 (10.0)
低血糖	1 (5.0)
肥満	1 (5.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.0)
皮膚乳頭腫	2 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)
貧血	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	1 (5.0)
亀頭包皮炎	1 (5.0)

Includes data from the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study Table S.6.4

APPENDIX 4 治験薬と関連のある有害事象（IM101-365 試験：累積投与期間、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) (%) PREFERRED TERM (PT) (%)	Abatacept N=20
TOTAL SUBJECTS WITH AE	6 (30.0)
感染症および寄生虫症	4 (20.0)
胃腸炎	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)
胃腸障害	3 (15.0)
便秘	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)
口内炎	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)

Includes data from the day of the first dose in the short-term period up to 56 days post the last dose in the cumulative period.
Related AEs are AEs with Related or Missing relationship to study medication.
MedDRA Version: 19.0

Source: IM101-365 study Table S.6.8

APPENDIX 5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

Patient Identifier: IM101365-1-17 **Protocol: IM101365**			
Event: 水痘 (MILD/GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 246)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: ST-ABA IV (5-Injections); LT-ABA IV (17-Injections)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age: 9 Y	**Gender:** MALE	**Race:** JAPANESE	**Ethnicity:** NA
Disease History: POLYARTHRITIS RF-, 0.3 YEARS			
General Medical History: DERMATOLOGIC: ATOPIC DERMATITIS; HEENT: CONJUNCTIVITIS, HEMOLYTIC STREPTOCOCCAL INFECTION, MUMPS, POLLINOSIS, VIRAL PHARYNGITIS; OTHER: GASTROENTERITIS ROTAVIRUS, RESPIRATORY: ASTHMA			
Relevant Concomitant Medication(s): FAMOTIDINE (-140 - 314); METHOTREXATE (-136 - 249); MONTELUKAST (-73 - CONTINUING); METHYLPREDNISOLONE (-140 - -138); PREDNISOLONE (-137 - 314); CARBOCISTEINE (-44 - -25); ACETAMINOPHEN (-14 - -14); CARBOCISTEINE (7 - 10); DIMEMORFAN (7 - 10); PROCATEROL (7 - 10); OLOPATADINE (28 - 56); DOMPERIDONE (33 - CONTINUING); BETAMETHASONE (175 - 185); HYDROCORTISONE (175 - 196); WHITE PETROLATUM (175 - 196); LULICONAZOLE (186 - 230); FOSFOMYCIN (188 - 189); EPINASTINA (215 - 218); ACYCLOVIR (246 - 253); GUAIAZULENE (246 - 253); ACETAMINOPHEN (247 - 247); OLOPATADINE (247 - 260); VALACYCLOVIR (253 - 260); METHOTREXATE (264 - CONTINUING); PROCATEROL (291 - 293); DIMEMORFAN (293 - 307); CARBOCISTEINE (293 - 307); WHITE PETROLATUM (314 - CONTINUING); CAMPHR/MENTHL/METASA (333 - 333); OLOPATADINE (405 - 454); FLUOROMETHOLONE (425 - 427); BEPOTASTINE (425 - 454)			

Patient Identifier: IM101365-2-1 **Protocol: IM101365**			
Event: 若年性特発性関節炎 (MILD/GRADE I INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 58)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [X] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: ST-ABA IV (5-Injections); LT-ABA IV (3-Injections)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age: 8Y	**Gender:** FEMALE	**Race:** JAPANESE	**Ethnicity:** NA
Disease History: POLYARTHRITIS RF+, 2.3 YEARS			
General Medical History: DERMATOLOGIC: DRY SKIN; HEENT: STY; HEMATOLOGIC-LYMPHATIC: IRON DISORDER			
Relevant Concomitant Medication(s): NAPROXEN (-563 - -107); METHYLPREDNISOLONE (-551 - -214); FOLIC ACID (-548 - CONTINUING); METHOTREXATE (-548 - CONTINUING); ADALIMUMAB (-422 - -123); TOCILIZUMAB (-122, -107 -95, -64); HEPARINOID (-120 - CONTINUING); IBUPROFEN (-106 - CONTINUING); REBAMIPIDE (-106 - CONTINUING); TOSUFLOXACIN (-34 - -21); DIFLORASONE (-6 - CONTINUING); IRON (2 - CONTINUING); INFLUENZA VACCINE (16 - 16); FLURBIPROFEN (20 - 20); INFLUENZA VACCINE (30 - 30); ACETAMINOPHEN (43 - 50); DEXTROMETHORPHAN (47 - 50); CARBOCISTEINE (47 - 50); IBUPROFEN (58 - 87); LOXOPROFEN (58 - 88); SUCRALFATE (58 - 67); ACETAMINOPHEN (59 - CONTINUING); HYDROXYZINE (59 - 61); ELECTROLYTE SOLUTION (59 - 64); FLURBIPROFEN (60 - 62); LANSOPRAZOLE (66 - 167); PROBIOTIC (69 - 92); ZANAMIVIR (134 - 137); ANTIBACTERICAL TOPICAL (139 - 140); FLUOROMETHOLONE (140 - CONTINUING)			

Patient Identifier: IM101365-3-15 **Protocol: IM101365**			
Event: 悪心 (MILD/GRADE I INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 1)			
Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [ ] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [X] Other significant medical event		
Study Medication/Dose: ST-ABA IV (5-Injections); LT-ABA IV (18-Injections)			
Treatment Group: ABATACEPT			
Age: 10 Y	**Gender:** MALE	**Race:** JAPANESE	**Ethnicity:** NA
Disease History: POLYARTHRITIS RF+, 0.2 YEARS			
General Medical History: IMMUNOLOGY / ALLERGIES: ALLERGIC CONJUNCTIVITIS; POLLINOSIS			
Relevant Concomitant Medication(s): KETOPROFEN (-111 - -16); FAMOTIDINE (-135 - CONTINUING); IBUPROFEN (-135 - CONTINUING); PREDNISOLONE (-128- 533); METHOTREXATE (-127 - CONTINUING); FELBINAC (-15 - 76); OLOPATADINE (57 - 113); KETOTIFEN (85 - 113); DIPHT/TETANUS VACCINE (169 - 169); CLARITHROMYCIN (239 - 244); EPRAZINONE (239 - 244); CARBOCYSTEINE (239 - 244); PROCATEROL (239 - 244); AMOBROXOL (253 - 258); TIPEPIDINE (253 - 258); FELBINAC (309 - CONTINUING); INFLUENZA VACCINE (309 - 309); EPRAZINONE (328 - 333); CARBOCYSTEINE (328 - 333); PROCATEROL (328 - 333); AMOXICILLIN (337 - 341); CARBOCYSTEINE (337 - 341); TIPEPIDINE (337 - 341); INFLUENZA VACCINE (344 - 344); OLOPATADINE (421 - 464); MOMETASONE (449 - 464); CLARITHROMYCIN (505 - 509); CARBOCYSTEINE (505 - 509); TIPEPIDINE (505 - 509); CARBOCYSTEINE (596 - CONTINUING); TIPEPIDINE (596 - CONTINUING)			

Patient Identifier: IM101365-4-4
Protocol: IM101365

Event: 胃腸炎 (MILD/GRADE I INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 21); 胃腸炎 (SEVERE/GRADE III INTENSITY, RELATED RELATIONSHIP, DAY 362)

Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event

Study Medication/Dose: ST-ABA IV (5-Injections); LT-ABA IV (29-Injections)

Treatment Group: ABATACEPT

Age: 8 Y	**Gender:** FEMALE	**Race:** JAPANESE	**Ethnicity:** NA

Disease History: POLYARTHRITIS RF-, 0.5 YEARS

General Medical History: IMMUNOLOGY / ALLERGIES: ALLERGIC RHINITIS; HEENT: SINUSITIS

Relevant Concomitant Medication(s): IBUPROFEN (-203 - 255); FOLIC ACID (-157 - 530); METHOTREXATE (-172 - 682); HEPARINOID (-14 - CONTINUING); CEFCAPENE PIVOXIL (20 - 21); ELECTROLYTE SOLUTION (21 - 21); NACL/POTAS/SODOLAC (21 - 22); PROBIOTIC (45 - 48); TEPRENONE (45 - 48); AMBROXOL (50 - 57); OLOPATADINE (50 - 57); FELBINAC (67 - 69); AMBROXOL (89 - 99); OLOPATADINE (89 - 99); CLARITHROMYCIN (94 - 99); DEXTROMETHORPHAN (94 - 99); UREA (99 - 110); REBAMIPIDE (112 - 255); CEFCAPENE PIVOXIL (167 - 169); CETIRIZINE (167 - 169); AMOXICILLIN (169 - 174); CARBOCYSTEINE (169 - 174); TIPEPIDINE (169 - 174); DEQUALINIUM (170 - 170); TULOBUTEROL (171 - 175); AMBROXOL (199 - 203); OLOPATADINE (199 - 203); AMBROXOL (242 - 253); OLOPATADINE (242 - 253); CLARITHROMYCIN (249 - 253); DEXTROMETHORPHAN (249 - 253); INFLUENZA VACCINE (266 - 266); DOMPERIDONE (284 - 682); AMBROXOL (290 - 294); CLARITHROMYCIN (290 - 294); LANINAMIVIR (290 - 290); MONTELUKAST (290 - 294); TIPEPIDINE (290 - 294); CHLRPH/DHCOD/METH (291 - 295); INFLUENZA VACCINE (316 - 316); ENCEPHALITIS VACCINE (316 - 316); CEFDINIR (329 - 333); HEPARINOID (337 - CONTINUING); CARBOCYSTEINE (337 - 340); TRANEXAMIC ACID (337 - 340); PROBIOTIC (361 - 365); DOMPERIDONE (361 - 365);ELECTROLYTE SOLUTION (361 - 362); GLUCOSE (362 - 362); NACL/POTAS/SODOLAC (362 - 365); PROBIOTIC (366 - 369); PREDNISOLONE (490 - 490); ACETAMINOPHEN (495 - 495); ELECTROLYTE SOLUTION (575 - 575); ACETAMINOPHEN (613 - 614); INFLUENZA VACCINE (615 - 615); INFLUENZA VACCINE (643 - 643); WHITE PETROLATUM (652 - 736); EPRAZINONE (659 - 662); CARBOCYSTEINE (659 - 662); DEXTROMETHORPHAN (668 - 674); CARBOCYSTEINE (668 - 674); ACETAMINOPHEN (669 - 669); LANINAMIVIR (669 - 669)

Patient Identifier: IM101365-11-11
Protocol: IM101365

Event: ウイルス性扁桃炎 (MODERATE/GRADE II INTENSITY, NOT RELATED RELATIONSHIP, DAY 575)

Reason(s) for Narrative: (check all that apply)	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event

Study Medication/Dose: ST-ABA IV (5-Injections); LT-ABA IV (22-Injections)

Treatment Group: ABATACEPT

Age: 12 Y	**Gender:** FEMALE	**Race:** JAPANESE	**Ethnicity:** NA

Disease History: POLYARTHRITIS RF+, 0.4 YEARS

General Medical History: DERMATOLOGIC: XERODERMA

Relevant Concomitant Medication(s): DEXAMETHASONE PROPIONATE(TOPICAL) (-1360 - CONTINUING); UREA(TOPICAL) (-1360 - CONTINUING); ZINC OXIDE (-1360 - CONTINUING); METHOTREXATE (-193 - CONTINUING); FAMOTIDINE (-192 - 191); FOLIC ACID (-192 - CONTINUING); LOXOPROFEN (-52 - CONTINUING); IBUPROFEN (-40 - 191); PREDNISOLONE (-193 - 141); INFLUENZA VACCINE (58 - 58); LOXOPROFEN (58 - 58); RISEDRONATE (119 - CONTINUING); SENNA (400 - 401); INFLUENZA VACCINE (420 - 420); ZANAMIVIR (537 - 541); ACETAMINOPHEN (573 - 577); CEFDITOREN (573 - 575); ELECTROLYTE SOLUTION (575 - 580); DOMIPHEN (578 - 580); GATIFLOXACIN (631 - 637); OFLOXACIN (631 - 638)

3 IM101-301 試験（参考資料、5.3.5.2-2）

試験の標題：生物学的製剤又は従来型疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象としたアバタセプト皮下投与の薬物動態、有効性、安全性を検討する第 3 相、多施設共同、非盲検試験

治験実施施設及び地域：12 ヵ国 50 施設

試験期間： 試験開始日：2013 年 8 月 30 日
試験前期の最後の被験者の最終観察日 （6～17 歳コホート） ：2015 年 3 月 12 日
（2～5 歳コホート） ：継続中
長期継続投与期の最後の被験者の最終観察日：継続中
データベース固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験の相： 第 3 相

目的

主要目的

- 6～17 歳の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、pJIA）患者を対象に皮下注製剤を用いてアバタセプトを投与したときの Day 113 の定常状態のトラフ濃度（以下、Cminss）を推定する

副次目的

<u>6～17 歳コホート</u>

- 6～17 歳の pJIA 患者を対象に Day 113 の ACR Pediatric 30%改善率（以下、ACR Pedi 30%改善率）を評価する
- アバタセプトを体重別固定用量で皮下投与した際の 4 ヵ月の試験前期の Day 57、85 及び 113 時点におけるトラフ濃度（以下、Cmin）を評価する
- 試験前期及び累積投与期間（4 ヵ月の試験前期及び 20 ヵ月の長期継続投与期の合計）中のアバタセプト皮下注製剤（以下、皮下注製剤）の安全性（有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合）を評価する
- 4 ヵ月の試験前期、累積投与期間、及びそれぞれの投与期での投与中止後 6 ヵ月以内にアバタセプトに対する抗体が陽性であった被験者の割合を評価する

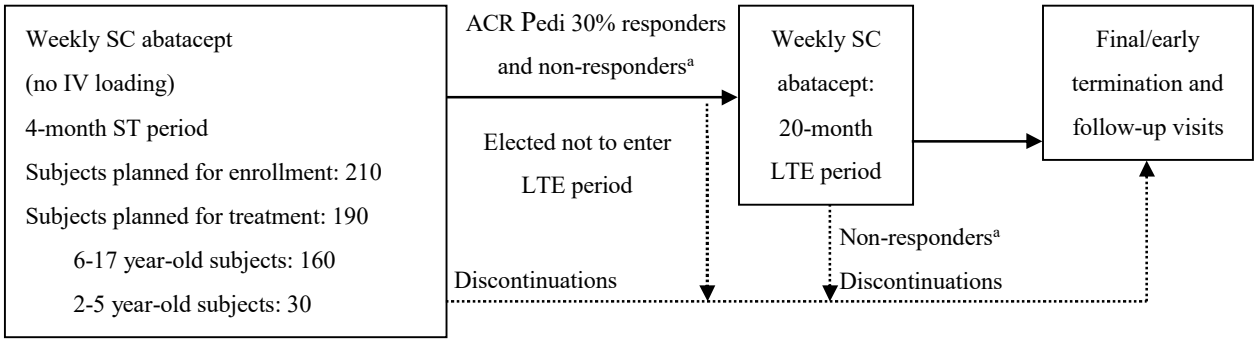
<u>2～5 歳コホート</u>

- 2～5 歳の pJIA 患者を対象に累積投与期間中の皮下注製剤の安全性（有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合）を評価する

- 累積投与期間及び投与中止後 6 ヵ月以内にアバタセプトに対する抗体が陽性であった被験者の割合を評価する

試験デザイン

本試験は pJIA 患者を対象に皮下注製剤を投与したときの薬物動態、安全性、有効性を評価する非盲検試験であり、有効性の評価に正式な仮説検定は予定しなかった。試験デザインを以下に示す。



Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology, IV = intravenous, LTE = long term extension, SC = subcutaneous, ST = short term

a. 投与開始後 4 ヵ月時点で ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者は、長期継続投与期で 3 ヵ月間皮下注製剤を継続投与可能とした。なお、7 ヵ月間の投与でも効果がない場合、投与を中止することとした。

4 ヵ月の試験前期では、非盲検下でアバタセプトを体重別固定用量で皮下投与し、薬物動態、安全性及び有効性を評価した。試験前期を完了した被験者は、20 ヵ月の長期継続投与期に移行し、皮下注製剤の週 1 回投与を継続可能とした。投与開始後 4 ヵ月時点で ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者は、長期継続投与期で 3 ヵ月間皮下注製剤投与を継続可能とした。7 ヵ月間（試験前期 4 ヵ月及び長期継続投与期 3 ヵ月）の投与後に ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者は、投与を中止することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

<u>6～17 歳コホート</u>

計画時：約 160 例、解析時：173 例

2～5 歳コホート

計画時：約 30 例、解析時：32 例

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準は以下のとおりであった。

- 2～17 歳の男女
- pJIA（少関節炎進展型、リウマトイド因子陽性多関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎）、全身症状を伴わない全身型 JIA、乾癬性関節炎又は付着部炎関連関節炎（ただしその他のリウマチ性疾患を合併しない）と診断された患者
- アバタセプトの投与歴のない患者
- 1 剤以上の生物学的製剤又は従来型疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分（3 ヵ月以上）又は不耐容であった患者
- 過去に活動性を有する関節が 5 関節以上あった患者
- ベースライン時に活動性関節及び可動域制限関節が各 2 ヵ所以上ある患者

なお、TNFα 阻害薬又はその他の生物学的製剤に対して過去に効果不十分であった患者は、試験集団の 30%を超えないように制限した。また、全身型 JIA の患者は、試験集団の 10%を超えないように制限した。活動性又は潜在性の感染症、又は直近で感染症を罹患した患者は除外した。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

皮下注製剤に含まれるアバタセプトは液剤としてプレフィルドシリンジに充填し、以下の体重別固定用量を週 1 回皮下投与した。

- 10 kg 以上 25 kg 未満：アバタセプト 50 mg/0.4 mL（プレフィルドシリンジ）
- 25 kg 以上 50 kg 未満：アバタセプト 87.5 mg/0.7 mL（プレフィルドシリンジ）
- 50 kg 以上：アバタセプト 125 mg/1 mL（プレフィルドシリンジ）

ロット番号：[redacted]9641、[redacted]3563、[redacted]3571、[redacted]0400、[redacted]1215、[redacted]6159、[redacted]4114、[redacted]5285

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

6～17 歳コホート

有効性

試験期間を通しての有効性は、ACR Pedi 30%、50%、70%、90%、100%改善基準及び inactive disease 反応基準を用いて評価した。評価は Day 29、57、85、113、197、309、393 及び 477 に行った。また、JIA コアセットの各コンポーネントも試験期間を通して評価した。

安全性

安全性の評価は有害事象の医学的評価、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値を基に行った。

有害事象の評価には、試験前期及び累積投与期間中の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常を含めた。また、治験薬との関連のある有害事象、皮下投与に伴う注射部位反応、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮下注製剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象、感染症は、特に注目した有害事象として試験期間を通して評価した。

薬物動態

pJIA 患者を対象にアバタセプトを体重別固定用量で週 1 回皮下投与したときの Cmin を評価した。Day 57、85、113、309 及び 477 の皮下注製剤投与前に、薬物動態測定用の血液サンプルを採取した。

免疫原性

pJIA 患者を対象にアバタセプトを体重別固定用量で週 1 回皮下投与したときの免疫原性を評価した。累積投与期間中の規定の時点の皮下注製剤投与前及び最終投与後に、免疫原性測定用の血液サンプルを採取した。バリデートされたメソスケールディスカバリー（MSD）装置を利用した電気化学発光免疫測定法（以下、ECL 法）を用いて抗アバタセプト抗体を測定した。ECL 法では結合特異性の異なる 2 種類の抗体｛抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4（以下、CTLA4）抗体［抗免疫グロブリン G（以下、Ig）領域に対しても抗体反応を示している可能性がある］並びに抗 Ig 及び／又は結合領域抗体｝を検出した。抗 CTLA4 抗体が陽性で血清中アバタセプト濃度が 1 μg/mL 以下の血清試料については、バリデートされた in vitro 細胞バイオアッセイを用いて中和抗体活性の有無を検討した。

2～5 歳コホート

安全性

累積投与期間を評価期間として 6～17 歳コホートと同様に評価した。

免疫原性

6～17 歳コホートと同様に評価した。

統計手法

6～17 歳コホート

被験者数の設定

本試験の目的はアバタセプトの皮下投与時の薬物動態プロファイルが、静脈内投与時と類似していることを確認することであるため、本試験の被験者数は、統計学的な仮説検定に基づいていない。本試験では、薬物動態、安全性、有効性評価項目の評価可能な被験者数、かつ pJIA に対するアバタセプトの静脈内投与の試験（IM101-033）における 4 ヵ月の非盲検導入期と類似した被験者数として、6～17 歳の約 160 例を予定した。約 160 例の被験者を体重別に 3 区間層別し（10 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）、各区間の Cminss の 90%信頼区間が点推定値±18%以内に入ると予測した。また、IM101-033 試験の結果に基づき真の ACR Pedi 30%改善率を 64%と仮定した場合、160 人の被験者数では、その 95%信頼区間は 64%±7.4%となる。

有効性

有効性の解析は記述的解析とし、正式な統計学的検定は実施しなかった。被験者の割合の信頼区間として、発現数が 5 以上の場合には正規近似に基づく信頼区間を、5 未満の場合には正確な信頼区間を算出した。

安全性

皮下注製剤を投与されたすべての被験者を安全性の解析対象とした。安全性の評価は試験中に報告された有害事象、臨床検査値異常、免疫原性を基に行った。安全性の結果は、全被験者又は体重別固定用量の部分集団別に示した。有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、特に注目した有害事象（感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍、皮下投与に伴う注射部位反応、皮下注製剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象）、治験薬との関連のある有害事象について、発現割合の表を作成し、有害事象、重篤な有害事象、特に注目した有害事象について、発現率（100 人年あたり）の表を作成した。顕著な臨床検査値異常について、発現割合の表を作成し、臨床検査値のベースラインからの変化の記述統計量を算出した。

薬物動態

皮下注製剤を投与され、薬物動態の濃度データを有するすべての被験者を薬物動態の解析対象とした。評価可能な薬物動態データを有する被験者集団に基づき、薬物動態の要約統計量の算出及び統計解析を実施した。Day 57、85、113、及び長期継続投与期間中の 6 ヵ月ごとに Cmin の要約統計量を算出した。さらに、Day 113 では体重別固定用量別及び年齢別に要約統計量を算出した。すべての薬物動態解析対象集団及び免疫原性の解析対象集団では、Cmin の一覧表も作成した。

免疫原性

皮下注製剤を投与され、ベースライン以降に免疫原性のデータが 1 つ以上あるすべての被験者を免疫原性の解析対象とした。アバタセプトに対する抗体が陽性であった被験者の割合を試験日別及び抗体別（抗 CTLA4 抗体並びに抗 Ig 及び／又は結合領域抗体）に要約し、被験者別及び試験日別の抗体価の一覧表を作成した。

2～5 歳コホート

被験者数の設定

6～17 歳コホートと類似した安全性及び免疫原性の記述的解析のため、30 例以上と設定した。

安全性

6～17 歳コホートと同様に解析した。ただし、部分集団解析は行わなかった。

免疫原性

6～17 歳コホートと同様に解析した。

結果

6～17 歳コホート

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

皮下注製剤の投与を受けた 6～17 歳の被験者 173 例中 164 例が試験前期を完了し、157 例が長期継続投与期へ移行した。17 例が累積投与期間中に試験を中止し、主な中止理由は有害事象及び効果不十分であった。なお、長期継続投与期は継続中である。人口統計学的特性を Table 3-1 に示した。

Table 3-1: 人口統計学的特性（6～17 歳コホート、治験薬投与例）

Demographic	All Treated Subjects (n=173)
Age (years)	
Mean (SD)	12.3 (3.1)
Median (Min-Max)	13.0 (6.0-17.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	46.5 (18.8)
Median (Min-Max)	45.0 (16.0-146.3)
Weight Categories (no., [%])	
< 25 kg	18 (10.4%)
25-50 kg	74 (42.8%)
≥ 50 kg	81 (46.8%)
Gender (no., [%])	
Female	136 (78.6%)
Male	37 (21.4%)
Race (no., [%])	
White	144 (83.2%)
Black/African American	14 (8.1%)
American Indian/Alaska Native	0 (0%)
Asian	0 (0%)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0 (0%)
Other	15 (8.7%)
Ethnicity (US Only, 22 subjects) (no., [%])	
Hispanic/Latino	2 (9.1%)
Not Hispanic/Latino	20 (90.9%)
Geographic Region (no., [%])	
North America	22 (12.7%)
South America	56 (32.4%)
Europe	78 (45.1%)
ROW	17 (9.8%)

Abbreviations: n = sample number, SD = standard deviation, ROW = rest of world
Source: IM101-301 study CSR Table 1

曝露の状況

試験前期：皮下注製剤の投与を受けた 173 例における投与期間の平均値［標準偏差（以下、SD）］は 114.9（12.22）日であり、172 例で投与期間は 90 日以上であった。皮下投与の回数は、6～17 歳の被験者の大部分（95.4%）で 13～16 回であり、投与回数の中央値は 16 回であった。

累積投与期間：皮下注製剤の投与を受けた 173 例における投与期間の平均値（SD）は 11.7（4.33）ヵ月であり、中央値は 11.7 ヵ月（範囲：1.9～20.1 ヵ月）であった。ほとんどの被験者（111/173 例）で、累積投与期間中の投与期間は 9 ヵ月以上であった。また、皮下投与回数の中央値は 39 回であった。過半数の被験者［89/173 例（51.4%）］で 37 回以上皮下投与されており、60 回超投与された被験者は比較的少なかった（12.7%）。

有効性

Day 113 の ACR Pedi 30%改善率は 80.9%（140/173 例）であった。Day 29 及び Day 57 の ACR Pedi 30%改善率は、それぞれ 59.5%（103/173 例）及び 73.4%（127/173 例）であり、早期から改善が認められた。Day 113 以降、ACR Pedi 30%改善率は投与期間の延長に伴い緩やかに上昇した。

安全性

6～17 歳の被験者に対して、アバタセプトを体重別固定用量で週 1 回皮下投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった（Table 3-2）。有害事象の発現割合は 73.4%（127/173 例）、治験薬との関連のある有害事象の発現割合は 26.0%（45/173 例）であり、特に注目した有害事象の発現割合は、悪性腫瘍が 0.6%（1/173 例）、自己免疫疾患が 1.7%（3/173 例）、皮下投与に伴う注射部位反応が 5.8%（10/173 例）、皮下注製剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象が 34.1%（59/173 例）、感染症が 52.0%（90/173 例）であった。本被験者集団で新たな安全性の問題は認められなかった。治験薬との関連のある有害事象は、1 件（敗血症）を除きいずれも軽度又は中等度であった。累積投与期間中に重篤な有害事象が 4.6%（8/173 例）に認められ、このうち治験薬との関連のある重度の敗血症を発現した 1 例及び治験薬との関連のない卵巣胚細胞奇形腫第 3 期を発現した 1 例は投与中止に至った。特に注目した有害事象（悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮下投与に伴う注射部位反応、皮下注製剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象、感染症）の発現割合は低く、2 件（敗血症及び卵巣胚細胞奇形腫第 3 期）を除き非重篤かつ重症度が軽度又は中等度であった。

Table 3-2: 有害事象の要約（6～17 歳コホート、治験薬投与例）

Safety event	Number (%) of subjects (n=173)
Deaths	0
SAEs	8 (4.6)
SAEs Related to Study Drug	1 (0.6)
Discontinuations Due to AEs	4 (2.3)
Discontinuations Due to SAEs	2 (1.2)
Overall AEs	127 (73.4)
AEs Related to Study Drug	45 (26.0)
AEs of Special Interest	
Malignancies	1 (0.6)
Autoimmune Disorders/Events	3 (1.7)
Local Injection Site Reactions	10 (5.8)
AEs within 24 Hours of Study Drug Administration	59 (34.1)
Infections	90 (52.0)

AEs that occurred within the cumulative period plus 56 days after the last abatacept injection were recorded.
Source: IM101-301 study CSR Table 2

薬物動態

主要評価項目は Day 113 のアバタセプトの Cminss であった。アバタセプトの体重別固定用量での週 1 回皮下投与により、薬物動態の評価が可能な 131 例中 130 例（99%）で Cminss が治療上の目標濃度（10 μg/mL 以上）に達していた。Day 113 の Cminss の幾何平均値（変動係数）は 39.7 μg/mL（35%）であった。Day 113 の Cminss は体重別固定用量別及び年齢別の部分集団間で同程度であった。アバタセプトの週 1 回皮下投与中の Cminss の幾何平均値は投与期間を通して一定であった。

免疫原性

累積投与期間中及び投与中止後において免疫原性が評価された 171 例中、アバタセプトに対する抗体が陽性であった被験者は 4 例（2.3%）であった。抗 CTLA4 抗体は 2 例（1.2%）に、抗 Ig 及び／又は結合領域抗体は 2 例（1.2%）に認められた。中和抗体活性は抗 CTLA4 抗体陽性 2 例のうち 1 例で解析され、中和抗体活性は認められなかった。免疫原性の結果と薬物動態、有効性、安全性の結果に関連性はなかった。

2～5 歳コホート

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

2～5 歳コホートでは 32 例に皮下注製剤が 1 回以上投与された。このうち、試験前期を完了した被験者は 27 例（84.4%）であり、いずれもデータベース固定日（2015 年 7 月 1 日）の時点で試験を継続中であった。5 例が試験を中止し、中止理由は効果不十分が 4 例であった。残りの 1 例は、長期継続投与期中に治療スケジュールを遵守できないため中止した。人口統計学的特性を Table 3-3 に示した。

Table 3-3: 人口統計学的特性（2～5 歳コホート、治験薬投与例）

Demographic	All Treated Subjects (n=32)
Age (years)	
Mean (SD)	4.3 (0.9)
Median (Min-Max)	5.0 (2.0-5.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	18.5 (3.2)
Median (Min-Max)	18.6 (13.3-25.4)
Weight Categories (no., [%])	
< 25 kg	31 (96.9%)
25-50 kg	1 (3.1%)
≥ 50 kg	0
Gender (no., [%])	
Female	19 (59.4%)
Male	13 (40.6%)
Race (no., [%])	
White	30 (93.8%)
Black/African American	1 (3.1%)
American Indian/Alaska Native	0
Asian	0
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0
Other	1 (3.1%)
Geographic Region (no., [%])	
North America	0
South America	7 (21.9%)
Europe	23 (71.9%)

Table 3-3: 人口統計学的特性（2～5 歳コホート、治験薬投与例）

Demographic	All Treated Subjects (n=32)
ROW	2 (6.3%)

Abbreviations: n = sample number, SD = standard deviation, ROW = rest of world
Source: IM101-301 study CSR Addendum Table 1

曝露の状況

データベース固定時点で投与期間の平均値（SD）は 9.8（4.12）ヵ月、中央値は 8.8 ヵ月であった。ほとんどの被験者（27/32 例）が 6 ヵ月以上投与され、11 例が 12 ヵ月以上皮下注製剤を投与された。データベース固定日までの投与回数の中央値は 28 回であった。

安全性

2～5 歳の被験者に対して、アバタセプトを体重別固定用量で週 1 回皮下投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった（Table 3-4）。有害事象の発現割合は 81.3%（26/32 例）、治験薬との関連のある有害事象の発現割合は 34.4%（11/32 例）であり、特に注目した有害事象の発現割合は、皮下注製剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象が 34.4%（11/32 例）、感染症が 68.8%（22/32 例）であった。本被験者集団で新たな安全性の問題は認められなかった。データベース固定日までに、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、悪性腫瘍、自己免疫疾患及び皮下投与に伴う注射部位反応は認められなかった。

有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度と判断された。治験薬との関連のある有害事象はほとんどが軽度であった。特に注目した有害事象（感染症及び皮下注製剤投与後 24 時間以内に発現した有害事象）はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。顕著な臨床検査値異常は、有害事象を伴って発現するものや皮下注製剤の投与継続によって持続するものではなく、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。

Table 3-4: 有害事象の要約（2～5 歳コホート、治験薬投与例）

Safety event	Number (%) of subjects (n=32)
Deaths	0 (0.0)
SAEs	0 (0.0)
SAEs Related to Study Therapy	0 (0.0)
Discontinuations Due to AEs	0 (0.0)
Discontinuations Due to SAEs	0 (0.0)
AEs of Special Interest	
Autoimmune Disorders	0 (0.0)
Malignancies	0 (0.0)
Local Injection-site Reactions	0 (0.0)
AEs Within 24 Hours of Drug Administration	11 (34.4)
Infections	22 (68.8)
Overall AEs	26 (81.3)
AEs Related to Study Therapy	11 (34.4)

AEs that occurred within the cumulative period plus 56 days after the last abatacept injection were recorded.
Source: IM101-301 study CSR Addendum Table 2

免疫原性

累積投与期間中及び投与中止後において免疫原性が評価された 31 例中、アバタセプトに対する抗体が陽性であった被験者は 3 例（9.7%）であった。抗 CTLA4 抗体は 1 例（3.2%）に、抗 Ig 及び／又は結合領域抗体は 2 例（6.5%）に認められた。中和抗体活性は、抗 CTLA4 抗体陽性であった被験者 1 例でアバタセプトの血清中濃度が 1 μg/mL を超えていたため、測定されなかった。免疫原性の結果と薬物動態、有効性の消失、有害事象の発現に関連性はなかった。

結論

6～17 歳コホート

- 薬物動態が評価可能な被験者の 99%で、Day 113 のアバタセプトの Cminss は治療上の目標濃度（10 μg/mL 以上）に達していた
- Day 113 のアバタセプトの Cminss はいずれの体重別固定用量でも同程度であった
- Day 113 及びそれ以降の ACR Pedi 30%改善率は 80%超であった

- 有効性の指標としてより厳密な ACR Pedi 50%改善率、ACR Pedi 70%改善率、ACR Pedi 90%改善率、ACR Pedi 100%改善率、inactive disease 達成率でも、Day 113 及びそれ以降に一貫した反応性が示された
- 重篤な有害事象及び臨床的に問題となる有害事象の発現はほとんど認められなかった
- 抗薬物抗体が陽性となった被験者は少なく、陽性例における抗体価は低かった

2～5 歳コホート

- 重篤な有害事象、特に注目した有害事象及び臨床的に問題となる有害事象は発現しなかった
- アバタセプトに対する抗体の発現は持続的ではなく、概して陽性例における抗体価は低かった

4 IM101-129 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.4-1）

試験の標題：第 1 相試験（IM101-034）及び第 2 相試験（IM101-071）に参加した被験者、並びに DMARDs 効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたアバタセプト（BMS-188667）の安全性を検討する多施設共同、オープンラベル、長期（継続）投与試験（第 3 相臨床試験）

本試験の中間成績報告書は「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請に提出済みである。

本試験の主要目的は、アバタセプト長期投与時の安全性の検討とし、副次目的としてアバタセプト長期投与時の有効性及び免疫原性等を検討した。試験計画の概要及び 48 週又は 72 週までの各中間成績は「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請 CTD モジュール 2.7.6-2.13 に示した。本項では、最終観察日までのデータを含めた治験総括報告書（作成日：2011 年 12 月 21 日）に基づき試験結果を示す。

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験へは 217 例が登録され、アバタセプト点滴静注用製剤の承認時に 162 例が製造販売後臨床試験に移行した。

本試験では、217 例に治験薬（アバタセプト点滴静注用製剤）の投与を行った。治験薬投与後に本試験を中止した被験者数は 56 例（25.8%）で、中止理由は有害事象 24 例（11.1%）、被験者からの申し出 13 例（6.0%）、効果不十分 13 例（6.0%）、その他（治験責任医師の退職）6 例（2.8%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患の特性を Table 4-1 に示す。

Table 4-1: 人口統計学的特性及びベースラインの疾患の特性（治験薬投与例）

項目	第 1 相試験参加例 N = 13	第 2 相試験参加例 N = 178	新規組入れ例 N = 26	合計 N = 217
年齢［歳］	52.8 (11.6)	53.2 (11.5)	57.8 (10.6)	53.8 (11.4)
体重［kg］	55.2 (9.7)	56.9 (9.4)	53.9 (10.8)	56.5 (9.6)
女性の例数（%）	12 (92.3)	146 (82.0)	19 (73.1)	177 (81.6)
関節リウマチ罹病期間［年］	14.4 (9.0)	8.4 (7.3)	10.9 (10.1)	9.1 (7.9)
疼痛関節数［ヵ所］	8.4 (5.2)	14.3 (11.2)	22.7 (13.3)	14.9 (11.6)
腫脹関節数［ヵ所］	9.1 (4.7)	11.6 (8.7)	17.2 (10.0)	12.1 (8.9)
患者による日常生活動作の評価（HAQ）［点］	0.98 (0.57)	1.16 (0.75)	1.80 (0.90)	1.22 (0.79)
CRP［mg/dL］	1.84 (2.84)	2.32 (2.18)	4.67 (3.65)	2.57 (2.55)
MTX 投与量［mg/週］	7.11 (1.45)	7.11 (1.07)	- (-)	7.11 (1.09)

平均値（標準偏差）。それ以外の場合は項目欄に併記

曝露の状況

治験薬の投与期間を Table 4-2 に示す。

治験薬の投与期間の平均値は 34.3 ヵ月と約 3 年間であり、50%以上の被験者が 3 年以上であった。

Table 4-2: 治験薬の投与期間（治験薬投与例）

項目 投与期間（ヵ月）*	第 1 相試験参加例 N = 13	第 2 相試験参加例 N = 178	新規組入れ例 N = 26	合計 N = 217
0 - < 12	0	12（6.7）	8（30.8）	20（9.2）
12 - < 24	0	10（5.6）	2（7.7）	12（5.5）
24 - <36	3(23.1)	52（29.2）	4（15.4）	59（27.2）
≥ 36	10 (76.9)	104 (58.4)	12 (46.2)	126 (58.1)
平均値（標準偏差）	40.3 (4.4)	35.0 (9.5)	25.8 (15.9)	34.3 (10.7)
中央値（最小値，最大値）	42.4 (31.3, 44.0)	37.7 (3.6, 45.1)	32.3 (1.0, 44.0)	37.7 (1.0, 45.1)

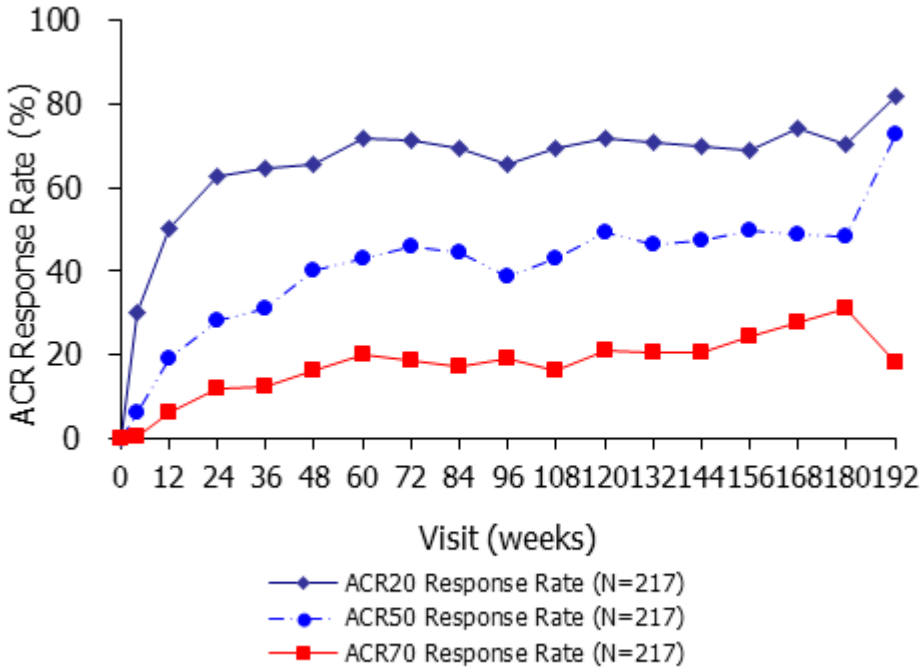
* 投与期間：最終投与日 - 治験薬初回投与日 ＋29 日間

有効性

ACR 改善率の推移を Figure 4-1 に示す。

ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率（コホート全体）は、6 ヵ月目（24 週目）ではそれぞれ 62.7%（133/212 例）、28.3%（60/212 例）及び 11.8%（25/212 例）、1 年目（48 週目）では 65.7%（132/201 例）、40.3%（81/201 例）、16.4%（33/201 例）、2 年目（96 週目）では 65.8%（125/190 例）、38.9%（74/190）、18.9%（36/190 例）、3 年目（144 週目）では 70.1%（117/167 例）、47.3%（79/167 例）、20.4%（34/167 例）であった。ACR 改善率は長期に渡って維持された。

Figure 4-1:　　ACR 改善率の推移（治験薬投与例）



DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP < 2.6 を達成した被験者の割合）は、48 週目では 42.2%（84/199 例）、96 週目では 43.9%（83/189 例）、144 週目では 46.7%（78/167 例）であった。HAQ 改善率（HAQ スコアがベースラインから 0.3 以上改善した被験者の割合）は、48 週目では 43.8%（88/201 例）、96 週目では 50.0%（95/190 例）、144 週目では 50.3%（84/167 例）であった。ACR 改善率同様、DAS28-CRP 寛解率及び HAQ 改善率も長期に渡って維持された。

安全性

有害事象の概要を Table 4-3 に示す。

自覚症状・他覚所見に関する有害事象（以下、自他覚的有害事象）は 98.2%（213/217 例）、治験薬と関連のある自他覚的有害事象は 93.1%（202/217 例）に発現した。また、臨床検査に関する有害事象（以下、臨床検査値異常変動）は 69.6%（151/217 例）、治験薬と関連のある臨床検査値異常変動は 55.8%（121/217 例）に発現した。

最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎（56.7%、123/217 例）であり、次いで口内炎（24.4%、53/217 例）、血圧上昇（18.9%、41/217 例）、上気道の炎症（16.1%、35/217 例）、湿疹（14.7%、32/217 例）であった。

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、重度と判断されたものは 17.5%（38/217 例）、非常に重度と判断されたものは 1.4%（3/217 例：敗血症、膵癌、視床出血各 1 例）であった。

死亡に至った有害事象は膵癌の 1 例（0.5%）であり、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。本被験者は第 2 相試験参加例であり、第 2 相試験で 24 週のアバタセプト投与を受け、本試験では 84 週目までアバタセプトが投与された。

重篤な有害事象は 31.3%（68/217 例）に発現した。3 例（1%）以上に認められた重篤な有害事象は関節破壊（6 例、2.8%）、足変形（5 例、2.3%）、変形性関節症（4 例、1.8%）、蜂巣炎、脊椎圧迫骨折（各 3 例、1.4%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11.1%（24/217 例）に認められた。3 例（1%）以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に分類された自他覚的有害事象は 77.4%（168/217 例）に発現した。最も発現割合が高かった感染症は鼻咽頭炎（56.7%、123/217 例）であり、次いで咽頭炎（12.9%、28/217 例）、胃腸炎（10.1%、22/217 例）であった。重篤な感染症は 7.4%（16/217 例）に発現した。3 例（1.0%）以上に認められた重篤な感染症は蜂巣炎（3 例、1.4%）であった。3 例（1.0%）以上に認められた日和見感染は、帯状疱疹（10 例、4.6%）、口腔ヘルペス（10 例、4.6%）及び単純ヘルペス（3 例、1.4%）であった。

器官別大分類（SOC）「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）」に分類された自他覚的有害事象は 11.1%（24/217 例）に発現した。このうち、悪性のものとして報告された事象は、B 細胞性リンパ腫、乳癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、子宮内膜癌、胃癌、

膵癌、松果体腫、T 細胞性リンパ腫、肺の悪性新生物、子宮頸部癌第 0 期（各 1 例、0.5%）であった。

自己免疫疾患の有害事象は 3.7%（8/217 例）に発現した（強膜炎、ブドウ膜炎、萎縮性胃炎、シェーグレン症候群、結節性紅斑、白血球粉砕性血管炎、バセドウ病及び炎症性腸疾患：各 1 例）。炎症性腸疾患を発現した 1 例は治験を中止したが、ほとんどの事象は治験薬投与期間中に回復した。

投与直後（治験薬投与日の投与開始後及び投与翌日）に発現した自他覚的有害事象の発現割合は 47.5%（103/217 例）であった。T 細胞性リンパ腫及び子宮頸部癌第 0 期を除き、投与直後の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

Table 4-3: 有害事象の概要（治験薬投与例）

	発現例数（%）			
	第 1 相試験参加例 N = 13	**第 2 相試験参加例 N = 178**	**新規組入れ例 N = 26**	**合計 N = 217**
死亡に至った有害事象	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
重篤な有害事象	4 (30.8)	50 (28.1)	14 (53.8)	68 (31.3)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	2 (15.4)	26 (14.6)	9 (34.6)	37 (17.1)
治験を中止した重篤な有害事象	0	14 (7.9)	5 (19.2)	19 (8.8)
治験を中止した有害事象	1 (7.7)	18 (10.1)	5 (19.2)	24 (11.1)
自他覚的有害事象	13 (100)	176 (98.9)	24 (92.3)	213(98.2)
治験薬と関連のある自他覚的有害事象	13 (100)	165 (92.7)	24 (92.3)	202 (93.1)
臨床検査値異常変動	7 (53.8)	125 (70.2)	19 (73.1)	151 (69.6)
治験薬と関連のある臨床検査値異常変動	6 (46.2)	102 (57.3)	13 (50.0)	121 (55.8)

免疫原性

抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA4-T 抗体は酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した。また、抗 CTLA4-T 抗体が血清反応陽性であった検体は、in vitro 細胞培養アッセイを用いて中和抗体活性の有無を検討した。投与期間中及び投与中止後においてアバタセプトに対する抗体が陽性であった被験者は 217 例中 42 例（19.4%）であった。抗 CTLA4-T 抗体は 20 例（9.2%）に、抗アバタセプト抗体

は 23 例（10.6%）に認められた。中和抗体活性は抗 CTLA4-T 抗体陽性 20 例のうち 19 例で評価可能であり、中和活性は 5 例に認められた。

結論

アバタセプトの安全性に関して、長期投与による有害事象及び臨床検査値異常変動、免疫原性において、24 週又は 48 週までの各中間成績と比較して新たな懸念は認められず、全般的に良好な忍容性及び安全性が確認された。副次目的として検討した有効性についても、192 週目までの ACR 改善率などの観察で、関節リウマチの症候及び症状、並びに身体機能等の改善が認められており、3 年以上改善は維持された。