KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和キリン株式会社

目次

目次 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
1 背景及び概観 3
1.1 生物薬剤学試験 3
1.2 分析法の概観 3
1.2.1 血清中 KHK4827 濃度測定 3
1.2.2 抗 KHK4827 抗体測定 3
2 個々の試験結果の要約 3
3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
4 付録 4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

本申請は、国内既承認の「ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ」（一般名：ブロダルマブ（遺伝子組換え））の効能・効果の追加を目的とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。

1.1 生物薬剤学試験

初回申請以降、原薬及び製剤の製造方法並びに製剤処方の変更は行っていないため、本申請において生物薬剤学試験は新たに実施していない。

1.2 分析法の概観

1.2.1 血清中 KHK4827 濃度測定

ヒト血清中 KHK4827 の定量は、固相酵素結合免疫測定法を用いて実施した。初回申請時から測定方法の変更は行っていない。初回申請時に提出した臨床試験のうち、協和キリン株式会社が実施した臨床試験におけるヒト血清中 KHK4827 濃度測定はすべて[redacted]（その後の合併により[redacted], USA）に名称変更）で実施したが（1.13.1.3 2.7.1）、当該施設の閉鎖に伴い測定系は[redacted]（[redacted], USA）に移管された。移管後に実施されたパーシャルバリデーション試験の結果を Table 1.2.1-1 に示した。4827-006 試験の血清中 KHK4827 濃度測定は移管後の施設で実施した。

Table 1.2.1-1 血清中 KHK4827 濃度測定法のパーシャルバリデーション試験結果概要

測定施設	[redacted]（[redacted], USA）
試験報告書の添付場所（試験番号）	5.3.1.4-1（[redacted]）
Assay Range (ng/mL)	50.0～2000
Inter-Assay (150, 400, 1500 ng/mL) Accuracy (%Bias) Precision (%CV) Total Error (%)	 0.2～5.7 7.7～11.8 8.7～17.5

Source: 5.3.1.4-1 Table 4

1.2.2 抗 KHK4827 抗体測定

4827-006 試験における結合抗体及び中和抗体の測定は、それぞれ電気化学発光測定法及び cell-based bioassay を用いて[redacted]で実施した。初回申請時から測定方法及び測定施設の変更は行っていない。両分析法のバリデーション結果の概要は 1.13.1.3 2.7.1 に示したとおりである。

2 個々の試験結果の要約

該当なし。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4 付録

表は本文中の適切な箇所に記載した。

KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AS	Ankylosing spondylitis（強直性脊椎炎）
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society（国際脊椎関節炎評価学会）
axSpA	Axial spondyloarthritis（体軸性脊椎関節炎）
CI	Confidence interval（信頼区間）
IL-17RA	Interleukin-17 receptor A（インターロイキン-17 受容体 A）
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
SC	Subcutaneous（皮下）

用語の定義

用語	定義
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASAS20	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 20%以上の改善、かつ 1 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で 20%以上の悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI）④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
ASAS40	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 40%以上の改善、かつ 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI）④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0-\tau}$	投与間隔（τ）での血清中薬物濃度－時間曲線下面積
CL	全身クリアランス
C_{max}	最高血清中濃度
CRP	C 反応性蛋白
F	生物学的利用率
k_a	吸収速度定数
K_m	ミカエリス・メンテン定数
Q	コンパートメント間のクリアランス
Q2W	2 週に 1 回（every 2 weeks）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
V_1	中央コンパートメントの分布容積
V_2	末梢コンパートメントの分布容積
V_{max}	最大消失速度
V_{ss}	定常状態における分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
1 背景及び概観 4
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 4
1.2 臨床薬理試験 4
2 個々の試験結果の要約 4
2.1 4827-006 試験（5.3.5.1-1） 4
2.1.1 反復投与後の血清中 KHK4827 トラフ濃度 5
2.1.2 Week 14～16 及び Week 30～32 の薬物動態 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
3.1 薬物動態の線形性 7
3.2 母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1） 7
3.3 地域間（日本、韓国、台湾）の薬物動態の比較 10
3.4 AS 患者と nr-axSpA 患者における薬物動態の比較 11
3.5 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 12
3.5.1 体重 12
3.5.2 年齢 12
3.5.3 性別 12
3.5.4 CRP 12
3.6 曝露-反応解析（5.3.3.5-1） 13
4 特別な試験 14
4.1 免疫原性 14
4.2 QT/QTc 間隔に対する影響 14
5 付録 14

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

本申請は、国内既承認の「ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ」（一般名：ブロダルマブ（遺伝子組換え））の効能・効果の追加を目的とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本承認申請においては、ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

1.2 臨床薬理試験

本承認申請においては、臨床薬理試験は新たに実施していない。臨床薬理の評価に用いた 4827-006 試験に関する臨床試験の概要を Table 1.2-1 に示した。

Table 1.2-1 KHK4827 の臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 試験の種類 国内外 （資料番号）	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 投与期間	投与被験者数
4827-006 第 III 相 日本、韓国、台湾 （5.3.5.1-1）	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検継続投与	体軸性脊椎関節炎患者	二重盲検比較期 プラセボ KHK4827：210 mg Q2W SC 2 週に 1 回 16 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10、12、14） 継続投与期 KHK4827：210 mg Q2W SC 2 週に 1 回 52 週間 （Week 17 に追加投与：プラセボ群は KHK4827、KHK4827 群はプラセボを投与）	プラセボ：79 名 KHK4827：80 名

Q2W：2 週に 1 回、SC：皮下

2 個々の試験結果の要約

2.1 4827-006 試験（5.3.5.1-1）

体軸性脊椎関節炎（axSpA）患者を対象としたプラセボ対象二重盲検比較試験で、KHK4827 群に割り付けられた被験者においては、KHK4827 210 mg を Week 2 までは 1 週ごとに、それ以降は 2 週ごとに皮下（SC）投与した。プラセボ群に割り付けられた被験者においては、プラセボを Week 14 まで KHK4827 群と同様のスケジュールで投与し、その後、Week 16 及び 17 並びにそれ以降 2 週ごとに KHK4827 210 mg を SC 投与した。ランダム化された 159 名のうち、KHK4827 の投与を受け、KHK4827 投与後の薬物動態採血が 1 回でも実施された 146 名（KHK4827 群：80 名、プラセボ群：66 名）を薬物動態解析対象集団とし、薬物動態を評価した。薬物動態採血は、初回投与前、Week 1、2、4、8、12、14、16、24、28 及び 32（いずれも投与前）とした。更に、別途同意を取得した被験者では、Week 14（投与後 3、7 及び 10 日）及び Week 30（投与前、投与後 3、7 及び 10 日）においても薬物動態採血を実施した。KHK4827 群では、Week 14

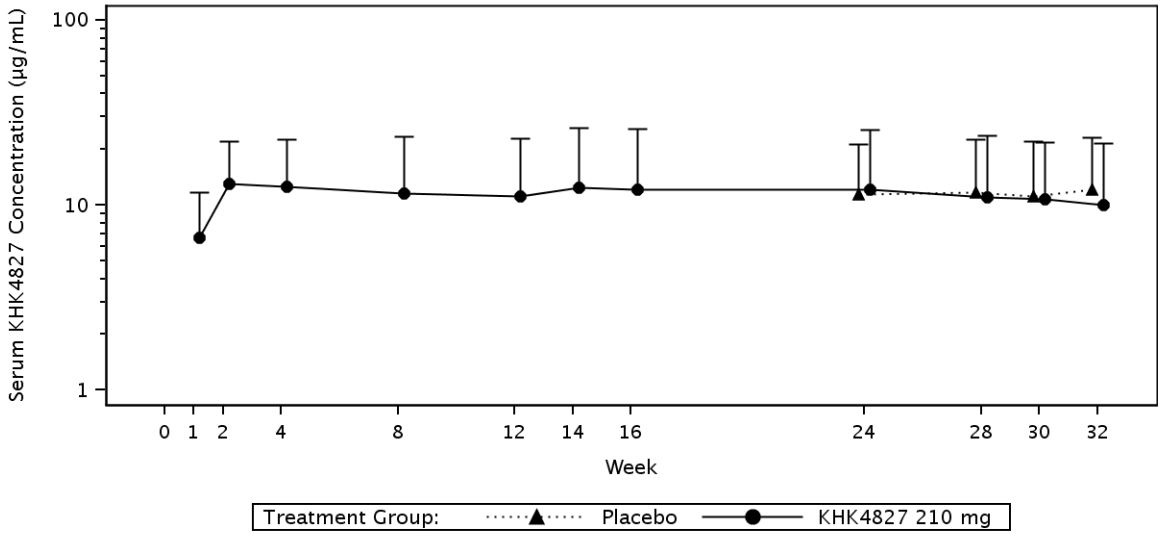
までの KHK4827 の投与を規定通り受けた 24 名、Week 30 までの KHK4827 の投与を規定通り受けた 14 名を対象に Week 14～16 及び Week 30～32 の薬物動態をそれぞれ評価した。プラセボ群では、Week 16～30 までの KHK4827 の投与を規定通り受けた 22 名を対象に Week 30～32 の薬物動態を評価した。

2.1.1 反復投与後の血清中 KHK4827 トラフ濃度

KHK4827 を反復投与したときの血清中 KHK4827 トラフ濃度推移を Figure 2.1.1-1 に示した。

KHK4827 群の平均血清中トラフ濃度は Week 1 で 6.68 μg/mL を示し、その後 Week 2 から Week 32 までは 10.0～13.1 μg/mL とおおむね一定の値で推移した。Week 16 より KHK4827 210 mg の投与を受けたプラセボ群では、Week 24 から Week 32 まで 11.1～12.1 μg/mL とおおむね一定の値で推移した。

Figure 2.1.1-1 血清中 KHK4827 トラフ濃度推移（Mean+SD）（4827-006 試験、薬物動態解析対象集団）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; Subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Week 0 = Day 1
Placebo: n=23-66, KHK4827 210 mg: n=14-80
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.3.1.1-1

2.1.2 Week 14～16 及び Week 30～32 の薬物動態

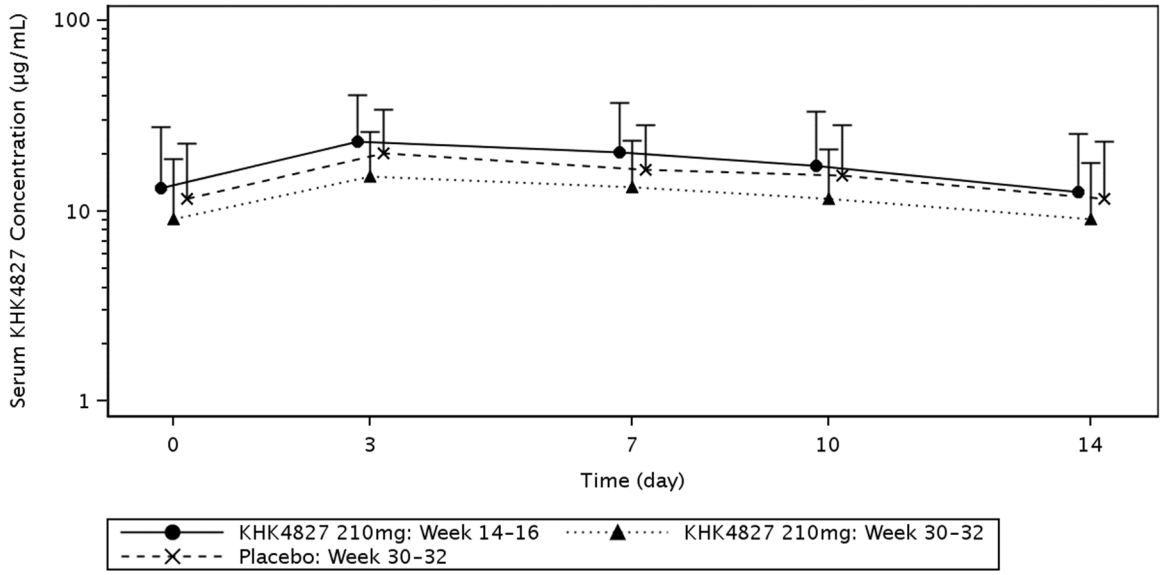
Week 14～16 及び Week 30～32 における血清中 KHK4827 濃度推移を Figure 2.1.2-1 に示し、各期間で算出した薬物動態パラメータを Table 2.1.2-1 に示した。

KHK4827 群では、KHK4827 210 mg を 14 週間反復投与した後（Week 14～16）の t_{max} の中央値は 2.77 日であった。C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は 23.4±17.4 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$ は 262±225 μg·day/mL であった。更に、KHK4827 210 mg を 30 週間反復投与した後（Week 30～32）の t_{max} の中央値は 2.47 日であった。C_{max} は 14.9±10.2 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$ は 160±132 μg·day/mL であった。

Week 16 より KHK4827 210 mg の投与を受けたプラセボ群では、KHK4827 210 mg を 14 週間反復投与した後（Week 30～32）の t_{max} は 2.94 日であった。C_{max} は 20.6±13.7 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$ は 219±165 μg·day/mL であった。

KHK4827 群の Week 14～16 及び Week 30～32 の血清中 KHK4827 濃度推移並びに Week 16 より KHK4827 210 mg の投与を受けたプラセボ群の Week 30～32 の血清中 KHK4827 濃度推移に顕著な差異はなかった。

Figure 2.1.2-1　Week 14～16 及び Week 30～32 における血清中 KHK4827 濃度推移（Mean+SD）（4827-006 試験、薬物動態解析対象集団）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; Subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Time (day) indicates elapsed days from Week 14 or Week 30 administration.
KHK4827 210 mg Week 14-16: n=24, KHK4827 210 mg Week 30-32: n=14, Placebo Week 30-32: n=22
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.3.1.2-1

Table 2.1.2-1　KHK4827 の薬物動態パラメータ（4827-006 試験、薬物動態解析対象集団）

Treatment Group	Visit	Descriptive Statistics	t_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg·day/mL)
KHK4827 210 mg (N = 80)	Week 14-16	n	24	24	24
		Mean	3.51	23.4	262
		SD	2.57	17.4	225
		Min	1.80	0.677	4.11
		Median	2.77	19.9	197
		Max	10.94	73.0	936
		CV(%)	73.2	74.2	85.8
		Geo Mean	2.95	16.6	164
	Week 30-32	n	14	14	14
		Mean	2.99	14.9	160
		SD	2.07	10.2	132
		Min	0.00	1.45	10.8
		Median	2.47	12.0	134
		Max	6.97	40.3	499
		CV(%)	69.3	68.8	82.4
		Geo Mean	2.75	11.3	109

At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics for each parameter, CV: Coefficient of variation, Geo Mean: Geometric Mean
Source: 5.3.5.1-1 Table 11.3.1.2-1

Table 2.1.2-1 KHK4827 の薬物動態パラメータ（4827-006 試験、薬物動態解析対象集団）(Continued)

Treatment Group	Visit	Descriptive Statistics	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·day/mL)
Placebo (N=66)	Week 30-32	n	22	22	22
		Mean	3.06	20.6	219
		SD	1.78	13.7	165
		Min	0.00	2.36	26.2
		Median	2.94	17.8	174
		Max	6.95	45.2	549
		CV(%)	58.2	66.4	75.6
		Geo Mean	2.87	15.3	152

At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics for each parameter, CV: Coefficient of variation, Geo Mean: Geometric Mean
Source: 5.3.5.1-1 Table 11.3.1.2-1

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態の線形性

健康成人及び乾癬患者を対象に実施した臨床試験において薬物動態を評価した結果、KHK4827 の薬物動態は非線形性を示した（1.13.1.3 2.7.2.3.1）。

KHK4827 はインターロイキン-17 受容体 A（IL-17RA）に対する遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、その消失は標的依存的な消失と細網内皮系による消失から成る。前者は抗体と標的タンパク質の特異的な結合によって生じる高親和性低容量の速い消失過程、後者は免疫グロブリンに共通する低親和性高容量の遅い消失過程である。血清中の KHK4827 が低濃度のときは標的依存的な速い消失の寄与が高く、高濃度のときは細網内皮系による遅い消失の寄与が高くなることにより、薬物動態は非線形性を示したと考えられた。

3.2 母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）

axSpA 患者における KHK4827 の薬物動態特性を検討し、薬物動態に影響を与える内因性要因を評価するために、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた母集団薬物動態解析を実施した。

解析対象試験は 4827-006 試験のみとし、解析に用いた被験者数は 144 名、血清中 KHK4827 濃度データは 1217 時点であった。144 名のうち、25 名（17.4%）は日本、40 名（27.8%）は韓国、79 名（54.9%）は台湾で臨床試験に登録された被験者であった。疾患別では、114 名（79.2%）が強直性脊椎炎（AS）、30 名（20.8%）が X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）であった。また、女性が 29 名（20.1%）、男性が 115 名（79.9%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 36.9±11.0 歳、ベースライン体重は 71.9±13.2 kg、血清アルブミンは 4.6±0.3 g/dL、ALP は 284.6±78.4 U/L、ALT は 24.2±14.6 U/L、AST は 22.7±8.8 U/L、総ビリルビンは 0.5±0.2 mg/dL、クレアチニンクリアランスは 132.1±32.4 mL/min、CRP は 1.2±1.4 mg/dL であった。体重の分布は地域間で異なり、日本の被験者で軽い傾向にあった（日本：64.5±13.3 kg、韓国：71.6±10.7 kg、台湾：74.4±13.5 kg）。また、CRP の分布は地域間でやや異なっていた（日本：0.6±0.9 mg/dL、韓国：1.7±2.0 mg/dL、台湾：1.1±1.2 mg/dL）。AS 患者と nr-axSpA 患者の被験者背景、男女間の被験者背景には大きな違いは認められなかった。

構造モデルは、一次吸収過程並びに線形及び非線形の並行する消失を伴う 2 コンパートメントモデルを用いた。薬物動態パラメータとして CL、V_1、V_{max}、k_a、V_2 及び Q を推定した。F は 0.548、K_m は 0.02 μg/mL に固定した（Timmermann and Hall, 2019）。個体間変動は対数正規分布に従うと仮定し、CL、V_1、V_{max}、k_a、V_2 及び Q の分散及びこれらすべてのパラメータ間の共分散を推定したモデルを基本モデルとした。残差誤差モデルには混合誤差モデルを用いた。

KHK4827 の薬物動態に影響を与える可能性がある内因性要因として、年齢、体重、アルブミン、ALP、ALT、AST、ビリルビン、クレアチニンクリアランス、CRP、性別、地域及び疾患を検討した。まず、Week 16 の血清中トラフ濃度と各共変量の関係を散布図又は箱髭図にプロットしたところ、体重、CRP 及び地域と血清中トラフ濃度の間に関連性が認められた（5.3.3.5-1 Figure 11-6）。更に、基本モデルから得られた個々の被験者の各薬物動態パラメータの変量効果の予測値との関係を散布図又は箱髭図にプロットしたところ、k_a 以外の薬物動態パラメータの変量効果と体重の間に関連性が認められた（5.3.3.5-1 Figure 11-7）。また、CL 及び V_1 の変量効果には地域間で差異が認められたが（5.3.3.5-1 Figure 11-7）、これは地域間の体重差が影響している可能性が考えられた。CRP と各変量効果との明らかな関連性は認められなかった。以上の結果をもとに、まず初めに、基本モデルの CL、V_1、V_{max}、V_2 及び Q に体重の影響、CL 及び V_{max} に CRP の影響を組入れたモデルを作成した。このとき、CL と Q に対する体重の影響、V_1 と V_2 に対する体重の影響はそれぞれ等しいと仮定した。体重の組入れには power model（$\theta_1 \times (\text{Body weight}/70)^{\theta 2}$）、CRP の組み入れには linear model（$\theta_1 \times (1 + \theta_2 \times (\text{CRP} - 0.7))$）をそれぞれ用いた。本モデルで V_1 と V_2 に対する体重の影響を推定したところ、一般的なアロメトリック指数（1 程度）よりも大きく外れたため、体重及び CRP 以外の要因による地域差の存在が示唆された。体重及び CRP 以外の要因による地域差を評価するために、CL、Q 及び V_{max} に対する体重のアロメトリック指数を 0.75 に、V_1 と V_2 に対する体重のアロメトリック指数を 1 に固定した上で、V_1 と V_2 に対する地域（日本）の影響を追加し、再度パラメータを推定した。地域の組み入れには linear model（$\theta_1 \times (1 + \theta_{JP})$）を用い、日本の被験者における分布容積の違いの程度を検出した。得られたモデルを最終モデルとし、その推定値を Table 3.2-1 に示した。

体重 70 kg の axSpA 患者における V_{ss}（V_1+V_2）は約 8.0 L であり、血漿以外への分布は限定的であることが示された。また、CL は 0.157 L/day、V_{max} は 5.63 mg/day、k_a は 0.200 day^{-1} と推定された。これらの薬物動態パラメータは、乾癬患者を対象に実施した KHK4827 の母集団薬物動態解析の結果（Timmermann and Hall, 2019）とおおむね一致した。CL 及び V_{max} に対する CRP の影響はそれぞれ−0.111 及び 0.106 と推定された。また、V_1 及び V_2 に対する地域（日本）の影響は−0.171 と推定され、体重及び CRP のみでは説明できない何らかの地域間差を示していると考えられた。

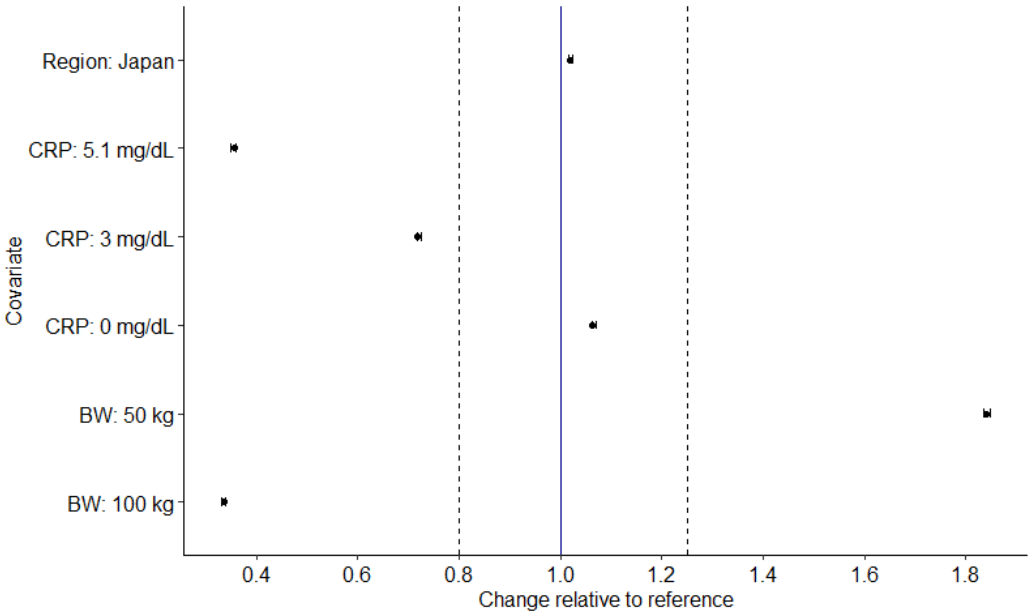
Table 3.2-1　最終モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値

Parameters	Units	Estimate	(%RSE)	IIV %CV	(%RSE)
CL	L/day	0.157	(6.6%)	56.2%	(0.1%)
V_1	L	2.74	(2.4%)	23.9%	(0.6%)
V_{max}	mg/day	5.63	(2.7%)	23.5%	(6.7%)
k_a	day^{-1}	0.200	(4.6%)	30.9%	(12.7%)
V_2	L	5.26	(7.9%)	63.1%	(0.8%)
Q	L/day	1.05	(9.4%)	72.2%	(0.9%)
K_m	μg/mL	0.02	Fixed	NA	
F		0.548	Fixed	NA	
Power of BW on CL and Q		0.75	Fixed	NA	
Power of BW on V_1 and V_2		1	Fixed	NA	
Power of BW on V_{max}		0.75	Fixed	NA	
Effect of CRP on CL		−0.111	(0.2%)	NA	
Effect of CRP on V_{max}		0.106	(1.4%)	NA	
Effect of region (JP) on V_1 and V_2		−0.171	(1.4%)	NA	
$\sigma_{proportional}$		0.195	(4.5%)	NA	
$\sigma_{additive}$	μg/mL	1.25	(6.5%)	NA	

IIV; Inter-individual variability, NA; Not available
Source: 5.3.3.5-1 Table 10-9

最終モデルに組み入れられた共変量（体重、CRP、地域）が定常状態の KHK4827 の曝露に影響する程度を、固定効果の推定値の標準誤差の分散共分散行列を基に不確実性を考慮し、シミュレーションにより予測した（Figure 3.2-1）。基準となる共変量の値を示す被験者（体重：70 kg、CRP：0.7 mg/dL、地域：日本以外）と比較して体重が 50 kg（解析対象集団の 2.5 パーセンタイル値）の被験者では $AUC_{0-\tau}$ が 1.84（90%信頼区間（CI、以下同様）：1.83, 1.85）倍となり、体重が 100 kg（解析対象集団の 97.5 パーセンタイル値）の被験者の $AUC_{0-\tau}$ は 0.34（0.33, 0.34）倍となることが示された。CRP が 0 mg/dL（解析対象集団の 2.5 パーセンタイル値）の被験者の $AUC_{0-\tau}$ は 1.06（1.06, 1.07）倍と、基準となる被験者の $AUC_{0-\tau}$ とほとんど変わらなかったが、CRP が 3 mg/dL（解析対象集団の 90 パーセンタイル値）の被験者では $AUC_{0-\tau}$ は 0.72（0.72, 0.73）倍、CRP が 5.1 mg/dL（解析対象集団の 97.5 パーセンタイル値）の被験者では $AUC_{0-\tau}$ は 0.36（0.35, 0.36）倍となることが示された。一方、地域が日本の被験者の $AUC_{0-\tau}$ は 1.02（1.02, 1.02）倍と、基準となる被験者の $AUC_{0-\tau}$ とほとんど変わらなかった。以上より、体重及び CRP 値を変化させたときのみ $AUC_{0-\tau}$ は基準となる被験者の 80%未満又は 125%超に変化したため、体重及び CRP は axSpA 患者における KHK4827 の薬物動態に影響を及ぼす因子であると考えられた。

Figure 3.2-1　母集団薬物動態モデルから予測した共変量が $AUC_{0-\tau}$ に与える影響



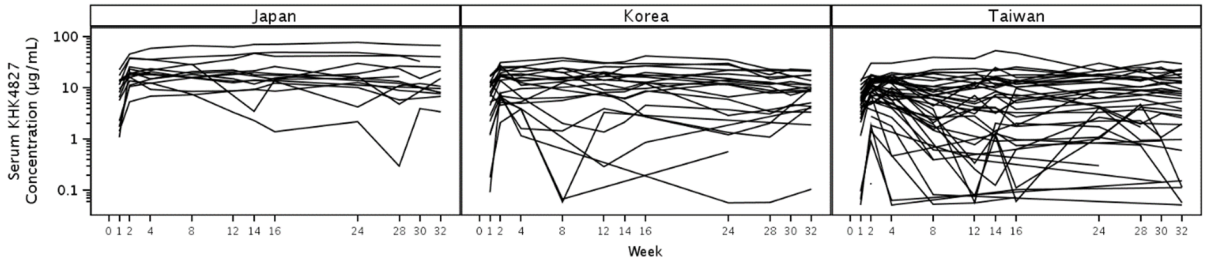
Point estimates of change relative to reference (body weight; 70 kg, CRP; 0.7 mg/dL, region; not Japan) are presented as the black circle. Error bars represent 90% confidence interval of the change. The blue solid line represent reference line and the black dotted lines indicate the 0.8-1.25 range.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 11-11

確率論的シミュレーションにより 1000 名の被験者に KHK4827 210 mg を Week 2 までは 1 週ごとに、それ以降は 2 週ごとに SC 投与したときの血清中濃度推移を予測した結果、95%の被験者が定常状態に到達するのは初回投与から 10 週後であり、定常状態到達後に KHK4827 の投与を中止した場合、95%の被験者で 7 週間以内に血清中 KHK4827 濃度は定量下限未満に低下すると予測された。

3.3　地域間（日本、韓国、台湾）の薬物動態の比較

4827-006 試験の KHK4827 群における日本、韓国及び台湾の Week 16 の血清中 KHK4827 トラフ濃度（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 23.3±19.2（n=13）、13.8±11.2（n=20）及び 7.53±9.56 μg/mL（n=37）（5.3.5.1-1 Table 14.2-2.2）、日本（n=3）、韓国（n=7）及び台湾（n=14）の Week 14～16 の t_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ 6.95（2.84, 9.97）、2.80（1.97, 10.94）及び 1.93（1.80, 7.00）、C_{max} はそれぞれ 26.0±24.4、27.8±11.7 及び 20.7±19.0 μg/mL、$AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 331±312、313±162 及び 222±241 μg·day/mL であり（5.3.5.1-1 Table 14.2-2.5）、地域間でやや差異が認められた。4827-006 試験の KHK4827 群における地域別の血清中 KHK4827 濃度は、日本では 10 μg/mL 以上で推移した被験者が多いが、韓国及び台湾では 10 μg/mL 以下で推移した被験者も多く存在した（Figure 3.3-1）。これは、各地域の被験者数が少なかったため（薬物動態解析対象集団（KHK4827 群）：日本 15 名、韓国 22 名、台湾 43 名）、母集団薬物動態解析により検出された薬物動態に影響を与える体重及び CRP の分布に地域間で偏りが生じたためであると考えられた。4827-006 試験の薬物動態解析対象集団の KHK4827 群における地域ごとの体重は、日本が 63.49±10.72 kg、韓国が 72.57±12.13 kg、台湾が 75.75±14.62 kg であり、地域ごとの CRP 値は日本が 0.49±0.52 mg/dL、韓国が 1.90±2.09 mg/dL、台湾が 1.13±1.12 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-2.4）。

Figure 3.3-1　地域別の血清中 KHK4827 濃度の個別推移（4827-006 試験、薬物動態解析対象集団）

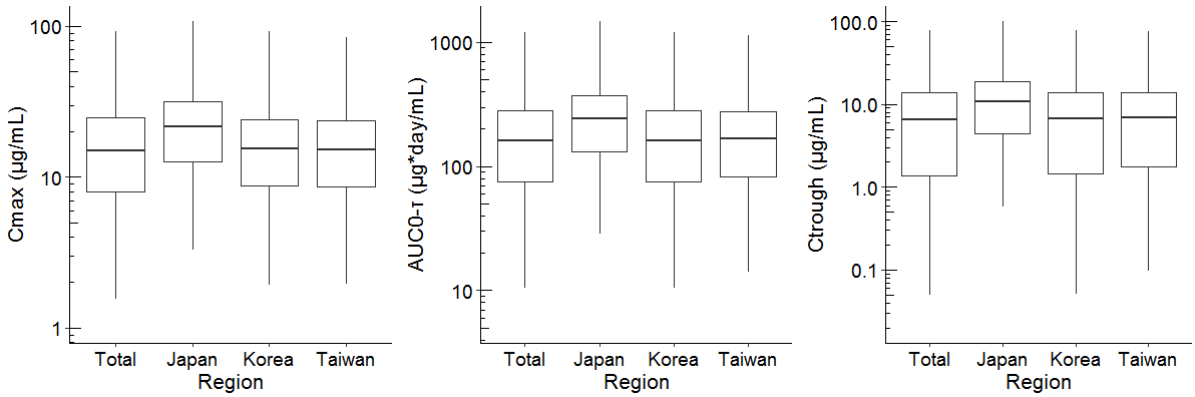


Week 0 = Day 1
Japan: N=15, Korea: N=22, Taiwan: N=43
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-2.11

4827-006 試験で認められた体重及び CRP 値の地域間差を仮定したときの血清中 KHK4827 曝露へ与える影響を評価するために、母集団薬物動態モデルを用いて 1000 名の被験者に KHK4827 210 mg を Week 2 までは 1 週ごとに、それ以降は 2 週ごとに SC 投与したときの定常状態の曝露を確率論的シミュレーションにより予測した（Figure 3.3-2）。シミュレーションに際して、被験者の体重及びCRP値は4827-006試験の地域ごとの分布をもとに対数正規分布を仮定して発生させた。日本の被験者における定常状態の C_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{trough} の中央値及び四分位範囲は韓国及び台湾の被験者よりも高く分布したが、そのばらつきの範囲は日本、韓国及び台湾で類似しており、体重及び CRP の分布の違いを仮定した場合でも薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた。

なお、健康成人及び乾癬患者において、日本人及び外国人で薬物動態の民族差は認められていない（1.13.1.3 2.7.2.3.3）。

Figure 3.3-2　母集団薬物動態モデルから予測した地域別の定常状態の曝露

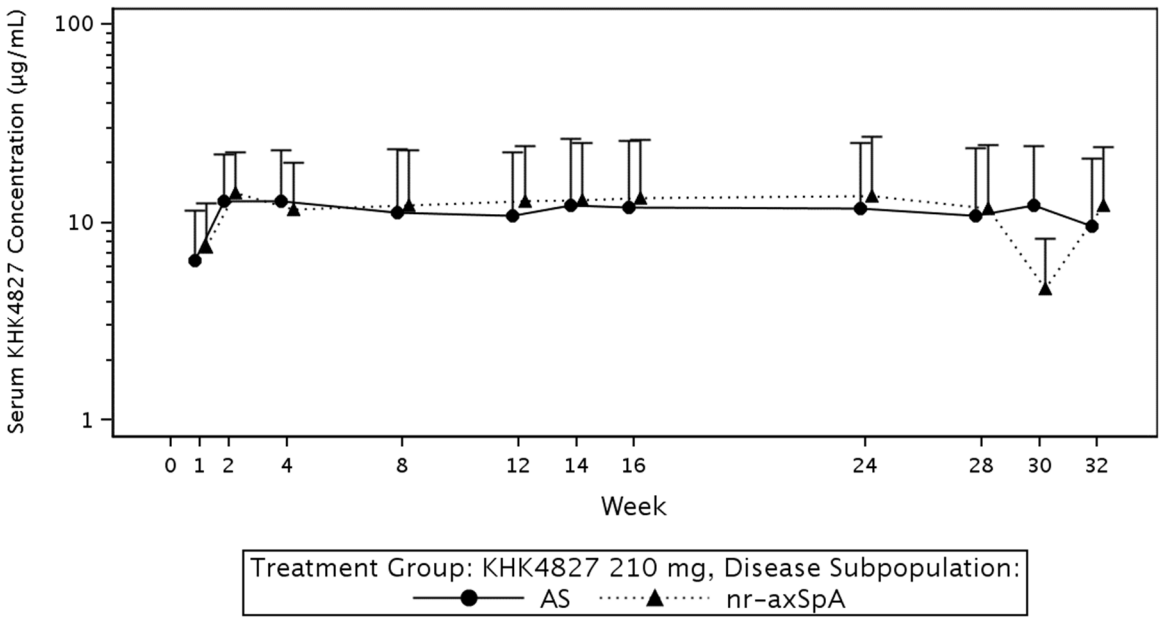


N=1000 (each region)
Generated body weights by simulation for total, Japan, Korea, and Taiwan were 74±13, 67±13, 72±10, and 75±14 kg, respectively. Generated CRP by simulation for total, Japan, Korea, and Taiwan were 1.2±1.4, 0.6±0.9, 1.7±2.0, and 1.1±1.2 mg/dL, respectively.
The top, middle and bottom of the boxes are the third quartile, median and the first quartile of data in each category. The whiskers are drawn to the nearest value not beyond a 1.5×(upper hinge−lower hinge). Points beyond the end of the whiskers (outliers) are not drawn.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 11-12

3.4　AS 患者と nr-axSpA 患者における薬物動態の比較

4827-006 試験の KHK4827 群における疾患別の血清中 KHK4827 トラフ濃度推移図を Figure 3.4-1 に示した。血清中トラフ濃度の推移は AS 患者と nr-axSpA 患者で類似していた。

Figure 3.4-1　AS患者とnr-axSpA患者における血清中KHK4827トラフ濃度推移（Mean+SD）
（4827-006試験、薬物動態解析対象集団）



Week 0 = Day 1
Number of subjects used to calculate the mean and SD in subjects with AS: 63 (Week 1), 63 (Week 2), 62 (Week 4), 61 (Week 8), 59 (Week 12), 54 (Week 14), 57 (Week 16), 52 (Week 24), 49 (Week 28), 12 (Week 30), 48 (Week 32)
Number of subjects used to calculate the mean and SD in subjects with nr-axSpA: 17 (Week 1), 16 (Week 2), 16 (Week 4), 14 (Week 8), 13 (Week 12), 13 (Week 14), 13 (Week 16), 11 (Week 24), 10 (Week 28), 3 (Week 30), 9 (Week 32)
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-2.3

3.5　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

3.5.1　体重

4827-006試験のWeek 16における血清中KHK4827トラフ濃度とベースライン体重の関係をプロットしたところ、体重の重い被験者では血清中 KHK4827 トラフ濃度は低い傾向にあった（5.3.3.5-1 Figure 11-6）。また、母集団薬物動態解析により、体重はKHK4827の薬物動態に影響を及ぼす要因であることが示された（3.2項）。

3.5.2　年齢

4827-006試験のWeek 16における血清中KHK4827トラフ濃度と年齢の関係をプロットしたところ、血清中KHK4827トラフ濃度と年齢の間に明らかな関連性は認められなかった（5.3.3.5-1 Figure 11-6）。

3.5.3　性別

4827-006試験の Week 16 における血清中 KHK4827 トラフ濃度を性別で比較したところ、男女間の血清中 KHK4827 トラフ濃度に明らかな違いは認められなかった（5.3.3.5-1 Figure 11-6）。

3.5.4　CRP

4827-006試験の Week 16 における血清中 KHK4827 トラフ濃度とベースライン CRP 値の関係をプロットしたところ、CRP が高い被験者では血清中 KHK4827 トラフ濃度は低い傾向にあっ

た（5.3.3.5-1 Figure 11-6）。また、母集団薬物動態解析により、CRP は KHK4827 の薬物動態に影響を及ぼす要因であることが示された（3.2 項）。

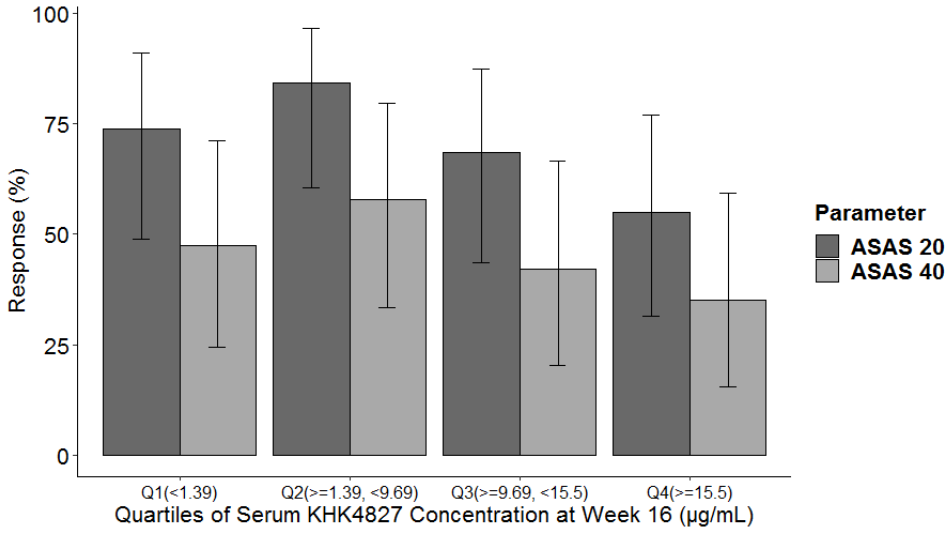
3.6 曝露-反応解析（5.3.3.5-1）

4827-006 試験において Week 16 における Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）20 又は ASAS40 を達成した被験者の割合を、KHK4827 群 77 名の Week 16 における血清中 KHK4827 トラフ濃度の四分位数で分類した部分集団別（1.39 µg/mL 未満（N=19）、1.39 以上 9.69 µg/mL 未満（N=19）、9.69 以上 15.5 µg/mL 未満（N=19）、15.5 µg/mL 以上（N=20））に Figure 3.6-1 に示した。

各部分集団の Week 16 の ASAS40 達成割合は、血清中トラフ濃度が低い集団から順にそれぞれ 47.4%（95%CI（以下同様）：24.4%, 71.1%）、57.9%（33.5%, 79.7%）、42.1%（20.3%, 66.5%）及び 35.0%（15.4%, 59.2%）であった（5.3.3.5-1 Table 10-16）。各部分集団の ASAS20 達成割合は、同様にそれぞれ 73.7%（48.8%, 90.9%）、84.2%（60.4%, 96.6%）、68.4%（43.5%, 87.4%）及び 55.0%（31.5%, 76.9%）であった（5.3.3.5-1 Table 10-16）。各部分集団で有効性に若干の差異が認められたものの、血清中トラフ濃度の増加による ASAS20/40 達成割合の上昇傾向は認められなかった。また、各集団の ASAS20/40 達成割合は、プラセボ群の Week 16 の ASAS40 達成割合（24.1%）及び ASAS20 達成割合（41.8%）（5.3.5.1 Table 11.1.1.1-1 及び 5.3.5.1 Table 11.1.2.1-1）よりも高かった。母集団薬物動態解析により推定された個々の被験者の Week 14～16 の $AUC_{0-\tau}$ と ASAS20 及び ASAS40 の関係も同様であった（5.3.3.5-1 Table 10-17 及び 5.3.3.5-1 Figure 11-15）。

以上より、KHK4827 210 mg を反復 SC 投与したときに得られる曝露の範囲内では有効性に顕著な差異はなく、曝露と有効性の相関関係はないと考えられた。また、体重及び CRP は血清中 KHK4827 曝露に影響を及ぼすが（3.5 項）、曝露-反応解析の結果からはそれらに基づく用量調整は不要と考えられた。

Figure 3.6-1 Week 16 の血清中トラフ濃度別の ASAS20/40 達成被験者割合



Error bars represent 95% confidence interval of estimates.
N=19, 19, 19, and 20 in Q1, Q2, Q3, and Q4, respectively.
Source: 5.3.3.5-1 Figure 11-14

4 特別な試験

4.1 免疫原性

4827-006 試験において結合抗体を測定し、結合抗体の産生が確認された場合には中和抗体の測定を実施した。抗 KHK4827 抗体の測定法を 2.7.1-1.2.2 に記載し、臨床試験での測定結果を 2.7.4-4.3 に記載した。

4827-006 試験において、KHK4827 210 mg の投与を受けた 148 名中 1 名（0.7%）（KHK4827 群：KR-[redacted]）で、KHK4827 投与開始後 226 日目（Week 32）に初めて抗 KHK4827 結合抗体陽性を示したが、中和抗体は陰性であった。当該被験者の血清中 KHK4827 トラフ濃度は Week 12 から 32 まで、11.4～19.8 μg/mL の範囲で推移した。また、当該被験者の Week 32 の血清中 KHK4827 濃度は 11.4 μg/mL であり、KHK4827 群の血清中 KHK4827 濃度の平均値（10.0 μg/mL）と同等の値を示した。KHK4827 投与後の結合抗体陽性被験者数が 1 名と少なかったため、抗 KHK4827 抗体産生による KHK4827 の薬物動態への影響は検討できなかった。

4.2 QT/QTc 間隔に対する影響

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は、ガイドライン Q&A（平成 29 年 5 月 23 日事務連絡）問 6-3 にもあるように、KHK4827 が QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられることから（1.13.1.3 2.7.2.4.2）、実施していない。

5 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AS	Ankylosing spondylitis（強直性脊椎炎）
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society（国際脊椎関節炎評価学会）
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（AS 疾患活動性スコア）
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire（AS の QoL 質問票）
axSpA	Axial spondyloarthritis（体軸性脊椎関節炎）
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（AS 疾患活動性指標）
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（AS 機能指標）
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（AS 可動性指標）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel（コクラン-マンテル-ヘンツェル）
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）
DMARD(s)	Disease modifying antirheumatic drug(s)（疾患修飾性抗リウマチ薬）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27（ヒト白血球抗原 B27）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IL	Interleukin（インターロイキン）
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（腱付着部炎圧痛評価）
MRI	Magnetic Resonance Imaging（核磁気共鳴画像）
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
NSAID(s)	Nonsteroidal anti-inflammatory drug(s)（非ステロイド性抗炎症薬）
PGA	Patient Global Assessment（患者の全般評価）
PHQ-8	Patient Health Questionnaire-8 depression scale（うつ病性障害スクリーニング評価ツール）
PsA	Psoriatic arthritis（関節症性乾癬）
SC	Subcutaneous（皮下）
SF-36v2	MOS 36-Item short-form health survey version 2（健康関連 QoL 評価指標）
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
ULN	Upper limit of normal（基準範囲上限）
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票）

用語の定義

用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
ASAS20	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 20%以上の改善、かつ 1 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で 20%以上の悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認めら

用語	定義
	れない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI）④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
ASAS40	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 40%以上の改善、かつ 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI）④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
BOCF	ベースラインの観測値による補完法（Baseline observation carried forward）
CRP	C-反応性蛋白（C-reactive protein）
ESR	赤血球沈降率（Erythrocyte sedimentation rate）
EULAR	欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
HBc 抗体	B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBs 抗体	B 型肝炎ウイルス表面抗体
HBV-DNA	B 型肝炎ウイルス DNA
HCV 抗体	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV 抗原・抗体	ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体
HTLV-1 抗体	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体
KOL	主要なオピニオンリーダー（Key Opinion Leader）
NRI	達成しなかった被験者とする補完法（Non-responder imputation）
PGA of axSpA	体軸性脊椎関節炎の患者の全般評価
PGA of Spinal Pain	脊椎痛の患者の全般評価
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per protocol set）
Q2W	2 週に 1 回（Every 2 weeks）
QoL	生活の質（Quality of Life）
WBC	White blood cell（白血球）

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.3 臨床的有効性 6
1 背景及び概観 6
1.1 有効性評価に用いた試験の概略 8
1.1.1 axSpA（4827-006 試験）（5.3.5.1-1） 8
1.1.1.1 試験デザイン 8
1.1.1.2 有効性評価項目 9
1.1.1.2.1 有効性評価項目の定義 10
1.1.1.3 有効性解析方法 13
1.1.1.3.1 事前に計画した有効性解析方法 13
1.1.1.3.2 追加解析（事後解析） 14
2 個々の試験結果の要約 16
2.1 被験者の内訳 16
2.2 有効性の評価 16
3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
3.1.1 試験対象集団選択基準及び除外基準 21
3.1.2 被験者の内訳 23
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 24
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
3.2.1 主要評価項目 27
3.2.1.1 axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成 27
3.2.2 副次評価項目 29
3.2.2.1 axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成 29
3.2.2.2 AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成 30
3.2.2.3 nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成 31
3.2.2.4 axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量 32
3.2.2.5 axSpA 患者の ASDAS-CRP disease activity status 及び ASDAS-CRP improvement criteria（事後解析） 34
3.2.3 探索的評価項目 36
3.2.3.1 付着部炎 36
3.2.3.2 BASMI 37
3.2.3.3 腫脹関節数 38
3.2.3.4 患者報告アウトカム 39
3.2.3.4.1 BASDAI 39
3.2.3.4.2 PGA of Spinal Pain and axSpA 41
3.2.3.4.3 BASFI 43

3.2.3.4.4 ASQoL 43
3.2.3.4.5 SF-36v2 44
3.2.3.4.6 WPAI 46
3.2.4 追加解析（事後解析） 49
3.3 部分集団における結果の比較 49
3.3.1 主要評価項目の補足解析 49
3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性別の部分集団解析 49
3.3.1.2 地域別の部分集団解析 51
3.3.1.3 前治療別の部分集団解析 52
3.3.2 副次評価項目の補足解析 53
3.3.2.1 疾患別の ASAS20 53
3.3.2.2 地域別の Week 16 の ASAS20 達成 53
4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 55
5 効果の持続、耐薬性 57
6 付録 58

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

KHK4827 は他の抗ヒトインターロイキン 17（IL-17）製剤と同様に、強直性脊椎炎（AS）を含む体軸性脊椎関節炎（axSpA）に有効であることが期待されたことから、AS 及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）を対象として臨床試験を計画した。20[redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 月にかけて実施した[redacted] 相談[redacted] #P[redacted]）では、[redacted] 試験の[redacted] 試験を[redacted] で実施すること、及び[redacted]（[redacted] 試験）[redacted] を[redacted]（[redacted] 試験、[redacted] 試験、[redacted] 試験）[redacted] を[redacted] ことについて相談し、相談時点において問題ない旨の助言を得た。

これらのことから、axSpA 患者を対象に、日本、韓国、台湾において KHK4827 の有効性及び安全性を評価することを目的に、第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験及び非盲検継続試験として 4827-006 試験を計画し、2016 年より開始した。

4827-006 試験を主要な有効性・安全性の評価資料として臨床データパッケージを構築し、axSpA の近縁疾患である PsA の海外臨床試験（20101227 試験、20090406 試験、20110144 試験）の結果を参考資料に含めた。

以下に、KHK4827 の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。なお、各試験の詳細は 2.7.6 項に記載した。

Table 1-1　KHK4827 の臨床的有効性の評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の 添付場所
4827-006 第 III 相 日本、韓国、台湾	有効性 安全性、 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検継続投与	体軸性脊椎関節炎患者	二重盲検期 プラセボ KHK4827：210 mg Q2W SC 継続投与期 KHK4827：210 mg Q2W SC	プラセボ：79 名 KHK4827：80 名	二重盲検期 2 週に 1 回 16 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10、12、14） 継続投与期 2 週に 1 回 52 週間 （Week 17 に追加投与：プラセボ群は KHK4827、KHK4827 群はプラセボを投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
20101227 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	評価期 プラセボ KHK4827：140、280 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：280 mg Q2W SC Amendment 以降：210 mg Q2W SC	プラセボ：55 名 KHK4827：112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 長期投与期 2 週に 1 回最長 252 週間 （Week 12 ～最長 Week 264）	中止 中間報告書 完全な報告書	参考 5.3.5.4-1、 参考 5.3.5.4-2、 参考 5.3.5.4-3、 参考 5.3.5.4-4
20090406 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC Week 24 以降 KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：159 名 KHK4827：316 名	2 週に 1 回最長 162 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-5
20110144 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC Week 24 以降 KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：161 名 KHK4827：323 名	2 週に 1 回最長 162 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-6

Q2W：2 週に 1 回、SC：皮下

1.1 有効性評価に用いた試験の概略

有効性の評価に用いた 4827-006 試験の概略を以下に記載した。

1.1.1 axSpA（4827-006 試験）（5.3.5.1-1）

1.1.1.1 試験デザイン

治験デザインの概略を Figure 1.1.1.1-1 に示す。

本治験は、同意取得日から本登録（ランダム化）までのスクリーニング期（6 週間以内）、治験薬投与開始から 16 週間の二重盲検期、52 週間の非盲検継続投与期で構成された。

文書による同意を取得した被験者を仮登録し、スクリーニング検査を開始した。スクリーニング検査での適格性が確認された被験者を本登録し、KHK4827 群又はプラセボ群に 1：1 にランダムに割り付けた。初回の治験薬投与は、本登録日又は本登録日から 3 日以内に行うこととした（初回治験薬投与日を Day 1 とした）。その後、Week 1、2 及び Week 4 以降は 2 週間隔で治験薬（KHK4827 又はプラセボ）を投与した。Week 16 以降は KHK4827 210 mg を Week 66 まで投与した。ただし、Week 17 については、盲検性維持のため、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた被験者は、盲検下で KHK4827 210 mg の追加投与を受けた。一方、二重盲検期に KHK4827 群に割り付けられた被験者は盲検下でプラセボの追加投与を受けた。

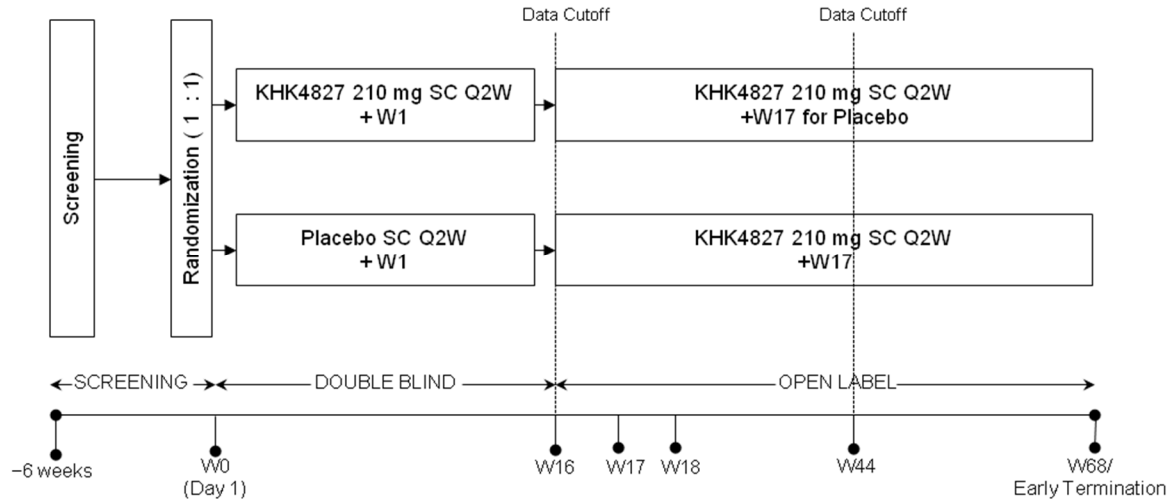
すべての被験者（途中で中止した被験者は除く）が Week 16 及び Week 44 を経過した時点で、それぞれ Week 16（又は中止時点）及び Week 44（又は中止時点）までのデータを取りまとめ、中間解析を実施した。なお、すべての被験者が Week 16 を経過しデータベースを固定した時点で、二重盲検期のコードを開封した。

本治験では、以下の 2 つの補足的な追加検査を設定した（いずれも任意の検査であり、別途文書同意が得られた被験者を対象に実施した）。

1） 薬物動態追加採血：axSpA 患者における KHK4827 皮下（SC）投与後の薬物動態をより詳細に明らかにするため、投与間隔（τ）での血清中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）を評価するための採血を小規模な被験者集団にて追加で 7 回実施した。各国で 6 名以上の axSpA 患者を対象に、薬物動態解析用の検体を追加収集した。

2） 強直性脊椎炎核磁気共鳴画像（MRI）追加画像検査：任意同意を得られた AS 患者を対象に脊椎炎症の変化を評価するため、脊椎の MRI 画像を撮像した。本登録時に MRI 縦断画像検査を追加で実施し（本登録前 6 週以内に撮影したものを使用可とした）、脊椎炎症が認められた被験者のみを本評価の対象とした。本評価の対象とした AS 患者は、追加で Week 16 及び Week 68/Early Termination（早期中止）に MRI 縦断画像を撮像した。MRI 画像は中央検査機関で読影した。

Figure 1.1.1.1-1 治験デザイン



1.1.1.2 有効性評価項目

KHK4827 の有効性の評価に用いた 4827-006 試験における、主な有効性評価項目について、以下に示す。試験で用いた有効性評価項目の定義について 1.1.1.2.1 項に記載した。

主要評価項目：

- axSpA 患者における Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）40 達成

副次評価項目：

- axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成
- AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成
- nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成
- axSpA 患者における Week 16 の AS 疾患活動性スコア（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量

探索的評価項目：

- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）
- 脊椎痛及び axSpA に対する Patient Global Assessment（PGA）
- AS の QoL 質問票（ASQoL）
- 健康関連 QoL 評価指標（SF-36v2）
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（WPAI）
- 付着部炎
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）
- 腫脹関節数
- MRI 追加画像検査

1.1.1.2.1 有効性評価項目の定義

「2.7.3 臨床的有効性」を構成する主な有効性評価項目を以下に示す。試験で用いた有効性評価項目の詳細については、4827-006 試験の治験総括報告書（CSR（5.3.5.1-1））及び 2.7.6 項に示した。

1.1.1.2.1.1 axSpA の疾患評価

1）ASAS20/40

ASAS20/40 達成は、axSpA 患者の症状の改善を評価するために用いた。

ASAS20 達成は、下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 20%以上の改善、かつ 1 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で 20%以上の悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められないと定義した。

また、ASAS40 達成は、下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 40%以上の改善、かつ 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で悪化が認められないと定義した。

- 患者の全般評価（PGA of axSpA）
- 脊椎痛（Total PGA of spinal pain 及び Nocturnal PGA of spinal pain の平均値）
- 身体機能（BASFI）
- 脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）

なお、上記評価項目については、評価時点における直近の結果を ASAS20/40 達成の評価に採用し、いずれかの評価項目が欠測の場合は、ASAS20/40 達成を欠測と取り扱った。

2）ASDAS-CRP

ASDAS-CRP は、axSpA 患者の疾患活動性を評価するための複合指標として用いた。

5 つの疾患活動性変数である BASDAI の Q2、Q3 及び Q6、PGA of axSpA 並びに CRP を用いて疾患活動性スコアを次式により算出した。

- ASDAS-CRP=0.121×BASDAI Q2+0.058×BASDAI Q6+0.073×BASDAI Q3+0.110×PGA of axSpA+0.579×Ln(CRP(mg/L)+1)

なお、上記変数については、評価時点における直近の結果を ASDAS-CRP の算出に用い、いずれかの変数が欠測の場合は、ASDAS-CRP を算出しなかった。

3）BASFI

BASFI は、axSpA 患者の前週の日常生活における身体機能障害を評価する指標として用いた。

患者自身が評価するアンケートであり、10 項目の設問に対して「0=たやすい」から「10=不可能」の 11 段階で回答することでスコア化した。

なお、1 つ以上の項目が未回答の場合は、回答された項目の平均値を算出した。

4）BASDAI

BASDAI は、axSpA 患者の前週の疾患活動性を評価する指標として用いた。

患者自身が評価するアンケートであり、以下に示す 6 項目の設問に対して 11 段階で回答し、次式によりスコア化した。

- BASDAI スコア=(Q1+Q2+Q3+Q4+Q5/2+Q6/2)/5

なお、1 つ以上の項目が未回答の場合は、回答された項目の平均値を算出した。

＜設問＞

設問	内容	尺度
Q1	あなたが経験した倦怠感や疲労の平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q2	AS による首、背中、または股関節の痛みの平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q3	首、背中、または股関節以外の関節の痛みや腫れの平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q4	接触や圧力に敏感な部位の不快感の平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q5	目覚めた時からの朝のこわばりの平均的なレベルはどのくらいですか？	「0=全くない」から「10=非常に重度」
Q6	朝のこわばりは起床時からどのくらい続きますか？	「0=0 時間」から「10=2 時間以上」

また、ASAS の構成項目として Q5 及び Q6 の平均値の指標を次式により算出した。

- Q5 及び Q6 の平均スコア=(Q5+Q6)/2

5）PGA of Spinal Pain

PGA of Spinal Pain は、axSpA 患者の脊椎痛を評価する指標として用いた。

患者自身が評価するアンケートであり、以下に示す 2 項目の設問に対して「0=痛みなし」から「10=最大の痛み」の 11 段階で回答することでスコア化した。

- 脊椎痛トータルスコア/Total PGA of Spinal Pain：脊椎炎によってあなたはどの程度脊椎の痛みを抱えているか示してください。
- 夜間脊椎痛スコア/Nocturnal PGA of Spinal Pain：脊椎炎によってあなたは夜間にどの程度脊椎の痛みを抱えているか示してください。

なお、1 つ以上の項目が未回答の場合は、平均値を算出しなかった。

6）PGA of axSpA

PGA of axSpA は、axSpA の疾患活動性の全般評価を行うために用いた。

患者自身が評価するアンケートであり、設問「この 1 週間を平均してあなたの脊椎炎はどの程度活発であったか示してください。」に対して「0=活発でなかった」から「10=非常に活発だった」の 11 段階で回答することでスコア化した。

7）ASQoL

ASQoL は、axSpA 患者の QoL を評価する指標として用いた。

患者自身が評価するアンケートであり、現状の患者のニーズに対する遂行能力について、睡眠、気分、活力、対応能力、日常生活の活動、自立、人間関係及び社会生活に対する痛みの影響についての 18 項目の設問から構成される。各設問に対しては二者択一（はい=1、いいえ=0）の回答とし、「はい」は axSpA 患者の QoL に悪影響を及ぼすことを示す。ASQoL のトータルスコアは、0～18 で示され、スコアが高いほど、QoL が低いことを示す。

未回答が 3 項目以下の場合は、次式によりトータルスコアを算出した。

- トータルスコア=x/(18-m)×18

x：各項目の回答の合計スコア

m：未回答の項目数

なお、未回答が 3 項目を超える場合は、トータルスコアを算出しなかった。

8）SF-36v2

SF-36v2 は、axSpA 患者の健康関連 QoL を評価する指標として用いた。

患者自身が評価するアンケートであり、前月 1 ヵ月の健康状態について以下の 8 つのドメインに関連する 11 項目の設問に対する回答をスコア化した。

- 健康問題による身体活動の制限/Physical Functioning
- 身体的又は精神的な問題による社会活動の制限/Social Functioning
- 身体的健康問題による日常役割機能の制限/Role Physical
- 体の痛み/Bodily Pain
- 全般的な心の健康（心理的苦痛及び幸福）/Mental Health
- 精神的な問題による日常役割機能の制限/Role Emotional
- 活力（活力及び疲労）/Vitality
- 全体的健康感/General Health

あるドメインの設問に対して未回答が 50%以下の場合は、当該ドメインの未回答に対して回答済みのスコアの平均値を補完した。あるドメインの設問に対して未回答が 50%を超える場合は、当該ドメインのスコアは算出しなかった。

また、スコアの要約は、バリデーションされた 3-コンポーネントモデル（Physical Component Summary、Mental Component Summary、Role/Social Component Summary）に基づき算出した（Fukuhara and Suzukamo, 2015）。

なお、コンポーネントに対応する設問に対して未回答がある場合は、要約スコアを算出しなかった。

9）WPAI

WPAI は、axSpA 患者の過去 7 日間の仕事の生産性及び活動障害を評価する指標として用いた。

患者自身が評価するアンケートであり、以下の 6 項目に関する設問で構成され、スコアは以下のとおり算出した。

＜設問＞

Q1：現在の就業状況

Q2：axSpA の症状に関連して仕事を休んだ時間

Q3：Q2 以外で仕事を休んだ時間

Q4：実際に働いた時間

Q5：axSpA の症状が仕事の生産性に対して影響した程度

Q6：axSpA の症状が仕事以外の日常生活に対して影響した程度

＜スコアの算出＞

- 問題により仕事を休んだ時間（%）/Percent work time missed due to problem：
  Q2/（Q2+Q4）×100
- 仕事に障害を与える問題の発現割合（%）/Percent impairment while working due to problem：
  Q5/10×100
- 仕事の生産性に対する問題の発現割合（%）/Percent overall work impairment due to problem：
  ｛Q2/（Q2+Q4）+（（1-（Q2/（Q2+Q4）））×（Q5/10））｝×100
- 活動障害の発現割合（%）/Percent activity impairment due to problem：
  Q6/10×100

対応する項目が未回答の場合はスコアを算出しなかった。また、Q2 及び Q4 がともに 0 の場合は、対応する項目のスコアを算出しなかった。

10）付着部炎

付着部炎数は、腱付着部炎圧痛評価（MASES）スコアを用いて 13 ヵ所の評価部位における腱付着部の数を評価した。

11）BASMI

BASMI は、axSpA 患者の脊椎・股関節の可動性と肢位の評価指標として用いた。5 項目について下表に基づきスコア化した。

なお、いずれかの項目が欠測の場合は、BASMI は欠測として取り扱った。

項目	スコア		
	0 点	1 点	2 点
耳～壁距離	<15 cm	15～30 cm	>30 cm
腰椎前屈	>4 cm	2～4 cm	<2 cm
腰椎側屈	>10 cm	5～10 cm	<5 cm
頸椎旋回	>70°	20～70°	<20°
果間距離	>100 cm	70～100 cm	<70 cm

12）腫脹関節数

腫脹関節数は、44 ヵ所の評価部位における関節腫脹の数を評価した。

1.1.1.3 有効性解析方法

KHK4827 の有効性の評価に用いた 4827-006 試験の解析方法を以下に示す。

1.1.1.3.1 事前に計画した有効性解析方法

1）解析対象集団

有効性の評価項目については FAS を主たる解析の対象とした。

FAS

治験薬を割り付けられた被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団を FAS とした。投与群は登録時に割り付けられた群に従った。

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 投与後に主要評価項目のデータが全く得られなかった被験者（投与後に ASAS40 のデータが全く得られなかった被験者）

PPS

FAS のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団を PPS とした。有効性の主要評価項目について主たる解析の安定性を確認することを目的として設定した。

- 有効性の評価に影響を与えうる組入れ基準に合致しない被験者
- 有効性の評価に影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱被験者

2）解析手法

特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で、投与群別に要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。一部のデータについては、地域別にも集計した。

主要評価項目

- axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合を、割付けに用いた層別因子（薬物動態追加採血の同意有無を除いた、スクリーニング時の CRP レベル（基準範囲上限（ULN）以上、ULN 未満）、地域（日本、韓国、台湾）及び疾患（AS、nr-axSpA））を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。ASAS40 達成割合の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を投与群ごとに算出した。検定における、両側有意水準は 5%とした。

副次評価項目

- axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。
- AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。
- nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。
- axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量を、ASDAS-CRP のベースライン値及び割付けに用いた層別因子（主要評価項目と同様）を調整した ANCOVA モデルを用いて、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。

3）欠測値の取扱い

上記、主要評価項目及び副次評価項目の解析におけるデータの取扱いを以下に示す。

1） ASAS20/40 達成のような二値の応答変数については、Week 16 が欠測の場合は達成しなかった被験者として取り扱った。

2） ASDAS-CRP のような連続データについては、Week 16 が欠測の場合は治験薬投与開始時の値で補完した。すなわち、Week 16 における変化量はいずれも 0 として取り扱った。

1.1.1.3.2 追加解析（事後解析）

2.7.3 臨床的有効性に用いた 4827-006 試験の主要な評価項目の結果は、3.2 項に示した。更に、それらの結果に加えて、主要評価項目及び副次評価項目を補足する以下の追加解析を実施した。なお、本追加解析は Week 44 までの評価を目的としたデータベース固定後に計画されたが、主要な解析については、Week 16 までの評価を目的としたデータベース固定前に計画したものから変更はない。

1）人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS を対象に、地域別の各投与群の人口統計学的及び他の基準値の特性及びベースラインにおける併用薬（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、経口コルチコステロイド及び疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs））の使用状況について要約した。

2）ASAS20

AS 又は nr-axSpA 患者における各評価時点の ASAS20 達成割合を投与群ごとに算出した。各評価時点の ASAS20 達成割合の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。また、AS 又は nr-axSpA 患者における各評価時点の ASAS20 達成割合の投与群間の差を算出した。

3）ASDAS-CRP

axSpA 患者における各評価時点の ASDAS-CRP disease activity status（1.3 未満：Inactive disease、1.3 以上 2.1 未満：Low disease activity、2.1 以上 3.5 未満：High disease activity、3.5 以上：Very high disease activity）を投与群ごとに集計した。また、axSpA 患者における各評価時点の ASDAS-CRP improvement criteria（ベースラインからの変化量が 1.1 以上：Clinically important improvement、ベースラインからの変化量が 2.0 以上：Major improvement）を投与群ごとに集計した。

4）部分集団解析の追加

事前に計画した部分集団解析に加え、Week 16 の ASAS40 達成割合について以下の部分集団解析を実施した。

- axSpA 患者における DMARDs 使用状況別の Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）の要約
- axSpA 患者における ASDAS-CRP disease activity status 別の Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）の要約

また、axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合の点推定値及び 95%CI を地域別に投与群ごとに算出した。Week 16 の ASAS20 達成割合の投与群間の差を地域別に算出した。

2 個々の試験結果の要約

KHK4827 の有効性の評価に用いた 4827-006 試験の結果の要約を以下に示す。本治験の詳細は 2.7.6 項に記載した。

2.1 被験者の内訳

本治験への参加について文書による同意を得た 258 名のうち、登録不適格と判定された 99 名を除く 159 名が登録された。登録された被験者 159 名すべてがランダム化され、80 名（50.3%）（日本：15 名（18.8%）、韓国：22 名（27.5%）、台湾：43 名（53.8%））が KHK4827 210 mg 群に、79 名（49.7%）（日本：15 名（19.0%）、韓国：22 名（27.8%）、台湾：42 名（53.2%））がプラセボ群に割り付けられた。登録された全 159 名のうち、AS にも nr-axSpA にも分類されなかったプラセボ群の 1 名（0.6%）（登録時に nr-axSpA としてランダム化）を除き、125 名（78.6%）が AS 患者（KHK4827 210 mg 群：63 名/80 名（78.8%）、プラセボ群：62 名/79 名（78.5%））、33 名（20.8%）が nr-axSpA 患者（KHK4827 210 mg 群：17 名/80 名（21.3%）、プラセボ群：16 名/79 名（20.3%））であった。登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。

Week 16 到達前に治験を中止した 13 名（8.2%）（KHK4827 210 mg 群：3 名/80 名（3.8%）、プラセボ群：10 名/79 名（12.7%））を除く、KHK4827 210 mg 群 77 名/80 名（96.3%）及びプラセボ群 69 名/79 名（87.3%）の計 146 名（91.8%）が Week 16 の評価（二重盲検期）を完了した。二重盲検期のすべての評価を完了した 146 名のうち、プラセボ群の 1 名を除く 145 名が継続投与期（非盲検）に移行し、継続投与期に移行したすべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された。Week 16 以降 Week 68 までの間に 12 名（KHK4827 210 mg 群 4 名、プラセボ群 8 名）が治験を中止し、134 名（84.3%、KHK4827 210 mg 群 73 名、プラセボ群 61 名）が Week 68 までの治験を完了した。全期間で治験を中止した 25 名の主な中止理由は同意撤回（12 名）が最も多く、次いで、有害事象（4 名）、組入れ基準への抵触（3 名）、個人的な理由及び医師判断（各 2 名）であった。

本治験では、ランダム化された 159 名すべてを FAS とした。また、PPS は 149 名（93.7%）（KHK4827 210 mg 群：76 名/80 名（95.0%）、プラセボ群：73 名/79 名（92.4%））であった。

2.2 有効性の評価

4827-006 試験の有効性の評価の要約を以下に示した。各評価項目の詳細は 3.2 項及び 3.3 項に示した。

主要評価項目

axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成

有効性の主要評価項目である axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 43.8%（35 名/80 名）（95%CI : 32.7%, 55.3%）と、プラセボ群の 24.1%（19 名/79 名）（95%CI : 15.1%, 35.0%）と比較して高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7%（p=0.018）であり、KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する主要評価項目の優越性が検証された。また、KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成は Week 2 の早期から認められ、ASAS40 達成割合は二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。

副次評価項目

axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成

axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 67.5%（54 名/80 名）（95%CI : 56.1%, 77.6%）と、プラセボ群の 41.8%（33 名/79 名）（95%CI : 30.8%, 53.4%）と比較して高く、その差は 25.7%であった。また、KHK4827 210 mg 群の ASAS20 達成は Week 2 の早期から認められ、ASAS20 達成割合は二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。

AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成

AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 46.0%（29 名/63 名）（95%CI : 33.4%, 59.1%）と、プラセボ群の 25.8%（16 名/62 名）（95%CI : 15.5%, 38.5%）と比較して高く、その差は 20.2%であった。

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 35.3%（6 名/17 名）（95%CI : 14.2%, 61.7%）と、プラセボ群の 18.8%（3 名/16 名）（95%CI : 4.0%, 45.6%）と比較して高く、その差は 16.5%であった。

axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

- BOCF を用いた Week 16 における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で−1.127（最小二乗平均値、以下同様）（95%CI : −1.322, −0.931）と、プラセボ群（N=79）の−0.672（95%CI : −0.872, −0.473）と比較して大きかった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差は−0.454（95%CI : −0.689, −0.219）であった。
- KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP の低下は、Week 2 の早期から認められ、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、二重盲検期（Week 16 まで）のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。

探索的評価項目

- その他の評価項目では、Week 16 の付着部炎数及び腫脹関節数は、両投与群ともにベースラインよりも減少した。一方、Week 16 の BASMI スコアは、両投与群ともにベースラインと同様であった。Week 16 の BASFI スコア及び BASDAI スコア並びに PGA による脊椎痛評価及び疾患活動性評価においては、両投与群ともにベースラインよりも減少した。Week 16 の QoL 評価（ASQoL 及び SF-36v2）及び WPAI のスコアは、両投与群でベースラインからの改善方向の変化が認められたものの、プラセボ群と KHK4827 210 mg 群に顕著な差は認められなかった。
- 事前に計画した主要評価項目に関する部分集団解析では、各投与群 2 名であった年齢別（65 歳以上）の部分集団を除いて、いずれの部分集団においても axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。ベースラインの CRP レベル別及びヒト白血球抗原 B27（HLA-B27）陽性／陰性別の部分集団解析では、Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）の KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差が、ULN 以上の高 CRP 及び HLA-B27 陽性の部分集団において、それぞれ ULN 未満の低 CRP 及び HLA-B27 陰性の部分集団と比較して大きかった。
- 追加解析では、主要評価項目の補足解析として実施した DMARDs の使用有無別の比較において、Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）の KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差が、

DMARDs 使用有の部分集団は、DMARDs 使用無の部分集団と比較して大きかった。また、副次評価項目の 1 つである BOCF を用いた Week 16 における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量では、ASDAS-CRP improvement criteria 別の比較において、clinically important improvement（ベースラインからの変化量が 1.1 以上）及び major improvement（ベースラインからの変化量が 2.0 以上）の部分集団において、ともに KHK4827 210 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、KHK4827 の効能・効果及び用法及び用量の妥当性を検討するため、axSpA 患者を対象に実施した 4827-006 試験の結果を示す。また、本治験は日本、韓国、台湾の axSpA 患者を対象に日本、韓国及び台湾の結果を併合して有効性評価を行っていることから、同一試験内ではあるものの、海外臨床データの外挿可能性を評価するため、ICH E5 ガイドラインに準じて作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の類似性を検討し、以下に記載した。

1）内因性民族的要因について

（1）axSpA のリスク因子である HLA-B27 の類似性

一般集団における HLA-B27 陽性率は日本、韓国及び台湾で異なっているものの（それぞれ 0.5%、3～9%、2～9%）（Khan, 2008; Kim and Song, 2016; Yamaguchi et al, 1995）、AS 患者の HLA-B27 陽性率は日本、韓国及び台湾で同様であった（それぞれ 83%、94.8%及び 96.1%）（Khan, 2008; Kim and Song, 2016; Yamaguchi et al, 1995）。なお、4827-006 試験では、日本における HLA-B27 陽性の被験者割合が他の 2 ヵ国よりも低かった（3.1.3 項）。

（2）薬物動態の類似性

KHK4827 は IL-17 受容体 A に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G2 モノクローナル抗体であり、その消失は標的依存的な消失と細網内皮系による消失からなる。前者は抗体と受容体の特異的な結合によって生じる高親和性低容量の消失過程である。一方、後者は免疫グロブリンに共通する低親和性高容量の消失過程である。KHK4827 が低濃度のときは標的依存的な高親和性低容量の消失の寄与が高く、高濃度のときは細網内皮系による低親和性高容量の消失の寄与が高くなることにより、KHK4827 は非線形の薬物動態を示すと考えられる（2.7.2-3.1 項）。

4827-006 試験における薬物動態について検討した母集団薬物動態解析では、体重及び CRP が KHK4827 の薬物動態に影響を及ぼす共変量として同定され、地域間差は KHK4827 の薬物動態に影響を与えないと推定された（2.7.2-3.2 項）。なお、乾癬患者を対象とした臨床試験において KHK4827 の薬物動態は、日本人と外国人で類似していることが確認されている（1.13.1.3 2.7.2.3.1 項）。

以上より、薬物動態の観点から、KHK4827 は内因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられた。

（3）吸収、代謝及び薬物代謝酵素の遺伝子多型

KHK4827 は遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体で SC 投与されることから、一般的な IgG 型モノクローナル抗体と同様、薬物代謝酵素の遺伝子多型、生活習慣（喫煙、飲酒、食事等）による民族差の影響は受けにくいと考えられた。

（4）相互作用

KHK4827 は一般的な IgG 型モノクローナル抗体と同様、薬物代謝酵素による肝代謝又は腎排泄は関与しないと考えられ、そのため肝機能障害や腎機能障害等の影響も受けないと考えられた。他剤併用に関しては、ステロイド外用剤、ビタミン D_3 製剤、保湿剤、レチノイド、NSAID、

疾患修飾性抗リウマチ薬等との併用が予想される。また、国内外臨床試験では一部の限定した部位（頭皮、腋窩、鼠径部等）のみ、局所ステロイド剤の併用を可としていた。KHK4827 とこれらの薬剤との併用による直接的な影響は確認していないが、薬物-疾病間と同様に、薬物代謝酵素に関連した薬物間の相互作用は受けにくいと考えられる。なお、中等症～重症の乾癬患者を対象に、KHK4827 とミダゾラムの薬物相互作用検討試験（20110184 試験）を実施した結果、KHK4827 の併用投与によりミダゾラムの曝露が 24%上昇することが示された。KHK4827 とミダゾラムの間には弱い薬物間相互作用が存在するものの、ミダゾラムの用量調整が必要となるほどの影響ではないと考えられた。

（5）不適切な使用

KHK4827 を使用する際には、まず医療機関で投与される。その後自己投与を希望する際には、医療機関のスタッフが投与方法等の教育を実施し、適切に自己投与が可能であると判断された患者のみが自己投与を行う予定であることから、不適切な使用のリスクは低いと考えられた。

2）外因性民族的要因について

（1）診断基準の類似性

AS の診断基準としては改訂ニューヨーク診断基準（van der Linden et al, 1984）が国際的に認知されており、日本、韓国及び台湾の診断方法に差異はない。一方、axSpA の診断基準については、2009 年に提唱された ASAS の分類基準（Rudwaleit et al, 2009）のほかに、国際的に認知されている基準は現時点では存在しない。ASAS の分類基準は改訂ニューヨーク診断基準で AS と診断されないが、脊椎関節炎（SpA）の諸症状を有する患者集団に対して早期の治療介入を行うことを目的とした分類基準である。また、nr-axSpA の診断基準についても、日本、韓国及び台湾において明文化されたガイドライン等は存在しない。そのため、4827-006 試験の実施に先立ち、各国の KOL ヒアリングの実施により、診断方法の実態を調査した。

KOL ヒアリングの結果、axSpA の診断は鑑別診断の結果から SpA と判断された場合、ASAS の分類基準に準拠し、更に腰背部痛等の身体症状、MRI 画像所見、HLA-B27 陽性有無、CRP 及び ESR 等の臨床検査値所見、発症年齢並びに各種鑑別疾患の除外等を行った上で、専門医の総合的な判断によって行われており、各国の医療現場における診断方法に大きな相違は認められなかった。

以上より、改訂ニューヨーク診断基準と ASAS の分類基準が国際的に認知されていること、及び各国の実臨床における診断方法に差異が認められないことから、日本、韓国、台湾ではいずれも axSpA の診断基準は類似していると考えられた。

（2）治療法の類似性

axSpA の治療については、ASAS/EULAR の勧告（van der Heijde et al, 2017）が国際的に認知されている。日本、韓国、台湾ではいずれも axSpA の治療については本ガイドラインに準じた治療法が適用されているため、治療方針に差異はないと考えられる。

4827-006 試験の開始時おいても、AS の治療については ASAS/EULAR の勧告（Braun et al, 2011）が国際的に認知されており、日本、韓国、台湾ではいずれも AS 治療については本勧告に準じた治療法が適用されていたことから、治療方針は同様であった。また、nr-axSpA の治療方針はガイドラインとして明文化されていなかったが、nr-axSpA の治療法はおおむね AS に準じていることを KOL ヒアリングにて確認している。

以上より、axSpA の治療方針は、現状及び 4827-006 試験開始時ともに日本、韓国及び台湾において大きな差異はないと考えられた。

4）結論

上述のとおり、KHK4827 は内因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられ、また、外因性民族的要因は地域間で差異はないことから、4827-006 試験にて axSpA に対する有効性及び安全性を評価することに問題はないと考えられた。なお、4827-006 試験の地域別を含む部分集団解析の結果については 3.3 項に示した。

3.1.1 試験対象集団選択基準及び除外基準

4827-006 試験の主な選択基準を Table 3.1.1-1 に示す。

Table 3.1.1-1 主な選択基準（4827-006 試験）

同意取得時に 18 歳以上の患者
発症時の年齢が 45 歳未満で、慢性背部痛が 3 ヵ月以上持続する患者のうち、ASAS の axSpA 分類基準（クローン病を除く）を満たした患者 AS 患者：X 線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3～4 の仙腸関節炎所見を認め（X 線画像は同意取得時前 6 ヵ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影）かつ ASAS の axSpA 分類基準における SpA の臨床徴候（クローン病を除く）を 1 つ以上有した 又は nr-axSpA 患者：X 線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3～4 の仙腸関節炎所見を認めなかった（X 線画像は同意取得時前 6 ヵ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影） かつ 以下のいずれか一つを満たした患者 • MRI 上、仙腸関節にカナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）レベル 2 以上の炎症を認め（中央検査機関による読影）かつ ASAS の axSpA 分類基準における SpA の臨床徴候（クローン病を除く）を 1 つ以上有した • HLA-B27 陽性*かつ ASAS の axSpA 分類基準における SpA の臨床徴候（クローン病を除く）を 2 つ以上有した（ただし、1 つは CRP 上昇※（CRP > ULN）を必須とした） *：過去の検査結果又はスクリーニング時 ※：axSpA による CRP 上昇（中央検査機関での測定）と判断される場合に限った
スクリーニング時及び本登録時の BASDAI スコアが 4 以上の患者
スクリーニング時及び本登録時の脊椎痛スコア（BASDAI question #2）が 4 以上の患者
本登録前に背部痛に対して経口 NSAIDs を用いた十分な治療（3 ヵ月以上）を受けたことがあるが、治療効果が不十分であった患者（ただし、経口 NSAIDs に対し、禁忌又は忍容性不良の場合は本基準を満たさなくても登録を可とした）
非生物学的 DMARDs（メトトレキサート又はスルファサラジン）投与を受けていた場合、治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前から投与を受け、かつ 4 週間以上前から一定用量で投与を受けていた患者
経口ステロイドの投与を受けていた場合、治験薬初回投与の 4 週間以上前から投与を受けていた患者

Table 3.1.1-1 主な選択基準（4827-006 試験） (Continued)

スクリーニング時の胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査の結果、活動性結核を疑う所見が認められず、以下のいずれかの基準に該当した患者 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が陰性の患者 • クォンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査が判定保留又は判定不能の場合、再検査の結果が陰性 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査の再検査が判定保留の場合、少なくとも治験薬投与開始前 3 週間、抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続していた患者 • クォンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査（再検査を含む）が陽性又はクォンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査の再検査が判定不能の場合、胸部 CT 検査で活動性結核を疑う所見が認められず、かつ少なくとも治験薬投与開始前 3 週間、抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続していた患者

また、主な除外基準を Table 3.1.1-2 に示す。

Table 3.1.1-2 主な除外基準（4827-006 試験）

脊椎の完全強直（融合）が認められた患者
本剤の評価に影響を及ぼす可能性のある axSpA 以外の炎症性疾患（反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎、SAPHO 症候群（掌蹠膿疱症性骨関節炎）、線維筋痛症、強直性脊椎骨増殖症、硬化性腸骨骨炎、変形性脊椎症、変形性仙腸関節症等）を有する患者
以下の定義による活動性感染症又は感染症の既往歴を有した患者 • 活動性感染症で治験薬初回投与前 4 週間以内に抗感染症薬の全身投与を受けた • 治験薬初回投与前 8 週間以内に入院又は抗感染症薬の静脈内投与を要する重篤な感染症が認められた • 治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加によって悪化の可能性があると判断された、再発性／慢性感染症又はその他の活動性感染症
治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要かつコントロール不能と判断された、全身性疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）を有した患者
ヒト免疫不全ウイルス感染歴を有した患者
スクリーニング検査で実施したウイルス感染症検査項目（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体）のいずれかが陽性であった患者 ただし、以下の場合を除いた。 • HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を測定し、HBV-DNA が検出感度未満の患者（当該患者では 4 週ごとに HBV-DNA を測定した）。なお、B 型肝炎ワクチン接種による能動的抗体陽性患者でスクリーニング検査時点で B 型肝炎に罹患していなかった患者については、HBV-DNA 測定は不要かつ本治験に登録可とした。
治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症又は脳卒中を発症した患者
活動性悪性腫瘍を有した患者（皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、悪性黒色腫を含む）
本登録前 5 年以内の悪性腫瘍の既往を有した患者（治療により寛解したとみなされる皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、乳管上皮内癌を除いた）
治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加によって悪化の可能性があると判断された、合併症又は心電図（ECG）異常を有した患者
クローン病の既往を有した患者

Table 3.1.1-2　主な除外基準（4827-006 試験） (Continued)

スクリーニング時に以下のいずれかが認められた患者 • AST 又は ALT> 2×ULN • 血清直接ビリルビン≥ 1.5 mg/dL（25.7 μmol/L） • WBC< 3000/μL • 好中球数< 2000/μL
治験責任医師又は治験分担医師により、治験の完了又は治験データの解釈に影響を及ぼすと判断された、その他の臨床検査値異常を有した患者
治験薬初回投与前 4 週間以内に DMARDs を使用していた患者（一定用量のメトトレキサート又はスルファサラジンを除く）、又は生ワクチンの投与を受けた患者
麻薬性鎮痛薬（トラマドールを除く）又は医療用大麻を本登録前 1 週間以内に使用した患者
2 種類以上の抗腫瘍壊死因子（TNF）製剤による前治療歴を有した患者
以下に示す市販又は治験中の生物学的製剤の使用歴を有した患者 • 抗 TNF 製剤：治験薬初回投与前 4 週間以内のエタネルセプト、治験薬初回投与前 8 週間以内のインフリキシマブ、治験薬初回投与前 10 週間以内のその他の抗 TNF 製剤（アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル等） • 抗 IL-17 生物学的製剤（ブロダルマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ等） • 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内の抗 IL-12/IL-23 生物学的製剤（ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ等）
治験薬初回投与前 4 週間以内に関節内／筋肉内投与及び経口剤を除く全身投与の副腎皮質ステロイド薬による治療を受けた者
本治験参加中に他の治験への参加を予定していた患者
本治験中に使用する薬剤又はその成分に対する過敏症の既往を有した患者
本登録時のコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）評価において、自殺念慮（深刻度 4 又は 5）又は何らかの自殺行動が過去又は現在に認められた患者
精神疾患、アルコール及び／又は薬物乱用の既往又は現病を有した患者
本登録時のうつ病性障害スクリーニング評価ツール（PHQ-8）スコアが 15 点以上の、重度のうつ病を有した患者（PHQ-8 スコアが 10～14 点の場合は、精神科領域の専門家に相談すべきとした）
治験責任医師又は治験分担医師により、本治験への参加によって被験者の安全を損なう可能性がある又は治験の評価、手順、遂行を妨げる可能性があると判断された、臨床的に重要なその他の障害、状態、若しくは疾患（上述を除く）の既往又は現病を有した患者
妊娠中若しくは授乳中の患者、又は治験薬最終投与後 8 週までに挙児を希望した患者
妊娠可能な女性患者（永久的な避妊術を受けた女性、閉経後の女性（別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が 12 ヵ月以上にわたる場合）又は解剖学的に妊娠の可能性がない女性を除く）で妊娠検査（スクリーニング時は血清検査、本登録時は尿検査）により陽性であった女性患者
妊娠可能な女性患者は同意取得日から治験薬投与終了後 8 週まで、生殖能力のある男性患者は治験薬投与日から治験薬投与終了後 8 週まで、適切な方法で避妊することに同意しなかった者。 適切な避妊方法とは、コンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具若しくはペッサリーの中から 2 種類を併用、又は禁欲のいずれかとした。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に対して妊娠のリスク及び適切な避妊方法について十分に説明した。

3.1.2　被験者の内訳

4827-006 試験における被験者の内訳を Table 3.1.2-1 に示す。

本治験への参加について文書による同意を得た 258 名のうち、登録不適格と判定された 99 名を除く 159 名が登録された。登録された被験者 159 名すべてがランダム化され、80 名（50.3%）（日本：15 名（18.8%）、韓国：22 名（27.5%）、台湾：43 名（53.8%））が KHK4827 210 mg 群に、79 名（49.7%）（日本：15 名（19.0%）、韓国：22 名（27.8%）、台湾：42 名（53.2%））がプラセボ群に割り付けられた。登録された全 159 名のうち、AS にも nr-axSpA にも分類され

なかったプラセボ群の1名(0.6%)(登録時にnr-axSpAとしてランダム化)を除き、125名(78.6%)がAS患者(KHK4827 210 mg群:63名/80名(78.8%)、プラセボ群:62名/79名(78.5%))、33名(20.8%)がnr-axSpA患者(KHK4827 210 mg群:17名/80名(21.3%)、プラセボ群:16名/79名(20.3%))であった。登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。

Week 16到達前に治験を中止した13名(8.2%)(KHK4827 210 mg群:3名/80名(3.8%)、プラセボ群:10名/79名(12.7%))を除く、KHK4827 210 mg群77名/80名(96.3%)及びプラセボ群69名/79名(87.3%)の計146名(91.8%)がWeek 16の評価(二重盲検期)を完了した。二重盲検期のすべての評価を完了した146名のうち、プラセボ群の1名を除く145名が継続投与期(非盲検)に移行し、継続投与期に移行したすべての被験者にKHK4827 210 mgが投与された。Week 16以降Week 68までの間に12名(KHK4827 210 mg群4名、プラセボ群8名)が治験を中止し、134名(84.3%、KHK4827 210 mg群73名、プラセボ群61名)がWeek 68までの治験を完了した。全期間で治験を中止した25名の主な中止理由は同意撤回(12名)が最も多く、次いで、有害事象(4名)、組入れ基準への抵触(3名)、個人的な理由及び医師判断(各2名)であった。

Table 3.1.2-1 被験者の内訳(4827-006試験)

	Total		Placebo		KHK4827 210 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	258					
Ineligible/dropout	99					
Randomized	159		79		80	
Removed before first IP	0		0		0	
Received IP	159	(100.0)	79	(100.0)	80	(100.0)
Discontinued	25	(15.7)	18	(22.8)	7	(8.8)
Reason for discontinuation						
Eligibility criteria	3		3		0	
Withdrawal of consent	12		10		2	
Private reasons	2		2		0	
Adverse events	4		0		4	
Duration of dose interruption	1		1		0	
PHQ-8 score >= 15	1		0		1	
Investigator's decision	2		2		0	
Discontinuation by study period						
< Week 16	13		10		3	
Week 16 - < Week 44	8		5		3	
Week 44 - < Week 68	4		3		1	
Completed	134	(84.3)	61	(77.2)	73	(91.3)
Completion by study period						
Week 16	146		69		77	
Week 44	138		64		74	
Week 68	134		61		73	

Percentages are based on the number of subjects randomized.
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1.1

3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3.1.3-1に示した。

性別に関して両投与群の男女比は同様であり、プラセボ群、KHK4827 210 mg 群の順（以下同様）に、男性が、61 名（77.2%）、66 名（82.5%）であった。両投与群で年齢は同様であり 38.3±10.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、36.6±11.4 歳であった。大部分（155 名（97.5%））が 65 歳未満であった。また、両投与群でベースラインの体重は同様であり、71.41±12.47 kg、72.58±13.94 kg であった。その他、身長及び BMI も両投与群で同様であった。

スクリーニング時の CRP レベルは、1.15±1.19 mg/dL、1.22±1.45 mg/dL であり、プラセボ群の 53 名（67.1%）、KHK4827 210 mg 群の 50 名（62.5%）が、ULN 以上の高 CRP であった。

地域別の被験者割合は、プラセボ群で日本 15 名（19.0%）、韓国 22 名（27.8%）、台湾 42 名（53.2%）、KHK4827 210 mg 群で日本 15 名（18.8%）、韓国 22 名（27.5%）、台湾 43 名（53.8%）であり、両投与群で台湾が 50%以上を占めた。

疾患別の割合は、プラセボ群、KHK4827 210 mg 群の順（以下同様）に、AS 患者が 62 名（78.5%）、63 名（78.8%）、nr-axSpA 患者が 16 名（20.3%）、17 名（21.3%）であり、プラセボ群の 1 名（1.3%）が AS 又は axSpA のいずれにも該当しなかった。PsA を合併する被験者の割合は、4 名（5.1%）、2 名（2.5%）であった。また、両投与群のおよそ 20%の被験者で治験開始までに抗 TNF 製剤の治療歴があった。axSpA の罹病期間は、6.47±6.51 年、7.14±7.68 年であった。人口統計学的及び他の基準値の特性において、両投与群でわずかに差のある項目も認められたが、いずれも顕著な差ではなく、本治験に参加した被験者の特性は、両投与群間で類似していた。

追加解析として FAS を対象に集計した、地域別の各投与群の人口統計学的及び他の基準値の特性及びベースラインにおける併用薬（NSAIDs、経口コルチコステロイド及び DMARDs）の使用状況について Table 6-1 及び Table 6-2 に示した。

FAS において、HLA-B27 陽性の被験者割合は、プラセボ群で日本が 15 名中 4 名（26.7%）、韓国が 22 名中 21 名（95.5%）、台湾が 42 名中 40 名（95.2%）であり、KHK4827 210 mg 群では日本が 15 名中 6 名（40.0%）、韓国が 22 名中 22 名（100.0%）、台湾が 43 名中 40 名（93.0%）であった。日本における HLA-B27 陽性の被験者割合は他の 2 ヵ国よりも両投与群ともに低かった（Table 6-1）。また、ベースラインにおける併用薬（NSAIDs、経口ステロイド、DMARDs）の使用状況については、両投与群で差は認められなかった（Table 6-2）。

Table 3.1.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Sex	Female	18 (22.8)	14 (17.5)
	Male	61 (77.2)	66 (82.5)
Age (yrs)	n	79	80
	Mean	38.3	36.6
	SD	10.8	11.4
	Min	19	20
	Median	36.0	36.0
	Max	67	66
	<65	77 (97.5)	78 (97.5)
	>=65	2 (2.5)	2 (2.5)
Height (cm)	n	79	80
	Mean	167.65	169.92
	SD	7.30	7.81
	Min	148.5	141.9
	Median	169.00	170.65
	Max	180.0	183.0

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Weight (kg)	n	79	80
	Mean	71.41	72.58
	SD	12.47	13.94
	Min	48.0	43.9
	Median	71.20	72.50
	Max	106.2	122.1
	<71.3	40 (50.6)	39 (48.8)
	>=71.3	39 (49.4)	41 (51.3)
BMI (kg/m2)	n	79	80
	Mean	25.38	25.08
	SD	4.12	4.24
	Min	16.9	17.2
	Median	25.60	24.65
	Max	41.2	39.9
CRP level at screening	n	79	80
	Mean	1.15	1.22
	SD	1.19	1.45
	Min	0.0	0.0
	Median	0.70	0.80
	Max	5.4	6.7
	<ULN	26 (32.9)	30 (37.5)
	>=ULN	53 (67.1)	50 (62.5)
Region	Japan	15 (19.0)	15 (18.8)
	Korea	22 (27.8)	22 (27.5)
	Taiwan	42 (53.2)	43 (53.8)
Disease subpopulations	AS	62 (78.5)	63 (78.8)
	nr-axSpA	16 (20.3)	17 (21.3)
	Missing	1 (1.3)	0
SpA features	Inflammatory back pain	79 (100.0)	79 (98.8)
	Arthritis	35 (44.3)	25 (31.3)
	Enthesitis (heel)	19 (24.1)	18 (22.5)
	Uveitis	11 (13.9)	16 (20.0)
	Dactylitis	4 (5.1)	2 (2.5)
	Psoriasis	5 (6.3)	6 (7.5)
	Good response to NSAIDs	31 (39.2)	25 (31.3)
	Family history for SpA	31 (39.2)	21 (26.3)
	HLA-B27	65 (82.3)	68 (85.0)
	Elevated CRP	46 (58.2)	49 (61.3)
PsA complications	No	75 (94.9)	78 (97.5)
	Yes	4 (5.1)	2 (2.5)
Prior anti-TNF therapy use	No	62 (78.5)	64 (80.0)
	Yes	17 (21.5)	16 (20.0)

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Period from last anti-TNF therapy (yrs)	n	17	16
	Mean	1.5	1.9
	SD	1.6	2.2
	Min	0	0
	Median	0.7	0.9
	Max	5	7
History of anti-TNF therapy use	Adalimumab	4 (5.1)	4 (5.0)
	Certolizumab pegol	3 (3.8)	4 (5.0)
	Etanercept	5 (6.3)	6 (7.5)
	Golimumab	2 (2.5)	0
	Infliximab	3 (3.8)	2 (2.5)
	Other	0	0
Disease duration of axSpA (yrs)	n	75	75
	Mean	6.47	7.14
	SD	6.51	7.68
	Min	0.1	0.1
	Median	4.10	4.80
	Max	26.8	33.9
	<4.2	38 (48.1)	37 (46.3)
	>=4.2	37 (46.8)	38 (47.5)

The percentage is shown in the parenthesis.
SpA features: however subjects with Crohn's disease are excluded from this study
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.3.1 and Table 14.1-1.3.3

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要評価項目

3.2.1.1 axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成

axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.2.1.1-1 に示す。

有効性の主要評価項目である axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 43.8%（35 名/80 名）（95%CI : 32.7%, 55.3%）と、プラセボ群の 24.1%（19 名/79 名）（95%CI : 15.1%, 35.0%）と比較して高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は 19.7%（p=0.018）であり、KHK4827 210 mg 群のプラセボ群に対する主要評価項目の優越性が検証された。

Table 3.2.1.1-1　Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

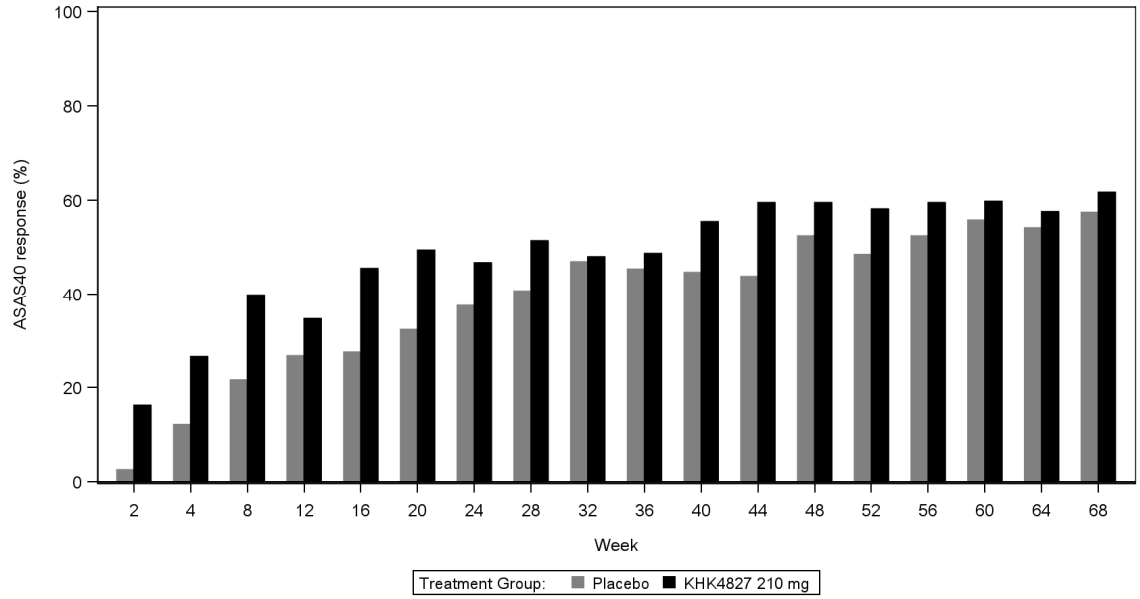
Parameter	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80
ASAS40 response at Week 16 (NRI)			
n (%)	19 (24.1)		35 (43.8)
95%CI of the percentage	(15.1, 35.0)		(32.7, 55.3)
p-value		0.018	
Rate difference		19.7	

n: Number of responders
p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by CRP level at screening (>= ULN and < ULN), region (Japan, Korea, Taiwan), and disease subpopulations (AS, nr-axSpA)
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.1.1

全期間での各投与群の ASAS40 達成割合の経時的変動を Figure 3.2.1.1-1 に示す。また、ASAS40 達成割合の経時的変動の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.2 に示した。

KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成は Week 2 の早期から認められ、ASAS40 達成割合は二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。

Figure 3.2.1.1-1　ASAS40 達成割合の経時的変動（FAS）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.2.2

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成割合は、Week 16 の 45.5%（77 名中 35 名）から、Week 44 では 59.5%（74 名中 44 名）、Week 68 では 61.6%（73 名中 45 名）に上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.2）。プラセボ群の ASAS40 達成割合は、Week 16 の 27.5%（69 名中 19 名）から上昇し、Week 20（KHK4827 投与開始後 Week 4 に相当）では 32.4%（68 名中 22 名）、Week 32（KHK4827 投与開始後 Week 16 に相当）では 46.9%（64 名中 30 名）、Week 40（KHK4827 投与開始後 Week 24 に相当）では 44.6%（65 名中 29 名）、Week 68 では 57.4%（61 名中 35 名）であった（5.3.5.1-1

Table 14.2-1.2.2）。両投与群で Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 32.4～61.6%の範囲で ASAS40 達成割合が維持された。

3.2.2 副次評価項目

3.2.2.1 axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成

axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.2.2.1-1 に示す。

axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 67.5%（54 名/80 名）（95%CI : 56.1%, 77.6%）と、プラセボ群の 41.8%（33 名/79 名）（95%CI : 30.8%, 53.4%）と比較して高く、その差は 25.7%であった。

Table 3.2.2.1-1 Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

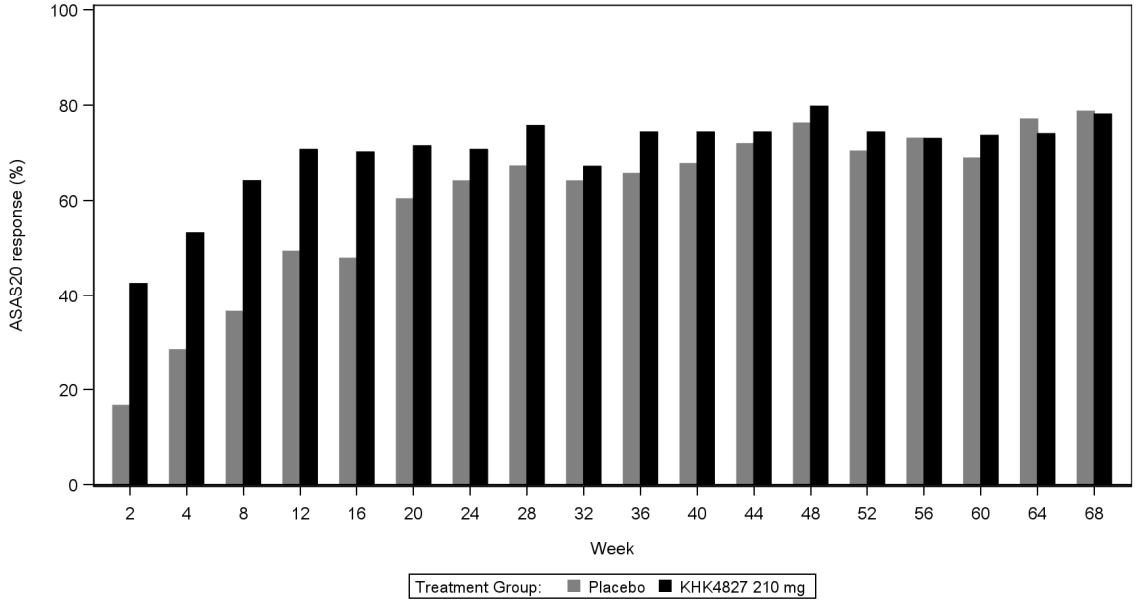
Parameter		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASAS20 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	33/79 (41.8)	54/80 (67.5)
	95%CI of the percentage	(30.8, 53.4)	(56.1, 77.6)
	Rate difference	25.7	

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1

全期間での各投与群の ASAS20 達成割合の経時的変動を Figure 3.2.2.1-1 に示す。また、ASAS20 達成割合の経時的変動の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1 に示した。

KHK4827 210 mg 群における ASAS20 達成は Week 2 の早期から認められ、ASAS20 達成割合は二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。

Figure 3.2.2.1-1　ASAS20 達成割合の経時的変動（FAS）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.2.1

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、KHK4827 210 mg 群の ASAS20 達成割合は、Week 16 の 70.1%（77 名中 54 名）から、Week 44 では 74.3%（74 名中 55 名）、Week 68 では 78.1%（73 名中 57 名）に上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1）。プラセボ群の ASAS20 達成割合は、Week 16 の 47.8%（69 名中 33 名）から上昇し、Week 20（KHK4827 投与開始後 Week 4 に相当）では 60.3%（68 名中 41 名）、Week 32（KHK4827 投与開始後 Week 16 に相当）では 64.1%（64 名中 41 名）、Week 40（KHK4827 投与開始後 Week 24 に相当）では 67.7%（65 名中 44 名）、Week 68 では 78.7%（61 名中 48 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1）。両投与群で Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 60.3～79.7%の範囲で ASAS20 達成割合が維持された。

3.2.2.2　AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成

AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.2.2.2-1 に示す。

AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 46.0%（29 名/63 名）（95%CI : 33.4%, 59.1%）と、プラセボ群の 25.8%（16 名/62 名）（95%CI : 15.5%, 38.5%）と比較して高く、その差は 20.2%であった。

Table 3.2.2.2-1 AS 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter		Placebo N = 62	KHK4827 210 mg N = 63
ASAS40 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	16/62 (25.8)	29/63 (46.0)
	95%CI of the percentage	(15.5, 38.5)	(33.4, 59.1)
	Rate difference	20.2	

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1

AS 患者における ASAS40 達成割合の経時的変動の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1 に示した。

AS 患者の KHK4827 210 mg 群における ASAS40 達成割合は、二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、AS 被験者における Week 68 の ASAS40 達成割合は、KHK4827 210 mg 群では 63.2%（57 名中 36 名）、プラセボ群では 56.3%（48 名中 27 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1）。axSpA 被験者における ASAS40 達成割合と同様に、継続投与期での ASAS40 達成割合はプラセボ群では KHK4827 210 mg 投与後に上昇し、KHK4827 210 mg 群においても Week 16 以降に上昇した。このように、AS 被験者において、両投与群で Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 31.5～63.2%の範囲で ASAS40 達成割合が維持された。

3.2.2.3 nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.2.2.3-1 に示す。

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 35.3%（6 名/17 名）（95%CI：14.2%, 61.7%）と、プラセボ群の 18.8%（3 名/16 名）（95%CI：4.0%, 45.6%）と比較して高く、その差は 16.5%であった。

Table 3.2.2.3-1 nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter		Placebo N = 16	KHK4827 210 mg N = 17
ASAS40 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	3/16 (18.8)	6/17 (35.3)
	95%CI of the percentage	(4.0, 45.6)	(14.2, 61.7)
	Rate difference	16.5	

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2

nr-axSpA 患者における ASAS40 達成割合の経時的変動の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2 に示した。

nr-axSpA 患者の KHK4827 210 mg 群における ASAS40 達成割合は、二重盲検期（Week 16 まで）では、いずれの評価時点においてもプラセボ群より高かった。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、nr-axSpA 被験者における Week 68 の ASAS40 達成割合は、KHK4827 210 mg 群では 56.3%（16 名中 9 名）、プラセボ群では 61.5%（13 名中 8 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2）。axSpA 被験者における ASAS40 達成割合と同様に、継続投与期での ASAS40 達成割合はプラセボ群では KHK4827 210 mg 投与後に上昇し、KHK4827 210 mg 群においても Week 16 以降に上昇した。このように、nr-axSpA 被験者において、両投与群で Week 20 以降、Week 68 までの長期にわたり 29.4～61.5%の範囲で ASAS40 達成割合が維持された。

3.2.2.4 axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量を Table 3.2.2.4-1 に示す。

BOCF を用いた Week 16 における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で−1.127（最小二乗平均値、以下同様）（95%CI：−1.322, −0.931）と、プラセボ群（N=79）の−0.672（95%CI：−0.872, −0.473）と比較して低下の程度が大きかった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差は−0.454（95%CI：−0.689, −0.219）であった。

Table 3.2.2.4-1 axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（BOCF）（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
ASDAS-CRP					
Baseline	n	79	80		
	Mean	2.716	2.660		
	SD	0.652	0.615		
	Min	1.27	1.53		
	Median	2.655	2.568		
	Max	4.42	4.56		
Week 16 (BOCF)	n	79	80	79	80
	Mean	1.961	1.467	-0.755	-1.194
	SD	0.944	0.801	0.768	0.830
	Min	0.23	0.11	-2.73	-4.04
	Median	1.809	1.323	-0.688	-1.218
	Max	4.18	3.50	1.20	0.54
	LS mean	2.018	1.564	-0.672	-1.127
	95%CI of LS mean	(1.819, 2.218)	(1.368, 1.760)	(-0.872, -0.473)	(-1.322, -0.931)
	Difference in LS mean		-0.454		-0.454
	95%CI of difference		(-0.689, -0.219)		(-0.689, -0.219)

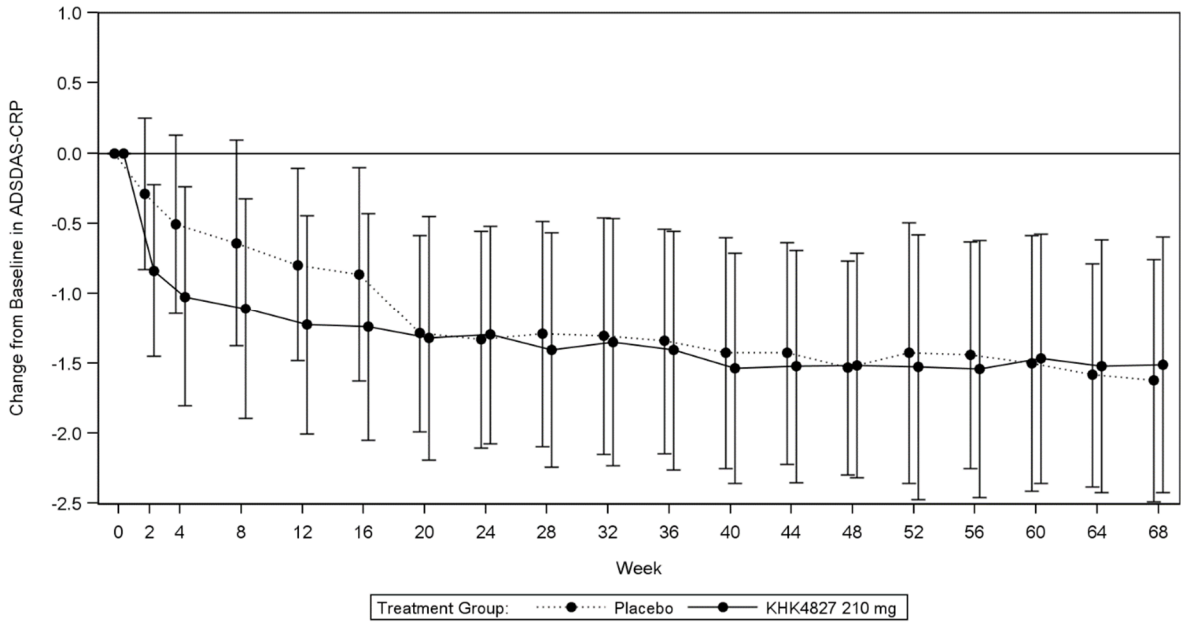
N: Number of subjects who were randomized
LS mean is based on ANCOVA model adjusted with the baseline, treatment group, strata of CRP level at screening (>= ULN and < ULN), region (Japan, Korea, Taiwan), and disease subpopulations (AS, nr-axSpA).
BOCF: Baseline Observation Carried Forward
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4

axSpA 患者における全期間での各投与群の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量を Figure 3.2.2.4-1 に示す。また、axSpA 患者における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4 に示した。

axSpA 患者における KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP の低下は、Week 2 の早期から認められ、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、二重盲検期（Week 16 まで）のいずれの評価時点においてもプラセボ群より大きかった。KHK4827 210 mg 群では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、Week 8 以降 clinically important improvement（ベースラインからの変化量が 1.1 以上）を超えて低下した。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 20 以降において両投与群の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（BOCF なし）は同様に推移し、Week 68 では、プラセボ群で−1.625（61 名）、KHK4827 210 mg 群で−1.510（73 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4）。いずれの投与群でも KHK4827 210 mg 投与後の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、Week 68 まで clinically important improvement を超えて低下し、長期にわたり維持された。

Figure 3.2.2.4-1 axSpA 患者における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.4.1

3.2.2.5 axSpA 患者の ASDAS-CRP disease activity status 及び ASDAS-CRP improvement criteria（事後解析）

追加解析により axSpA 患者の ASDAS-CRP disease activity status 及び ASDAS-CRP improvement criteria を評価した。axSpA 患者におけるベースライン、Week 2 及び Week 16 の各 ASDAS-CRP disease activity status（1.3 未満：Inactive disease、1.3 以上 2.1 未満：Low disease activity、2.1 以上 3.5 未満：High disease activity、3.5 以上：Very high disease activity）の要約を Table 3.2.2.5-1 に示す。また、評価時点ごとの各 ASDAS-CRP disease activity status の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.17 に示した。

BOCF を用いた Week 16 における ASDAS-CRP disease activity status が inactive disease の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で 48.8%（95%CI : 37.4%, 60.2%）と、プラセボ群（N=79）の 29.1%（95%CI : 19.4%, 40.4%）と比較して高かった。また、ベースラインにおける KHK4827 210 mg 群の inactive disease 及び low disease activity の被験者割合は、それぞれ 0%（95%CI : 0.0%, 4.5%）及び 21.3%（95%CI : 12.9%, 31.8%）（以下同様）、プラセボ群ではそれぞれ 1.3%（95%CI : 0.0%, 6.9%）及び 11.4%（95%CI : 5.3%, 20.5%）と同様であったが、Week 2 では、KHK4827 210 mg 群でそれぞれ 23.8%（95%CI : 14.9%, 34.6%）及び 42.5%（95%CI : 31.5%, 54.1%）であり、プラセボ群の 3.8%（95%CI : 0.8%, 10.8%）及び 29.5%（95%CI : 19.7%, 40.9%）と比較して Week 2 から顕著な疾患活動性の改善が認められた。

すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、KHK4827 210 mg 群の投与初期と同様に、Week 20 におけるプラセボ群（N=68）の inactive disease 及び low disease activity の被験者割合は、それぞれ 47.1%（95%CI : 34.8%, 59.6%）及び 33.8%（95%CI : 22.8%, 46.3%）であり、KHK4827 210 mg 投与に切替え後早期から疾患活動性の改善が認められ

た。また、Week 68 における KHK4827 210 mg 群（N=73）の inactive disease 及び low disease activity の被験者割合は、それぞれ 63.0%（95%CI : 50.9%, 74.0%）及び 26.0%（95%CI : 16.5%, 37.6%）、プラセボ群（N=61）ではそれぞれ 62.3%（95%CI : 49.0%, 74.4%）及び 24.6%（95%CI : 14.5%, 37.3%）と同様であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.17）。いずれの投与群でも KHK4827 210 mg 投与後に疾患活動性の改善が認められて以降、長期にわたり維持された。

Table 3.2.2.5-1 axSpA 患者におけるベースライン、Week 2 及び Week 16 の各 ASDAS-CRP disease activity status の要約

Parameter Visit Status		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASDAS Disease Activity States			
Baseline			
Inactive disease	n/N1 (%)	1/79 (1.3)	0/80 (0.0)
	95%CI of the percentage	(0.0, 6.9)	(0.0, 4.5)
	Rate difference	-1.3	
Low disease activity	n/N1 (%)	9/79 (11.4)	17/80 (21.3)
	95%CI of the percentage	(5.3, 20.5)	(12.9, 31.8)
	Rate difference	9.9	
High disease activity	n/N1 (%)	59/79 (74.7)	56/80 (70.0)
	95%CI of the percentage	(63.6, 83.8)	(58.7, 79.7)
	Rate difference	-4.7	
Very high disease activity	n/N1 (%)	10/79 (12.7)	7/80 (8.8)
	95%CI of the percentage	(6.2, 22.0)	(3.6, 17.2)
	Rate difference	-3.9	
Week 2			
Inactive disease	n/N1 (%)	3/78 (3.8)	19/80 (23.8)
	95%CI of the percentage	(0.8, 10.8)	(14.9, 34.6)
	Rate difference	19.9	
Low disease activity	n/N1 (%)	23/78 (29.5)	34/80 (42.5)
	95%CI of the percentage	(19.7, 40.9)	(31.5, 54.1)
	Rate difference	13.0	
High disease activity	n/N1 (%)	44/78 (56.4)	27/80 (33.8)
	95%CI of the percentage	(44.7, 67.6)	(23.6, 45.2)
	Rate difference	-22.7	
Very high disease activity	n/N1 (%)	8/78 (10.3)	0/80 (0.0)
	95%CI of the percentage	(4.5, 19.2)	(0.0, 4.5)
	Rate difference	-10.3	
Week 16 (BOCF)			
Inactive disease	n/N1 (%)	23/79 (29.1)	39/80 (48.8)
	95%CI of the percentage	(19.4, 40.4)	(37.4, 60.2)
	Rate difference	19.6	
Low disease activity	n/N1 (%)	22/79 (27.8)	22/80 (27.5)
	95%CI of the percentage	(18.3, 39.1)	(18.1, 38.6)
	Rate difference	-0.3	
High disease activity	n/N1 (%)	29/79 (36.7)	19/80 (23.8)
	95%CI of the percentage	(26.1, 48.3)	(14.9, 34.6)
	Rate difference	-13.0	
Very high disease activity	n/N1 (%)	5/79 (6.3)	0/80 (0.0)
	95%CI of the percentage	(2.1, 14.2)	(0.0, 4.5)
	Rate difference	-6.3	

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
BOCF: Baseline Observation Carried Forward
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
ASDAS disease activity states are as below.
Inactive disease: < 1.3 , Low disease activity: 1.3 -< 2.1 , High disease activity: 2.1 -< 3.5, Very high disease activity: 3.5 -
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.17

axSpA 患者における Week 16 の各 ASDAS-CRP improvement criteria（ベースラインからの変化量が 1.1 以上：Clinically important improvement、ベースラインからの変化量が 2.0 以上：Major improvement）の要約を Table 3.2.2.5-2 に示す。また、評価時点ごとの各 ASDAS-CRP improvement criteria の要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.18 に示した。

BOCF を用いた Week 16 における major improvement の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で 15.0%（95%CI：8.0%, 24.7%）と、プラセボ群（N=79）の 6.3%（95%CI：2.1%, 14.2%）と比較して高かった。また、Week 16 における clinically important improvement の被験者割合は、KHK4827 210 mg 群（N=80）で 41.3%（95%CI：30.4%, 52.8%）と、プラセボ群（N=79）の 25.3%（95%CI：16.2%, 36.4%）と比較して高かった。

すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、KHK4827 210 mg 群の major improvement 及び clinically important improvement の被験者割合（BOCF なし）は、それぞれ Week 16（N=77）では 15.6%（95%CI：8.3%, 25.6%）及び 42.9%（95%CI：31.6%, 54.6%）、Week 44（N=74）では 27.0%（95%CI：17.4%, 38.6%）及び 36.5%（95%CI：25.6%, 48.5%）、Week 68（N=73）では 28.8%（95%CI：18.8%, 40.6%）及び 37.0%（95%CI：26.0%, 49.1%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.18）。プラセボ群の major improvement 及び clinically important improvement の被験者割合（BOCF なし）は、それぞれ Week 16（N=69）では 7.2%（95%CI：2.4%, 16.1%）及び 29.0%（95%CI：18.7%, 41.2%）、Week 32（N=64）では 26.6%（95%CI：16.3%, 39.1%）及び 26.6%（95%CI：16.3%, 39.1%）、Week 44（N=64）では 21.9%（95%CI：12.5%, 34.0%）及び 45.3%（95%CI：32.8%, 58.3%）、Week 68（N=61）では 32.8%（95%CI：21.3%, 46.0%）及び 41.0%（95%CI：28.6%, 54.3%）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.18）。いずれの投与群でも Week 68 まで ASDAS-CRP improvement criteria での疾患活動性の改善が認められた。

Table 3.2.2.5-2　axSpA 患者における Week 16 の ASDAS-CRP スコア改善の要約

Parameter		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASDAS-CRP Improvement at Week 16 (BOCF)			
Major Improvement	n/N1 (%)	5/79 (6.3)	12/80 (15.0)
	95%CI of the percentage	(2.1, 14.2)	(8.0, 24.7)
	Rate difference	8.7	
Clinically Important Improvement	n/N1 (%)	20/79 (25.3)	33/80 (41.3)
	95%CI of the percentage	(16.2, 36.4)	(30.4, 52.8)
	Rate difference	15.9	

N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
n = Number of subjects who were categorized at the specified visit.
BOCF: Baseline Observation Carried Forward
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
ASDAS-CRP Improvement is as below.
Major Improvement: improvement from baseline >- 2, Clinically Important Improvement: improvement from baseline >- 1.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.18

3.2.3　探索的評価項目

3.2.3.1　付着部炎

axSpA 患者における Week 16 の付着部炎数のベースラインからの変化量を Table 3.2.3.1-1 に示す。また、付着部炎数の各評価時点における要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.12 に示した。

ベースラインにおける付着部炎数は、プラセボ群（79 名）で 3.3±3.9（平均値±標準偏差、以下同様）、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 2.7±3.6 であった。Week 16 のベースラインからの変

化量は、プラセボ群（69 名）で−1.1±2.9、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−1.2±2.5 であった。Week 16 の付着部炎数は、両投与群でベースラインから減少した。

Table 3.2.3.1-1 axSpA 患者における Week 16 の付着部炎数のベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
Enthesitis count					
Baseline	n	79	80		
	Mean	3.3	2.7		
	SD	3.9	3.6		
	Min	0	0		
	Median	2.0	1.0		
	Max	13	13		
	Difference of Mean		-0.6		
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	2.1	1.5	-1.1	-1.2
	SD	3.1	2.6	2.9	2.5
	Min	0	0	-10	-10
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	13	12	6	5
	Difference of Mean		-0.6		-0.1

Difference: KHK4827 210 mg - Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.12

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の付着部炎数のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で−2.4±3.6、KHK4827 210 mg 群（73 名）で−1.8±3.3 であり、両投与群でベースラインから減少し、Week 68 まで維持された（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.12）。

3.2.3.2 BASMI

axSpA 患者における Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.3.2-1 に示す。また、BASMI スコアの各評価時点おける要約及び BASMI の 5 項目（頸椎旋回、耳～壁距離、腰椎側屈、腰椎前屈、果間距離）の各評価時点における要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.13.1～Table 14.2-1.13.6 に示した。

ベースラインにおける BASMI は、プラセボ群（79 名）で 2.9±1.9、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 2.3±1.7 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−0.1±1.2、KHK4827 210 mg 群（76 名）で−0.3±1.2 であった。Week 16 の BASMI は、両投与群でベースラインと同様であった。

Table 3.2.3.2-1 axSpA 患者における Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
BASMI total score					
Baseline	n	79	80		
	Mean	2.9	2.3		
	SD	1.9	1.7		
	Min	0	0		
	Median	2.0	2.0		
	Max	8	7		
	Difference of Mean	-0.6			
Week 16	n	69	76	69	76
	Mean	2.8	2.0	-0.1	-0.3
	SD	1.9	1.5	1.2	1.2
	Min	0	0	-4	-3
	Median	2.0	2.0	0.0	0.0
	Max	7	6	2	4
	Difference of Mean	-0.8		-0.2	

Difference: KHK4827 210 mg - Placebo
Any missing data of indices is treated as missing.
BASMI: BASMI includes the following 5 indices. Each index is scored on the basis of observed values, and the total score (0 to 10).
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.13.1

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の BASMI のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で−0.7±1.1、KHK4827 210 mg 群（72 名）で−0.5±1.5 であり、継続投与期を通じて BASMI は、両投与群でベースラインと同様であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.13.1）。

3.2.3.3 腫脹関節数

axSpA 患者における Week 16 の腫脹関節数のベースラインからの変化量を Table 3.2.3.3-1 に示す。

ベースラインにおける腫脹関節数は、プラセボ群（79 名）で 2.4±4.9、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 1.0±1.9 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−0.7±4.5、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−0.9±1.9 であった。Week 16 の腫脹関節数は、両投与群でベースラインから減少した。なお、プラセボ群の一部の被験者では、Week 16 で腫脹関節数が大きく増加した被験者（ベースラインからの変化量の最大値：19）が認められたが、KHK4827 210 mg 群では大きく増加した被験者（ベースラインからの変化量の最大値：1）は認められなかった（5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.14）。

Table 3.2.3.3-1 axSpA 患者における Week 16 の腫脹関節数のベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
Swollen joint count					
Baseline	n	79	80		
	Mean	2.4	1.0		
	SD	4.9	1.9		
	Min	0	0		
	Median	0.0	0.0		
	Max	26	10		
	Difference of Mean		-1.4		
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	1.2	0.1	-0.7	-0.9
	SD	3.5	0.5	4.5	1.9
	Min	0	0	-17	-10
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	21	2	19	1
	Difference of Mean		-1.1		-0.1

Difference: KHK4827 210 mg - Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.14

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の腫脹関節数のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で−1.4±5.6、KHK4827 210 mg 群（73 名）で−0.8±1.8 であり、両投与群でベースラインから減少し、Week 68 まで維持された。なお、プラセボ群では、Week 16 で腫脹関節数が大きく増加した被験者とは別の被験者で Week 68 の腫脹関節数が大きく増加した被験者（ベースラインからの変化量の最大値：22）が認められた。（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.14）。

3.2.3.4 患者報告アウトカム

3.2.3.4.1 BASDAI

axSpA 患者における Week 16 の BASDAI スコア及び脊椎のこわばりに関連した BASDAI の設問 Q5 及び Q6 の平均スコア（以下、BASDAI 平均スコア）のベースラインからの変化量を Table 3.2.3.4.1-1 に示す。また、BASDAI スコア及び BASDAI 平均スコアの各評価時点における要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.6 に示した。

ベースラインにおける BASDAI スコアは、プラセボ群（79 名）で 6.42±1.57、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 6.22±1.37 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−2.42±1.93、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−2.94±2.08 であった。Week 16 の BASDAI スコアは、両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した。KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して BASDAI スコアの低下の程度が大きかった。なお、Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量（中央値（範囲））は、プラセボ群で−2.30（−7.7, 1.7）、KHK4827 210 mg 群で−3.10（−8.8, 2.7）であった。

ベースラインにおける BASDAI 平均スコアは、プラセボ群（79 名）で 6.44±1.91、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 6.11±1.97 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ

群（69 名）で−2.51±2.24、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−2.93±2.67 であった。Week 16 の BASDAI 平均スコアは、両投与群でベースラインと比較して低下し、KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して BASDAI 平均スコアの低下の程度が大きかった。なお、Week 16 の BASDAI 平均スコアのベースラインからの変化量（中央値（範囲））は、プラセボ群で−2.00（−7.5, 2.5）、KHK4827 210 mg 群で−3.00（−9.0, 3.5）であった。

Table 3.2.3.4.1-1 axSpA 患者における Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
BASDAI score					
Baseline	n	79	80		
	Mean	6.42	6.22		
	SD	1.57	1.37		
	Min	3.8	4.1		
	Median	6.20	5.90		
	Max	10.0	9.7		
	Difference of Mean		-0.20		
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	3.99	3.25	-2.42	-2.94
	SD	2.23	2.07	1.93	2.08
	Min	0.6	0.2	-7.7	-8.8
	Median	3.90	2.90	-2.30	-3.10
	Max	9.3	7.8	1.7	2.7
	Difference of Mean		-0.74		-0.51
Mean score of Q5 and Q6					
Baseline	n	79	80		
	Mean	6.44	6.11		
	SD	1.91	1.97		
	Min	2.0	0.5		
	Median	6.50	6.00		
	Max	10.0	10.0		
	Difference of Mean		-0.33		
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	4.00	3.16	-2.51	-2.93
	SD	2.59	2.30	2.24	2.67
	Min	0.0	0.0	-7.5	-9.0
	Median	3.00	3.00	-2.00	-3.00
	Max	10.0	9.0	2.5	3.5
	Difference of Mean		-0.84		-0.42

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
BASDAI score: (Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + Q5/2 + Q6/2) / 5
Mean score of Q5 and Q6: (Q5 + Q6) / 2
Q1: Fatigue/tiredness (0: none to 10: very severe), Q2: AS neck, back or hip pain (0: none to 10: very severe), Q3: Pain/swelling in joints other than Q2 (0: none to 10: very severe), Q4: Discomfort from any areas tender to touch or pressure (0: none to 10: very severe), Q5: Level of morning stiffness (0: none to 10: very severe), Q6: Length of morning stiffness (0: 0 hours to 10: 2 or more hours)
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.6

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、BASDAI スコアのベースラインからの変化量は、Week 20～Week 68 において、KHK4827 210 mg

群では−3.69±1.98～−3.06±2.17、プラセボ群では−4.04±2.03～−2.98±1.83 の範囲で変動した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.6）。また、同様にすべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の BASDAI 平均スコアのベースラインからの変化量は、Week 20～Week 68 において、KHK4827 210 mg 群では−3.84±2.69～−2.97±2.47、プラセボ群では−4.42±2.24～−3.26±2.15 の範囲で変動した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.6）。

3.2.3.4.2 PGA of Spinal Pain and axSpA

1）PGA of Spinal Pain

axSpA 患者における Week 16 の平均 PGA of Spinal Pain スコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.3.4.2-1 に示す。また、平均 PGA of Spinal Pain スコア、Total PGA of Spinal Pain 及び Nocturnal PGA of Spinal Pain の各評価時点における要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.7.1～Table 14.2-1.7.3 に示した。

平均 PGA of Spinal Pain スコアは、2 項目（Total PGA of Spinal Pain 及び Nocturnal PGA of Spinal Pain）のスコアの平均値として算出した。

ベースラインにおける平均 PGA of Spinal Pain スコアは、プラセボ群（79 名）で 6.50±2.22、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 6.26±1.68 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−2.30±2.56、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−2.99±2.32 であった。Week 16 の平均 PGA of Spinal Pain スコアは、両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した。KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して平均 PGA of Spinal Pain スコアの低下の程度が大きかった。なお、Week 16 の平均 PGA of Spinal Pain スコアのベースラインからの変化量（中央値（範囲））は、プラセボ群で−2.00（−8.0, 4.5）、KHK4827 210 mg 群で−3.00（−9.5, 3.0）であった。

Table 3.2.3.4.2-1 axSpA 患者における Week 16 の平均 PGA of Spinal Pain スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter / Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
Average PGA of Spinal Pain					
Baseline	n	79	80		
	Mean	6.50	6.26		
	SD	2.22	1.68		
	Min	1.0	2.0		
	Median	6.50	6.50		
	Max	10.0	10.0		
	Difference of Mean		-0.24		
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	4.20	3.22	-2.30	-2.99
	SD	2.61	2.21	2.56	2.32
	Min	0.0	0.0	-8.0	-9.5
	Median	4.00	3.00	-2.00	-3.00
	Max	10.0	9.5	4.5	3.0
	Difference of Mean		-0.97		-0.69

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Average PGA of Spinal Pain is the average of "Total PGA of Spinal Pain" and "Nocturnal PGA of Spinal Pain".
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.7.1

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、平均 PGA of Spinal Pain スコアのベースラインからの変化量は、Week 20～Week 68 において、KHK4827 210 mg 群では−3.75±2.29～−3.13±2.22、プラセボ群では−3.85±2.81～−2.93±2.55 の範囲で変動した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.7.1）。なお、Total PGA of Spinal Pain スコア及び Nocturnal PGA of Spinal Pain スコアの結果は、平均 PGA of Spinal Pain スコアの結果と同様の傾向であった。

2）PGA of axSpA

axSpA 患者における Week 16 の PGA of axSpA スコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.3.4.2-2 に示す。また、PGA of axSpA スコアの各評価時点における要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.8 に示した。

ベースラインにおける PGA of axSpA スコアは、プラセボ群（79 名）で 6.4±2.2、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 6.2±1.8 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−2.2 ±2.5、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−2.8±2.4 であった。Week 16 の PGA of axSpA スコアは、両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した。KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して PGA of axSpA スコアの低下の程度が大きかった。なお、Week 16 の PGA of axSpA スコアのベースラインからの変化量（中央値（範囲））は、プラセボ群で−2.0（−7, 3）、KHK4827 210 mg 群で−3.0（−9, 4）であった。

Table 3.2.3.4.2-2　axSpA 患者における Week 16 の PGA of axSpA スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
PGA of axSpA					
Baseline	n	79	80		
	Mean	6.4	6.2		
	SD	2.2	1.8		
	Min	1	2		
	Median	6.0	6.0		
	Max	10	10		
	Difference of Mean	-0.1			
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	4.2	3.3	-2.2	-2.8
	SD	2.7	2.1	2.5	2.4
	Min	0	0	-7	-9
	Median	3.0	3.0	-2.0	-3.0
	Max	10	8	3	4
	Difference of Mean	-0.8		-0.7	

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Patient Global Assessment of axSpA uses an 11-point numerical rating scale labeled from "0 = not active" to "10 = very active".
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.8

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、PGA of axSpA スコアのベースラインからの変化量は、Week 20～Week 68 において、KHK4827 210 mg 群では−3.5±2.8～−3.0±2.8、プラセボ群では−3.7±2.8～−2.6±2.6 の範囲で変動した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.8）。

3.2.3.4.3 BASFI

axSpA 患者における Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.3.4.3-1 に示す。また、BASFI スコアの各評価時点における要約を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.5 に示した。

ベースラインにおける BASFI スコアは、プラセボ群（79 名）で 3.55±2.54、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 3.69±2.27 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−0.69±2.21、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−1.15±1.81 であった。Week 16 の BASFI スコアは、両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した。KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して BASFI スコアの低下の程度が大きかった。

Table 3.2.3.4.3-1 axSpA 患者における Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
BASFI score					
Baseline	n	79	80		
	Mean	3.55	3.69		
	SD	2.54	2.27		
	Min	0.0	0.0		
	Median	3.30	3.60		
	Max	9.6	9.4		
	Difference of Mean	0.15			
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	2.94	2.52	-0.69	-1.15
	SD	2.24	2.12	2.21	1.81
	Min	0.0	0.0	-7.1	-7.7
	Median	2.70	1.70	-0.50	-1.00
	Max	8.8	9.0	5.3	2.0
	Difference of Mean	-0.41		-0.46	

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
BASFI Score is composed of 10 items using an 11-point numerical rating scale labeled from "0 = easy" to "10 = impossible." A mean score is computed from the 10 item scores to yield a BASFI score ranging from 0 to 10.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.5

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、BASFI スコアのベースラインからの変化量は、Week 20～Week 68 において、KHK4827 210 mg 群では−1.52±2.04～−1.15±1.81、プラセボ群では−1.55±2.51～−0.88±2.14 の範囲で変動した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.5）。

3.2.3.4.4 ASQoL

axSpA 患者における Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.3.4.4-1 に示す。

ベースラインにおける ASQoL スコアは、プラセボ群（79 名）で 9.07±4.45、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 8.45±4.25 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−3.96±3.92、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−3.74±4.23 であった。Week 16 の ASQoL スコアは、両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した。

Table 3.2.3.4.4-1 axSpA 患者における Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
ASQoL score					
Baseline	n	79	80		
	Mean	9.07	8.45		
	SD	4.45	4.25		
	Min	0.0	0.0		
	Median	9.00	9.00		
	Max	18.0	16.0		
	Difference of Mean	-0.62			
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	5.17	4.65	-3.96	-3.74
	SD	3.90	4.25	3.92	4.23
	Min	0.0	0.0	-14.0	-14.0
	Median	5.00	4.00	-4.00	-3.00
	Max	16.0	16.0	5.0	7.0
	Difference of Mean	-0.52		-0.22	

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
ASQoL: The ASQoL uses a dichotomous response scale (yes = 1 or no = 0) for each of the 18 items.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.9

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で−5.11±4.56、KHK4827 210 mg 群（73 名）で−4.33±4.32 であり、両投与群でベースラインと比較して低下し、Week 68 まで改善方向の変化が維持された（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.9）。

3.2.3.4.5 SF-36v2

axSpA 患者における Week 16 の SF-36v2 トータルスコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.3.4.5-1 に示す。また、Week 16 における SF-36v2 各コンポーネント（Physical Component Summary、Mental Component Summary 及び Role/Social Component Summary）のスコアのベースラインからの変化量を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.10～14.2-1.10.12 に示した。

ベースラインにおける SF-36v2 トータルスコアは、プラセボ群（79 名）で 104.93±17.62、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 108.75±14.34 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で 10.57±15.77、KHK4827 210 mg 群（77 名）で 9.93±13.82 であり、両投与群で同様であった。

Table 3.2.3.4.5-1 axSpA 患者における Week 16 の SF-36v2 トータルスコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
SF-36v2 total score					
Baseline	n	79	80		
	Mean	104.93	108.75		
	SD	17.62	14.34		
	Min	61.0	76.2		
	Median	107.10	111.15		
	Max	140.5	140.4		
	Difference of Mean	3.82			
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	115.73	118.80	10.57	9.93
	SD	13.12	13.00	15.77	13.82
	Min	86.0	87.0	-19.9	-13.0
	Median	116.20	119.10	8.70	7.00
	Max	140.6	144.8	61.7	55.3
	Difference of Mean	3.07		-0.64	

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
SF-36v2 yields assessments of 8 domains of health-related quality of life. Furthermore, SF-36v2 component scores relating to 3 components will be summarized as well.
8 domains: Physical Functioning, Role Limitations due to Physical Health, Bodily Pain, General Health perceptions, Vitality, Social Functioning, Role Limitations due to Emotional Health, Mental Health
3 components: Physical, Mental, Social Health
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.1

SF-36v2 コンポーネントである Physical Component Summary のスコアでは、Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で 3.95±9.44、KHK4827 210 mg 群（77 名）で 5.49±9.27 であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.10）。同様に、Mental Component Summary 及び Role/Social Component Summary のスコアでは、Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）でそれぞれ−0.95±6.40 及び 10.40±15.35、KHK4827 210 mg 群（77 名）でそれぞれ−0.28±6.19 及び 7.80±12.23 であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.11 及び Table 14.2-1.10.12）。Week 16 において、Physical Component Summary 及び Role/Social Component Summary のスコアはベースラインと比較して上昇したが、Mental Component Summary のスコアは変動がなかった。なお、Week 16 における SF-36v2 各ドメインのスコアのベースラインからの変化量は、5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.2 ～14.2-1.10.9 に示した。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 の SF-36v2 トータルスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で 16.49±17.94、KHK4827 210 mg 群（73 名）で 11.93±14.86 であり、両投与群でベースラインからわずかに上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.1）。

SF-36v2 コンポーネントである Physical Component Summary のスコアでは、Week 68 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で 8.76±9.09、KHK4827 210 mg 群（73 名）で 9.45±10.08 であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.10）。同様に、Mental Component Summary 及び Role/Social Component Summary のスコアでは、Week 68 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61

名）でそれぞれ 0.45±7.61 及び 11.45±17.22、KHK4827 210 mg 群（73 名）でそれぞれ−1.61±6.44 及び 7.93±13.14 であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.11 及び Table 14.2-1.10.12）。Week 68 において、Physical Component Summary 及び Role/Social Component Summary のスコアはベースラインと比較して上昇し、Week 68 まで維持されたが、Mental Component Summary のスコアに大きな変動はなかった。なお、Week 68 における SF-36v2 各ドメインのスコアのベースラインからの変化量は、5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10.2～14.2-1.10.9 に示した。

3.2.3.4.6 WPAI

axSpA 患者における WPAI の各スコア（Percent work time missed due to problem、Percent impairment while working due to problem、Percent overall work impairment due to problem 及び Percent activity impairment due to problem）におけるベースラインからの変化量を、それぞれ Table 3.2.3.4.6-1、Table 3.2.3.4.6-2、Table 3.2.3.4.6-3 及び Table 3.2.3.4.6-4 に示す。

ベースラインにおける WPAI の Percent work time missed due to problem スコアは、プラセボ群（66 名）で 4.4±8.7、KHK4827 210 mg 群（58 名）で 3.8±9.0 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（54 名）で−0.5±8.4、KHK4827 210 mg 群（53 名）で−1.1±6.7 であった。両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した（Table 3.2.3.4.6-1）。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（49 名）で−1.2±7.7、KHK4827 210 mg 群（50 名）で−1.7±7.2 であり、両投与群でベースラインと比較して低下し、Week 68 まで改善方向の変化が維持された（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.1）。

Table 3.2.3.4.6-1 axSpA 患者における Week 16 の Percent Work Time Missed Due to Problem スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
Percent Work Time Missed Due to Problem					
Baseline	n	66	58		
	Mean	4.4	3.8		
	SD	8.7	9.0		
	Min	0	0		
	Median	0.0	0.0		
	Max	50	50		
	Difference of Mean		-0.5		
Week 16	n	56	56	54	53
	Mean	3.0	1.6	-0.5	-1.1
	SD	6.3	4.4	8.4	6.7
	Min	0	0	-29	-29
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	26	20	26	17
	Difference of Mean		-1.4		-0.6

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
WPAI comprises 6 items and scores.
1 = currently employed, 2 = hours missed due to specified problem, 3 = hours missed due to other reasons, 4 = hours actually worked, 5 = degree problem affected productivity while working, 6 = degree problem affected regular activities
Percent work time missed due to problem : (Q2 / (Q2 + Q4))*100
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.1

ベースラインにおける WPAI の Percent impairments while working due to problem スコアは、プラセボ群（67 名）で 51.8±23.7、KHK4827 210 mg 群（58 名）で 52.2±22.0 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（54 名）で−20.9±23.9、KHK4827 210 mg 群（53 名）で−20.0±21.5 であった。両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した（Table 3.2.3.4.6-2）。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（49 名）で−28.2±22.3、KHK4827 210 mg 群（50 名）で−28.8±22.4 であり、両投与群でベースラインと比較して低下し、Week 68 まで改善方向の変化が維持された（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.2）。

Table 3.2.3.4.6-2 axSpA 患者における Week 16 の Percent Impairment While Working Due to Problem スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
Percent Impairment While Working Due to Problem					
Baseline	n	67	58		
	Mean	51.8	52.2		
	SD	23.7	22.0		
	Min	0	10		
	Median	50.0	50.0		
	Max	100	90		
	Difference of Mean	0.5			
Week 16	n	56	56	54	53
	Mean	32.9	31.4	-20.9	-20.0
	SD	22.6	21.4	23.9	21.5
	Min	0	0	-80	-70
	Median	30.0	30.0	-20.0	-20.0
	Max	90	90	20	20
	Difference of Mean	-1.4		0.9	

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
WPAI comprises 6 items and scores.
1 = currently employed, 2 = hours missed due to specified problem, 3 = hours missed due to other reasons, 4 = hours actually worked, 5 = degree problem affected productivity while working, 6 = degree problem affected regular activities
Percent impairment while working due to problem: (Q5 / 10)*100
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.2

ベースラインにおける WPAI の Percent overall work impairments due to problem スコアは、プラセボ群（66 名）で 54.6±22.9、KHK4827 210 mg 群（58 名）で 53.5±22.4 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（54 名）で−20.9±23.8、KHK4827 210 mg 群（53 名）で−20.0±21.5 であった。両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した（Table 3.2.3.4.6-3）。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（49 名）で−28.2±22.6、KHK4827 210 mg 群（50 名）で−29.2±22.7 であり、両投与群でベースラインと比較して低下し、Week 68 まで改善方向の変化が維持された（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.3）。

Table 3.2.3.4.6-3 axSpA 患者における Week 16 の Percent Overall Work Impairment Due to Problem スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter / Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
Percent Overall Work Impairment Due to Problem					
Baseline	n	66	58		
	Mean	54.6	53.5		
	SD	22.9	22.4		
	Min	0	10		
	Median	58.3	50.4		
	Max	100	93		
	Difference of Mean	-1.1			
Week 16	n	56	56	54	53
	Mean	34.1	32.2	-20.9	-20.0
	SD	23.6	21.8	23.8	21.5
	Min	0	0	-83	-70
	Median	30.0	30.0	-20.0	-20.0
	Max	91	92	20	20
	Difference of Mean	-1.9		1.0	

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
WPAI comprises 6 items and scores.
1 = currently employed, 2 = hours missed due to specified problem, 3 = hours missed due to other reasons, 4 = hours actually worked, 5 = degree problem affected productivity while working, 6 = degree problem affected regular activities
Percent overall work impairment due to problem: (Q2 / (Q2 + Q4) + [(1 - (Q2 / (Q2 + Q4))) * (Q5 / 10)])*100
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.3

ベースラインにおける WPAI の Percent activity impairments due to problem スコアは、プラセボ群（79 名）で 53.4±23.0、KHK4827 210 mg 群（80 名）で 52.1±21.9 であった。Week 16 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（69 名）で−19.3±23.0、KHK4827 210 mg 群（77 名）で−20.5±22.3 であった。両投与群でベースラインと比較して低下し、改善方向に変化した（Table 3.2.3.4.6-4）。

また、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降の継続投与期では、Week 68 のベースラインからの変化量は、プラセボ群（61 名）で−29.0±24.2、KHK4827 210 mg 群（73 名）で−24.8±22.9 であり、両投与群でベースラインと比較して低下し、Week 68 まで改善方向の変化が維持された（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.4）。

Table 3.2.3.4.6-4 axSpA 患者における Week 16 の Percent Activity Impairment Due to Problem スコアのベースラインからの変化量（FAS）

Parameter / Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
Percent Activity Impairment Due to Problem					
Baseline	n	79	80		
	Mean	53.4	52.1		
	SD	23.0	21.9		
	Min	0	0		
	Median	50.0	50.0		
	Max	100	100		
	Difference of Mean	-1.3			

Table 3.2.3.4.6-4 axSpA 患者における Week 16 の Percent Activity Impairment Due to Problem スコアのベースラインからの変化量（FAS） (Continued)

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline: Placebo N = 79	Change from baseline: KHK4827 210 mg N = 80
Week 16	n	69	77	69	77
	Mean	34.6	31.2	-19.3	-20.5
	SD	24.3	19.8	23.0	22.3
	Min	0	0	-70	-70
	Median	30.0	30.0	-10.0	-20.0
	Max	100	80	20	30
	Difference of Mean	-3.5		-1.2	

Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
WPAI comprises 6 items and scores.
1 = currently employed, 2 = hours missed due to specified problem, 3 = hours missed due to other reasons, 4 = hours actually worked, 5 = degree problem affected productivity while working, 6 = degree problem affected regular activities
Percent overall work impairment due to problem: Percent activity impairment due to problem: (Q6 / 10)*100
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.11.4

3.2.4 追加解析（事後解析）

1.1.1.3.2 項に示したとおり、主要評価項目と副次評価項目の補足解析を追加解析（事後解析）として実施した。axSpA 患者の ASDAS-CRP disease activity status 及び ASDAS-CRP improvement criteria については、3.2.2 項の副次評価項目に含め、部分集団解析の結果については他の部分集団解析の結果とともに 3.3 項に示した。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 主要評価項目の補足解析

主要評価項目である axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）の補足解析として、各部分集団に対する解析を実施した。詳細を以下に示す。

3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性別の部分集団解析

axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）について、人口統計学的特性（年齢、性別、体重）及びベースラインの疾患特性（罹病期間、CRP レベル、HLA-B27、ASDAS-CRP disease activity status）について部分集団解析を実施した。結果を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.1～Table 14.2-1.15.5、Table 14.2-1.15.8 及び Table 14.2-1.15.10 に示した。

人口統計学的特性では、各投与群 2 名で Week 16 における ASAS40 達成被験者がいなかった年齢別（65 歳以上）の結果を除き、すべての部分集団において axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高かった。

ベースラインの疾患特性では、axSpA の罹病期間別（4.2 年（中央値）未満又は 4.2 年以上）において両部分集団で axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して高かった（Table 14.2-1.15.4）。その他のベースラインの疾患特性としてベースラインの CRP レベル別（ULN 未満又は ULN 以上）、HLA-B27 陽性／陰性別及び ASDAS-CRP disease activity status 別（追加解析）の axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）の結果を Table 3.3.1.1-1、Table 3.3.1.1-2 及び Table 3.3.1.1-3 に示す。

ベースラインの CRP レベル別では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、ULN 未満の部分集団でそれぞれ 30.0%（9 名/30 名）及び 15.4%（4 名/26 名）、ULN 以上の部分集団でぞれぞれ 52.0%（26 名/50 名）及び 28.3%（15 名/53 名）であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの部分集団でも高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は ULN 以上の部分集団で 23.7%、ULN 未満の部分集団で 14.6%と、ULN 以上の部分集団で差が大きかった。

Table 3.3.1.1-1 ベースラインの CRP レベル別の Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter	CRP Level at Screening			
	<ULN		>=ULN	
	Placebo N = 26	KHK4827 210 mg N = 30	Placebo N = 53	KHK4827 210 mg N = 50
ASAS40 response at Week 16 (NRI)				
n (%)	4 (15.4)	9 (30.0)	15 (28.3)	26 (52.0)
95%CI of the percentage	(4.4, 34.9)	(14.7, 49.4)	(16.8, 42.3)	(37.4, 66.3)
Rate difference	14.6		23.7	

n: Number of responders
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.5

HLA-B27 陽性／陰性別では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、HLA-B27 陽性の部分集団でそれぞれ 45.6%（31 名/68 名）及び 24.6%（16 名/65 名）、HLA-B27 陰性の部分集団でぞれぞれ 33.3%（4 名/12 名）及び 21.4%（3 名/14 名）であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの部分集団でも高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は HLA-B27 陽性の部分集団で 21.0%、HLA-B27 陰性の部分集団で 11.9%と、HLA-B27 陽性の部分集団で差が大きかった。

Table 3.3.1.1-2 HLA-B27 陽性／陰性別の Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter	HLA-B27			
	Positive		Negative	
	Placebo N = 65	KHK4827 210 mg N = 68	Placebo N = 14	KHK4827 210 mg N = 12
ASAS40 response at Week 16 (NRI)				
n (%)	16 (24.6)	31 (45.6)	3 (21.4)	4 (33.3)
95%CI of the percentage	(14.8, 36.9)	(33.5, 58.1)	(4.7, 50.8)	(9.9, 65.1)
Rate difference	21.0		11.9	

n: Number of responders
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.8

追加解析であるベースラインの ASDAS-CRP disease activity status 別（1.3 未満：Inactive disease、1.3 以上 2.1 未満：Low disease activity、2.1 以上 3.5 未満：High disease activity、3.5 以上：Very high disease activity）では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、プラセボ群の 1 名のみであった inactive disease の部分集団を除いて、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの疾患活動性の部分集団においても高かった。

Table 3.3.1.1-3 ベースラインの ASDAS-CRP disease activity status 別の Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter	ASDAS-CRP Disease Activity States							
	Inactive disease		Low disease activity		High disease activity		Very high disease activity	
	Placebo N = 1	KHK4827 210 mg N = 0	Placebo N = 9	KHK4827 210 mg N = 17	Placebo N = 59	KHK4827 210 mg N = 56	Placebo N = 10	KHK4827 210 mg N = 7
ASAS40 response at Week 16 (NRI)								
n (%)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	8 (47.1)	17 (28.8)	23 (41.1)	2 (20.0)	4 (57.1)
95%CI of the percentage	(0.0, 97.5)	(-, -)	(0.0, 33.6)	(23.0, 72.2)	(17.8, 42.1)	(28.1, 55.0)	(2.5, 55.6)	(18.4, 90.1)
Rate difference	-		47.1		12.3		37.1	

n: Number of responders
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.10

3.3.1.2 地域別の部分集団解析

地域別（日本、韓国又は台湾）の axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.3.1.2-1 に示す。

Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で日本、韓国、台湾の順（以下同様）に、それぞれ 26.7%（4 名/15 名）、54.5%（12 名/22 名）及び 44.2%（19 名/43 名）、プラセボ群でそれぞれ 20.0%（3 名/15 名）、27.3%（6 名/22 名）及び 23.8%（10 名/42 名）であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの地域でも高かった。各地域における KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差はそれぞれ 6.7%、27.3%及び 20.4%であった。日本において KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成割合は低かった。この一因としては、KHK4827 の axSpA 患者に対する有効性がベースラインの CRP レベル別において、ULN 以上の部分集団で ULN 未満の部分集団より高い傾向が認められたことから（3.3.1.1 項）、4827-006 試験では、Table 6-1 に示したとおり日本の axSpA 患者におけるベースラインの CRP が ULN 以上の被験者割合が、韓国及び台湾と比べて低かったことが影響したと考えられた。なお、HLA-B27 陰性の部分集団より HLA-B27 陽性の部分集団で有効性が高い傾向が認められたが（3.3.1.1 項）、韓国及び台湾の大部分の被験者が HLA-B27 陽性であり（Table 6-1）、HLA-B27 陰性の被験者割合が低かったことから、HLA-B27 陽性／陰性別の影響についての詳細は不明であった。

Table 3.3.1.2-1 地域別の Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter	Region					
	Japan		Korea		Taiwan	
	Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
ASAS40 response at Week 16 (NRI)						
n (%)	3 (20.0)	4 (26.7)	6 (27.3)	12 (54.5)	10 (23.8)	19 (44.2)
95%CI of the percentage	(4.3, 48.1)	(7.8, 55.1)	(10.7, 50.2)	(32.2, 75.6)	(12.1, 39.5)	(29.1, 60.1)
Rate difference	6.7		27.3		20.4	

n: Number of responders
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.6

3.3.1.3 前治療別の部分集団解析

抗 TNF 製剤による前治療歴の有無別及び DMARDs 使用状況別（追加解析）の axSpA 患者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.3.1.3-1 及び Table 3.3.1.3-2 に示す。

抗 TNF 製剤による前治療歴の有無別では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、抗 TNF 製剤による前治療歴無の部分集団でそれぞれ 45.3%（29 名/64 名）及び 25.8%（16 名/62 名）、抗 TNF 製剤による前治療歴有の部分集団でぞれぞれ 37.5%（6 名/16 名）及び 17.6%（3 名/17 名）であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの部分集団でも高かった。

Table 3.3.1.3-1 抗 TNF 製剤による前治療歴有無別の Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter	Anti-TNF Therapy Use			
	No		Yes	
	Placebo N = 62	KHK4827 210 mg N = 64	Placebo N = 17	KHK4827 210 mg N = 16
ASAS40 response at Week 16 (NRI)				
n (%)	16 (25.8)	29 (45.3)	3 (17.6)	6 (37.5)
95%CI of the percentage	(15.5, 38.5)	(32.8, 58.3)	(3.8, 43.4)	(15.2, 64.6)
Rate difference	19.5		19.9	

n: Number of responders
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.7

追加解析における DMARDs 使用状況別では、Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群において、DMARDs 使用無の部分集団でそれぞれ 38.1%（16 名/42 名）及び 34.1%（14 名/41 名）、DMARDs 使用有の部分集団でぞれぞれ 50.0%（19 名/38 名）及び 13.2%（5 名/38 名）であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの部分集団でも高かった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差は DMARDs 使用無の部分集団で 3.9%、DMARDs 使用有の部分集団で 36.8%と、DMARDs 使用有の部分集団で差が大きかった。

Table 3.3.1.3-2 DMARDs 使用状況別の Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter	DMARDs Use			
	No		Yes	
	Placebo N = 41	KHK4827 210 mg N = 42	Placebo N = 38	KHK4827 210 mg N = 38
ASAS40 response at Week 16 (NRI)				
n (%)	14 (34.1)	16 (38.1)	5 (13.2)	19 (50.0)
95%CI of the percentage	(20.1, 50.6)	(23.6, 54.4)	(4.4, 28.1)	(33.4, 66.6)
Rate difference	3.9		36.8	

n: Number of responders
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15.9

3.3.2 副次評価項目の補足解析

副次評価項目の補足解析として、各部分集団に対する追加解析を実施した。詳細を以下に示す。

3.3.2.1 疾患別の ASAS20

AS 患者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.3.2.1-1 に示す。また、各評価時点の ASAS20 達成割合を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.16.1 に示した。

AS 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 69.8%（44 名/63 名）（95%CI : 57.0%, 80.8%）と、プラセボ群の 41.9%（26 名/62 名）（95%CI : 29.5%, 55.2%）と比較して高く、その差は 27.9%であった。

Table 3.3.2.1-1 AS 患者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter		Placebo N = 62	KHK4827 210 mg N = 63
ASAS20 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	26/62 (41.9)	44/63 (69.8)
	95%CI of the percentage	(29.5, 55.2)	(57.0, 80.8)
	Rate difference	27.9	

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.16.1

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.3.2.1-2 に示す。また、各評価時点の ASAS20 達成割合を 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.16.2 に示した。

nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で 58.8%（10 名/17 名）（95%CI : 32.9%, 81.6%）と、プラセボ群の 43.8%（7 名/16 名）（95%CI : 19.8%, 70.1%）と比較して高く、その差は 15.1%であった。

Table 3.3.2.1-2 nr-axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter		Placebo N = 16	KHK4827 210 mg N = 17
ASAS20 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	7/16 (43.8)	10/17 (58.8)
	95%CI of the percentage	(19.8, 70.1)	(32.9, 81.6)
	Rate difference	15.1	

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.16.2

3.3.2.2 地域別の Week 16 の ASAS20 達成

地域別（日本、韓国又は台湾）の axSpA 患者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）を Table 3.3.2.2-1 に示す。

Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）は、KHK4827 210 mg 群で日本、韓国、台湾の順（以下同様）に、それぞれ 60.0%（9 名/15 名）、77.3%（17 名/22 名）及び 65.1%

（28 名/43 名）、プラセボ群でそれぞれ 20.0%（3 名/15 名）、50.0%（11 名/22 名）及び 45.2%（19 名/42 名）であり、KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較していずれの地域でも高かった。各地域における KHK4827 210 mg 群とプラセボ群の差はそれぞれ 40.0%、27.3%及び 19.9%であった。KHK4827 210 mg 群の ASAS20 達成割合は各地域で同様であったが、ASAS20 達成割合の両投与群の差は日本で大きく、韓国及び台湾でプラセボ群の ASAS20 達成割合が日本より高かった。

Table 3.3.2.2-1　地域別の Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその達成割合（NRI）（FAS）

Parameter	Region					
	Japan		Korea		Taiwan	
	Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
ASAS20 response at Week 16 (NRI)						
n (%)	3 (20.0)	9 (60.0)	11 (50.0)	17 (77.3)	19 (45.2)	28 (65.1)
95%CI of the percentage	(4.3, 48.1)	(32.3, 83.7)	(28.2, 71.8)	(54.6, 92.2)	(29.8, 61.3)	(49.1, 79.0)
Rate difference	40.0		27.3		19.9	

n: Number of responders
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.19.1

4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

4827-006 試験での KHK4827 の用法及び用量は、axSpA の近縁疾患である PsA を対象に KHK4827 の関節症状改善効果を検討した海外第 II 相臨床試験（20101227 試験（2.7.6-2 項））及び第 III 相臨床試験（20090406 試験（2.7.6-3 項）及び 20110144 試験（2.7.6-4 項））の結果から、「KHK4827 210 mg を Day 1（Week 0）、Week 1、Week 2 に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。」と設定し、4827-006 試験にて axSpA に対する当該用法及び用量の妥当性を確認することとした。

20101227 試験では、有効性の主要評価項目である Week 12 における ACR20 達成割合は、KHK4827 を 2 週に 1 回反復 SC 投与した KHK4827 140 mg 群で 36.8%（21/57 名）、KHK4827 280 mg 群で 39.3%（22/56 名）であった。両 KHK4827 群でプラセボ群の 18.2%（10/55 名）と比較して有意な関節症状改善効果が認められ、両 KHK4827 群で同様の関節症状改善効果を示した。また、ACR50/70 達成割合は、Week 12 における ACR20 と同様にいずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して高値を示した。20101227 試験の中間解析から、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg を投与したときに 280 mg と同様の有効性が示されると予測されたこと、Week 12～24 では、KHK4827 の関節症状改善効果が持続していることが示されたことから、長期投与期（～Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。変更後の KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与した長期投与期（Week 12～108）の評価において、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR20/50/70 達成割合から、Week 24 以降も関節症状の改善効果を持続することが確認された。

20090406 試験では、有効性の主要評価項目である Week 16 における ACR20 達成割合は、KHK4827 を 2 週に 1 回反復 SC 投与した KHK4827 140 mg 群で 39.8%（47/118 名）、KHK4827 210 mg 群で 51.2%（62/121 名）であり、プラセボ群の 13.9%（17/122 名）との差はそれぞれ 25.9%（p<0.0001）及び 37.3%（p<0.0001）であった。KHK4827 210 mg 群で KHK4827 140 mg 群と比較して高い効果を示し、いずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して有意に高い ACR20 達成割合を示した。また、Week 16 における ACR50/70 達成割合は、ACR20 と同様にいずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して高値を示した。

20100144 試験では、有効性の主要評価項目である Week 16 における ACR20 達成割合は、KHK4827 を 2 週に 1 回反復 SC 投与した KHK4827 140 mg 群で 48.9%（69/141 名）、KHK4827 210 mg 群で 41.8%（61/146 名）であり、プラセボ群の 24.7%（36/146 名）との差はそれぞれ 24.3%（p<0.0001）及び 17.1%（p=0.0019）であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意に高い ACR20 達成割合を示した。また、Week 16 における ACR50/70 達成割合は、ACR20 と同様に両 KHK4827 群間で差はなく、いずれの KHK4827 群もプラセボ群と比較して高値を示した。

PsA 患者を対象に KHK4827 の関節症状改善効果を検討したいずれの試験においても、KHK4827 140 mg 群及び KHK4827 210 mg 群は顕著な関節症状改善効果を示した。20090406 試験では KHK4827 210 mg 群で KHK4827 140 mg 群と比較して高い効果を示し、20100144 試験では両 KHK4827 群で同様の効果を示した。また、20101227 試験では KHK4827 210 mg 群の長期投与により関節症状改善効果が持続することが示された。PsA と axSpA は類似した病態生理を有し、脊椎関節炎症状に対する KHK4827 の治療効果は同様と考えられることから（Raychaudhuri

and Deodhar, 2014）、axSpA 患者においても KHK4827 210 mg を 2 週に 1 回反復 SC 投与することで顕著な関節症状改善効果が期待できると考えられた。

投与初期においては、PsA を対象としたいずれの海外臨床試験でも、血清中 KHK4827 濃度の定常状態への早期到達のため Week 2 まで（Day 1（Week 0）及び Week 1）週 1 回投与とし、有効性及び安全性に問題ないことが確認されていることから、4827-006 試験でも同様に設定した。

4827-006 試験では、Week 16 までの二重盲検期において、KHK4827 210 mg 群はプラセボ群と比較して有意な疾患改善効果を認め（3.2.1.1 項）、Week 16 以降の長期投与時（～Week 68）においてもその効果が持続することが示された（5 項）。また、部分集団解析の結果から、検討した部分集団においてはおおむね KHK4827 210 mg 群がプラセボ群と比較して有効であることが示された（3.3.1 項）。nr-axSpA の被験者数は限定的であったものの AS 患者と同様に KHK4827 が有効であることが示唆されたことから（3.2.2 項及び 3.3.2 項）、axSpA のこれらの部分集団に対して同一の用法及び用量を設定することは妥当と考えられた。

4827-006 試験の安全性は、Week 16 までの二重盲検期において、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群で同様であり、すべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された Week 16 以降 Week 68 までの長期投与においても、特筆すべき安全性上の問題は認められなかった（2.7.4-2 項）。

以上の結果より、axSpA 患者に対する KHK4827 の用法及び用量を以下のように設定した。なお、本設定は、本邦で既承認のブロダルマブ（遺伝子組換え）（KHK4827）の「既治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」における用法及び用量と同一である。

【用法及び用量】

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

5 効果の持続、耐薬性

axSpA 患者に、KHK4827 を長期投与した際の有効性は 3.2.1.1 項、3.2.2.1 項及び 3.2.2.4 項に記載した。4827-006 試験で、KHK4827 210 mg 群の Week 24、Week 44、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 46.7%（35 名/75 名）、59.5%（44 名/74 名）、61.6%（45 名/73 名）、ASAS20 達成割合はそれぞれ 70.7%（53 名/75 名）、74.3%（55 名/74 名）、78.1%（57 名/73 名）であり、Week 16 以降も疾患の改善効果が持続した。継続投与期（Week 16 以降）から KHK4827 210 mg が投与されたプラセボ群も同様に、Week 40（KHK4827 投与開始後 Week 24 に相当）、Week 68 における ASAS40 達成割合はそれぞれ 44.6%（29 名/65 名）、57.4%（35 名/61 名）、ASAS20 達成割合はそれぞれ 67.7%（44 名/65 名）、78.7%（48 名/61 名）であり、KHK4827 210 mg 投与への切替え後に疾患の改善が認められるとともに効果が持続した。また、ASAS 構成項目（PGA of axSpA、Total PGA of spinal pain 及び Nocturnal PGA of spinal pain の平均値、BASFI、BASDAI 平均スコア）、ASDAS-CRP では、いずれも Week 16 と同様の値が持続した（5.3.5.1-1 項）。

治験期間を通じて、KHK4827 210 mg の投与を受けた 148 名中 1 名（0.7%）で抗 KHK4827 結合抗体陽性が認められたが、KHK4827 中和抗体は陰性であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.6-2.1）。4827-006 試験では抗体陽性割合が低かったことから、抗 KHK4827 抗体産生による KHK4827 の有効性への影響は検討できなかった。

以上より、axSpA 患者に KHK4827 を長期間投与した際の有効性が示され、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

6 付録

Table 6-1 地域別の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

Parameter (unit)		Japan N = 30		Korea N = 44		Taiwan N = 85	
		Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
Sex	Female	5 (33.3)	7 (46.7)	7 (31.8)	1 (4.5)	6 (14.3)	6 (14.0)
	Male	10 (66.7)	8 (53.3)	15 (68.2)	21 (95.5)	36 (85.7)	37 (86.0)
Age (yrs)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	41.1	43.8	41.4	35.1	35.6	34.8
	SD	14.2	13.4	11.3	11.2	8.4	9.8
	Min	19	22	21	20	20	20
	Median	37.0	38.0	43.0	35.5	35.5	33.0
	Max	66	65	67	59	54	66
	<65	14 (93.3)	14 (93.3)	21 (95.5)	22 (100.0)	42 (100.0)	42 (97.7)
	>=65	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (4.5)	0	0	1 (2.3)
Height (cm)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	167.09	162.01	165.26	172.02	169.11	171.60
	SD	6.76	9.96	8.51	5.01	6.58	6.46
	Min	154.2	141.9	149.5	157.4	148.5	156.0
	Median	168.20	161.00	164.30	172.80	170.00	171.00
	Max	177.2	181.3	179.0	178.0	180.0	183.0
Weight (kg)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	69.43	63.49	69.66	72.57	73.03	75.75
	SD	15.93	10.72	8.54	12.13	12.89	14.62
	Min	50.0	43.9	51.7	50.0	48.0	50.0
	Median	66.50	61.40	69.30	72.45	74.85	74.00
	Max	106.2	80.0	85.2	96.6	95.8	122.1
	<71.3	9 (60.0)	11 (73.3)	12 (54.5)	11 (50.0)	19 (45.2)	17 (39.5)
	>=71.3	6 (40.0)	4 (26.7)	10 (45.5)	11 (50.0)	23 (54.8)	26 (60.5)

Table 6-1 地域別の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		Japan N = 30		Korea N = 44		Taiwan N = 85	
		Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
BMI (kg/m^2)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	24.84	24.17	25.52	24.45	25.50	25.73
	SD	5.63	3.47	2.71	3.53	4.18	4.76
	Min	18.0	19.6	20.5	17.2	16.9	18.4
	Median	23.90	24.10	25.90	23.65	25.35	25.10
	Max	41.2	30.5	30.6	33.9	36.3	39.9
CRP level at screening	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	0.85	0.49	1.33	1.90	1.17	1.13
	SD	1.09	0.52	1.45	2.09	1.07	1.12
	Min	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
	Median	0.40	0.30	0.95	1.05	0.75	0.90
	Max	3.9	1.9	5.4	6.7	4.7	5.1
	<ULN	8 (53.3)	8 (53.3)	6 (27.3)	6 (27.3)	12 (28.6)	16 (37.2)
	>=ULN	7 (46.7)	7 (46.7)	16 (72.7)	16 (72.7)	30 (71.4)	27 (62.8)
Disease subpopulations	AS	13 (86.7)	13 (86.7)	16 (72.7)	16 (72.7)	33 (78.6)	34 (79.1)
	nr-axSpA	2 (13.3)	2 (13.3)	6 (27.3)	6 (27.3)	8 (19.0)	9 (20.9)
	Missing	0	0	0	0	1 (2.4)	0

Table 6-1 地域別の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		Japan N = 30		Korea N = 44		Taiwan N = 85	
		Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
SpA features	Inflammatory back pain	15 (100.0)	14 (93.3)	22 (100.0)	22 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)
	Arthritis	14 (93.3)	9 (60.0)	8 (36.4)	10 (45.5)	13 (31.0)	6 (14.0)
	Enthesitis (heel)	8 (53.3)	4 (26.7)	2 (9.1)	5 (22.7)	9 (21.4)	9 (20.9)
	Uveitis	4 (26.7)	3 (20.0)	4 (18.2)	6 (27.3)	3 (7.1)	7 (16.3)
	Dactylitis	1 (6.7)	0	1 (4.5)	0	2 (4.8)	2 (4.7)
	Psoriasis	4 (26.7)	3 (20.0)	1 (4.5)	0	0	3 (7.0)
	Good response to NSAIDs	8 (53.3)	11 (73.3)	14 (63.6)	10 (45.5)	9 (21.4)	4 (9.3)
	Family history for SpA	1 (6.7)	0	5 (22.7)	1 (4.5)	25 (59.5)	20 (46.5)
	HLA-B27	4 (26.7)	6 (40.0)	21 (95.5)	22 (100.0)	40 (95.2)	40 (93.0)
	Elevated CRP	6 (40.0)	6 (40.0)	14 (63.6)	16 (72.7)	26 (61.9)	27 (62.8)
PsA complications	No	12 (80.0)	13 (86.7)	21 (95.5)	22 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)
	Yes	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (4.5)	0	0	0
Prior anti-TNF therapy use	No	12 (80.0)	11 (73.3)	19 (86.4)	21 (95.5)	31 (73.8)	32 (74.4)
	Yes	3 (20.0)	4 (26.7)	3 (13.6)	1 (4.5)	11 (26.2)	11 (25.6)
Period from last anti-TNF therapy (yrs)	n	3	4	3	1	11	11
	Mean	0.2	0.8	1.7	0.6	1.7	2.4
	SD	0.1	0.7	2.7	.	1.4	2.5
	Min	0	0	0	1	0	0
	Median	0.2	0.8	0.3	0.6	1.0	1.0
	Max	0	2	5	1	4	7

Table 6-1 地域別の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		Japan N = 30		Korea N = 44		Taiwan N = 85	
		Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
History of anti-TNF therapy use	Adalimumab	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	3 (7.1)	2 (4.7)
	Certolizumab pegol	0	0	0	0	3 (7.1)	4 (9.3)
	Etanercept	0	0	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (7.1)	5 (11.6)
	Golimumab	0	0	0	0	2 (4.8)	0
	Infliximab	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (4.5)	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0	0
Disease duration of axSpA (yrs)	n	15	15	22	22	38	38
	Mean	2.35	6.62	4.25	4.72	9.39	8.74
	SD	2.12	9.50	4.99	6.53	7.10	7.30
	Min	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2
	Median	2.00	3.20	2.15	1.55	9.00	7.65
	Max	7.0	33.9	16.7	25.4	26.8	27.7
	<4.2	12 (80.0)	10 (66.7)	14 (63.6)	14 (63.6)	12 (28.6)	13 (30.2)
	>=4.2	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (36.4)	8 (36.4)	26 (61.9)	25 (58.1)

The percentage is shown in the parenthesis.
SpA features: however subjects with Crohn's disease are excluded from this study
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.5.1

Table 6-2 併用薬（NSAIDs、経口コルチコステロイド及び DMARDs）のベースラインにおける使用状況（FAS）

	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with Concomitant Usage of NSAIDs	79	(100.0)	80	(100.0)
Subjects with Concomitant Usage of Oral Corticosteroids	15	(19.0)	21	(26.3)
Subjects with Concomitant Usage of DMARDs	38	(48.1)	38	(47.5)
METHOTREXATE	10	(12.7)	7	(8.8)
SULFASALAZINE	33	(41.8)	35	(43.8)

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.6

KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AS	Ankylosing spondylitis（強直性脊椎炎）
axSpA	Axial spondyloarthritis（体軸性脊椎関節炎）
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）
EOS	End of study（最終評価時点）
IWRS	Interactive web response system（web 登録システム）
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
PHQ-8	Patient Health Questionnaire-8 depression scale（うつ病性障害スクリーニング評価ツール）
PsA	Psoriatic arthritis（関節症性乾癬）
SC	Subcutaneous（皮下）
SpA	Spondyloarthritis（脊椎関節炎）

用語の定義

用語	定義
BMI	Body mass index（体重（kg）／身長（m）^{2}）
CRP	C-reactive protein（C 反応性蛋白）
CTCAE	The Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
DMARD	Disease Modulating Anti-Rheumatic Drug（疾患修飾性抗リウマチ薬）
MedDRA	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
MTX	Methotrexate（メトトレキサート）
NSAID(s)	Nonsteroidal anti-inflammatory drug(s)（非ステロイド性抗炎症薬）
PT	MedDRA の基本語
Q2W	2 週に 1 回（Every 2 weeks）
SID	Subject ID（被験者識別コード）
SOC	MedDRA の器官別大分類
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.4 臨床的安全性 7
1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7
1.1.1.1 体軸性脊椎関節炎 8
1.1.1.2 その他の疾患（関節症性乾癬） 8
1.1.2 安全性情報収集及び解析 10
1.1.2.1 体軸性脊椎関節炎を対象とした試験（4827-006 試験） 10
1.1.2.1.1 臨床的に注目すべき有害事象の評価 11
1.1.2.2 その他の疾患（関節症性乾癬患者）を対象とした試験 12
1.2 全般的な曝露状況 14
1.2.1 被験者の内訳 14
1.2.2 全般的な曝露の程度 15
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 16
2 有害事象 20
2.1 有害事象の解析 20
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 22
2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 22
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析 25
2.1.1.2.1 重症度別 25
2.1.1.2.2 初回発現時期別 26
2.1.1.2.3 部分集団解析 26
2.1.2 死亡 48
2.1.3 その他の重篤な有害事象 48
2.1.4 他の重要な有害事象 53
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 60
2.1.5.1 器官別大分類別 60
2.1.5.2 注目すべき有害事象 61
2.1.5.2.1 好中球数減少 62
2.1.5.2.2 重篤な感染症 63
2.1.5.2.3 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪 63
2.1.5.2.4 炎症性腸疾患 63
2.1.5.2.5 重篤な過敏症 63
2.1.5.2.6 悪性腫瘍 63
2.1.5.2.7 免疫原性 63
2.1.5.2.8 自殺／自傷行為 64

2.2 個別有害事象の文章による説明 64
3 臨床検査値の評価 64
3.1 臨床検査値関連有害事象発現状況 64
3.2 臨床検査値の変動 67
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 67
4.1 バイタルサイン関連有害事象発現状況 67
4.2 心電図の評価 68
4.3 抗 KHK4827 抗体の評価 68
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 69
5.1 内因性要因 69
5.2 外因性要因 70
5.3 薬物相互作用 70
5.4 妊娠及び授乳時の使用 70
5.5 過量投与 71
5.6 薬物乱用 71
5.7 離脱症状及び反跳現象 71
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 71
6 その他の疾患を対象とした安全性解析 71
6.1 関節症性乾癬 71
6.1.1 20101227 試験（参考 5.3.5.4-1、参考 5.3.5.4-2、参考 5.3.5.4-3、参考 5.3.5.4-4） 71
6.1.1.1 全般的な曝露状態 71
6.1.1.1.1 被験者の内訳 71
6.1.1.1.2 全般的な曝露の程度 73
6.1.1.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 74
6.1.1.3 有害事象 77
6.1.1.3.1 有害事象の解析 77
6.1.1.3.2 比較的よく見られる有害事象 79
6.1.1.3.3 死亡 80
6.1.1.3.4 その他の重篤な有害事象 80
6.1.1.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 82
6.1.1.3.6 注目すべき有害事象 83
6.1.1.3.7 臨床検査値の評価 84
6.1.1.3.8 抗 KHK4827 抗体 85
6.1.1.3.9 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 85
6.1.2 20090406 試験（参考 5.3.5.4-5） 85
6.1.2.1 全般的な曝露状態 85
6.1.2.1.1 被験者の内訳 85
6.1.2.1.2 全般的な曝露の程度 87
6.1.2.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 88
6.1.2.3 有害事象 90

6.1.2.3.1 有害事象の解析 90
6.1.2.3.2 比較的よく見られる有害事象 92
6.1.2.3.3 死亡 94
6.1.2.3.4 その他の重篤な有害事象 94
6.1.2.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 97
6.1.2.3.6 注目すべき有害事象 99
6.1.2.3.7 臨床検査及びバイタルサイン 103
6.1.2.3.8 抗 KHK4827 抗体 103
6.1.3 20110144 試験（参考 5.3.5.4-6） 104
6.1.3.1 全般的な曝露状態 104
6.1.3.1.1 被験者の内訳 104
6.1.3.1.2 全般的な曝露の程度 106
6.1.3.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 107
6.1.3.3 有害事象 109
6.1.3.3.1 有害事象の解析 109
6.1.3.3.2 比較的よく見られる有害事象 111
6.1.3.3.3 死亡 113
6.1.3.3.4 その他の重篤な有害事象 113
6.1.3.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 115
6.1.3.3.6 注目すべき有害事象 117
6.1.3.3.7 臨床検査及びバイタルサイン 121
6.1.3.3.8 抗 KHK4827 抗体 122

7 市販後データ 122
7.1 日本における市販後の安全性情報 122
7.1.1 投与患者数 123
7.1.2 特定使用成績調査からの安全性情報 123
7.1.3 製造販売後臨床試験（4827-005 試験）からの安全性情報 127
7.1.4 国内における重篤な副作用の発現状況 129
7.1.5 医薬品リスク管理計画書に対する検討 132
7.1.5.1 重要な特定されたリスク 133
7.1.5.1.1 好中球数減少 133
7.1.5.1.2 重篤な感染症 133
7.1.5.1.3 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪 133
7.1.5.1.4 重篤な過敏症 133
7.1.5.2 重要な潜在的リスク 134
7.1.5.2.1 悪性腫瘍 134
7.1.5.2.2 免疫原性 134
7.1.5.2.3 炎症性腸疾患 134
7.1.5.2.4 自殺／自傷行為に関連する事象 134
7.1.5.3 重要な不足情報 134
7.2 海外における市販後の安全性情報 134

7.2.1 投与患者数 134
7.2.2 重篤な副作用の発現状況 134
7.3 まとめ 135
8 付録 136

2.7.4 臨床的安全性

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

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

KHK4827 の安全性は、協和キリン株式会社が日本、韓国、台湾で実施した第 III 相臨床試験 1 試験（4827-006 試験）及び [redacted] が欧米等で実施した第 II 相臨床試験（20101227 試験）及び第 III 相臨床試験（20090406 試験及び 20100144 試験）をもとに評価した。

4827-006 試験は、体軸性脊椎関節炎（axSpA）患者を対象とした第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検継続試験であり、評価資料として使用した。

また、類縁疾患である関節症性乾癬（PsA）患者を対象とした第 II 相臨床試験（20101227 試験）及び第 III 相臨床試験（20090406 試験及び 20110144 試験）を参考資料として使用した。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1.1.1-1 に示した。

Table 1.1.1-1 安全性評価試験の概略

試験番号 試験の種類 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法、用量 （計画時）	投与 被験者数	投与期間	資料 番号
axSpA 患者を対象とした試験						
4827-006 第 III 相 日本、韓国、台湾	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 群間比較 非盲検継続投与	axSpA	二重盲検期（Week 16 まで） プラセボ KHK4827：210 mg Q2W 皮下（SC） 非盲検継続投与期（Week 16～68） KHK4827：210 mg Q2W SC	プラセボ：79 名 KHK4827：80 名	2 週に 1 回（Week 1 及び Week 17 に追加投与） 68 週間	5.3.5.1-1
PsA 患者を対象とした試験						
20101227 第 II 相 海外	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 群間比較 非盲検長期投与	PsA	評価期（Week 12 まで） プラセボ KHK4827：140 mg、280 mg Q2W SC 継続投与期（Week 12～最大 264） KHK4827：280 mg Q2W SC Amendment 1 以降 210 mg Q2W SC	プラセボ：55 名 KHK4827：112 名	評価期 2 週に 1 回（Week 1 に追加投与） 12 週間 継続投与期 2 週に 1 回 最大 252 週間	参考 5.3.5.4-1、参考 5.3.5.4-2、参考 5.3.5.4-3、参考 5.3.5.4-4
20090406 第 III 相 海外	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 群間比較 非盲検長期投与	PsA	二重盲検期（Week 24 まで） プラセボ KHK4827：140 mg、210 mg Q2W SC 継続投与期（Week 24 以降） KHK4827：210 mg Q2W SC	プラセボ：159 名 KHK4827：316 名 140 mg 158 名 210 mg 158 名	2 週に 1 回（Week 1 に追加投与） 最大 162 週間	参考 5.3.5.4-5

Table 1.1.1-1 安全性評価試験の概略 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法、用量 （計画時）	投与 被験者数	投与期間	資料 番号
20110144 第 III 相 海外	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 群間比較 非盲検長期投与	PsA	二重盲検期（Week 24 まで） プラセボ KHK4827：140 mg、210 mg Q2W SC 継続投与期（Week 24 以降） KHK4827：210 mg Q2W SC	プラセボ： 161 名 KHK4827： 323 名 140 mg 160 名 210 mg 163 名	2 週に 1 回 （Week 1 に追加投与） 最大 162 週間	参考 5.3.5.4-6

1.1.1.1 体軸性脊椎関節炎

4827-006 試験（5.3.5.1-1）

4827-006 試験では、日本、韓国、台湾の axSpA 患者を対象に KHK4827 210 mg を SC 投与した際の安全性及び有効性を検討した。治験デザインは、第 III 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験、及び非盲検継続投与試験とした。本試験では、適格性が確認された被験者 159 名に治験薬（プラセボ、KHK4827 210 mg）を 1：1 にランダムに割り付けし、それぞれプラセボ（79 名）又は KHK4827 210 mg（80 名）を Day 1、Week 1、2 及び Week 4 以降は 2 週間隔で 16 週間投与した。割付け因子は、スクリーニング時の CRP 値（基準範囲上限以上、基準範囲上限未満）、薬物動態追加採血の同意の有無、地域（日本、韓国、台湾）、疾患（強直性脊椎炎（AS）、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA））とした。

Week 16 以降は KHK4827 210 mg を Week 66 まで投与することとした。なお、盲検性を維持するため、Week 17 では盲検下で二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた被験者には KHK4827 210 mg を、KHK4827 群に割り付けられた被験者にはプラセボを追加投与した。

1.1.1.2 その他の疾患（関節症性乾癬）

1）20101227 試験（参考 5.3.5.4-1、参考 5.3.5.4-2、参考 5.3.5.4-3、参考 5.3.5.4-4）

20101227 試験は、米国及びカナダの PsA 患者を対象に KHK4827 を SC 投与した際の安全性、忍容性、有効性を検討した。試験デザインは、第 II 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験、及び非盲検継続投与試験とした。本治験では、被験者に治験薬（KHK4827 140 mg、280 mg、プラセボ）を 1：1：1 の割合でランダムに割り付けし、二重盲検下で Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に SC 投与した。割付け因子は、体重（100 kg 以下、100 kg 超）及び生物学的製剤の使用歴とした。

本治験では、Week 12 以降、すべての被験者が Week 266 までの非盲検継続投与試験に移行し、KHK4827 280 mg を 2 週に 1 回 SC 投与した。すべての被験者の Week 24 又は中止時までの成績をまとめた時点（2013 年 5 月）で投与量を 210 mg に変更した。その後、スポンサーの判断により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の受診日）で本治験を中止した。

2）20090406 試験（参考 5.3.5.4-5）

20090406 試験は、PsA 患者を対象に KHK4827 を SC 投与した際の有効性及び安全性、並びに KHK4827 の骨破壊進行抑制に対する効果を検討した（欧州、米国、ロシア、メキシコ、カナダ）。試験デザインは、第 III 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験とした。本治験では、被験者に治験薬（KHK4827 140 mg、210 mg、プラセボ）を 1：1：1 の割合でラン

ダムに割り付けし、二重盲検下で Day 1、Week 1、2、4 及びその後 2 週間隔で Week 22 まで SC 投与した。割付け因子は、体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用歴、地域（北米、中東欧、西欧、ラテンアメリカ）とした。本治験では、Week 16 に有効性の主要評価を実施した。

Week 24 以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 を 2 週に 1 回 SC 投与した。Week 52 まで二重盲検下で投与し、それ以降は非盲検下で最長 Week 166 まで投与することとした。

本治験では、被験者のリスクを最小限に抑えるため、Week 14 以降は効果が不十分な被験者、Week 28 以降は効果が認められない被験者について Web 登録システム（IWRS）を介して評価した。Week 14 以降、効果が不十分な被験者では、2 回目の評価（Week 16）を実施した後に既存の非生物学的 DMARD の併用を可とした。更に、プラセボ群で効果が不十分な被験者では、Week 16 以降、KHK4827 210 mg 投与に切り替えた。また、Week 28 以降、効果が認められない被験者は、KHK4827 の投与を中止し、ウォッシュアウト期間後に適切な治療に切り替えた。

本試験開始後、スポンサーが治験の早期中止を決定したため、Week 52 の評価終了又は治験中止までのデータをもとにすべての解析を主要評価項目の解析と同時に実施した。なお、20090406 試験はスポンサーの判断により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の受診日）で中止され、盲検解除は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。

4）20110144 試験（参考 5.3.5.4-6）

20110144 試験は、PsA 患者を対象に KHK4827 を SC 投与した際の有効性及び安全性を検討した（欧州、米国、ロシア、メキシコ、カナダ、オーストラリア）。試験デザインは、第 III 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験、及び非盲検継続投与試験とした。本試験では、被験者に治験薬（KHK4827 140 mg、210 mg、プラセボ）を 1：1：1 の割合でランダムに割り付けし、二重盲検下で Day 1、Week 1、2、4 及びその後 2 週間隔で Week 22 まで SC 投与した。割付け因子は、体重（100 kg 以下、100 kg 超）、生物学的製剤の使用歴、地域（北米、中東欧、西欧、オーストラリア、ラテンアメリカ）とした。本試験は、Week 16 に有効性の主要評価を実施した。

Week 24 以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg を、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 を 2 週に 1 回 SC 投与した。Week 52 まで二重盲検下で投与し、それ以降は非盲検下で最長 Week 166 まで投与することとした。

本治験では、被験者のリスクを最小限に抑えるため、Week 14 以降は効果が不十分な被験者、Week 28 以降は効果が認められない被験者について IWRS を介して評価した。Week 14 以降、効果が不十分な被験者では、2 回目の評価（Week 16）を実施した後に既存の非生物学的 DMARD の併用を可とした。更に、プラセボ群で効果が不十分な被験者では、Week 16 以降、KHK4827 210 mg 投与に切り替えた。また、Week 28 以降、効果が認められない被験者は、KHK4827 の投与を中止し、ウォッシュアウト期間後に適切な治療に切り替えた。

本試験開始後、スポンサーが治験の早期中止を決定したため、Week 52 の評価終了又は治験中止までのデータをもとにすべての解析を主要評価項目の解析と同時に実施した。

なお、20110144 試験はスポンサー.の判断により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の受診日）で中止され、盲検解除は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。

1.1.2 安全性情報収集及び解析

1.1.2.1 体軸性脊椎関節炎を対象とした試験（4827-006 試験）

1）安全性情報収集

4827-006 試験の安全性評価項目は、有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）の測定、体重、標準 12 誘導心電図検査、抗 KHK4827 抗体検査、心身に関する評価（コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）及びうつ病性障害スクリーニング評価ツール（PHQ-8））等とした。

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気と定義し、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。

臨床検査値は、有害事象共通用語規準（CTCAE）の評価基準（その規定に定義されていない検査項目は施設基準範囲）をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合にベースライン値と比較して臨床上問題となる変動か否かを治験責任医師等が判定した。

病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱った。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状も合わせて有害事象として扱った。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係も併せて判定した。

重症度

重症度は、以下の基準に従って判定した。

- Grade 1：軽症（Mild）；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
- Grade 2：中等症（Moderate）；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作（食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等）の制限
- Grade 3：重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない（Severe）；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作（入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態）の制限
- Grade 4：生命を脅かす（Life-threatening）；緊急処置を要する
- Grade 5：有害事象による死亡（Fatal）

重篤性

以下に該当する事象を重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重大な状態

また、C-SSRS 評価において、自殺念慮の深刻度が 4 若しくは 5 又はいずれかの自殺行動が認められた場合は重篤な有害事象として取り扱った。

治験薬との因果関係

- 関連なし（Not related）
- どちらとも言えない（Unknown）
- 関連あり（Related）

2）安全性情報の解析

4827-006 試験では、治験薬の投与を一度も受けていない被験者を除外した集団を安全性解析対象集団とした。投与群は実際に投与された治験薬に従った。

本治験では、「どちらとも言えない」又は「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と定義した。また、重篤な有害事象以外で、治験薬投与を中止又は休薬したすべての有害事象を「他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「他の重要な副作用」と定義した。

すべての有害事象名及び副作用名は MedDRA version 22.0 の基本語（PT）を用いて表示し、PT 及び MedDRA の器官別大分類（SOC）別に集計した。Week 16 までに発現した事象は投与群別に要約し、発現割合（発現被験者数／投与被験者数）で集計した。また、KHK4827 投与後かつ Week 44 又は Week 68 までの KHK4827 投与被験者を対象とした解析では、人年法を用いて KHK4827 の曝露（exposure）期間で調整した有害事象の発現率を算出することとした。KHK4827 の曝露期間は、KHK4827 の初回投与日から KHK4827 の最終投与日に 14 日間を加えた日までとした。曝露期間で調整した有害事象の発現率は、KHK4827 投与期間中に発現した有害事象の件数を曝露期間（人年）で除して算出した。

有害事象及び副作用の発現状況について、重症度別（Grade 3 未満／以上）及び初回発現時期別に集計した。また、部分集団解析として、性別、年齢別（65 歳未満／以上）、体重別（71.3 kg 未満／以上）、疾患分類別（AS、nr-axSpA）、前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）、地域別（日本、韓国、台湾）にそれぞれ有害事象及び副作用の発現状況を集計した。

1.1.2.1.1 臨床的に注目すべき有害事象の評価

KHK4827 の臨床試験から得られた安全性に関するデータ（有害事象発現状況、リスク評価、抗 KHK4827 抗体産生状況等）を総合的に評価した結果、以下を KHK4827 における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクと定義した。

- 重要な特定されたリスク
  - 好中球数減少
  - 重篤な感染症
  - 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪
  - 重篤な過敏症
- 重要な潜在的リスク
  - 悪性腫瘍

– 免疫原性
– 炎症性腸疾患
– 自殺／自傷行為に関連する事象

これらの注目すべき有害事象の検索方法を Table 1.1.2.1.1-1 に示した。

評価には Standardised MedDRA queries（SMQs）及び MedDRA の SOC を用いた。なお、好中球数減少及び炎症性腸疾患については、治験依頼者にて定義した事象を Table 1.1.2.1.1-2 に示した。4827-006 試験で発現した注目すべき有害事象は、有害事象全体と同様の手法を用いて解析した。

Table 1.1.2.1.1-1　注目すべき有害事象の検索方法

リスク評価項目	検索方法
重要な特定されたリスク	
好中球数減少	Sponsor defined EOI
重篤な感染症	Infections and infestations (SOC) and serious AE
重篤な過敏症	Hypersensitivity (SMQ) and serious AE
重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	Malignancies (SMQ)
炎症性腸疾患	Sponsor defined EOI, Gastrointestinal ulceration (SMQ) and Ischaemic colitis (SMQ)
自殺／自傷行為に関連する事象	Suicide/self-injury (SMQ)

EOI: Event of interest, SMQ: Standardised MedDRA queries

Table 1.1.2.1.1-2　治験依頼者が定義した好中球数減少又は炎症性腸疾患に関連する事象

好中球数減少関連事象		
自己免疫性好中球減少症	発熱性好中球減少症	好中球減少性敗血症
杆状核好中球数減少	顆粒球数減少	好中球数異常
杆状核好中球百分率減少	顆粒球減少症	好中球数減少
良性民族性好中球減少症	新生児顆粒球減少症	好中球百分率異常
CSF 顆粒球数異常	特発性好中球減少症	好中球百分率減少
CSF 好中球数減少	白血球減少症	放射線性白血球減少症
CSF 多形核白血球数減少	新生児白血球減少症	白血球検査異常
CSF 白血球数減少	好中球減少症	白血球数異常
周期性好中球減少症	新生児好中球減少症	白血球数減少
白血球百分率数異常	好中球減少性大腸炎	
白血球減少性腸炎	好中球減少性感染	
炎症性腸疾患関連事象		
結腸膿瘍	炎症性腸疾患	穿孔性小腸潰瘍
クローン病	穿孔性大腸潰瘍	
小腸炎	転移性皮膚クローン病	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0

1.1.2.2　その他の疾患（関節症性乾癬患者）を対象とした試験

1）安全性情報収集

PsA 患者を対象とした海外安全性評価試験では、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）の測定、心電図検査、抗体検査（抗 KHK4827 結合抗体／抗 KHK4827 中和抗体）、心身に関する評価（C-SSRS 及び PHQ-8）等を実施した。

治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。有害事象には開始前からある現病の悪化が含まれるが、悪化のなかった現病や患者が実施を選択できる美容整形及び医学的処置は含めなかった。また、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。原疾患の自然経過の範囲と考えられる悪化は有害事象とは取り扱わなかったが、著しく悪化が認められた場合は、有害事象とした。

治験責任医師等は、臨床検査値を検討し、ベースラインの値からの臨床的に意味のある変動の有無を評価した。概して、臨床的に意味のない臨床検査値の変動は有害事象としなかった。しかし、処置又は現治療の調整が必要となる変動は有害事象としたが、可能な限り、臨床検査値異常ではなく続発症を有害事象とした。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係もあわせて判定した。

重症度

重症度の判定は CTCAE v4.0（20090406 試験及び 20110144 試験）又は v4.03（20101227 試験）を用いて、Grade 1～5 の 5 段階で判定した。

重篤性

以下に該当する事象を重篤な有害事象とした。

- 死亡
- 死亡につながるおそれのある事象
- 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
- 障害又は障害につながるおそれのある事象
- 後世代における先天性の疾病又は異常
- 他の医学的に重大な事象

C-SSRS 評価において、自殺念慮の深刻度が 4 若しくは 5 又はいずれかの自殺行動が認められた場合も重篤な有害事象として取り扱うこととした。

治験薬との因果関係

治験薬との因果関係に関し、当該事象が治験薬投与によって発現したと合理的に説明できる場合は「関連あり」、その他の場合は「関連なし」と判定した。

また、20090406 試験及び 20110144 試験では、すべての被験者が盲検解除されるまで、独立 Data Monitoring Committee が安全性データを定期的にレビューし、主要有害心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events、以下 MACE）（心筋梗塞、卒中、心血管死）の可能性が疑われる有害事象について評価した。

2）安全性情報の解析

治験薬の投与を一度も受けていない被験者を除外した集団を安全性解析対象集団とした。

有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない事象を副作用と定義した。

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と定義した。また、重篤な有害事象以外で、治験薬投与を中止又は休薬したすべての有害事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。

すべての有害事象名及び副作用名は MedDRA version 18.1（20101227 試験の評価期のみ MedDRA version 17.1）の基本語（PT）を用いて表示し、PT 及び MedDRA の器官別大分類（SOC）別に集計した。

20101227 試験では、治験終了時までの発現割合、KHK4827 の最終投与 14 日後又は治験終了時までの KHK4827 の曝露量で調整した発現率をそれぞれ集計した。なお、継続投与期に発現した有害事象の集計には、評価期に発現した事象は含めなかった。また、曝露量で調整した発現率による有害事象の集計には、KHK4827 の最終投与 14 日後以降に発現した事象は含めなかった。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

4827-006 試験（5.3.5.1-1）における被験者の内訳を Table 1.2.1-1 に示した。

4827-006 試験では合計 159 名（プラセボ群 79 名、KHK4827 210 mg 群 80 名）に治験薬が投与され、159 名すべてを安全性解析対象集団とした（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.2）。

Week 16 前に 13 名（KHK4827 210 mg 群 3 名、プラセボ群 10 名）が治験を中止し、146 名（プラセボ群 69 名、KHK4827 210 mg 群 77 名）が二重盲検期（Week 16 まで）を完了した。Week 16 以降の非盲検継続投与期に移行した 145 名の被験者すべてに KHK4827 210 mg が投与され、134 名が Week 68 までの治験を完了した。

Table 1.2.1-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

	Total		Placebo		KHK4827 210 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	258					
Ineligible/dropout	99					
Randomized	159		79		80	
Removed before first IP	0		0		0	
Received IP	159	(100.0)	79	(100.0)	80	(100.0)
Discontinued	25	(15.7)	18	(22.8)	7	(8.8)
Reason for discontinuation						
Eligibility criteria	3		3		0	
Withdrawal of consent	12		10		2	
Private reasons	2		2		0	
Adverse events	4		0		4	
Duration of dose interruption	1		1		0	
PHQ-8 score >= 15	1		0		1	
Investigator's decision	2		2		0	
Discontinuation by study period						
< Week 16	13		10		3	
Week 16 - < Week 44	8		5		3	
Week 44 - < Week 68	4		3		1	
Completed	134	(84.3)	61	(77.2)	73	(91.3)
Completion by study period						
Week 16	146		69		77	
Week 44	138		64		74	
Week 68	134		61		73	

Percentages are based on the number of subjects randomized.
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then every 2 weeks thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1.1

1.2.2 全般的な曝露の程度

KHK4827 が投与されたすべての被験者を対象として二重盲検期（Week 16 まで）における治験薬曝露状況を Table 1.2.2-1 に示し、Week 68 までの全期間における治験薬曝露状況を Table 1.2.2-2 に示した。

二重盲検期では KHK4827 210 mg の曝露期間の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は、113.0 日（29, 116 日）であり、総投与量の中央値は 1890.0 mg（630, 1890 mg）であった。

治験期間をとおして、Week 68 までの KHK4827 210 mg の曝露期間の中央値は 389.5 日（29, 484 日）であり、総投与量の中央値は 5670.0 mg（630, 7350 mg）であった。

Table 1.2.2-1 二重盲検期における治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Total dose (mg)	n		80
	Mean		1832.3
	SD		203.2
	Min		630
	Median		1890.0
	Max		1890
Number of doses	n	79	80
	Mean	8.4	8.7
	SD	1.6	1.0
	Min	1	3
	Median	9.0	9.0
	Max	9	9
Duration of IP administration (day)	n	79	80
	Mean	91.6	96.3
	SD	22.4	13.0
	Min	1	15
	Median	99.0	99.0
	Max	101	102
Duration of exposure (day)	n		80
	Mean		110.3
	SD		13.0
	Min		29
	Median		113.0
	Max		116

N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
Number of KHK4827 doses: Number of actual doses
Duration of KHK4827 administration: Number of actual administration
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.1

Table 1.2.2-2　全期間における治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Parameter (unit)		KHK4827 210 mg N = 148
Total dose (mg)	n	148
	Mean	6140.1
	SD	1467.9
	Min	630
	Median	5670.0
	Max	7350
Number of KHK4827 doses	n	148
	Mean	29.2
	SD	7.0
	Min	3
	Median	27.0
	Max	35
Duration of KHK4827 administration (day)	n	148
	Mean	388.1
	SD	98.7
	Min	15
	Median	375.5
	Max	470
Duration of exposure (day)	n	148
	Mean	402.1
	SD	98.7
	Min	29
	Median	389.5
	Max	484

N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Number of KHK4827 doses: Number of actual doses
Duration of KHK4827 administration: Number of actual administration
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1.2

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

4827-006 試験（5.3.5.1-1）の安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を Table 1.3-1 に示した。

被験者全体では、男性 127 名、女性 32 名と男性被験者が多かった。治験参加同意取得時の年齢は、159 名中 155 名が 65 歳未満であった。

ベースラインの体重（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群で 71.41±12.47 kg、KHK4827 210 mg 群で 72.58±13.94 kg であった。人口統計学的特性である年齢、年齢の区分別、体重、身長、BMI に関して、両投与群間で均衡がとれていた。

スクリーニング時の CRP レベルは、プラセボ群が 1.15±1.19 mg/dL、KHK4827 210 mg 群が 1.22±1.45 mg/dL であった。プラセボ群では 79 名中 53 名（67.1%）、KHK4827 210 mg 群では 80 名中 50 名（62.5%）が基準範囲上限以上の高 CRP レベルであった。地域別の被験者割合は、プラセボ群では日本 19.0%、韓国 27.8%、台湾 53.2%であり、KHK4827 210 mg 群では日本 18.8%、韓国 27.5%、台湾 53.8%であった。いずれの群でも台湾の被験者数が最も多く、50%以上であった。疾患の部分集団について、AS 被験者数はプラセボ群 62 名（78.5%）、KHK4827 210 mg 群 63 名（78.8%）であり、nr-axSpA 被験者数はプラセボ群 16 名（20.3%）、KHK4827 210 mg 群 17 名（21.3%）であった。プラセボ群の 1 名がいずれにも分類されなかった。PsA を合併する被験者割合は、プラセボ群で 5.1%、KHK4827 210 mg 群で 2.5%であった。抗 TNF 療法の前治療歴

では、使用歴なしの被験者が各群約 80%であった。axSpA の罹病期間はプラセボ群で 6.47±6.51 年、KHK4827 210 mg 群で 7.14±7.68 年であった。各ベースラインの特性について両投与群でわずかに差のある項目も認められたが、いずれも顕著な差ではなく、被験者の疾患背景は両投与群で同様と考えられた。

Table 1.3-1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Sex	Female	18 (22.8)	14 (17.5)
	Male	61 (77.2)	66 (82.5)
Age (yrs)	n	79	80
	Mean	38.3	36.6
	SD	10.8	11.4
	Min	19	20
	Median	36.0	36.0
	Max	67	66
	<65	77 (97.5)	78 (97.5)
	>=65	2 (2.5)	2 (2.5)
Height (cm)	n	79	80
	Mean	167.65	169.92
	SD	7.30	7.81
	Min	148.5	141.9
	Median	169.00	170.65
	Max	180.0	183.0
Weight (kg)	n	79	80
	Mean	71.41	72.58
	SD	12.47	13.94
	Min	48.0	43.9
	Median	71.20	72.50
	Max	106.2	122.1
	<71.3	40 (50.6)	39 (48.8)
	>=71.3	39 (49.4)	41 (51.3)
BMI (kg/m^2)	n	79	80
	Mean	25.38	25.08
	SD	4.12	4.24
	Min	16.9	17.2
	Median	25.60	24.65
	Max	41.2	39.9
CRP level at screening	n	79	80
	Mean	1.15	1.22
	SD	1.19	1.45
	Min	0.0	0.0
	Median	0.70	0.80
	Max	5.4	6.7
	<ULN	26 (32.9)	30 (37.5)
	>=ULN	53 (67.1)	50 (62.5)
Region	Japan	15 (19.0)	15 (18.8)
	Korea	22 (27.8)	22 (27.5)
	Taiwan	42 (53.2)	43 (53.8)
Disease subpopulations	AS	62 (78.5)	63 (78.8)
	nr-axSpA	16 (20.3)	17 (21.3)
	Missing	1 (1.3)	0

Table 1.3-1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
SpA features	Inflammatory back pain	79 (100.0)	79 (98.8)
	Arthritis	35 (44.3)	25 (31.3)
	Enthesitis (heel)	19 (24.1)	18 (22.5)
	Uveitis	11 (13.9)	16 (20.0)
	Dactylitis	4 (5.1)	2 (2.5)
	Psoriasis	5 (6.3)	6 (7.5)
	Good response to NSAIDs	31 (39.2)	25 (31.3)
	Family history for SpA	31 (39.2)	21 (26.3)
	HLA-B27	65 (82.3)	68 (85.0)
	Elevated CRP	46 (58.2)	49 (61.3)
PsA complications	No	75 (94.9)	78 (97.5)
	Yes	4 (5.1)	2 (2.5)
Prior anti-TNF therapy use	No	62 (78.5)	64 (80.0)
	Yes	17 (21.5)	16 (20.0)
Period from last anti-TNF therapy (yrs)	n	17	16
	Mean	1.5	1.9
	SD	1.6	2.2
	Min	0	0
	Median	0.7	0.9
	Max	5	7
History of anti-TNF therapy use	Adalimumab	4 (5.1)	4 (5.0)
	Certolizumab pegol	3 (3.8)	4 (5.0)
	Etanercept	5 (6.3)	6 (7.5)
	Golimumab	2 (2.5)	0
	Infliximab	3 (3.8)	2 (2.5)
	Other	0	0
Disease duration of axSpA (yrs)	n	75	75
	Mean	6.47	7.14
	SD	6.51	7.68
	Min	0.1	0.1
	Median	4.10	4.80
	Max	26.8	33.9
	<4.2	38 (48.1)	37 (46.3)
	>=4.2	37 (46.8)	38 (47.5)

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.3.3

地域別の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を Table 1.3-2 に示した。

地域別では、KHK4827 210 mg 群の性別において、女性が日本 46.7%、韓国 4.5%、台湾 14.0%と日本で女性被験者の割合が多かった。HLA-B27 陽性の被験者の割合は、プラセボ群で日本 26.7%、韓国 95.5%、台湾 95.2%、KHK4827 210 mg 群で日本 40.0%、韓国 100.0%、台湾 93.0%であった。日本における HLA-B27 陽性の被験者の割合は他の 2 ヵ国よりも両投与群ともに低かった。

Table 1.3-2 地域別の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Parameter (unit)		Japan N = 30		Korea N = 44		Taiwan N = 85	
		Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
Sex	Female	5 (33.3)	7 (46.7)	7 (31.8)	1 (4.5)	6 (14.3)	6 (14.0)
	Male	10 (66.7)	8 (53.3)	15 (68.2)	21 (95.5)	36 (85.7)	37 (86.0)
Age (yrs)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	41.1	43.8	41.4	35.1	35.6	34.8
	SD	14.2	13.4	11.3	11.2	8.4	9.8
	Min	19	22	21	20	20	20
	Median	37.0	38.0	43.0	35.5	35.5	33.0
	Max	66	65	67	59	54	66
	<65	14 (93.3)	14 (93.3)	21 (95.5)	22 (100.0)	42 (100.0)	42 (97.7)
	>=65	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (4.5)	0	0	1 (2.3)
Height (cm)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	167.09	162.01	165.26	172.02	169.11	171.60
	SD	6.76	9.96	8.51	5.01	6.58	6.46
	Min	154.2	141.9	149.5	157.4	148.5	156.0
	Median	168.20	161.00	164.30	172.80	170.00	171.00
	Max	177.2	181.3	179.0	178.0	180.0	183.0
Weight (kg)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	69.43	63.49	69.66	72.57	73.03	75.75
	SD	15.93	10.72	8.54	12.13	12.89	14.62
	Min	50.0	43.9	51.7	50.0	48.0	50.0
	Median	66.50	61.40	69.30	72.45	74.85	74.00
	Max	106.2	80.0	85.2	96.6	95.8	122.1
	<71.3	9 (60.0)	11 (73.3)	12 (54.5)	11 (50.0)	19 (45.2)	17 (39.5)
	>=71.3	6 (40.0)	4 (26.7)	10 (45.5)	11 (50.0)	23 (54.8)	26 (60.5)
BMI (kg/m^2)	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	24.84	24.17	25.52	24.45	25.50	25.73
	SD	5.63	3.47	2.71	3.53	4.18	4.76
	Min	18.0	19.6	20.5	17.2	16.9	18.4
	Median	23.90	24.10	25.90	23.65	25.35	25.10
	Max	41.2	30.5	30.6	33.9	36.3	39.9
CRP level at screening	n	15	15	22	22	42	43
	Mean	0.85	0.49	1.33	1.90	1.17	1.13
	SD	1.09	0.52	1.45	2.09	1.07	1.12
	Min	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
	Median	0.40	0.30	0.95	1.05	0.75	0.90
	Max	3.9	1.9	5.4	6.7	4.7	5.1
	<ULN	8 (53.3)	8 (53.3)	6 (27.3)	6 (27.3)	12 (28.6)	16 (37.2)
	>=ULN	7 (46.7)	7 (46.7)	16 (72.7)	16 (72.7)	30 (71.4)	27 (62.8)
Disease subpopulations	AS	13 (86.7)	13 (86.7)	16 (72.7)	16 (72.7)	33 (78.6)	34 (79.1)
	nr-axSpA	2 (13.3)	2 (13.3)	6 (27.3)	6 (27.3)	8 (19.0)	9 (20.9)
	Missing	0	0	0	0	1 (2.4)	0

Table 1.3-2 地域別の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

Parameter (unit)		Japan N = 30		Korea N = 44		Taiwan N = 85	
		Placebo N = 15	KHK4827 210 mg N = 15	Placebo N = 22	KHK4827 210 mg N = 22	Placebo N = 42	KHK4827 210 mg N = 43
SpA features	Inflammatory back pain	15 (100.0)	14 (93.3)	22 (100.0)	22 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)
	Arthritis	14 (93.3)	9 (60.0)	8 (36.4)	10 (45.5)	13 (31.0)	6 (14.0)
	Enthesitis (heel)	8 (53.3)	4 (26.7)	2 (9.1)	5 (22.7)	9 (21.4)	9 (20.9)
	Uveitis	4 (26.7)	3 (20.0)	4 (18.2)	6 (27.3)	3 (7.1)	7 (16.3)
	Dactylitis	1 (6.7)	0	1 (4.5)	0	2 (4.8)	2 (4.7)
	Psoriasis	4 (26.7)	3 (20.0)	1 (4.5)	0	0	3 (7.0)
	Good response to NSAIDs	8 (53.3)	11 (73.3)	14 (63.6)	10 (45.5)	9 (21.4)	4 (9.3)
	Family history for SpA	1 (6.7)	0	5 (22.7)	1 (4.5)	25 (59.5)	20 (46.5)
	HLA-B27	4 (26.7)	6 (40.0)	21 (95.5)	22 (100.0)	40 (95.2)	40 (93.0)
	Elevated CRP	6 (40.0)	6 (40.0)	14 (63.6)	16 (72.7)	26 (61.9)	27 (62.8)
PsA complications	No	12 (80.0)	13 (86.7)	21 (95.5)	22 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)
	Yes	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (4.5)	0	0	0
Prior anti-TNF therapy use	No	12 (80.0)	11 (73.3)	19 (86.4)	21 (95.5)	31 (73.8)	32 (74.4)
	Yes	3 (20.0)	4 (26.7)	3 (13.6)	1 (4.5)	11 (26.2)	11 (25.6)
Period from last anti-TNF therapy (yrs)	n	3	4	3	1	11	11
	Mean	0.2	0.8	1.7	0.6	1.7	2.4
	SD	0.1	0.7	2.7		1.4	2.5
	Min	0	0	0	1	0	0
	Median	0.2	0.8	0.3	0.6	1.0	1.0
	Max	0	2	5	1	4	7
History of anti-TNF therapy use	Adalimumab	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	3 (7.1)	2 (4.7)
	Certolizumab pegol	0	0	0	0	3 (7.1)	4 (9.3)
	Etanercept	0	0	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (7.1)	5 (11.6)
	Golimumab	0	0	0	0	2 (4.8)	0
	Infliximab	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (4.5)	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0	0
Disease duration of axSpA (yrs)	n	15	15	22	22	38	38
	Mean	2.35	6.62	4.25	4.72	9.39	8.74
	SD	2.12	9.50	4.99	6.53	7.10	7.30
	Min	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2
	Median	2.00	3.20	2.15	1.55	9.00	7.65
	Max	7.0	33.9	16.7	25.4	26.8	27.7
	<4.2	12 (80.0)	10 (66.7)	14 (63.6)	14 (63.6)	12 (28.6)	13 (30.2)
	>=4.2	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (36.4)	8 (36.4)	26 (61.9)	25 (58.1)

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.5.3

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

1）二重盲検期（Week 16 まで）

4827-006 試験の二重盲検期（Week 16 まで）に発現した有害事象の発現状況の要約を Table 2.1-1 に示した。

二重盲検期では、プラセボ群で 79 名中 45 名（57.0%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 44 名（55.0%）に有害事象が発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 名（1.3%）、KHK4827 210 mg 群で 4 名（5.0%）に発現した。治験薬投与の中止又は休薬に至った他の重要な有害事象は、プラセボ群で 3 名（3.8%）、KHK4827 210 mg 群で 4 名（5.0%）に発現した。副作用は、プラセボ群で 20 名（25.3%）、KHK4827 210 mg 群で 26 名（32.5%）に発現した。

Table 2.1-1　二重盲検期（Week 16 まで）の有害事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	45	(57.0)	44	(55.0)
死亡に至った有害事象	0		0	
その他の重篤な有害事象	1	(1.3)	4	(5.0)
他の重要な有害事象	3	(3.8)	4	(5.0)
Subjects with any drug-related TEAE	20	(25.3)	26	(32.5)
死亡に至った有害事象	0		0	
その他の重篤な有害事象	0		1	(1.3)
他の重要な有害事象	3	(3.8)	2	(2.5)

N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.1.1

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間（Week 68 まで、以下同様）を対象に、KHK4827 210 mg を投与された被験者における有害事象の発現状況を Table 2.1-2 に示した。

全期間では 148 名に KHK4827 が投与（曝露量 163.0 人年）された。そのうち 122 名（82.4%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は 16 名（10.8%）、他の重要な有害事象は 20 名（13.5%）に発現した。副作用は 96 名（64.9%）に発現した。曝露量で調整した発現率は、有害事象が 255.9/100 人年、副作用が 147.9/100 人年であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.1.3）。

Table 2.1-2　KHK4827 投与被験者における有害事象の発現状況の要約（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

	KHK4827 210 mg N = 148	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	122	(82.4)
死亡に至った有害事象	0	
その他の重篤な有害事象	16	(10.8)
他の重要な有害事象	20	(13.5)
Subjects with any drug-related TEAE	96	(64.9)
死亡に至った有害事象	0	
その他の重篤な有害事象	5	(3.4)
他の重要な有害事象	17	(11.5)

N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.1.2

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）で KHK4827 210 mg 群又はプラセボ群のいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義し、Table 2.1.1.1-1 に示した。また、二重盲検期におけるすべての有害事象の PT 別の発現状況を付録の Table 8-1 に示した。

二重盲検期では、プラセボ群で 79 名中 45 名（57.0%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 44 名（55.0%）に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群で「上咽頭炎」が最も多く 8 名（10.0%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 4 名（5.0%）、「下痢」、「口腔内潰瘍形成」、「鼻炎」が各 3 名（3.8%）に発現した。プラセボ群では、「上咽頭炎」が最も多く 9 名（11.4%）に発現し、次いで、「上気道感染」が 5 名（6.3%）に発現した。

Table 2.1.1.1-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	45	(57.0)	44	(55.0)
上咽頭炎	9	(11.4)	8	(10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
下痢	1	(1.3)	3	(3.8)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
鼻炎	1	(1.3)	3	(3.8)
上腹部痛	0		2	(2.5)
高血圧	2	(2.5)	2	(2.5)
肝機能検査異常	0		2	(2.5)
そう痒症	1	(1.3)	2	(2.5)
上気道感染	5	(6.3)	2	(2.5)
嘔吐	0		2	(2.5)
疲労	2	(2.5)	1	(1.3)
靭帯捻挫	2	(2.5)	1	(1.3)
背部痛	2	(2.5)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.20.1.2

二重盲検期に発現した比較的よく見られる副作用を Table 2.1.1.1-2 に示した。また、二重盲検期におけるすべての副作用の PT 別の発現状況を付録の Table 8-2 に示した。

副作用はプラセボ群で 79 名中 20 名（25.3%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 26 名（32.5%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群で「上咽頭炎」が最も多く 6 名（7.5%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔内潰瘍形成」が各 3 名（3.8%）に発現した。プラセボ群では、「上咽頭炎」及び「上気道感染」が各 4 名（5.1%）に発現した。

Table 2.1.1.1-2　二重盲検期（Week 16 まで）に発現した比較的よく見られる副作用（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	20	(25.3)	26	(32.5)
上咽頭炎	4	(5.1)	6	(7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
下痢	1	(1.3)	2	(2.5)
そう痒症	1	(1.3)	2	(2.5)
上気道感染	4	(5.1)	2	(2.5)
疲労	2	(2.5)	1	(1.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.21.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義し、Table 2.1.1.1-3 に示した。また、全期間におけるすべての有害事象の PT 別の発現状況を付録の Table 8-3 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は 417 件（255.9/100 人年）であった。曝露期間で調整した事象別の発現率は、「上咽頭炎」が最も高く 35.6/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 14.7/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「下痢」が各 4.9/100 人年、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「胃腸炎」、「口腔咽頭痛」が各 4.3/100 人年であった。

Table 2.1.1.1-3 KHK4827 投与被験者において発現した比較的よく見られる有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	417	(255.9)
上咽頭炎	58	(35.6)
上気道感染	24	(14.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(4.9)
下痢	8	(4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(4.3)
胃腸炎	7	(4.3)
口腔咽頭痛	7	(4.3)
高尿酸血症	6	(3.7)
インフルエンザ	6	(3.7)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
関節痛	5	(3.1)
背部痛	5	(3.1)
不眠症	5	(3.1)
蕁麻疹	5	(3.1)
ぶどう膜炎	5	(3.1)
高血圧	4	(2.5)
インフルエンザ様疾患	4	(2.5)
靭帯捻挫	4	(2.5)
肝機能検査異常	4	(2.5)
外耳炎	4	(2.5)
咽頭炎	4	(2.5)
扁桃炎	4	(2.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.20.2.2

全期間で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の副作用を比較的よく見られる副作用と定義し、Table 2.1.1.1-4 に示した。また、全期間におけるすべての副作用の PT 別の発現状況を付録の Table 8-4 に示した。

副作用は、241 件（147.9/100 人年）に発現した。曝露期間で調整した事象別の発現率は、「上咽頭炎」が最も高く 23.3/100 人年であった。次いで「上気道感染」が 9.2/100 人年、「下痢」が 4.3/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔内潰瘍形成」が各 3.7/100 人年であった。

Table 2.1.1.1-4　KHK4827 投与被験者において発現した比較的よく見られる副作用（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	241	(147.9)
上咽頭炎	38	(23.3)
上気道感染	15	(9.2)
下痢	7	(4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
胃腸炎	5	(3.1)
高尿酸血症	5	(3.1)
インフルエンザ	5	(3.1)
咽頭炎	4	(2.5)
蕁麻疹	4	(2.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.21.2.2

2.1.1.2　比較的よく見られる有害事象の分析

4827-006 試験で発現した比較的よく見られる有害事象及び副作用について、重症度別（Grade 3 未満／以上）及び初回発現時期別の発現状況を評価した。また、部分集団解析として、性別（男性、女性）、年齢別（65 歳未満／以上）、体重別（71.3 kg 未満／以上）、疾患分類別（AS、nr-axSpA）、前治療別（抗 TNF 製剤治療の有無）、地域別（日本、韓国、台湾）にそれぞれ有害事象及び副作用の発現状況を評価した。

2.1.1.2.1　重症度別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した有害事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった有害事象は、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 3 名（3.8%）、プラセボ群では 79 名中 1 名（1.3%）に発現した（付録 Table 8-5）。事象別では、KHK4827 210 mg 群で「不正咬合」、「外耳蜂巣炎」、「足関節部骨折」が各 1 名（1.3%）、プラセボ群では「背部痛」が 1 名（1.3%）であった。いずれの投与群でも複数名に発現した事象はなかった。また、両投与群ともに重症度が Grade 3 以上の副作用は発現しなかった（付録 Table 8-6）。

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

KHK4827 投与被験者において、全期間に発現した有害事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった有害事象は 26 件（16.0/100 人年）発現した。複数件発現した事象は「高尿酸血症」（1.8/100 人年）及び「蜂巣炎」（1.2/100 人年）であった（付録 Table 8-7）。重症度が Grade 3 以上であった副作用は、「高尿酸血症」が 1.2/100 人年、「急性心筋梗塞」、「下痢」、「虫垂炎」、「蜂

巣炎」、「憩室炎」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「好中球数減少」、「低ナトリウム血症」、「低リン酸血症」が 0.6/100 人年であった（付録 Table 8-8）。

2.1.1.2.2 初回発現時期別

全期間で、KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の初回発現時期は、Day 1～Day 112 で 148 名中 74 名（50.0%）、Day 113～Day 196 で 142 名中 54 名（38.0%）、Day 197～Day 280 で 141 名中 46 名（32.6%）、Day 281～Day 364 で 138 名中 37 名（26.8%）、Day 365 以降で 119 名中 27 名（22.7%）であった（付録 Table 8-9）。

副作用の初回発現時期は、Day 1～Day 112 で 148 名中 49 名（33.1%）、Day 113～Day 196 で 142 名中 36 名（25.4%）、Day 197～Day 280 で 141 名中 26 名（18.4%）、Day 281～Day 364 で 138 名中 24 名（17.4%）、Day 365 以降で 119 名中 18 名（15.1%）であった（付録 Table 8-10）。

事象別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき事項はなく、多くの事象は KHK4827 210 mg 投与開始後早期に発現した。

2.1.1.2.3 部分集団解析

2.1.1.2.3.1 性別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）にいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した比較的よく見られる有害事象を性別で集計し、Table 2.1.1.2.3.1-1 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群で男性 66 名中 34 名（51.5%）、女性 14 名中 10 名（71.4%）、プラセボ群で男性 61 名中 31 名（50.8%）、女性 18 名中 14 名（77.8%）に発現した。いずれの投与群でも女性の方が有害事象の発現割合が高かった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の男性で「上咽頭炎」が最も多く 6 名（9.1%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 名（4.5%）、「下痢」、「上気道感染」、「高血圧」が各 2 名（3.0%）に発現した。女性では、「口腔内潰瘍形成」、「嘔吐」、「上咽頭炎」、「鼻炎」が各 2 名（14.3%）に発現した。プラセボ群では、男性で「上気道感染」が最も多く 4 名（6.6%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 3 名（4.9%）、「靭帯捻挫」、「背部痛」、「高血圧」が各 2 名（3.3%）に発現した。女性では、「上咽頭炎」が最も多く 6 名（33.3%）に発現した。

Table 2.1.1.2.3.1-1 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる有害事象の性別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Sex							
	Male				Female			
	Placebo N = 61		KHK4827 210 mg N = 66		Placebo N = 18		KHK4827 210 mg N = 14	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	31	(50.8)	34	(51.5)	14	(77.8)	10	(71.4)
下痢	1	(1.6)	2	(3.0)	0		1	(7.1)
口腔内潰瘍形成	1	(1.6)	1	(1.5)	0		2	(14.3)
嘔吐	0		0		0		2	(14.3)
上咽頭炎	3	(4.9)	6	(9.1)	6	(33.3)	2	(14.3)
上気道感染	4	(6.6)	2	(3.0)	1	(5.6)	0	
鼻炎	1	(1.6)	1	(1.5)	0		2	(14.3)
靭帯捻挫	2	(3.3)	1	(1.5)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	3	(4.5)	0		1	(7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	3	(4.5)	0		1	(7.1)
背部痛	2	(3.3)	0		0		0	
高血圧	2	(3.3)	2	(3.0)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.10.1.2

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した比較的よく見られる副作用を性別で集計し、Table 2.1.1.2.3.1-2 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群で男性 66 名中 18 名（27.3%）、女性 14 名中 8 名（57.1%）に発現し、女性の方が副作用の発現割合が高かった。プラセボ群では、男性 61 名中 15 名（24.6%）、女性 18 名中 5 名（27.8%）に副作用が発現し、発現割合に性別による差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の男性で「上咽頭炎」が最も多く 4 名（6.1%）に発現した。次いで、「上気道感染」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 2 名（3.0%）に発現した。女性では、「口腔内潰瘍形成」及び「上咽頭炎」が各 2 名（14.3%）に発現した。プラセボ群の男性では「上気道感染」が最も多く 3 名（4.9%）に発現し、次いで「上咽頭炎」が 2 名（3.3%）に発現した。女性では、「上咽頭炎」が最も多く 2 名（11.1%）に発現した。

Table 2.1.1.2.3.1-2 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる副作用の性別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Sex							
	Male				Female			
	Placebo N = 61		KHK4827 210 mg N = 66		Placebo N = 18		KHK4827 210 mg N = 14	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	15	(24.6)	18	(27.3)	5	(27.8)	8	(57.1)
口腔内潰瘍形成	1	(1.6)	1	(1.5)	0		2	(14.3)
上咽頭炎	2	(3.3)	4	(6.1)	2	(11.1)	2	(14.3)
上気道感染	3	(4.9)	2	(3.0)	1	(5.6)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	2	(3.0)	0		1	(7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	2	(3.0)	0		1	(7.1)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.11.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の比較的よく見られる有害事象を性別で集計し、Table 2.1.1.2.3.1-3 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は、男性で 292 件（221.4/100 人年）、女性で 125 件（402.0/100 人年）であり、女性の方が発現率は高かった。

事象別の発現率では、男性で「上咽頭炎」が最も高く 29.6/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 12.9/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「胃腸炎」が各 5.3/100 人年、「アスパラギン酸トランスフェラーゼ増加」が 4.6/100 人年であった。女性では、「上咽頭炎」が最も高く 61.1/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 22.5/100 人年、「下痢」、「口腔咽頭痛」、「背部痛」が各 9.6/100 人年に発現した。

性別による各事象の発現状況を比較したところ、「上咽頭炎」（男性 29.6/100 人年、女性 61.1/100 人年）の発現率は女性の方が高かった。一方、比較的よく見られる有害事象のうち、「ぶどう膜炎」、「胃腸炎」、「インフルエンザ様疾患」、「高血圧」は男性のみに発現した。

Table 2.1.1.2.3.1-3 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる有害事象の性別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Sex			
	Male		Female	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 131.9 N = 118		KHK4827 210 mg Subj-yr = 31.1 N = 30	
	n	(r)	n	(r)
The total number of adverse events	292	(221.4)	125	(402.0)
ぶどう膜炎	5	(3.8)	0	
下痢	5	(3.8)	3	(9.6)
口腔内潰瘍形成	4	(3.0)	2	(6.4)
インフルエンザ様疾患	4	(3.0)	0	
上咽頭炎	39	(29.6)	19	(61.1)
上気道感染	17	(12.9)	7	(22.5)
胃腸炎	7	(5.3)	0	
インフルエンザ	4	(3.0)	2	(6.4)
外耳炎	3	(2.3)	1	(3.2)
咽頭炎	3	(2.3)	1	(3.2)
扁桃炎	2	(1.5)	2	(6.4)
靭帯捻挫	3	(2.3)	1	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(5.3)	1	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(4.6)	1	(3.2)
肝機能検査異常	3	(2.3)	1	(3.2)
高尿酸血症	5	(3.8)	1	(3.2)
関節痛	3	(2.3)	2	(6.4)
背部痛	2	(1.5)	3	(9.6)
不眠症	4	(3.0)	1	(3.2)
口腔咽頭痛	4	(3.0)	3	(9.6)
蕁麻疹	4	(3.0)	1	(3.2)
高血圧	4	(3.0)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.10.2.2

全期間で KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用を性別で集計し、Table 2.1.1.2.3.1-4 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した副作用は、男性 176 件（133.5/100 人年）、女性 65 件（209.1/100 人年）であった。

事象別の発現率では、男性で「上咽頭炎」が最も多く 22.0/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 9.1/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「胃腸炎」が各 3.8/100 人年であった。女性では、「上咽頭炎」が最も多く 28.9/100 人年であり、次いで「上気道感染」及び「下痢」が各 9.6/100 人年、「口腔内潰瘍形成」が 6.4/100 人年であった。

Table 2.1.1.2.3.1-4 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用の性別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Sex			
	Male		Female	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 131.9 N = 118		KHK4827 210 mg Subj-yr = 31.1 N = 30	
	n	(r)	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	176	(133.5)	65	(209.1)
上咽頭炎	29	(22.0)	9	(28.9)
上気道感染	12	(9.1)	3	(9.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.8)	1	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.8)	1	(3.2)
胃腸炎	5	(3.8)	0	
下痢	4	(3.0)	3	(9.6)
口腔内潰瘍形成	4	(3.0)	2	(6.4)
インフルエンザ	4	(3.0)	1	(3.2)
高尿酸血症	4	(3.0)	1	(3.2)
咽頭炎	3	(2.3)	1	(3.2)
蕁麻疹	3	(2.3)	1	(3.2)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0. N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.11.2.2

2.1.1.2.3.2 年齢別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）にいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した比較的よく見られる有害事象を年齢別（65 歳未満、65 歳以上）で集計し、Table 2.1.1.2.3.2-1 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群の 65 歳未満の被験者 78 名中 43 名（55.1%）、65 歳以上の被験者 2 名中 1 名（50.0%）、プラセボ群の 65 歳未満の被験者 77 名中 43 名（55.8%）、65 歳以上の被験者 2 名中 2 名（100%）に有害事象が発現した。4827-006 試験では、65 歳未満と 65 歳以上で被験者数に大きな開きがあるため、有害事象の発現割合の比較は困難と判断した。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の 65 歳未満の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 8 名（10.3%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 4 名（5.1%）に発現した。プラセボ群の 65 歳未満の被験者では、「上咽頭炎」が最も多く 8 名（10.4%）、次いで「上気道感染」が 5 名（6.5%）に発現した。

副作用は、KHK4827 210 mg の 65 歳未満の被験者 25 名（32.1%）、65 歳以上の被験者 1 名（50.0%）、プラセボ群の 65 歳未満の被験者 18 名（23.4%）、65 歳以上の被験者 2 名（100%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.9.1.2）。

Table 2.1.1.2.3.2-1 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる有害事象の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Age (yrs)							
	<65				>=65			
	Placebo N = 77		KHK4827 210 mg N = 78		Placebo N = 2		KHK4827 210 mg N = 2	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	43	(55.8)	43	(55.1)	2	(100.0)	1	(50.0)
下痢	1	(1.3)	3	(3.8)	0		0	
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)	0		0	
上腹部痛	0		2	(2.6)	0		0	
嘔吐	0		2	(2.6)	0		0	
疲労	2	(2.6)	1	(1.3)	0		0	
上咽頭炎	8	(10.4)	8	(10.3)	1	(50.0)	0	
上気道感染	5	(6.5)	2	(2.6)	0		0	
鼻炎	1	(1.3)	3	(3.8)	0		0	
靭帯捻挫	2	(2.6)	1	(1.3)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.1)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.1)	0		0	
肝機能検査異常	0		2	(2.6)	0		0	
背部痛	2	(2.6)	0		0		0	
そう痒症	1	(1.3)	2	(2.6)	0		0	
高血圧	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.8.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の比較的よく見られる有害事象を年齢別（65 歳未満、65 歳以上）で集計し、Table 2.1.1.2.3.2-2 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は、65 歳未満の被験者で 406 件（256.1/100 人年）、65 歳以上の被験者で 11 件（249.7/100 人年）であった。事象別の発現率では、65 歳未満の被験者で「上咽頭炎」が最も高く 36.0/100 人年であった。次いで「上気道感染」が 15.1/100 人年であり、「下痢」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 5.0/100 人年、「胃腸炎」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔咽頭痛」が各 4.4/100 人年であった。65 歳以上の被験者では、比較的よく見られる有害事象で発現したのは「上咽頭炎」（22.7/100 人年）のみであった。副作用は、65 歳未満の被験者で 147.0/100 人年、65 歳以上の被験者で 181.6/100 人年であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.9.2.2）。

Table 2.1.1.2.3.2-2 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる有害事象の年齢別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Age (yrs)			
	<65		>=65	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 158.5 N = 144		KHK4827 210 mg Subj-yr = 4.4 N = 4	
	n	(r)	n	(r)
The total number of adverse events	406	(256.1)	11	(249.7)
ぶどう膜炎	5	(3.2)	0	
下痢	8	(5.0)	0	
口腔内潰瘍形成	6	(3.8)	0	
インフルエンザ様疾患	4	(2.5)	0	
上咽頭炎	57	(36.0)	1	(22.7)
上気道感染	24	(15.1)	0	
胃腸炎	7	(4.4)	0	
インフルエンザ	6	(3.8)	0	
外耳炎	4	(2.5)	0	
咽頭炎	4	(2.5)	0	
扁桃炎	4	(2.5)	0	
靭帯捻挫	4	(2.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(5.0)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(4.4)	0	
肝機能検査異常	4	(2.5)	0	
高尿酸血症	6	(3.8)	0	
関節痛	5	(3.2)	0	
背部痛	5	(3.2)	0	
不眠症	5	(3.2)	0	
口腔咽頭痛	7	(4.4)	0	
蕁麻疹	5	(3.2)	0	
高血圧	4	(2.5)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.8.2.2

2.1.1.2.3.3 体重別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）にいずれの投与群で 2 名以上の被験者に発現した比較的よく見られる有害事象を体重別（71.3 kg 未満、71.3 kg 以上）で集計し、Table 2.1.1.2.3.3-1 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群で 71.3 kg 未満の被験者 39 名中 22 名（56.4%）、71.3 kg 以上の被験者 41 名中 22 名（53.7%）に発現した。プラセボ群では 71.3 kg 未満の被験者 40 名中 21 名（52.5%）、71.3 kg 以上の被験者 39 名中 24 名（61.5%）に有害事象が発現した。いずれの投与群でも有害事象の発現割合に体重による差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の 71.3 kg 未満の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 7 名（17.9%）に発現し、次いで、「口腔内潰瘍形成」が 3 名（7.7%）に発現した。71.3 kg 以上の被験者では「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

増加」が最も多く各 3 名（7.3%）に発現した。プラセボ群では、71.3 kg 未満の被験者で複数名に発現した事象は「上咽頭炎」であり、5 名（12.5%）に発現した。71.3 kg 以上の被験者では「上咽頭炎」及び「上気道感染」が最も多く各 4 名（10.3%）に発現した。

体重別による各事象の発現状況を比較したところ、KHK4827 210 mg 群における「上咽頭炎」（71.3 kg 未満 17.9%、71.3 kg 以上 2.4%）の発現割合は、71.3 kg 未満の被験者の方が高かった。更に、「嘔吐」は KHK4827 210 mg 群の 71.3 kg 未満の被験者のみ 2 名（5.1%）に発現した。

Table 2.1.1.2.3.3-1 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる有害事象の体重別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Weight							
	<71.3				>=71.3			
	Placebo N = 40		KHK4827 210 mg N = 39		Placebo N = 39		KHK4827 210 mg N = 41	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	21	(52.5)	22	(56.4)	24	(61.5)	22	(53.7)
下痢	0		2	(5.1)	1	(2.6)	1	(2.4)
口腔内潰瘍形成	0		3	(7.7)	1	(2.6)	0	
嘔吐	0		2	(5.1)	0		0	
上咽頭炎	5	(12.5)	7	(17.9)	4	(10.3)	1	(2.4)
上気道感染	1	(2.5)	0		4	(10.3)	2	(4.9)
鼻炎	0		1	(2.6)	1	(2.6)	2	(4.9)
靭帯捻挫	0		0		2	(5.1)	1	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	1	(2.6)	0		3	(7.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	1	(2.6)	0		3	(7.3)
背部痛	0		0		2	(5.1)	0	
そう痒症	1	(2.5)	2	(5.1)	0		0	
高血圧	0		0		2	(5.1)	2	(4.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.24.1.2

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した比較的よく見られる副作用を体重別（71.3 kg 未満、71.3 kg 以上）で集計し、Table 2.1.1.2.3.3-2 に示した。

副作用は、KHK4827 210 mg 群で 71.3 kg 未満の被験者 39 名中 13 名（33.3%）、71.3 kg 以上の被験者 41 名中 13 名（31.7%）に発現した。プラセボ群で 71.3 kg 未満の被験者 40 名中 10 名（25.0%）、71.3 kg 以上の被験者 39 名中 10 名（25.6%）に発現した。いずれの投与群でも副作用の発現割合に体重による差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の 71.3 kg 未満の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 5 名（12.8%）に発現し、次いで「口腔内潰瘍形成」が 3 名（7.7%）に発現した。71.3 kg 以上の被験者で複数名に発現した副作用は「上気道感染」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」であり、いずれも 2 名（4.9%）に発現した。プラセボ群では、71.3 kg 未満の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 2 名（5.0%）に発現した。71.3 kg 以上の被験者では「上気道感染」が最も多く 3 名（7.7%）、次いで「上咽頭炎」が 2 名（5.1%）に発現した。

体重別による各事象の発現状況を比較したところ、KHK4827 210 mg の 71.3 kg 未満の被験者での「上咽頭炎」の発現割合（12.8%）が他の集団に比べて高かった。「そう痒症」は 71.3 kg 未満の被験者のみに発現した。

Table 2.1.1.2.3.3-2 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる副作用の体重別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Weight							
	<71.3				>=71.3			
	Placebo N = 40		KHK4827 210 mg N = 39		Placebo N = 39		KHK4827 210 mg N = 41	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	10	(25.0)	13	(33.3)	10	(25.6)	13	(31.7)
口腔内潰瘍形成	0		3	(7.7)	1	(2.6)	0	
上咽頭炎	2	(5.0)	5	(12.8)	2	(5.1)	1	(2.4)
上気道感染	1	(2.5)	0		3	(7.7)	2	(4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	1	(2.6)	0		2	(4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	1	(2.6)	0		2	(4.9)
そう痒症	1	(2.5)	2	(5.1)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.25.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の比較的よく見られる有害事象を体重別（71.3 kg 未満、71.3 kg 以上）で集計し、Table 2.1.1.2.3.3-3 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は、71.3 kg 未満の被験者で 213 件（272.0/100 人年）、71.3 kg 以上の被験者で 204 件（241.0/100 人年）であった。有害事象の発現率に体重による差は認められなかった。

事象別の発現率は、71.3 kg 未満の被験者で「上咽頭炎」が最も高く 42.1/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 7.7/100 人年、「口腔咽頭痛」が 6.4/100 人年であった。71.3 kg 以上の被験者でも「上咽頭炎」が最も高く 29.5/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 21.3/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 5.9/100 人年であった。

体重別による各事象の発現状況を比較したところ、「上気道感染」の発現率は、71.3 kg 以上の被験者の方が高かった（71.3 kg 未満 7.7/100 人年、71.3 kg 以上 21.3/100 人年）。「インフルエンザ様疾患」及び「高血圧」については、71.3 kg 以上の被験者のみに各 4 件（4.7/100 人年）発現した。比較的よく見られる有害事象では 71.3 kg 未満の被験者のみに発現した事象は認められなかったが、比較的よく見られる有害事象以外で 71.3 kg 以上の被験者よりも 71.3 kg 未満の被験者で発現率が比較的高かった事象として「関節痛」、「背部痛」、「不眠症」、「蕁麻疹」が認められた（いずれも 71.3 kg 未満 5.1/100 人年、71.3 kg 以上 1.2/100 人年）（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.24.2.2）。

Table 2.1.1.2.3.3-3 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる有害事象の体重別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Weight			
	<71.3		>=71.3	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 78.3 N = 73		KHK4827 210 mg Subj-yr = 84.7 N = 75	
	n	(r)	n	(r)
The total number of adverse events	213	(272.0)	204	(241.0)
ぶどう膜炎	3	(3.8)	2	(2.4)
下痢	4	(5.1)	4	(4.7)
口腔内潰瘍形成	4	(5.1)	2	(2.4)
インフルエンザ様疾患	0		4	(4.7)
上咽頭炎	33	(42.1)	25	(29.5)
上気道感染	6	(7.7)	18	(21.3)
胃腸炎	3	(3.8)	4	(4.7)
インフルエンザ	3	(3.8)	3	(3.5)
外耳炎	3	(3.8)	1	(1.2)
咽頭炎	2	(2.6)	2	(2.4)
扁桃炎	3	(3.8)	1	(1.2)
靭帯捻挫	1	(1.3)	3	(3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(3.8)	5	(5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(5.1)	3	(3.5)
肝機能検査異常	1	(1.3)	3	(3.5)
高尿酸血症	4	(5.1)	2	(2.4)
関節痛	4	(5.1)	1	(1.2)
背部痛	4	(5.1)	1	(1.2)
不眠症	4	(5.1)	1	(1.2)
口腔咽頭痛	5	(6.4)	2	(2.4)
蕁麻疹	4	(5.1)	1	(1.2)
高血圧	0		4	(4.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.24.2.2

全期間で KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用を体重別で集計し、Table 2.1.1.2.3.3-4 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した副作用は、71.3 kg 未満の被験者で 123 件（157.1/100 人年）、71.3 kg 以上の被験者で 118 件（139.4/100 人年）であり、71.3 kg 未満の方が副作用の発現割合は高かった。

事象別の発現率は、71.3 kg 未満の被験者で「上咽頭炎」が最も高く 29.4/100 人年であった。71.3 kg 以上の被験者でも「上咽頭炎」が最も高く 17.7/100 人年であり、次いで「上気道感染」が 15.4/100 人年であった。

体重別による各事象の発現状況を比較したところ、「上気道感染」の発現率は、71.3 kg 以上の被験者の方が高かった（71.3 kg 未満 2.6/100 人年、71.3 kg 以上 15.4/100 人年）。一方、「上咽頭炎」の発現率は 71.3 kg 未満の被験者の方が高かった（71.3 kg 未満 29.4/100 人年、71.3 kg 以上 17.7/100 人年）。また、「蕁麻疹」は 71.3 kg 未満の被験者のみに 4 件（5.1/100 人年）発現

した。「高尿酸血症」の発現率は 71.3 kg 未満の被験者の方が高かった（71.3 kg 未満 5.1/100 人年、71.3 kg 以上 1.2/100 人年）。

Table 2.1.1.2.3.3-4 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用の体重別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Weight			
	<71.3		>=71.3	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 78.3 N = 73		KHK4827 210 mg Subj-yr = 84.7 N = 75	
	n	(r)	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	123	(157.1)	118	(139.4)
下痢	3	(3.8)	4	(4.7)
口腔内潰瘍形成	4	(5.1)	2	(2.4)
上咽頭炎	23	(29.4)	15	(17.7)
上気道感染	2	(2.6)	13	(15.4)
胃腸炎	2	(2.6)	3	(3.5)
インフルエンザ	3	(3.8)	2	(2.4)
咽頭炎	2	(2.6)	2	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(3.8)	3	(3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(5.1)	2	(2.4)
高尿酸血症	4	(5.1)	1	(1.2)
蕁麻疹	4	(5.1)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.25.2.2

2.1.1.2.3.4 疾患分類別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）にいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した比較的よく見られる有害事象を疾患分類別（AS、nr-axSpA）で集計し、Table 2.1.1.2.3.4-1 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群の AS 患者 63 名中 34 名（54.0%）、nr-axSpA 患者 17 名中 10 名（58.8%）に有害事象が発現し、両者で発現割合に差は認められなかった。一方、プラセボ群では、AS 患者 62 名中 39 名（62.9%）、nr-axSpA 患者 16 名中 5 名（31.3%）に有害事象が発現し、nr-axSpA 患者に比べ AS 患者の方が有害事象の発現割合が高かった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の AS 患者では「上咽頭炎」が最も多く 5 名（7.9%）に発現し、次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 4 名（6.3%）に発現した。KHK4827 210 mg 群の nr-axSpA 患者では複数名に発現した事象は「上咽頭炎」のみであり、3 名（17.6%）に発現した。プラセボ群では、AS 患者で「上咽頭炎」が最も多く 8 名（12.9%）、次いで「上気道感染」が 4 名（6.5%）に発現した。プラセボ群の nr-axSpA 患者では複数名に発現した有害事象はなかった。

疾患分類別（AS、nr-axSpA）による発現状況を比較したところ、KHK4827 210 mg 群における「上咽頭炎」（AS 7.9%、nr-axSpA 17.6%）の発現割合は nr-axSpA 患者の方が高かった。一方、

「上腹部痛」、「嘔吐」、「肝機能検査異常」については、KHK4827 210 mg 群の AS 患者でのみ複数名に発現した。プラセボ群では、各事象の発現割合は AS 患者の方が高かった。

Table 2.1.1.2.3.4-1　二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる有害事象の疾患分類別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Disease Subpopulation							
	AS				nr-axSpA			
	Placebo N = 62		KHK4827 210 mg N = 63		Placebo N = 16		KHK4827 210 mg N = 17	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	39	(62.9)	34	(54.0)	5	(31.3)	10	(58.8)
下痢	1	(1.6)	2	(3.2)	0		1	(5.9)
口腔内潰瘍形成	1	(1.6)	3	(4.8)	0		0	
上腹部痛	0		2	(3.2)	0		0	
嘔吐	0		2	(3.2)	0		0	
上咽頭炎	8	(12.9)	5	(7.9)	1	(6.3)	3	(17.6)
上気道感染	4	(6.5)	1	(1.6)	1	(6.3)	1	(5.9)
鼻炎	1	(1.6)	3	(4.8)	0		0	
靭帯捻挫	2	(3.2)	1	(1.6)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	4	(6.3)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	4	(6.3)	0		0	
肝機能検査異常	0		2	(3.2)	0		0	
背部痛	2	(3.2)	0		0		0	
高血圧	2	(3.2)	2	(3.2)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.6.1.2

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した比較的よく見られる副作用を疾患分類別（AS、nr-axSpA）で集計し、Table 2.1.1.2.3.4-2 に示した。

副作用は、KHK4827 210 mg 群の AS 患者 63 名中 19 名（30.2%）、nr-axSpA 患者 17 名中 7 名（41.2%）に発現した。プラセボ群では AS 患者 62 名中 16 名（25.8%）、nr-axSpA 患者 16 名中 4 名（25.0%）に発現した。いずれの投与群においても疾患分類別で副作用の発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の AS 患者で「口腔内潰瘍形成」、「上咽頭炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 名（4.8%）に発現した。nr-axSpA 患者では「上咽頭炎」が 3 名（17.6%）に発現した。プラセボ群では、AS 患者で「上咽頭炎」及び「上気道感染」が各 3 名（4.8%）に発現し、nr-axSpA 患者では複数名に発現した副作用はなかった。

疾患分類別（AS、nr-axSpA）による各事象の発現状況を比較したところ、KHK4827 210 mg 群における「上咽頭炎」（AS 4.8%、nr-axSpA 17.6%）の発現割合は nr-axSpA 患者の方が高かった。一方、「口腔内潰瘍形成」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（いずれも AS 4.8%、nr-axSpA 0%）は、AS 患者でのみ発現した。プラセボ群では副作用の発現割合に疾患分類による差は認められなかった。

Table 2.1.1.2.3.4-2 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる副作用の疾患分類別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Disease Subpopulation							
	AS				nr-axSpA			
	Placebo N = 62		KHK4827 210 mg N = 63		Placebo N = 16		KHK4827 210 mg N = 17	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	16	(25.8)	19	(30.2)	4	(25.0)	7	(41.2)
口腔内潰瘍形成	1	(1.6)	3	(4.8)	0		0	
上咽頭炎	3	(4.8)	3	(4.8)	1	(6.3)	3	(17.6)
上気道感染	3	(4.8)	1	(1.6)	1	(6.3)	1	(5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	3	(4.8)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	3	(4.8)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.7.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の比較的よく見られる有害事象を疾患分類別（AS、nr-axSpA）で集計し、Table 2.1.1.2.3.4-3 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は、AS 患者で 317 件（249.5/100 人年）、nr-axSpA 患者で 100 件（278.5/100 人年）であり、疾患による顕著な差は認められなかった。

事象別の発現率は、AS 患者で「上咽頭炎」が最も多く 34.6/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 12.6/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 5.5/100 人年であった。nr-axSpA 患者では「上咽頭炎」が最も多く 39.0/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 22.3/100 人年、「高尿酸血症」が 11.1/100 人年であった。

疾患分類別（AS、nr-axSpA）による各事象の発現状況を比較したところ、「高尿酸血症」の発現率（AS 1.6/100 人年、nr-axSpA 11.1/100 人年）は、nr-axSpA 患者で高かった。一方、「背部痛」及び「蕁麻疹」が各 5 件（3.9/100 人年）、「インフルエンザ様疾患」、「外耳炎」、「高血圧」が各 4 件（3.1/100 人年）、AS 患者のみに発現した。

Table 2.1.1.2.3.4-3 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる有害事象の疾患分類別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Disease Subpopulation			
	AS		nr-axSpA	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 127.0 N = 117		KHK4827 210 mg Subj-yr = 35.9 N = 31	
	n	(r)	n	(r)
The total number of adverse events	317	(249.5)	100	(278.5)
ぶどう膜炎	4	(3.1)	1	(2.8)
下痢	6	(4.7)	2	(5.6)
口腔内潰瘍形成	5	(3.9)	1	(2.8)
インフルエンザ様疾患	4	(3.1)	0	
上咽頭炎	44	(34.6)	14	(39.0)
上気道感染	16	(12.6)	8	(22.3)
胃腸炎	5	(3.9)	2	(5.6)
インフルエンザ	4	(3.1)	2	(5.6)
外耳炎	4	(3.1)	0	
咽頭炎	3	(2.4)	1	(2.8)
扁桃炎	2	(1.6)	2	(5.6)
靭帯捻挫	3	(2.4)	1	(2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(5.5)	1	(2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(4.7)	1	(2.8)
肝機能検査異常	3	(2.4)	1	(2.8)
高尿酸血症	2	(1.6)	4	(11.1)
関節痛	4	(3.1)	1	(2.8)
背部痛	5	(3.9)	0	
不眠症	4	(3.1)	1	(2.8)
口腔咽頭痛	5	(3.9)	2	(5.6)
蕁麻疹	5	(3.9)	0	
高血圧	4	(3.1)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.6.2.2

全期間で KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用を疾患分類別で集計し、Table 2.1.1.2.3.4-4 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した副作用は、AS 患者で 172 件（135.4/100 人年）、nr-axSpA 患者で 69 件（192.2/100 人年）であり、nr-axSpA 患者の方が発現率は高かった。

事象別の発現率は、AS 患者では「上咽頭炎」が最も高く 19.7/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 6.3/100 人年であった。nr-axSpA 患者では、「上咽頭炎」が最も高く 36.2/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 19.5/100 人年、「高尿酸血症」が 11.1/100 人年、「下痢」及び「インフルエンザ」が各 5.6/100 人年であった。

疾患分類別（AS、nr-axSpA）による各事象の発現状況を比較したところ、「上咽頭炎」（AS 19.7/100 人年、nr-axSpA 36.2/100 人年）、「上気道感染」（AS 6.3/100 人年、nr-axSpA 19.5/100 人年）、「高尿酸血症」（AS 0.8/100 人年、nr-axSpA 11.1/100 人年）の発現率は、nr-axSpA 患者で高かった。一方、「蕁麻疹」は AS 患者でのみ 4 件（3.1/100 人年）発現した。

Table 2.1.1.2.3.4-4 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用の疾患分類別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Disease Subpopulation			
	AS		nr-axSpA	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 127.0 N = 117		KHK4827 210 mg Subj-yr = 35.9 N = 31	
	n	(r)	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	172	(135.4)	69	(192.2)
下痢	5	(3.9)	2	(5.6)
口腔内潰瘍形成	5	(3.9)	1	(2.8)
上咽頭炎	25	(19.7)	13	(36.2)
上気道感染	8	(6.3)	7	(19.5)
胃腸炎	4	(3.1)	1	(2.8)
インフルエンザ	3	(2.4)	2	(5.6)
咽頭炎	3	(2.4)	1	(2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.9)	1	(2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.9)	1	(2.8)
高尿酸血症	1	(0.8)	4	(11.1)
蕁麻疹	4	(3.1)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.7.2.2

2.1.1.2.3.5 前治療別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）にいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した比較的よく見られる有害事象を前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）で集計し、Table 2.1.1.2.3.5-1 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群において抗 TNF 製剤の治療歴なしの被験者 64 名中 38 名（59.4%）、治療歴ありの被験者 16 名中 6 名（37.5%）に有害事象が発現した。KHK4827 210 mg 群では抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者の方が有害事象の発現割合が高かった。プラセボ群では、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者 62 名中 36 名（58.1%）、治療歴ありの被験者 17 名中 9 名（52.9%）に発現し、両者で有害事象の発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者で「上咽頭炎」が最も多く 6 名（9.4%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 4 名（6.3%）に発現した。治療歴ありの被験者でも「上咽頭炎」が最も多く 2 名（12.5%）に発現した。プラセボ群では、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者で「上咽頭炎」が最も多く 7 名（11.3%）に発現し、次いで「上気道感染」が 4 名（6.5%）に発現した。治療歴ありの被験者では「上咽頭炎」及び「靭帯捻挫」が最も多く各 2 名（11.8%）に発現した。

前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）による各事象の発現状況を比較したところ、「下痢」、「口腔内潰瘍形成」、「上腹部痛」、「鼻炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、

「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「肝機能検査異常」、「そう痒症」については、KHK4827 210 mg 群の治療歴なしの被験者集団のみに複数名発現した。一方、KHK4827 210 mg 群の治療歴ありの被験者のみに複数名発現した有害事象はなかった。プラセボ群では、両者の発現割合に差は認められなかった。

Table 2.1.1.2.3.5-1 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる有害事象の前治療別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Anti-TNF Therapy Use							
	No				Yes			
	Placebo N = 62		KHK4827 210 mg N = 64		Placebo N = 17		KHK4827 210 mg N = 16	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	36	(58.1)	38	(59.4)	9	(52.9)	6	(37.5)
下痢	1	(1.6)	3	(4.7)	0		0	
口腔内潰瘍形成	0		3	(4.7)	1	(5.9)	0	
上腹部痛	0		2	(3.1)	0		0	
疲労	2	(3.2)	1	(1.6)	0		0	
上咽頭炎	7	(11.3)	6	(9.4)	2	(11.8)	2	(12.5)
上気道感染	4	(6.5)	2	(3.1)	1	(5.9)	0	
鼻炎	1	(1.6)	2	(3.1)	0		1	(6.3)
靭帯捻挫	0		1	(1.6)	2	(11.8)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	4	(6.3)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	4	(6.3)	0		0	
肝機能検査異常	0		2	(3.1)	0		0	
そう痒症	1	(1.6)	2	(3.1)	0		0	
高血圧	2	(3.2)	2	(3.1)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.26.1.2

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した比較的よく見られる副作用を前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）で集計し、Table 2.1.1.2.3.5-2 に示した。

副作用は、KHK4827 210 mg 群において抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者 64 名中 23 名（35.9%）、治療歴ありの被験者 16 名中 3 名（18.8%）に発現し、治療歴なしの方が発現割合は高かった。プラセボ群では、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者 62 名中 15 名（24.2%）、治療歴ありの被験者 17 名中 5 名（29.4%）に発現し、副作用の発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者で「上咽頭炎」が最も多く 5 名（7.8%）に発現した。次いで、「口腔内潰瘍形成」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 名（4.7%）に発現した。治療歴ありの被験者では、複数名に発現した副作用は認められなかった。プラセボ群では抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者で「上気道感染」が最も多く 4 名（6.5%）に発現した。治療歴ありの被験者では、「上咽頭炎」が最も多く 2 名（11.8%）に発現した。

前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）による各事象の発現状況を比較したところ、「口腔内潰瘍形成」、「下痢」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「そう痒症」については、KHK4827 210 mg 群の治療歴なしの被験者でのみ複数名発現した。抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者集団において、「上咽頭炎」の発現割合は KHK4827 210 mg 群の方がプラセボ群より高かった（プラセボ群 3.2%、KHK4827 210 mg 群 7.8%）。一方、治療歴ありの被験者集団においては、「上咽頭炎」の発現割合はプラセボ群の方が高かった（プラセボ群 11.8%、KHK4827 210 mg 群 6.3%）。

Table 2.1.1.2.3.5-2 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる副作用の前治療別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Anti-TNF Therapy Use							
	No				Yes			
	Placebo N = 62		KHK4827 210 mg N = 64		Placebo N = 17		KHK4827 210 mg N = 16	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	15	(24.2)	23	(35.9)	5	(29.4)	3	(18.8)
口腔内潰瘍形成	0		3	(4.7)	1	(5.9)	0	
下痢	1	(1.6)	2	(3.1)	0		0	
疲労	2	(3.2)	1	(1.6)	0		0	
上咽頭炎	2	(3.2)	5	(7.8)	2	(11.8)	1	(6.3)
上気道感染	4	(6.5)	2	(3.1)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	3	(4.7)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	3	(4.7)	0		0	
そう痒症	1	(1.6)	2	(3.1)	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.27.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の比較的よく見られる有害事象を前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）で集計し、Table 2.1.1.2.3.5-3 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者で 347 件（264.8/100 人年）、治療歴ありの被験者で 70 件（219.4/100 人年）であり、治療歴なしの被験者の方がやや発現率は高かった。

事象別の発現率は、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者では「上咽頭炎」が最も高く 37.4/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 14.5/100 人年、「下痢」が 6.1/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 5.3/100 人年であった。治療歴ありの被験者でも「上咽頭炎」が最も高く 28.2/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 15.7/100 人年、「口腔咽頭痛」及び「不眠症」が各 9.4/100 人年であった。

前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）による各事象の発現状況を比較したところ、「上咽頭炎」（治療歴なし 37.4/100 人年、治療歴あり 28.2/100 人年）の発現率は、抗 TNF 治療歴なしの被験者の方が高かった。比較的よく見られる有害事象のうち、抗 TNF 治療歴なしの被験者のみに発現した事象は、「下痢」（6.1/100 人年）、「インフルエンザ」（4.6/100 人年）、「関節痛」（3.8/100 人年）、「インフルエンザ様疾患」、「外耳炎」、「咽頭炎」、「靭帯捻挫」、「高血圧」（各 3.1/100 人年）であった。一方、「口腔咽頭痛」（治療歴なし 3.1/100 人年、治療歴あり 9.4/100 人年）及び「不眠症」（治療歴なし 1.5/100 人年、治療歴あり 9.4/100 人年）の発現率は、抗 TNF 治療歴ありの被験者の方が高かった。

Table 2.1.1.2.3.5-3 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる有害事象の前治療別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Anti-TNF Therapy Use			
	No		Yes	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 131 N = 118		KHK4827 210 mg Subj-yr = 31.9 N = 30	
	n	(r)	n	(r)
The total number of adverse events	347	(264.8)	70	(219.4)
ぶどう膜炎	4	(3.1)	1	(3.1)
下痢	8	(6.1)	0	
口腔内潰瘍形成	5	(3.8)	1	(3.1)
インフルエンザ様疾患	4	(3.1)	0	
上咽頭炎	49	(37.4)	9	(28.2)
上気道感染	19	(14.5)	5	(15.7)
胃腸炎	5	(3.8)	2	(6.3)
インフルエンザ	6	(4.6)	0	
外耳炎	4	(3.1)	0	
咽頭炎	4	(3.1)	0	
扁桃炎	3	(2.3)	1	(3.1)
靭帯捻挫	4	(3.1)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(5.3)	1	(3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(4.6)	1	(3.1)
肝機能検査異常	3	(2.3)	1	(3.1)
高尿酸血症	5	(3.8)	1	(3.1)
関節痛	5	(3.8)	0	
背部痛	4	(3.1)	1	(3.1)
不眠症	2	(1.5)	3	(9.4)
口腔咽頭痛	4	(3.1)	3	(9.4)
蕁麻疹	4	(3.1)	1	(3.1)
高血圧	4	(3.1)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.26.2.2

全期間で、KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用を前治療別で集計し、Table 2.1.1.2.3.5-4 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した副作用は、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者で 210 件（160.2/100 人年）、治療歴ありの被験者で 31 件（97.2/100 人年）であった。

事象別の発現率は、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者で「上咽頭炎」が最も高く 25.9/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 10.7/100 人年であった。治療歴ありの被験者では「上咽頭炎」が最も高く 12.5/100 人年で、次いで「胃腸炎」が 6.3/100 人年であった。

前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）による各事象の発現状況を比較したところ、「上咽頭炎」（治療歴なし 25.9/100 人年、治療歴あり 12.5/100 人年）、「上気道感染」（治療歴なし 10.7/100 人年、治療歴あり 3.1/100 人年）の発現率は、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者の方が高かった。また、「下痢」が 7 件（5.3/100 人年）、「インフルエンザ」が 5 件（3.8/100 人年）、「咽頭炎」及び「蕁麻疹」が各 4 件（3.1/100 人年）、治療歴なしの被験者のみに発現した。

Table 2.1.1.2.3.5-4 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用の前治療別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Anti-TNF Therapy Use			
	No		Yes	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 131 N = 118		KHK4827 210 mg Subj-yr = 31.9 N = 30	
	n	(r)	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	210	(160.2)	31	(97.2)
下痢	7	(5.3)	0	
口腔内潰瘍形成	5	(3.8)	1	(3.1)
上咽頭炎	34	(25.9)	4	(12.5)
上気道感染	14	(10.7)	1	(3.1)
胃腸炎	3	(2.3)	2	(6.3)
インフルエンザ	5	(3.8)	0	
咽頭炎	4	(3.1)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.8)	1	(3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.8)	1	(3.1)
高尿酸血症	4	(3.1)	1	(3.1)
蕁麻疹	4	(3.1)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.27.2.2

2.1.1.2.3.6 地域別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）にいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した比較的よく見られる有害事象を地域別（日本、韓国、台湾）で集計し、Table 2.1.1.2.3.6-1 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群で日本の被験者 15 名中 9 名（60.0%）、韓国の被験者 22 名中 15 名（68.2%）、台湾の被験者 43 名中 20 名（46.5%）に有害事象が発現した。プラセボ群では、日本の被験者 15 名中 9 名（60.0%）、韓国の被験者 22 名中 16 名（72.7%）、台湾の被験者 42 名中 20 名（47.6%）に有害事象が発現した。二重盲検期の有害事象の発現割合は、いずれの投与群においても台湾の被験者が他の地域より低かった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群の日本の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 3 名（20.0%）に発現し、次いで、「上腹部痛」及び「嘔吐」が各 2 名（13.3%）に発現した。韓国の被験者では「上咽頭炎」が最も多く 4 名（18.2%）に発現した。台湾の被験者では「鼻炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 名（7.0%）、「肝機能検査異常」及び「高血圧」が各 2 名（4.7%）に発現した。プラセボ群では、日本の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 3 名（20.0%）に発現した。韓国の被験者では「上気道感染」が最も多く 3 名（13.6%）、次いで「上咽頭炎」が 2 名（9.1%）に発現し、台湾の被験者では「上咽頭炎」が最も多く 4 名（9.5%）、次いで「上気道感染」及び「高血圧」が各 2 名（4.8%）に発現した。

地域別（日本、韓国、台湾）による各事象の発現状況を比較したところ、「上腹部痛」及び「嘔吐」は KHK4827 210 mg 群の日本の被験者集団のみで発現し、その他の地域及びプラセボ群では発現しなかった。また、「肝機能検査異常」については KHK4827 210 mg 群の台湾の被験者のみで発現し、その他の地域及びプラセボ群では発現しなかった。

KHK4827 210 mg 群においては、「上咽頭炎」（日本 20.0%、韓国 18.2%、台湾 2.3%）の発現割合が台湾で他の地域より低かった。一方、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（いずれも日本 0 名、韓国 1 名、台湾 3 名）、「鼻炎」（日本 0 名、韓国 0 名、台湾 3 名）、「高血圧」（日本 0 名、韓国 0 名、台湾 2 名）が台湾の被験者のみ複数名に発現した。プラセボ群においても「高血圧」（日本 0 名、韓国 0 名、台湾 2 名）が台湾の被験者のみ複数名に発現した。

Table 2.1.1.2.3.6-1 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる有害事象の地域別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Region											
	Japan				Korea				Taiwan			
	Placebo N = 15		KHK4827 210 mg N = 15		Placebo N = 22		KHK4827 210 mg N = 22		Placebo N = 42		KHK4827 210 mg N = 43	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	9	(60.0)	9	(60.0)	16	(72.7)	15	(68.2)	20	(47.6)	20	(46.5)
上腹部痛	0		2	(13.3)	0		0		0		0	
嘔吐	0		2	(13.3)	0		0		0		0	
上咽頭炎	3	(20.0)	3	(20.0)	2	(9.1)	4	(18.2)	4	(9.5)	1	(2.3)
上気道感染	0		0		3	(13.6)	1	(4.5)	2	(4.8)	1	(2.3)
鼻炎	0		0		0		0		1	(2.4)	3	(7.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0		0		1	(4.5)	0		3	(7.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0		0		1	(4.5)	0		3	(7.0)
肝機能検査異常	0		0		0		0		0		2	(4.7)
高血圧	0		0		0		0		2	(4.8)	2	(4.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.12.1.2

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した比較的よく見られる副作用を地域別に集計し、Table 2.1.1.2.3.6-2 に示した。

副作用は、KHK4827 210 mg 群で日本の被験者 15 名中 7 名（46.7%）、韓国の被験者 22 名中 7 名（31.8%）、台湾の被験者 43 名中 12 名（27.9%）に発現した。プラセボ群では、日本の被験者 15 名中 4 名（26.7%）、韓国の被験者 22 名中 8 名（36.4%）、台湾の被験者 42 名中 8 名（19.0%）に発現した。いずれの投与群でも副作用の発現割合に地域による差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 210 mg 群における日本及び韓国の被験者で「上咽頭炎」が最も多く、それぞれ 2 名（13.3%）及び 3 名（13.6%）に発現した。台湾の被験者では「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が最も多く各 3 名（7.0%）に発現した。

地域別（日本、韓国、台湾）による各事象の発現状況を比較したところ、KHK4827 210 mg 群において「上咽頭炎」（日本 13.3%、韓国 13.6%、台湾 2.3%）の発現割合が台湾で他の地域より低かった。一方、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミ

ノトランスフェラーゼ増加」（いずれも日本 0%、韓国 0%、台湾 7.0%）は台湾の被験者のみ複数名に発現した。

Table 2.1.1.2.3.6-2 二重盲検期（Week 16 まで）における比較的よく見られる副作用の地域別発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Region											
	Japan				Korea				Taiwan			
	Placebo N = 15		KHK4827 210 mg N = 15		Placebo N = 22		KHK4827 210 mg N = 22		Placebo N = 42		KHK4827 210 mg N = 43	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	4	(26.7)	7	(46.7)	8	(36.4)	7	(31.8)	8	(19.0)	12	(27.9)
上咽頭炎	1	(6.7)	2	(13.3)	1	(4.5)	3	(13.6)	2	(4.8)	1	(2.3)
上気道感染	0		0		2	(9.1)	1	(4.5)	2	(4.8)	1	(2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0		0		0		0		3	(7.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.7)	0		0		0		0		3	(7.0)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.13.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で、KHK4827 投与被験者において曝露期間で調整した発現率が 2/100 人年以上の比較的よく見られる有害事象を地域別（日本、韓国、台湾）で集計し、Table 2.1.1.2.3.6-3 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した有害事象は、日本の被験者で 106 件（383.6/100 人年）、韓国の被験者で 134 件（295.0/100 人年）、台湾の被験者で 177 件（196.9/100 人年）であり、台湾の被験者で他の地域より発現率が低かった。

事象別の発現率は、日本の被験者で「上咽頭炎」が最も高く 57.9/100 人年であった。次いで、「下痢」、「インフルエンザ」、「咽頭炎」が各 10.9/100 人年であった。韓国の被験者でも「上咽頭炎」が最も高く 55.0/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 13.2/100 人年、「下痢」及び「インフルエンザ様疾患」が各 8.8/100 人年であった。台湾の被験者でも「上咽頭炎」が最も高く 18.9/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 17.8/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「高尿酸血症」が各 6.7/100 人年であった。

地域別（日本、韓国、台湾）による各事象の発現状況を比較したところ、比較的よく見られる有害事象で日本の被験者集団のみに発現した事象は認められなかった。「咽頭炎」（日本 10.9/100 人年、韓国 2.2/100 人年、台湾 発現なし）は、日本の被験者集団のみ複数件発現し、他の地域より発現率が高かった。「インフルエンザ様疾患」（韓国 8.8/100 人年）は韓国の被験者集団のみに 4 件発現した。「高尿酸血症」（台湾 6.7/100 人年）及び「肝機能検査異常」（台湾 4.4/100 人年）は台湾の被験者集団のみに複数件発現した。更に、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（日本 発現なし、韓国 2.2/100 人年、台湾 6.7/100 人年）は、台湾の被験者集団での発現率が高かった。なお、比較的よく見られる有害事象以外で、いずれかの地域で 5/100 人年以上に認められた有害事象は「上腹部痛」及び「悪心」（いずれも日本 10.9/100 人年、韓国・台湾 発現なし）、「嘔吐」、「季節性アレルギー」、「麦粒腫」、「気管炎」（いずれも日本 7.2/100 人年、韓国・台湾 発現なし）、「発疹」（日本 7.2/100 人年、韓国 発現なし、台湾 1.1/100 人年）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.12.2.2）。

Table 2.1.1.2.3.6-3 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる有害事象の地域別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Region					
	Japan		Korea		Taiwan	
	KHK4827 210 mg Subj-yr =27.6 N = 25		KHK4827 210 mg Subj-yr = 45.4 N = 41		KHK4827 210 mg Subj-yr = 89.9 N = 82	
	n	(r)	n	(r)	n	(r)
The total number of adverse events	106	(383.6)	134	(295.0)	177	(196.9)
ぶどう膜炎	0		2	(4.4)	3	(3.3)
下痢	3	(10.9)	4	(8.8)	1	(1.1)
口腔内潰瘍形成	1	(3.6)	2	(4.4)	3	(3.3)
インフルエンザ様疾患	0		4	(8.8)	0	
上咽頭炎	16	(57.9)	25	(55.0)	17	(18.9)
上気道感染	2	(7.2)	6	(13.2)	16	(17.8)
胃腸炎	1	(3.6)	2	(4.4)	4	(4.4)
インフルエンザ	3	(10.9)	2	(4.4)	1	(1.1)
外耳炎	1	(3.6)	2	(4.4)	1	(1.1)
咽頭炎	3	(10.9)	1	(2.2)	0	
扁桃炎	1	(3.6)	3	(6.6)	0	
靭帯捻挫	0		3	(6.6)	1	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		2	(4.4)	6	(6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(2.2)	6	(6.7)
肝機能検査異常	0		0		4	(4.4)
高尿酸血症	0		0		6	(6.7)
関節痛	1	(3.6)	2	(4.4)	2	(2.2)
背部痛	1	(3.6)	3	(6.6)	1	(1.1)
不眠症	2	(7.2)	0		3	(3.3)
口腔咽頭痛	1	(3.6)	2	(4.4)	4	(4.4)
蕁麻疹	2	(7.2)	2	(4.4)	1	(1.1)
高血圧	0		1	(2.2)	3	(3.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.12.2.2

全期間で、KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用を地域別で集計し、Table 2.1.1.2.3.6-4 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した副作用は、日本の被験者で 68 件（246.1/100 人年）、韓国の被験者で 66 件（145.3/100 人年）、台湾の被験者で 107 件（119.0/100 人年）であり、日本の被験者で他の地域より発現率が高かった。

事象別の発現率は、日本の被験者で「上咽頭炎」が最も高く 29.0/100 人年であり、次いで、「下痢」及び「咽頭炎」が各 10.9/100 人年であった。韓国の被験者でも「上咽頭炎」が最も高く 41.8/100 人年であり、次いで、「下痢」及び「上気道感染」が各 8.8/100 人年であった。台湾の被験者でも「上咽頭炎」が最も高く 12.2/100 人年であり、次いで「上気道感染」が 11.1/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 6.7/100 人年であった。

地域別（日本、韓国、台湾）による各事象の発現状況を比較したところ、比較的よく見られる副作用で「上咽頭炎」（日本 29.0/100 人年、韓国 41.8/100 人年、台湾 12.2/100 人年）は韓国の被験者集団での発現率が高く、台湾の被験者集団での発現率が低かった。「咽頭炎」（日本 10.9/100 人年、韓国 2.2/100 人年、台湾 発現なし）は、日本の被験者集団のみ複数件発現し、他の地域より発現率が高かった。「下痢」（日本 10.9/100 人年、韓国 8.8/100 人年、台湾 発現なし）及び「蕁麻疹」（日本 7.2/100 人年、韓国 4.4/100 人年、台湾 発現なし）は台湾の被験者集団での発現率が低かった。「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（いずれも台湾 6.7/100 人年）、「高尿酸血症」（台湾 5.6/100 人年）は台湾の被験者集団のみに複数件発現した（いずれも 日本・韓国 発現なし）。なお、比較的よく見られる有害事象以外で、いずれかの地域で 5/100 人年以上に認められた有害事象は「悪心」（日本 10.9/100 人年、韓国・台湾 発現なし）、「麦粒腫」、「気管炎」、「発疹」（いずれも日本 7.2/100 人年、韓国・台湾 発現なし）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.13.2.2）。

Table 2.1.1.2.3.6-4 KHK4827 投与被験者において比較的よく見られる副作用の地域別発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Region					
	Japan		Korea		Taiwan	
	KHK4827 210 mg Subj-yr = 27.6 N = 25		KHK4827 210 mg Subj-yr = 45.4 N = 41		KHK4827 210 mg Subj-yr = 89.9 N = 82	
	n	(r)	n	(r)	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	68	(246.1)	66	(145.3)	107	(119.0)
下痢	3	(10.9)	4	(8.8)	0	
口腔内潰瘍形成	1	(3.6)	2	(4.4)	3	(3.3)
上咽頭炎	8	(29.0)	19	(41.8)	11	(12.2)
上気道感染	1	(3.6)	4	(8.8)	10	(11.1)
胃腸炎	1	(3.6)	0		4	(4.4)
インフルエンザ	2	(7.2)	2	(4.4)	1	(1.1)
咽頭炎	3	(10.9)	1	(2.2)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		6	(6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		6	(6.7)
高尿酸血症	0		0		5	(5.6)
蕁麻疹	2	(7.2)	2	(4.4)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.13.2.2

2.1.2 死亡

4827-006 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）に発現したその他の重篤な有害事象を Table 2.1.3-1 に示した。また、被験者ごとの重篤な有害事象の一覧を Table 8-11 に示した。詳細情報は 2.7.6-1.3.3 4）に示した。

二重盲検期では、その他の重篤な有害事象がプラセボ群 1 名（1.3%）、KHK4827 210 mg 群 4 名（5.0%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「背部痛」が 1 名（1.3%）、KHK4827 210 mg 群で「不正咬合」、「外耳蜂巣炎」、「耳帯状疱疹」、「足関節部骨折」が各 1 名（1.3%）に発現した。このうち、KHK4827 210 mg 群の「耳帯状疱疹」のみ因果関係は否定されなかった。

Table 2.1.3-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	1	(1.3)	4	(5.0)
不正咬合	0		1	(1.3)
外耳蜂巣炎	0		1	(1.3)
耳帯状疱疹	0		1	(1.3)
足関節部骨折	0		1	(1.3)
背部痛	1	(1.3)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.16.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で KHK4827 投与被験者に発現したその他の重篤な有害事象を Table 2.1.3-2 に示した。また、被験者ごとの重篤な有害事象の一覧を Table 2.1.3-3 に示した。詳細情報は 2.7.6-1.3.3 4）に示した。

KHK4827 投与被験者においてその他の重篤な有害事象は、148 名中 16 名（10.8%）に 18 件（11.0/100 人年）発現した。

事象別では、「蜂巣炎」が 2 名、他の事象はすべて 1 名の発現であった。

Table 2.1.3-2 KHK4827 投与被験者に発現した重篤な有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	18	(11.0)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
不正咬合	1	(0.6)
蜂巣炎	2	(1.2)
虫垂炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	1	(0.6)
毛巣嚢胞	1	(0.6)
扁桃炎	1	(0.6)
耳帯状疱疹	1	(0.6)
足関節部骨折	1	(0.6)
多発骨折	1	(0.6)
筋断裂	1	(0.6)
処置後出血	1	(0.6)
背部痛	1	(0.6)
頚部痛	1	(0.6)
片頭痛	1	(0.6)
尿管結石症	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.16.2.2

重篤な副作用は 5 名に発現し、事象別では「耳帯状疱疹」、「急性心筋梗塞」、「蜂巣炎」、「虫垂炎」、「憩室炎」が各 1 件であった。

以下、副作用と判断された事象のみ、詳細を記述した。

「耳帯状疱疹」は、4[redacted]歳[redacted]性（台湾）に KHK4827 210 mg 投与後 16 日目（Day 16）に発現した。処置として Week 4 及び Week 6 の治験薬投与を休薬し、Week 8 に投与再開した。その後、Day 85 に当該事象は「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「急性心筋梗塞」を発現した5[redacted]歳[redacted]性（韓国）は、二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）から KHK4827 210 mg 投与開始後、Day 229 に当該事象を発現した。当該事象発現後も治験薬の投与は継続され、Day 229 にステント術を実施後、Day 253 に当該事象は「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「蜂巣炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（台湾）に KHK4827 210 mg 投与後 262 日目（Day 262）に発現した。処置として治験薬を休薬（Week 38、Week 40、Week 42）及びその他の処置（他剤使用、デプリードメント）を実施後、当該事象は Day 337 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「虫垂炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（韓国）に KHK4827 210 mg 投与後 202 日目（Day 202）に発現した。当該事象発現後も治験薬の投与は継続され、Day 203 に虫垂切除術を実施後、Day 205 に当該事象は「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「憩室炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（韓国）に KHK4827 210 mg 投与後 324 日目（Day 324）に発現した。処置として治験薬を休薬（Week 46、Week 48）及びその他の処置（他剤使用）を実施後、当該事象は Day 350 に「消失・回復」した。Week 50 に治験薬の投与を再開した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

Table 2.1.3-3 KHK4827 投与被験者に発現した被験者ごとの重篤な有害事象の一覧（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Placebo	JP-[redacted] [redacted] 4[redacted]	Lumbar back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-06-04 62	NOT RELATED 3 Y	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-06-20 78 RECOVERING/RESOLVING
Placebo	KR-[redacted] [redacted] 5[redacted]	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞) [心臓障害]	2018-05-28 229	UNKNOWN 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [coronary angiography(CAG)and stent(Percutaneous coronary Intervention) were conducted on 28May2018.]	2018-06-21 253 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] [redacted] 4[redacted]	Left humerus muscle open rupture (筋断裂) [傷害、中毒および処置合併症]	2019-04-24 472	NOT RELATED 2 Y	NOT APPLICABLE OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [splint]	2019-06-24 533 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] [redacted] 3[redacted]	Neck pain (頚部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-04-11 213	NOT RELATED 1 Y	DOSE NOT CHANGED ANY TREATMENTS TAKEN [physical therapy]	2018-04-13 215 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] [redacted] 3[redacted]	Worsening migraine (片頭痛) [神経系障害]	2019-02-10 369	NOT RELATED 2 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-03-04 391 RECOVERED/RESOLVED

Table 2.1.3-3 KHK4827 投与被験者に発現した被験者ごとの重篤な有害事象の一覧（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 2	Right. earlobe cellulitis (外耳蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-15 109	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [surgical removal]	2018-05-15 170 RECOVERED/RESOLVED
		tonsillitis (扁桃炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-24 118	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [tonsillectomy]	2018-05-15 170 RECOVERED/RESOLVED
		post-tonsillectomy bleeding (処置後出血) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-05-19 174	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE OTHER DRUG TAKEN	2018-05-23 178 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 4	back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-07-10 237	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED ANY TREATMENTS TAKEN [physical therapy and acupuncture treatments]	2018-07-25 252 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] 2	pilonidal cyst (毛巣嚢胞) [感染症および寄生虫症]	2018-07-13 236	NOT RELATED 3 Y	DRUG INTERRUPTED ANY TREATMENTS TAKEN [The subject had debridement & coverage with perforator based island flap on 30 Jul 2018.]	2018-08-02 256 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] 3	diverticulitis (憩室炎) [感染症および寄生虫症]	2019-01-01 324	UNKNOWN 3 Y	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-27 350 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 3	Appendicitis (虫垂炎) [感染症および寄生虫症]	2018-09-24 202	UNKNOWN 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Appendectomy]	2018-09-27 205 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3	Right foot cellulitis (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2018-02-01 164	NOT RELATED 3 Y	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2018-04-24 246 RECOVERING/RESOLVING
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 6	Thigh and shoulder fracture due to traffic accident (多発骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2019-05-16 400	NOT RELATED 3 Y	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Surgery]	2019-06-20 435 RECOVERING/RESOLVING

Table 2.1.3-3 KHK4827 投与被験者に発現した被験者ごとの重篤な有害事象の一覧（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 2	left ankle trimalleolar fracture with dislocation (足関節部骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-05-24 79	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [left leg open reduction internal fixation]	2018-08-16 163 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3	Class III malocclusion residual facial asymmetry (不正咬合) [胃腸障害]	2018-08-02 57	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Surgery]	2018-08-03 58 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3	cellulitis,left foot (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2018-05-30 262	UNKNOWN 3 Y	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Debridement on 20Jun2018]	2018-08-13 337 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 4	Right Ramsay Hunt syndrome (耳帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	2017-10-28 16	UNKNOWN 2 Y	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-05 85 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3	LEFT URETERAL STONE (尿管結石症) [腎および尿路障害]	2018-06-07 219	NOT RELATED 3 Y	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy on 15Jun2018. Double-J ureteral stent insertion on 02Jul2018 Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy on 10Jul2018.]	2018-08-09 282 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of Investigational Product (IP), (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-1.2.2

2.1.4 他の重要な有害事象

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した他の重要な有害事象を Table 2.1.4-1 に示した。また、被験者ごとの他の重要な有害事象の一覧を Table 8-12 に示した。

二重盲検期では KHK4827 210 mg 群で 80 名中 4 名（5.0%）、プラセボ群で 79 名中 3 名（3.8%）に他の重要な有害事象が発現した。

事象別では、プラセボ群で「上気道感染」が最も多く 2 名（2.5%）に発現した。一方、KHK4827 210 mg 群では複数名に発現した事象はなかった。

Table 2.1.4-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した他の重要な有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(3.8)	4	(5.0)
下痢	0		1	(1.3)
上気道感染	2	(2.5)	1	(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	1	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	1	(1.3)
関節痛	0		1	(1.3)
関節腫脹	0		1	(1.3)
全身性エリテマトーデス	0		1	(1.3)
紅斑	0		1	(1.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.17.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で KHK4827 投与被験者に発現した他の重要な有害事象を Table 2.1.4-2 に示した。また、被験者ごとの他の重要な有害事象の一覧を Table 2.1.4-3 に示した。詳細情報は 2.7.6-1.3.3 5）に示した。

KHK4827 投与被験者 148 名中 20 名（13.5%）に 30 件（18.4/100 人年）の他の重要な有害事象が発現した。

事象別では、「上気道感染」が最も多く 4 件（2.5/100 人年）、次いで「インフルエンザ」及び「上咽頭炎」が各 3 件（1.8/100 人年）、「胃腸炎」が 2 件（1.2/100 人年）発現した。SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 16 件（9.8/100 人年）発現した。

Table 2.1.4-2 KHK4827 投与被験者に発現した他の重要な有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	30	(18.4)
耳鳴	1	(0.6)
下痢	1	(0.6)
過敏性腸症候群	1	(0.6)
上気道感染	4	(2.5)
インフルエンザ	3	(1.8)
上咽頭炎	3	(1.8)
胃腸炎	2	(1.2)
気管支炎	1	(0.6)
毛包炎	1	(0.6)
急性中耳炎	1	(0.6)
咽頭炎	1	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
C−反応性蛋白増加	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
関節痛	1	(0.6)
関節腫脹	1	(0.6)
全身性エリテマトーデス	1	(0.6)
喘息	1	(0.6)
紅斑	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.17.2.2

KHK4827 投与被験者における他の重要な副作用は、「上気道感染」及び「上咽頭炎」が各 3 件、「胃腸炎」及び「インフルエンザ」が各 2 件、「過敏性腸症候群」、「咽頭炎」、「毛包炎」、「喘息」、「気管支炎」、「C−反応性蛋白増加」、「白血球数増加」、「尿中白血球陽性」、「好中球数減少」、「急性中耳炎」、「全身性エリテマトーデス」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 件発現した。

以下、副作用と判断された事象のみ、詳細を記述した。

「過敏性腸症候群」及び「咽頭炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（日本）に KHK4827 210 mg 投与後に発現した。「過敏性腸症候群」は Day 183 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 188 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。「咽頭炎」は Day 236 に発現し、処置として治験薬を休薬後、Day 247 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「胃腸炎」は、4[redacted]歳[redacted]性（日本）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 281 に発現し、処置として治験薬を休薬後、Day 289 に「消失・回復」した。

「上咽頭炎」は、4[redacted]歳[redacted]性（日本）に KHK4827 210 mg 投与後 201 日目（Day 201）に発現した。処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、当該事象は Day 259 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「毛包炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（日本）に KHK4827 210 mg 投与後 134 日目（Day 134）に発現した。処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、当該事象は Day 149 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

「喘息」、「気管支炎」、「C−反応性蛋白増加」、「白血球数増加」、「尿中白血球陽性」は、3[redacted]歳[redacted]性（日本）に KHK4827 210 mg 投与後に発現した。「喘息」は Day 233 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 310 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。「気管支炎」は Day 221 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 232 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。「C−反応性蛋白増加」及び「白血球数増加」は Day 309 に発現し、処置として治験薬を休薬後、Day 323 に「消失・回復」した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。「尿中白血球陽性」は Day 136 に発現し、処置として治験薬を休薬後、Day 157 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「上咽頭炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（韓国）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 182 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 196 で「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

「インフルエンザ」は、3[redacted]歳[redacted]性（韓国）に KHK4827 210 mg 投与後 147 日目（Day 147）に発現した。処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 157 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

「インフルエンザ」は、2[redacted]歳[redacted]性（韓国）に KHK4827 210 mg 投与後 125 日目（Day 125）に発現した。処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 131 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

「好中球数減少」は、5[redacted]歳[redacted]性（韓国）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 281 に発現し、処置として治験薬を休薬後、Day 360 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

「上咽頭炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（韓国）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けられ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 337 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 341 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

「急性中耳炎」は、5[redacted]歳[redacted]性（台湾）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 255 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 335 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「胃腸炎」は、3[redacted]歳[redacted]性（台湾）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 166 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 169 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「全身性エリテマトーデス」は、3[redacted]歳[redacted]性（台湾）に KHK4827 210 mg 投与開始後 Day 71 に発現した。処置として治験薬を投与中止及び他剤使用後、Day 85 時点で「未回復」であることが確認された。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「上気道感染」は、4[redacted]歳[redacted]性（台湾）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 449 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 454 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「上気道感染」は、2[redacted]歳[redacted]性（台湾）に発現した。当該被験者は二重盲検期でプラセボ群に割り付けされ、Week 16（Day 113）より KHK4827 210 mg を投与された。当該事象は Day 442 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、Day 461 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は、4[redacted]歳[redacted]性（台湾）に KHK4827 210 mg 投与開始後に発現した。いずれの事象も Day 87 に発現し、処置として治験薬を休薬及び他剤使用後、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は Day 255、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は Day 310 にいずれも「消失・回復」した。治験薬との因果関係はいずれも「どちらとも言えない」と判断された。

「上気道感染」は、3[redacted]歳[redacted]性（台湾）に KHK4827 210 mg 投与後 118 日目（Day 118）に発現した。処置として治験薬を休薬後、当該事象は Day 126 に「消失・回復」した。治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

Table 2.1.4-3 KHK4827 投与被験者に発現した他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（全期間）（4827-006 試験）

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK4827 210 mg	JP-[redacted] 3	Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群) [胃腸障害]	2017-12-26 183	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2017-12-31 188 RECOVERED/RESOLVED
		Pharyngitis (咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-02-17 236	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-02-28 247 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	JP-[redacted] 4	Gastroenteritis (胃腸炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-07 281	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-15 289 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	JP-[redacted] 4	common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2017-12-02 201	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-29 259 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	JP-[redacted] 3	Folliculitis (right external ear) (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2017-09-25 134	RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2017-10-10 149 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	JP-[redacted] 3	Asthma (喘息) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2018-12-04 233	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-02-19 310 RECOVERED/RESOLVED
		Bronchitis (気管支炎) [感染症および寄生虫症]	2018-11-22 221	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-12-03 232 RECOVERED/RESOLVED
		CRP increased (C−反応性蛋白増加) [臨床検査]	2019-02-18 309	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2019-03-04 323 RECOVERED/RESOLVED
		Influenza (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2019-01-03 263	NOT RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-14 274 RECOVERED/RESOLVED
		White blood cell count increased (白血球数増加) [臨床検査]	2019-02-18 309	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2019-03-04 323 RECOVERED/RESOLVED
		White blood cells urine positive (尿中白血球陽性) [臨床検査]	2018-08-29 136	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-09-19 157 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] 3	Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-11 182	RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-03-25 196 RECOVERED/RESOLVED

Table 2.1.4-3 KHK4827 投与被験者に発現した他の重要な有害事象の一覧（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Placebo	KR-[redacted] 3	Tinnitus (耳鳴) [耳および迷路障害]	2018-06-18 132	NOT RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Melocam cap 7.5 mg is stopped from 2018-07-11 to 2018-07-19. Ultracet ER semi tab is stopped from 2018-07-21.]	2018-08-20 195 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 3	B type influenza (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2018-02-04 147	RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-02-14 157 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 2	A type influenza (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2018-01-06 125	RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-12 131 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] 5	neutrophil count decreased (好中球数減少) [臨床検査]	2018-10-23 281	RELATED 3 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2019-01-10 360 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] 3	common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2019-04-15 337	RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-04-19 341 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 3	Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-03-13 7	NOT RELATED 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-20 14 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	TW-[redacted] 5	acute nonsuppurative otitis media, right ear (急性中耳炎) [感染症および寄生虫症]	2018-06-29 255	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-09-17 335 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	TW-[redacted] 3	Acute gastroenteritis (胃腸炎) [感染症および寄生虫症]	2018-07-28 166	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-07-31 169 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3	R/O (rule out; suspected) SLE (Systemic lupus erythematosus) (全身性エリテマトーデス) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-01-22 71	UNKNOWN 1 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2018-02-05 85 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Table 2.1.4-3 KHK4827 投与被験者に発現した他の重要な有害事象の一覧（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 4	Left ankle tenderness (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2017-09-25 8	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Left ankle skin lesion erythema (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Left ankle swelling (関節腫脹) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Placebo	TW-[redacted] 4	upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2019-02-20 449	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-02-25 454 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	TW-[redacted] 2	upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2019-05-09 442	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-05-28 461 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 4	ALT elevation (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-03-30 87	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-11-08 310 RECOVERED/RESOLVED
		AST elevation (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-03-30 87	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-09-14 255 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3	Acute Upper Respiratory Infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-02-28 118	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-08 126 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of Investigational Product (IP), (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-1.3.2

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 器官別大分類別

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期で発現した有害事象を MedDRA の SOC 別に集計し Table 2.1.5.1-1 に示した。

二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群において「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 80 名中 18 名（22.5%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 13 名（16.3%）に発現した。「胃腸障害」に属する事象はプラセボ群では 79 名中 7 名（7.6%）に発現しており、KHK4827 210 mg 群の発現割合の方が高かった。その他の SOC に属する事象の発現割合に差は認められなかった。また、KHK4827 210 mg 群のみに発現した SOC はなかった。

Table 2.1.5.1-1 二重盲検期（Week 16 まで）における SOC 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[SOC]	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	45	(57.0)	44	(55.0)
[血液およびリンパ系障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
[眼障害]	0		1	(1.3)
[胃腸障害]	7	(8.9)	13	(16.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	6	(7.6)	2	(2.5)
[肝胆道系障害]	0		1	(1.3)
[免疫系障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
[感染症および寄生虫症]	15	(19.0)	18	(22.5)
[傷害、中毒および処置合併症]	6	(7.6)	5	(6.3)
[臨床検査]	1	(1.3)	7	(8.8)
[代謝および栄養障害]	2	(2.5)	4	(5.0)
[筋骨格系および結合組織障害]	6	(7.6)	6	(7.5)
[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	(1.3)	0	
[神経系障害]	2	(2.5)	3	(3.8)
[腎および尿路障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
[生殖系および乳房障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(3.8)	2	(2.5)
[皮膚および皮下組織障害]	5	(6.3)	3	(3.8)
[血管障害]	2	(2.5)	2	(2.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間で、KHK4827 投与被験者に発現した有害事象を SOC 別に集計し Table 2.1.5.1-2 に示した。

「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 148 名に 147 件（90.2/100 人年）発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 46 件（28.2/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 40 件（24.5/100 人年）、「臨床検査」に属する事象が 37 件（22.7/100 人年）発現した。

Table 2.1.5.1-2 KHK4827 投与被験者に発現した SOC 別有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[SOC]	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	417	(255.9)
[血液およびリンパ系障害]	7	(4.3)
[心臓障害]	4	(2.5)
[先天性、家族性および遺伝性障害]	1	(0.6)
[耳および迷路障害]	3	(1.8)
[内分泌障害]	1	(0.6)
[眼障害]	12	(7.4)
[胃腸障害]	46	(28.2)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	8	(4.9)
[肝胆道系障害]	4	(2.5)
[免疫系障害]	3	(1.8)
[感染症および寄生虫症]	147	(90.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	17	(10.4)
[臨床検査]	37	(22.7)
[代謝および栄養障害]	13	(8.0)
[筋骨格系および結合組織障害]	40	(24.5)
[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	(1.2)
[神経系障害]	9	(5.5)
[精神障害]	5	(3.1)
[腎および尿路障害]	5	(3.1)
[生殖系および乳房障害]	5	(3.1)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	17	(10.4)
[皮膚および皮下組織障害]	26	(16.0)
[血管障害]	5	(3.1)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.2.2

2.1.5.2 注目すべき有害事象

最新の医薬品リスク管理計画書にて選定している安全性検討事項に従い、好中球数減少、重篤な感染症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、重篤な過敏症、悪性腫瘍、免疫原性、炎症性腸疾患、自殺／自傷行為に関連する事象を注目すべき有害事象として評価した。

二重盲検期（Week 16 まで）での注目すべき有害事象の発現状況を Table 2.1.5.2-1 に、全期間での KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象の発現状況を Table 2.1.5.2-2 に示した。

注目すべき有害事象は、二重盲検期にプラセボ群で 79 名中 2 名（2.5%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 7 名（8.8%）に発現した。全治験期間では、KHK4827 投与被験者 148 名に 21 件（12.9/100 人年）発現した。

Table 2.1.5.2-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[EOI] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	2	(2.5)	7	(8.8)
[Neutrophil count decreased]	0		1	(1.3)
白血球減少症	0		1	(1.3)
[Serious infections]	0		2	(2.5)
外耳蜂巣炎	0		1	(1.3)
耳帯状疱疹	0		1	(1.3)
[Inflammatory bowel disease]	2	(2.5)	4	(5.0)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
口内炎	1	(1.3)	1	(1.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
EOI: Event of Interest Category
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.18.1.2

Table 2.1.5.2-2 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[EOI] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	21	(12.9)
[Neutrophil count decreased]	3	(1.8)
白血球減少症	2	(1.2)
好中球数減少	1	(0.6)
[Serious infections]	8	(4.9)
蜂巣炎	2	(1.2)
虫垂炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	1	(0.6)
毛巣嚢胞	1	(0.6)
扁桃炎	1	(0.6)
耳帯状疱疹	1	(0.6)
[Inflammatory bowel disease]	10	(6.1)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
十二指腸潰瘍	1	(0.6)
消化器痛	1	(0.6)
口内炎	1	(0.6)
口唇びらん	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
EOI: Event of Interest Category
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.18.2.2

2.1.5.2.1 好中球数減少

二重盲検期（Week 16 まで）では、好中球数減少に関連する有害事象は KHK4827 210 mg 群で 80 名中 1 名（1.3%）に「白血球減少症」が発現した。プラセボ群では発現しなかった。

全期間では、KHK4827 投与被験者での好中球数減少に関連する事象は、3 件（1.8/100 人年）発現した。事象別では、「白血球減少症」が 2 件（1.2/100 人年）、「好中球数減少」が 1 件（0.6/100 人年）発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.19.2.2）。重症度は「白血球減少症」は Grade 2 以下であり、「好中球数減少」は Grade 3 であった。

2.1.5.2.2 重篤な感染症

二重盲検期（Week 16 まで）では、重篤な感染症に関連する有害事象は KHK4827 210 mg 群で 80 名中 2 名（2.5%）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。事象別では、「外耳蜂巣炎」及び「耳帯状疱疹」が各 1 名（1.3%）に発現した。

全期間では、KHK4827 投与被験者での重篤な感染症に関連する事象は、8 件（4.9/100 人年）発現した。事象別では、「蜂巣炎」が 2 件（1.2/100 人年）、「虫垂炎」、「憩室炎」、「外耳蜂巣炎」、「毛巣嚢胞」、「扁桃炎」、「耳帯状疱疹」が各 1 件（0.6/100 人年）発現した。これらの事象のうち、「蜂巣炎」の 1 件、「虫垂炎」、「耳帯状疱疹」、「憩室炎」は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.19.2.2）。重症度は「虫垂炎」、「憩室炎」、「蜂巣炎」はいずれも Grade 3 であり、その他の事象は Grade 2 以下であった。

2.1.5.2.3 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪

4827-006 試験では、活動性クローン病患者は組入れ対象としておらず、該当する被験者はいなかった。

2.1.5.2.4 炎症性腸疾患

二重盲検期（Week 16 まで）では、炎症性腸疾患に関連する有害事象はプラセボ群で 79 名中 2 名（2.5%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 4 名（5.0%）に発現した。事象別では、「口腔内潰瘍形成」がプラセボ群で 1 名（1.3%）、KHK4827 210 mg 群で 3 名（3.8%）に発現した。「口内炎」はプラセボ群で 1 名（1.3%）、KHK4827 210 mg 群で 1 名（1.3%）に発現した。

全期間では、KHK4827 投与被験者での炎症性腸疾患に関連する事象は、10 件（6.1/100 人年）発現した。事象別では、「口腔内潰瘍形成」が 6 件（3.7/100 人年）、「十二指腸潰瘍」、「消化器痛」、「口内炎」、「口唇びらん」が各 1 件（0.6/100 人年）に発現した。これらの事象のうち、「口腔内潰瘍形成」（6 件すべて）は治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.19.2.2）。重症度はいずれも Grade 2 以下であった。

2.1.5.2.5 重篤な過敏症

4827-006 試験では、重篤な過敏症に関連する有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.6 悪性腫瘍

4827-006 試験では、悪性腫瘍に関連する有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.7 免疫原性

抗 KHK4827 結合抗体の評価については、4.3 項に示した。

4827-006 試験では 3 名の被験者で抗 KHK4827 結合抗体陽性を示し、いずれも中和抗体は陰性であった。なお、このうち 1 名は KHK4827 投与後 32 週目に初めて結合抗体陽性を示したが、結合抗体発現と関連が示唆される有害事象は発現しなかった（Table 4.3-1）。

2.1.5.2.8 自殺／自傷行為

治験期間中、PHQ-8 及び C-SSRS の評価に臨床的に意味のある変動はなかった（5.3.5.1-1 Listing 14.3.6-1.1、Listing 14.3.6-1.2）。なお、自殺／自傷行為に関連する有害事象は発現しなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

治験総括報告書に記述した。

3 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値関連有害事象発現状況

臨床検査項目については、治験責任医師等が治験薬投与後の臨床検査値の変動を異常変動と判断した場合には、有害事象として取り扱った。MedDRA の SOC で「臨床検査」に属する有害事象のうち、臨床検査値に関する有害事象及び副作用の発現状況を検討した。

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期における臨床検査値に関する有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ Table 3.1-1 及び Table 3.1-2 に示した。

二重盲検期では、臨床検査値に関する有害事象として、KHK4827 210 mg 群で「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が最も多く 4 名（5.0%）に発現した。次いで、「肝機能検査異常」が 2 名（2.5%）に発現した。プラセボ群では、複数名に発現した事象はなかった。

これらの臨床検査値に関する有害事象のうち、重篤な有害事象は認められなかった。他の重要な有害事象として、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群で「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が、それぞれ各 1 名に発現した。これらは治験の中止には至っていない。発現した臨床検査値に関する事象の重症度はすべて Grade 2 以下であった。

また、KHK4827 210 mg 群で発現したほとんどの事象は副作用と判断されたが、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」の 1 名、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」の 1 名、「肝機能検査異常」、「血中尿酸増加」は治験薬との因果関係は否定された。

Table 3.1-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した臨床検査値に関する有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
肝機能検査異常	0		2	(2.5)
血中尿酸増加	0		1	(1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.1.2

Table 3.1-2 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した臨床検査値に関する副作用（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.3.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

KHK4827 投与被験者において、全期間で発現した臨床検査値に関する有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ Table 3.1-3 及び Table 3.1-4 に示した。

KHK4827 投与被験者では、臨床検査値に関する有害事象は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が最も多く 8 件（4.9/100 人年）発現した。次いで、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 7 件（4.3/100 人年）発現した。これらの事象のほとんどが副作用と判断されたが、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」の 2 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」の 1 件、「肝機能検査異常」の 2 件、「C−反応性蛋白増加」の 1 件、「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」、「血中尿酸増加」、「γ−グルタミルトランスフェラーゼ異常」、「赤血球数減少」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」は治験薬との因果関係が否定された。

臨床検査値に関する事象のうち、重篤な有害事象は発現しなかった。「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「C−反応性蛋白増加」、「好中球数減少」、「白血球数増加」、「尿中白血球陽性」の各 1 件が他の重要な有害事象として発現した。これらは治験の中止には至っていない。

発現した臨床検査値に関する事象の重症度は、ほとんどが Grade 2 以下であったが、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「好中球数減少」の各 1 件は Grade 3 であった。

Table 3.1-3 KHK4827 投与被験者に発現した臨床検査値に関する有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(4.3)
肝機能検査異常	4	(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.8)
C−反応性蛋白増加	2	(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
血中尿酸増加	1	(0.6)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)
ヘマトクリット減少	1	(0.6)
尿中血陽性	1	(0.6)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
赤血球数減少	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
尿中蛋白陽性	1	(0.6)
肝酵素上昇	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.2.2

Table 3.1-4 KHK4827 投与被験者に発現した臨床検査値に関する副作用（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.8)
肝機能検査異常	2	(1.2)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
C−反応性蛋白増加	1	(0.6)
尿中血陽性	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
尿中蛋白陽性	1	(0.6)
肝酵素上昇	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.3.2.2

3.2 臨床検査値の変動

4827-006 試験での臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）は、治験総括報告書に示した（5.3.5.1-1）。治験期間中、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）では、ベースラインからの変動推移について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

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 バイタルサイン関連有害事象発現状況

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び体重については、治験責任医師等が治験薬投与後の変動を異常変動と判断した場合には、有害事象として取り扱った。バイタルサインに関する有害事象及び副作用の発現状況を検討した。

1）二重盲検期（Week 16 まで）

二重盲検期におけるバイタルサインに関する有害事象の発現状況を Table 4.1-1 に示した。

二重盲検期では、バイタルサインに関する有害事象として、KHK4827 210 mg 群及びプラセボ群いずれも「高血圧」がそれぞれ 2 名に発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、重症度はいずれも Grade 2 以下であった。

Table 4.1-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現したバイタルサインに関する有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
高血圧	2	(2.5)	2	(2.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.1.2

2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

全期間での KHK4827 投与被験者におけるバイタルサインに関する有害事象の発現状況を Table 4.1-2 に示した。

KHK4827 投与被験者では、バイタルサインに関する有害事象は「高血圧」が最も多く、4 件（2.5/100 人年）発現した。次いで、「本態性高血圧症」が 1 件（0.6/100 人年）発現した。このうち、「高血圧」の 2 件は治験薬との因果関係が否定された。

バイタルサインに関する有害事象のうち、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。また、重症度は「高血圧」の 1 件が Grade 3 であった以外は、すべて Grade 2 以下であった。

Table 4.1-2 KHK4827 投与被験者に発現したバイタルサインに関する有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
高血圧	4	(2.5)
本態性高血圧症	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.2.2

4.2 心電図の評価

4827-006 試験では、心電図に関する有害事象は発現しなかった。

4.3 抗 KHK4827 抗体の評価

治験薬の投与を受けた 159 名を対象に、抗 KHK4827 抗体を評価した。

プラセボ群では 79 名中 1 名（1.3%）がベースライン及び Week 16 において結合抗体陽性を示した。

KHK4827 210 mg 群では、80 名中 2 名（2.5%）の被験者が結合抗体陽性を示した。結合抗体陽性を示した検体の中和活性はいずれも陰性であった。KHK4827 投与後に結合抗体陽性を示した被験者 1 名は、Week 32 で初めて結合抗体陽性を示した。当該被験者で発現した有害事象を Table 4.3-1 に示した。抗 KHK4827 結合抗体発現と関連が示唆される有害事象は発現しなかった。

Table 4.3-1 治験期間中に抗 KHK4827 結合抗体陽性を示した KHK4827 投与被験者における有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] [redacted] 3[redacted]	increased serum uric acid (血中尿酸増加) [臨床検査]	2018-01-05 87	NOT RELATED 1 N	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-08-14 308 RECOVERING/RESOLVING

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

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

KHK4827 の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、4827-006 試験で比較的よく見られる有害事象を性別、年齢別（65 歳未満／以上）、体重別（71.3 kg 未満／以上）、疾患分類別（AS、nr-axSpA）に集計し、その結果を 2.1.1.2.3 項に記載した。以下、要約を記載する。

1）性別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率は、男性よりも女性で高かった（男性 292 件（221.4/100 人年）、女性 125 件（402.0/100 人年））。ただし、二重盲検期（Week 16 まで）ではプラセボ群においても女性での有害事象の発現割合が男性よりも高く（男性 50.8%、女性 77.8%）、その割合は KHK4827 210 mg 群と同様（男性 51.5%、女性 71.4%）であった。一方、比較的よく見られる有害事象で男性のみに発現した事象が散見されたが、いずれも発現率は 3.0/100 人年～5.3/100 人年と低かった。これらのことから KHK4827 投与による安全性への性別の影響はないと考えられた。

2）年齢別

4827-006 試験では、65 歳未満と 65 歳以上で被験者数に大きな開きがあるため、有害事象の発現割合の比較は困難と判断した。

3）体重別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率に、体重（71.3 kg 未満、71.3 kg 以上）による差は認められなかった。事象別では、「上気道感染」の発現率は、71.3 kg 以上の被験者の方が高かった（71.3 kg 未満 7.7/100 人年、71.3 kg 以上 21.3/100 人年）。「インフルエンザ様疾患」及び「高血圧」については、71.3 kg 以上の被験者のみに発現した（いずれも 4.7/100 人年）。その他、71.3 kg 以上の被験者よりも 71.3 kg 未満の被験者での発現率が比較的高かった事象が数事象認められたが、いずれも発現率は 5.1/100 人年と低かった。このことから、KHK4827 の安全性に体重差は影響しないと考えられた。

4）疾患分類別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率に、疾患（AS、nr-axSpA）による顕著な差は認められなかった。事象別では、「高尿酸血症」の発現率（AS 1.6/100 人年、nr-axSpA 11.1/100 人年）は、nr-axSpA 患者で高かった。一方、比較的よく見られる有害事象のうち「背部痛」及び「蕁麻疹」（いずれも 3.9/100 人年）、「インフルエンザ様疾患」、「外耳炎」、「高血圧」（いずれも 3.1/100 人年）は AS 患者のみに発現した。その他の事象では、疾患分類別の発現率に差は認められなかった。二重盲検期では、KHK4827 210 mg 群で両者に発現割合の差は認められなかった。なお、プラセボ群では AS 患者の方が有害事象の発現割合が高かった（AS 62.9%、nr-axSpA 31.3%）。これらのことから、疾患分類別の発現率に一定の傾向は認められず、KHK4827 の安全性に疾患差はないと考えられた。

5.2 外因性要因

KHK4827 の安全性に及ぼす外因性要因の影響を検討するため、4827-006 試験で比較的よく見られる有害事象を前治療別（抗 TNF 製剤治療歴の有無）、地域別（日本、韓国、台湾）に集計し、その結果を 2.1.1.2.3 項に記載した。以下、要約を記載する。

1）前治療別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率は、抗 TNF 製剤治療歴ありの被験者に比べ、治療歴なしの被験者の方がやや高かった（治療歴なし 347 件（264.8/100 人年）、治療歴あり 70 件（219.4/100 人年））。

事象別では、「上咽頭炎」（治療歴なし 37.4/100 人年、治療歴あり 28.2/100 人年）の発現率は、抗 TNF 製剤治療歴なしの被験者の方が高かった。比較的よく見られる有害事象のうち、抗 TNF 治療歴なしの被験者のみに発現した事象は、「下痢」、「インフルエンザ」を含め数事象認められたが、発現率は 3.1/100 人年～6.1/100 人年と低かった。「口腔咽頭痛」及び「不眠症」（いずれも 治療歴あり 9.4/100 人年）は、抗 TNF 治療歴ありの被験者の方が発現率がやや高かった。一方、二重盲検期では、治療歴の有無にかかわらず、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との間で有害事象の発現割合に差はなかった。このことから、治験期間を通して得られた有害事象の発現率の差は、臨床的に意味のある偏りとは考えられず、抗 TNF 製剤治療歴の有無により KHK4827 投与による安全性の懸念に差が出ることはないと考えた。

2）地域別

全期間における KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の曝露期間で調整した発現率は、台湾の被験者集団で日本及び韓国の被験者集団より低かった（日本 383.6/100 人年、韓国 295.0/100 人年、台湾 196.9/100 人年）。事象別では、日本、韓国、台湾のいずれかでのみ発現した事象が散見されたが、臨床的に意味のある偏りとは考えられなかった。このことから、地域（日本、韓国、台湾）により KHK4827 による安全性の懸念に差が出ることはないと考えた。

5.3 薬物相互作用

感染症、炎症、癌により誘発される全身性の炎症誘発性サイトカインは、CYP 等の薬物代謝酵素により代謝を受ける低分子化合物のクリアランスに影響を与える場合がある（Haas et al, 2003; Lee et al, 2010）。炎症誘発性サイトカインが薬物代謝酵素の発現を抑制し、CYP の基質となる低分子化合物のクリアランスを低下させることが報告されている（Morgan, 2009）。よって、炎症誘発性サイトカインを標的とする治療用タンパク質の投与により、間接的に薬物代謝酵素が影響を受ける可能性がある。

米国、オーストラリア、ニュージーランドで実施した第 I 相臨床試験（20110184 試験）では、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した（1.13.1.3 2.7.2.3.6.1）。その結果、KHK4827 の併用によりミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$が 24%上昇することが示されたが、臨床上大きな影響を与える上昇率ではないと考えられた。このように、KHK4827 とミダゾラムの間には弱い薬物間相互作用が存在するものの、ミダゾラムの用量調整が必要となるほどの影響ではないと考えられた。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では、除外基準に妊婦、授乳婦、挙児希望の患者又は適切な方法で避妊することに同意しなかった患者は参加できないことと規定しているため、これらの被験者に対する

KHK4827 の投与経験はない。また、妊婦を対象とした臨床試験も実施しておらず、KHK4827 の母乳への移行、母乳を介した幼児への影響を評価する試験も実施していない。なお、ルミセフ®皮下注 210mg シリンジの添付文書には、「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。」及び「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が認められている。」と記載されている。

5.5 過量投与

健康成人及び乾癬患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（4827-001 試験）（1.13.1.3）では、KHK4827 を健康成人には 420 mg SC まで又は 210 mg IV、乾癬患者には 350 mg SC までそれぞれ単回投与し、安全性及び忍容性が確認された。

健康成人及び中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（20060279 試験）（1.13.1.3）では、KHK4827 を健康成人には 420 mg SC まで又は 700 mg IV まで、乾癬患者には 350 mg SC まで又は 700 mg IV をそれぞれ単回投与し、安全性及び忍容性が確認された。

また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした試験では、1 回 280 mg までの反復 SC 投与の経験があり、安全性及び忍容性が確認された。更に、クローン病患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（20090072 試験）（1.13.1.3）では、1 回 700 mg までの反復 IV 投与の経験がある。

5.6 薬物乱用

KHK4827 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検査項目とする試験は実施していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

KHK4827 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

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

KHK4827 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する試験は実施していない。

4827-006 試験では、治験期間中、MedDRA の SOC で「神経系障害」及び「精神障害」に属する副作用として、「不眠症」が 2 件（1.2/100 人年）、「頭痛」、「感覚鈍麻」、「片頭痛」、「神経痛」、「白質病変」が各 1 件（0.6/100 人年）発現した。これらの事象はすべて Grade 1 で、発現件数は少なく、運動能及び機械操作能への影響は低いと考えられた。

6 その他の疾患を対象とした安全性解析

6.1 関節症性乾癬

6.1.1 20101227 試験（参考 5.3.5.4-1、参考 5.3.5.4-2、参考 5.3.5.4-3、参考 5.3.5.4-4）

6.1.1.1 全般的な曝露状態

6.1.1.1.1 被験者の内訳

評価期における被験者の内訳を Table 6.1.1.1-1 に示した。

評価期では、プラセボ群 55 名、KHK4827 群 113 名（140 mg Q2W 群 57 名、280 mg Q2W 群 56 名）の合計 168 名が割り付けられた。このうち、140 mg Q2W 群の 1 名が誤って割り付けされ、一度も治験薬投与を受けなかったため、プラセボ群 55 名、KHK4827 群 112 名（140 mg Q2W、

280 mg Q2W 群各 56 名）の合計 167 名に治験薬が投与された。治験薬の投与開始後、プラセボ群 3 名（5.5%）、KHK4827 群 7 名（6.2%）の合計 10 名（6.0%）が治験薬の投与を中止したため、プラセボ群 52 名（94.5%）、KHK4827 群 105 名（92.9%）（140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 52 名）の合計 157 名（93.5%）の被験者が評価期の治験薬の投与を完了した。

評価期における中止理由は、KHK4827 群の 4 名（3.5%）及びプラセボ群の 2 名（3.6%）が有害事象の発現、KHK4827 群の 2 名（1.8%）及びプラセボ群の 1 名（1.8%）が同意撤回、KHK4827 群の 1 名（0.9%）が治験責任医師等の判断であった。

Table 6.1.1.1-1 評価期における被験者の内訳（20101227 試験）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 (N = 113) n (%)	Total (N=168) n (%)
Subjects who never received IP	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Subjects who received IP	55 (100.0)	112 (99.1)	167 (99.4)
Subjects who completed IP in DB phase	52 (94.5)	105 (92.9)	157 (93.5)
Subjects who discontinued IP in DB phase	3 (5.5)	7 (6.2)	10 (6.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	2 (3.6)	4 (3.5)	6 (3.6)
Full consent withdrawn	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (1.8)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

IP = Investigational product, DB = Double-blind, N = Number of subjects randomized, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-1.3

継続投与期における被験者の内訳を Table 6.1.1.1-2 に示した。

評価期の治験薬投与を終了した 157 名中 156 名（プラセボ群 52 名、140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 51 名）が継続投与期に移行し、治験薬投与を開始した。20101227 試験はスポンサーの都合により途中で中止されたため、継続投与期を完了した被験者は認められなかった。スポンサーが中止を決定した 2015 年 5 月 22 日の時点で 82 名（52.6%）が治験を継続しており、74 名（47.4%）に治験薬が投与されていた。その他、継続投与期では 23 名（14.7%）が有害事象の発現、18 名（11.5%）が同意撤回、14 名（9.0%）が他の治療法の実施、13 名（8.3%）がその他の理由により治験薬の投与を中止した。

Table 6.1.1.1-2　継続投与期における被験者の内訳（20101227 試験）

	KHK4827 (N=156) n (%)
Subjects who completed IP	0 (0.0)
Subjects who entered into open label extension phase	156 (100.0)
Subjects who discontinued IP in open label extension phase	156 (100.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)
Adverse event	23 (14.7)
Full consent withdrawn	18 (11.5)
Requirement for alternative therapy	14 (9.0)
Administrative decision	80 (51.3)
Lost to follow-up	1 (0.6)
Death	1 (0.6)
Protocol-specified criteria	3 (1.9)
Partial consent withdrawn	3 (1.9)
Pregnancy	0 (0.0)
Other	13 (8.3)

Subjects were considered entered into open label extension phase if subjects received at least one dose of investigational product in open label extension phase.
IP = Investigational product, N = Number of subjects entered into open label extension phase, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-1.3

6.1.1.1.2　全般的な曝露の程度

KHK4827 が投与されたすべての被験者を対象として評価期の治験薬曝露状況を Table 6.1.1.1.2-1 に示し、継続投与期の治験薬曝露状況を Table 6.1.1.1.2-2 に示した。

20101227 試験では、評価期において KHK4827 140、280 mg 又はプラセボを 2 週に 1 回 12 週間投与し、その後 Week 266 までの非盲検の継続投与期で KHK4827 280 mg を 2 週間に 1 回投与することとした。なお、治験実施計画書を改訂（2013 年 5 月 16 日）し、KHK4827 の投与量を 280 mg から 210 mg に変更して投与を継続した。

156 名が継続投与期に移行し、少なくとも 1 回は KHK4827 を投与された。継続投与期での KHK4827 の投与期間（平均値±標準偏差）は 832.5±386.4 日であり、最大 1264 日であった。また、約半数（55.1%）の被験者が 33 ヵ月以上の投与を受けており、54 名（34.6%）が 3 年以上の投与期間であった。

Table 6.1.1.1.2-1 評価期の治験薬曝露状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

	Placebo (N=55)	KHK4827 (N=112)
Double-blind phase		
Duration of IP administration (days)		
n	55	112
Mean	66.9	67.4
SD	15.2	12.7
Median	71.0	71.0
Q1, Q3	71.0, 71.0	70.0, 71.0
Min, Max	1, 73	1, 78
Double-blind phase		
Duration of KHK4827 exposure (days)		
n	0	112
Mean	–	81.3
SD	–	13.2
Median	–	85.0
Q1, Q3	–	84.0, 85.0
Min, Max	–	8, 92

N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, % = n/N × 100
IP=investigational product
Duration of IP administration = last IP dose date - first IP dose date + 1
Duration of KHK4827 exposure = min (last KHK4827 IP dose date + 14, End of Study date) - first KHK4827 IP dose date +1 for KHK4827 140 mg Q2W and 280 mg Q2W group
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-5.1

Table 6.1.1.1.2-2 継続投与期の治験薬曝露状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

	KHK4827 (N = 156)
Duration of KHK4827 exposure (days)	
n	156
Mean	832.5
SD	386.4
Median	1031.0
Q1, Q3	510.5, 1148.5
Min, Max	21, 1264
Duration of KHK4827 exposure (months) - n (%)	
<3	12 (7.7)
3 - <6	3 (1.9)
6 - <9	8 (5.1)
9 - <12	4 (2.6)
12 - <15	10 (6.4)
15 - <18	4 (2.6)
18 - <21	6 (3.8)
21 - <24	4 (2.6)
24 - <27	6 (3.8)
27- <30	7 (4.5)
30- <33	6 (3.8)
33- <36	32 (20.5)
36- <39	43 (27.6)
>=39	11 (7.1)

N = Number of subjects who entered into open label extension phase, % = n/N × 100, IP=investigational product
Duration of KHK4827 exposure = min (last KHK4827 IP dose date + 14, End of Study date) - first KHK4827 IP dose date of OLE +1
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-5.1

6.1.1.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

評価期における人口統計学的特性及び他の基準値を Table 6.1.1.2-1 に、継続投与期における人口統計学的特性及び他の基準値を Table 6.1.1.2-2 に示した。

評価期では、KHK4827 群で 113 名中女性 77 名（68.1%）及び男性 36 名（31.9%）、プラセボ群で 55 名中女性 30 名（54.5%）及び男性 25 名（45.5%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 106 名（93.8%）及びプラセボ群で 51 名（92.7%）であった。なお、アジア人は KHK4827 群に 3 名（2.7%）であった。各群の年齢は同様であり、KHK4827 群、プラセボ群の順（以下同様）に、それぞれ 51.8±10.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及び 53.1±13.0 歳であった。KHK4827 群の 14 名（12.4%）及びプラセボ群の 9 名（16.4%）が 65 歳以上であった。体重はそれぞれ 91.0±21.9 kg 及び 89.6±19.6 kg、身長はそれぞれ 166.0±9.7 cm 及び 170.0±10.7 cm、BMI はそれぞれ 33.0±7.4 kg/m^2 及び 31.0±6.3 kg/m^2 であり、各群で年齢、体重、身長及び BMI に大きな相違は認められなかった。

継続投与期に治験薬を投与された被験者では、女性が 97 名（62.2%）及び男性が 59 名（37.8%）であった。人種別では、白人が最も多く 145 名（92.9%）であり、アジア人は 3 名（1.9%）であった。年齢は 52.3±11.5 歳であり、21 名（13.5%）が 65 歳以上であった。体重は 90.0±21.2 kg、身長は 167.6±10.2 cm、BMI は 32.0±7.0 kg/m^2 であった。

Table 6.1.1.2-1 評価期の人口統計学的及び他の基準値の特性（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 (N = 113) n (%)	Total (N = 168) n (%)
Sex - n (%)			
Male	25 (45.5)	36 (31.9)	61 (36.3)
Female	30 (54.5)	77 (68.1)	107 (63.7)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	5 (9.1)	5 (4.4)	10 (6.0)
Not Hispanic or Latino	50 (90.9)	108 (95.6)	158 (94.0)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (1.8)
Asian	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.8)
Black (or African American)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
White	51 (92.7)	106 (93.8)	157 (93.5)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
Age (years)			
n	55	113	168
Mean	53.1	51.8	52.2
SD	13.0	10.8	11.6
Median	54.0	52.0	53.0
Q1, Q3	47.0, 63.0	46.0, 60.0	46.0, 61.0
Min, Max	22, 74	22, 74	22, 74
Age Group - n (%)			
< 65 Years	46 (83.6)	99 (87.6)	145 (86.3)
>= 65 Years	9 (16.4)	14 (12.4)	23 (13.7)
Weight (kg)			
n	55	113	168
Mean	89.6	91.0	90.6
SD	19.6	21.9	21.1
Median	89.6	88.1	88.9
Q1, Q3	76.1, 101.4	74.9, 104.0	75.1, 102.3
Min, Max	54, 149	46, 153	46, 153

Table 6.1.1.2-1 評価期の人口統計学的及び他の基準値の特性（Safety Analysis Set）（20101227 試験） (Continued)

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 (N = 113) n (%)	Total (N = 168) n (%)
Height (cm)			
n	55	112	167
Mean	170.0	166.0	167.4
SD	10.7	9.7	10.2
Median	167.7	165.3	167.2
Q1, Q3	160.7, 177.0	159.0, 172.7	160.0, 175.3
Min, Max	150, 203	145, 196	145, 203
BMI (kg/m^2)			
n	55	112	167
Mean	31.0	33.0	32.3
SD	6.3	7.4	7.1
Median	31.0	32.0	31.7
Q1, Q3	25.9, 34.1	26.9, 38.3	26.8, 36.5
Min, Max	20, 49	21, 49	20, 49

N = Number of subjects randomized, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-2.1

Table 6.1.1.2-2 継続投与期の人口統計学的及び他の基準値の特性（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

	KHK4827 (N=156) n (%)
Sex - n (%)	
Male	59 (37.8)
Female	97 (62.2)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	9 (5.8)
Not Hispanic or Latino	147 (94.2)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	3 (1.9)
Asian	3 (1.9)
Black (or African American)	2 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (1.3)
White	145 (92.9)
Other	1 (0.6)
Age (years)	
n	156
Mean	52.3
SD	11.5
Median	53.0
Q1, Q3	46.0, 61.0
Min, Max	22, 74
Age Group - n (%)	
< 65 Years	135 (86.5)
>= 65 Years	21 (13.5)
Weight (kg)	
n	156
Mean	90.0
SD	21.2
Median	88.2
Q1, Q3	75.0, 101.8
Min, Max	46, 153

Table 6.1.1.2-2 継続投与期の人口統計学的及び他の基準値の特性（Safety Analysis Set）（20101227 試験） (Continued)

	KHK4827 (N=156) n (%)
Height (cm)	
n	156
Mean	167.6
SD	10.2
Median	167.5
Q1, Q3	160.0, 175.3
Min, Max	145, 203
BMI (kg/m^2)	
n	156
Mean	32.0
SD	7.0
Median	31.3
Q1, Q3	26.8, 36.1
Min, Max	20, 49

N = Number of subjects entered into open label extension phase, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-2.1

6.1.1.3 有害事象

6.1.1.3.1 有害事象の解析

評価期における有害事象及び副作用発現状況の要約を Table 6.1.1.3.1-1 に示した。

評価期では、有害事象は KHK4827 群で 112 名中 75 名（67.0%）、プラセボ群で 55 名中 36 名（65.5%）に発現した。重篤な有害事象は KHK4827 群で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に発現した。

死亡に至った有害事象及び生命を脅かす有害事象はいずれも発現しなかった。

重篤な有害事象は KHK4827 群全体で 3 名（2.7%）及びプラセボ群で 1 名（1.8%）に発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で各 4 名（3.6%）及びプラセボ群で各 2 名（3.6%）に発現した。

Table 6.1.1.3.1-1 評価期における有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 (N = 112) n (%)
All treatment emergent adverse events - n (%)	36 (65.5)	75 (67.0)
Grade >= 2	26 (47.3)	50 (44.6)
Serious adverse events	1 (1.8)	3 (2.7)
Leading to discontinuation of investigational product	2 (3.6)	4 (3.6)
Serious	1 (1.8)	0 (0.0)
Non-Serious	1 (1.8)	4 (3.6)
Leading to discontinuation from study	2 (3.6)	4 (3.6)
Serious	1 (1.8)	0 (0.0)
Non-Serious	1 (1.8)	4 (3.6)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)

Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.1.1

継続投与期における有害事象及び副作用発現状況の要約を Table 6.1.1.3.1-2 に示した。

継続投与期では、全体で 156 名中 152 名（97.4%）に有害事象が発現した。また、重症度が Grade 3 以上の有害事象は 45 名（28.8%）に発現した。

KHK4827 の最終投与の 14 日以上経過後に死亡に至った有害事象が 1 名（0.6%）に発現した。また、生命を脅かす有害事象は 1 名（0.6%）に発現し、その他の重篤な有害事象は 31 名（19.9%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 名（16.0%）に発現し、治験中止に至った有害事象は 22 名（14.1%）に発現した。

Table 6.1.1.3.1-2 継続投与期における有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

	Total (N = 156)
All treatment emergent adverse events - n (%)	152 (97.4)
Grade >= 2	142 (91.0)
Grade >= 3	45 (28.8)
Serious adverse events	31 (19.9)
Leading to discontinuation of investigational product	25 (16.0)
Serious	10 (6.4)
Non-Serious	15 (9.6)
Leading to discontinuation from study	22 (14.1)
Serious	9 (5.8)
Non-Serious	13 (8.3)
Life-threatening adverse events	1 (0.6)
Fatal adverse events	1 (0.6)

Treatment-emergent adverse event in open label extension phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in the open label extension phase through to the end of study.
N = Number of subjects who entered into open label extension phase
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in the open label extension phase, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.7.1

曝露期間で調整した有害事象の発現率は全体で 465.7/100 人年であった。また、重症度が Grade 3 以上の有害事象の発現率は 21.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.1.1）。

重篤な有害事象の発現率は 12.1/100 人年であった。致死的な有害事象の発現率は 0.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.1.1）。なお、KHK4827 の最終投与の 14 日以上経過後に死亡に至った有害事象が 1 名に発現したが、本集計には含まれていない。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 9.2/100 人年であり、治験中止に至った有害事象の発現率は 8.1/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.1.1）。

6.1.1.3.2 比較的よく見られる有害事象

評価期で比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で 2%以上の被験者に発現）を Table 6.1.1.3.2-1 に示した。

評価期では、有害事象は KHK4827 群で 112 名中 75 名（67.0%）、プラセボ群で 55 名中 36 名（65.5%）に発現した。事象別では、KHK4827 群で「上気道感染症」が最も多く 13 名（11.6%）に発現した。次いで、「疲労」が 8 名（7.1%）、「頭痛」及び「下痢」が各 7 名（6.3%）、「悪心」が 5 名（4.5%）、「乾癬性関節症」、「関節痛」、「浮動性めまい」が各 4 名（3.6%）に発現した。プラセボ群では、「上気道感染」及び「頭痛」が最も多く各 4 名（7.3%）に発現し、次いで、「乾癬性関節症」、「注射部位紅斑」、「鼻咽頭炎」が各 3 名（5.5%）に発現した。

Table 6.1.1.3.2-1 評価期における比較的よく見られる有害事象の発現状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

PT	Placebo (N=55) n (%)	KHK4827 (N=112) n (%)
上気道感染	4 (7.3)	13 (11.6)
疲労	2 (3.6)	8 (7.1)
下痢	2 (3.6)	7 (6.3)
頭痛	4 (7.3)	7 (6.3)
悪心	2 (3.6)	5 (4.5)
関節痛	1 (1.8)	4 (3.6)
乾癬性関節症	3 (5.5)	4 (3.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (3.6)
蜂巣炎	1 (1.8)	3 (2.7)
背部痛	1 (1.8)	3 (2.7)
胸痛	0 (0.0)	3 (2.7)
注射部位紅斑	3 (5.5)	3 (2.7)
咳嗽	0 (0.0)	3 (2.7)
気管支炎	2 (3.6)	2 (1.8)
鼻咽頭炎	3 (5.5)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (3.6)	1 (0.9)
注射部位疼痛	2 (3.6)	1 (0.9)
肉離れ	2 (3.6)	1 (0.9)
ほてり	2 (3.6)	1 (0.9)

Cording dictionary MedDRA version 17.1
N = subjects in Study 20101227 with ≥ 1 dose of investigational product
Treatment groups were defined as planned (randomized) treatment.
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.2.1

継続投与期で KHK4827 を投与した被験者に発現した比較的よく見られる有害事象（曝露期間で調整した発現率が 5/100 人年以上）を Table 6.1.1.3.2-2 に示した。

曝露期間で調整した有害事象の発現率は全体で 465.7/100 人年であった。

事象別では、「上気道感染」の発現率が最も高く 16.8/100 人年であった。次いで、「関節痛」が 16.0/100 人年、「鼻咽頭炎」が 15.8/100 人年、「乾癬性関節症」が 12.4/100 人年、「尿路感染」が 10.5/100 人年、「副鼻腔炎」が 10.3/100 人年、「下痢」が 8.7/100 人年、「気管支炎」が 7.9/100 人年、「乾癬」が 7.4/100 人年、「筋骨格痛」及び「咳嗽」が 6.3/100 人年であった。

Table 6.1.1.3.2-2 継続投与期における比較的よく見られる有害事象（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

PT	Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
上気道感染	64 (16.8)
関節痛	61 (16.0)
鼻咽頭炎	60 (15.8)
乾癬性関節症	47 (12.4)
尿路感染	40 (10.5)
副鼻腔炎	39 (10.3)
下痢	33 (8.7)
気管支炎	30 (7.9)
乾癬	28 (7.4)
筋骨格痛	24 (6.3)
咳嗽	24 (6.3)
悪心	22 (5.8)
頭痛	21 (5.5)
疲労	20 (5.3)
発疹	20 (5.3)
四肢痛	19 (5.0)
口腔咽頭痛	19 (5.0)

Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.2.1

6.1.1.3.3 死亡

20101227 試験では、死亡に至った有害事象として「自殺既遂」が 1 名に発現し、副作用とされた。

当該事象は評価期に KHK4827 140 mg Q2W 群に割り付けられた 57 歳の白人男性において、KHK4827 の投与開始 965 日（Day 965）で最終投与の 40 日後に発現した。当該被験者では、PHQ-8 及び C-SSRS の検査による精神疾患及び自殺行動に関する既往歴は有していなかった。

当該被験者は Day 952 に来院し、医師の診察を受けたところ、皮膚症状及び関節症状は改善状態が維持され、PHQ-8 及び C-SSRS に異常は認められなかった。Day 965 に被験者は銃を用いて自殺した。

治験責任医師は、当該事象の原因となるリスクがないこと、精神疾患及び自殺行動の既往歴がないことから、当該事象は治験薬と関連ありと判断した。

6.1.1.3.4 その他の重篤な有害事象

評価期で発現したその他の重篤な有害事象を Table 6.1.1.3.4-1 に示した。

評価期では、KHK4827 群で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に重篤な有害事象が発現した。事象別では、KHK4827 群で「蜂巣炎」、「腹痛」、「胆嚢炎」が各 1 名（0.9%）に発現し、プラセボ群で「蜂巣炎」が 1 名（1.8%）に発現した。

Table 6.1.1.3.4-1 評価期における重篤な有害事象発現状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

PT	Placebo (N=55) n (%)	KHK4827 (N=112) n (%)
Total number of serious TEAEs reported	1 (1.8)	3 (2.7)
蜂巣炎	1 (1.8)	1 (0.9)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.9)

Cording dictionary MedDRA version 17.1
N = subjects in Study 20101227 with ≥ 1 dose of investigational product
Treatment groups were defined as planned (randomized) treatment.
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.3.1

継続投与期に発現した重篤な有害事象を Table 6.1.1.3.4-2 に示した。

重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は 12.1/100 人年であった。事象別では、「蜂巣炎」及び「冠動脈疾患」の発現率が最も高く各 0.8/100 人年であった。次いで、「変形性関節症」、「下部消化管出血」、「胆嚢炎」、「胆石症」、「乳癌」、「腱断裂」、「大動脈狭窄」が各 0.5/100 人年であった。

Table 6.1.1.3.4-2 継続投与期における重篤な有害事象発現状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

PT	Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
Total number of serious TEAEs reported	46 (12.1)
蜂巣炎	3 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.3)
骨髄炎	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)
腰筋膿瘍	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (0.3)
レンサ球菌性化膿性関節炎	1 (0.3)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	1 (0.3)
冠動脈疾患	3 (0.8)
急性心筋梗塞	1 (0.3)
冠動脈狭窄	1 (0.3)
左室機能不全	1 (0.3)
変形性関節症	2 (0.5)
背部痛	1 (0.3)
椎間板突出	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)
下部消化管出血	2 (0.5)
腹痛	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.3)
胆嚢炎	2 (0.5)
胆石症	2 (0.5)
乳癌	2 (0.5)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.3)
悪性黒色腫	1 (0.3)
腱断裂	2 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.3)
脳梗塞	1 (0.3)
失神	1 (0.3)
大動脈狭窄	2 (0.5)

Table 6.1.1.3.4-2 継続投与期における重篤な有害事象発現状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験） (Continued)

PT	Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
医療機器関連の血栓症	1 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)
自殺念慮	1 (0.3)

Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.3.1

6.1.1.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

評価期で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 6.1.1.3.5-1 に示した。

評価期では、KHK4827 群で 4 名（3.6%）、プラセボ群で 2 名（3.6%）に治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。事象別では、各群で複数の被験者に発現した事象は認められなかったが、「悪心」及び「頭痛」は KHK4827 群及びプラセボ群で各 1 名に発現した。なお、プラセボ群で発現した「蜂巣炎」は重篤な有害事象とされた。

Table 6.1.1.3.5-1 評価期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

PT	Placebo (N=55) n (%)	KHK4827 (N=112) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs leading to withdrawal of investigational product	2 (3.6)	4 (3.6)
下痢	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.9)
悪心	1 (1.8)	1 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.9)
十二指腸胃逆流	1 (1.8)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	1 (0.9)
蜂巣炎	1 (1.8)	0 (0.0)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (0.9)
頭痛	1 (1.8)	1 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.9)
疲労	1 (1.8)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (1.8)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)

Cording dictionary MedDRA version 17.1
N = subjects in Study 20101227 with ≥ 1 dose of investigational product
Treatment groups were defined as planned (randomized) treatment.
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.6

継続投与期では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 名（16.0%）に発現し、このうち 10 名（6.4%）は重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.7.1）。曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 9.2/100 人年であり、このうち 2.6/100 人年は重篤な有害事象であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.1.1）。

6.1.1.3.6 注目すべき有害事象

20101227 試験では、注目すべき有害事象として、神経系障害、中咽頭カンジダ症、注射部位反応、精神障害、過敏症、抗うつ、重篤な感染症、虚血性心疾患、好中球減少症、自殺／自傷、クローン病に関連する事象について評価した。

継続投与期に発現した注目すべき有害事象の曝露期間で調整した発現率を Table 6.1.1.3.6-1 に示した。

注目すべき有害事象の発現率で最も高かったのは神経系障害関連事象の 26.0/100 人年であった。次いで、中咽頭カンジダ症関連事象が 16.0/100 人年、注射部位反応関連事象が 11.6/100 人年、精神障害関連事象が 9.7/100 人年、過敏症関連事象が 5.8/100 人年、自殺・自傷行為を除く抑うつ関連事象が 4.7/100 人年、重篤な感染症関連事象が 2.6/100 人年、虚血性心疾患関連事象が 1.8/100 人年であった。その他、好中球減少症、虚血性中枢神経系血管疾患、自殺／自傷関連事象の発現率が各 0.3/100 人年であった。また、クローン病関連事象は発現しなかった。

神経系障害関連事象の中で「頭痛」の発現率が最も高く 5.5/100 人年であった。次いで、「浮動性めまい」が 3.7/100 人年、「坐骨神経痛」が 3.2/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.9）。

中咽頭カンジダ症関連事象の中で「カンジダ感染症」及び「口腔カンジダ症」の発現率が最も高く各 3.4/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.10）。

注射部位反応関連事象の中で「注射部位紅斑」の発現率が最も高く 3.4/100 人年であった。次いで、「注射部位疼痛」が 2.4/100 人年、「注射部位腫脹」が 1.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.1）。ほとんどの事象の重症度は軽度であり、高度の事象は発現しなかった。

精神障害関連事象の中で「うつ病」の発現率が最も高く 3.2/100 人年であった。次いで、「不眠症」が 2.6/100 人年、「不安」が 1.6/100 人年、「アルコール症」及び「ストレス」が各 0.5/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.12）。また、「自殺念慮」の発現率が 0.3/100 人年であった。

過敏症関連事象の中で「季節性アレルギー」の発現率が最も高く 1.3/100 人年であった。次いで、「口内炎」が 0.8/100 人年、「発疹」及び「そう痒症」が各 0.5/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.3）。

抑うつ関連事象の中で「うつ病」の発現率が最も高く 3.2/100 人年であった。いずれの「うつ病」も重症度は軽度又は中等度であった。その他、「アルコール症」が 0.5/100 人年、「混合性不安抑うつを伴う適応障害」が 0.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.6）。

重篤な感染症関連事象の中で「蜂巣炎」の発現率が最も高く 0.8/100 人年であった。その他、「インフルエンザ」、「骨髄炎」、「肺炎」、「腰筋膿瘍」、「腎盂腎炎」、「レンサ球菌性化膿性関節炎」、「スフィンゴモナス・パウシモビリス感染」が各 0.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.4）。

虚血性心疾患関連事象の中で「冠動脈疾患」の発現率が最も高く 1.1/100 人年であった。その他、「急性心筋梗塞」、「狭心症」、「冠動脈狭窄」が各 0.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.8）。

好中球減少症関連事象として「好中球数減少」の発現率が 0.3/100 人年（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.2）、虚血性中枢神経系血管疾患として「脳梗塞」の発現率が 0.3/100 人年（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.7）、自殺／自傷関連事象として「自殺念慮」の発現率が 0.3/100 人年（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.13）であった。

Table 6.1.1.3.6-1 継続投与期における注目すべき有害事象発現状況（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

	Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
神経系障害関連事象	99 (26.0)
中咽頭カンジダ症関連事象	61 (16.0)
注射部位反応関連事象	44 (11.6)
精神障害関連事象	37 (9.7)
過敏症関連事象	22 (5.8)
自殺・自傷行為を除く抑うつ関連事象	18 (4.7)
重篤な感染症関連事象	10 (2.6)
虚血性心疾患関連事象	7 (1.8)
好中球減少症関連事象	1 (0.3)
虚血性中枢神経系血管疾患関連事象	1 (0.3)
自殺／自傷関連事象	1 (0.3)
クローン病関連事象	0 (0.0)

Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date) +1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.1, Table 14-6.5.2, Table 14-6.5.3, Table 14-6.5.4, Table 14-6.5.5, Table 14-6.5.6, Table 14-6.5.7, Table 14-6.5.8, Table 14-6.5.9, Table 14-6.5.10, Table 14-6.5.12, and Table 14-6.5.13

6.1.1.3.7 臨床検査値の評価

評価期では、KHK4827 投与によって臨床検査値の臨床的に意味のある異常は認められなかった。臨床検査値関連の有害事象は、KHK4827 群で「血中ブドウ糖増加」、「好中球数増加」、「血小板数減少」が各 1 名（0.9%）に発現した。プラセボ群では「血中ブドウ糖増加」、「高コレステロール血症」、「低血糖症」が各 1 名（1.8%）に発現した（参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.2.1）。

また、KHK4827 群の 1 名に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のベースラインからの CTCAE Grade 2 以上の上昇が認められた（参考 5.3.5.4-2 Listing 14-7.3）。この変動は有害事象として「肝機能検査異常」と報告され、治験薬との因果関係は否定された。

更に、KHK4827 群の 5 名で尿酸値のベースラインからの CTCAE Grade 2 以上の上昇が認められた（参考 5.3.5.4-2 Table 14-7.2.18）。このうち 3 名では尿酸値は Grade 4（>10 mg/dL）まで上昇し、他の 1 名では、有害事象として Grade 2 の「痛風」が発現した。

継続投与期で臨床検査値がベースラインから CTCAE Grade 3 以上変動した被験者数を Table 6.1.1.3.7-1 に示した。

臨床検査値のベースラインから CTCAE Grade 3 以上の変動として、尿酸値の上昇が最も多く 8 名に認められ、そのうち 3 名では Grade 3、5 名では Grade 4 の変動であった。次いで、ナトリウムの低下が 4 名、血糖値の上昇が 3 名であった。また、Grade 4 の変動として好中球数の減少が 1 名に認められた。ただし、当該被験者で観察された好中球数 0×10^9/L（Day 1092）はアーチファクトと考えられ、その前後（Day 1009 及び Day 1178）の測定値は基準値の範囲内であり、感染症等の有害事象は発現しなかった（参考 5.3.5.4-1 Appendix16-6.3）。

また、臨床検査値関連の有害事象として「高尿酸血症」及び「肝機能検査異常」の発現率が最も高く 1.1/100 人年であった。次いで、「血中ブドウ糖増加」、「血尿」、「蛋白尿」が各 0.8/100 人年であった。

Table 6.1.1.3.7-1 継続投与期に臨床検査値がベースラインから CTCAE Grade 3 以上変動した被験者数（Safety Analysis Set）（20101227 試験）

Parameters	Total (N=156)	
	3-grade shift	4-grade shift
血糖値の上昇	3	0
ナトリウムの低下	4	0
尿酸値の上昇	3	5
カリウムの減少	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加	1	0
好中球数の減少	0	1

Grading categories determined using CTCAE version 4.03.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = Number of subjects who entered openlabel phase.
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-7.2.2 to Table 14-7.2.10, Table 14-7.2.12, Table 14-7.2.15 to Table 14-7.2.19

6.1.1.3.8 抗 KHK4827 抗体

20101227 試験では、治験期間を通して 167 名中 3 名（1.8%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。このうち 1 名（0.6%）はベースライン時に陽性を示し、他の 2 名（1.2%）では KHK4827 投与開始後に陽性となった。これら 2 名の被験者においても抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったのは一過性であり、最終測定時点ではいずれも陰性であった。また、中和抗体はいずれも陰性であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-7.10.1）。

6.1.1.3.9 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

評価期では、バイタルサイン関連の有害事象として、KHK4827 群で「高血圧」及び「発熱」が各 1 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験期間を通して、血圧、脈拍数、呼吸数、体温に関して、他の臨床的に重大な所見は認められなかった。

6.1.2 20090406 試験（参考 5.3.5.4-5）

6.1.2.1 全般的な曝露状態

6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 6.1.2.1.1-1 に示した。

20090406 試験ではプラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 159 名の合計 478 名が割り付けられた。このうち、プラセボ群 159 名、KHK4827 群 316 名（140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 158 名）の合計 475 名に治験薬が投与された。

治験薬の投与開始後、Week 16 までにプラセボ群 64 名（39.8%）、KHK4827 群 107 名（33.8%）が治験薬の投与を中止し、プラセボ群 95 名（59.0%）、KHK4827 群 209 名（65.9%）が Week 16 までの治験薬の投与を完了した。

Week 24 までに、プラセボ群 68 名（42.2%）、KHK4827 群 160 名（50.5%）が治験薬の投与を完了した。Week 24 以降、すべての被験者に KHK4827 が投与され、36 名（7.5%）が Week 52 までの KHK4827 の投与を完了した。

治験薬の投与中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の都合が最も多く、Week 16 までに 125 名（26.2%）、Week 24 までに 192 名（40.2%）、Week 24 以降 Week 52 までに 175 名（36.6%）が治験薬の投与を中止した。次いで、被験者の希望が Week 24 までに 26 名（5.4%）、Week 24 以降 Week 52 までに 6 名（1.3%）であった。その他、有害事象により治験薬の投与を

中止した被験者は、Week 24 までに 11 名（2.3%）、Week 24 以降 Week 52 までに 3 名（0.6%）であった。

Week 52 以降、61 名（12.8%）が治験を継続していたが、データカットオフまでにすべての被験者が治験を中止した。

治験の中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の都合が最も多く、データカットオフまでに 401 名（83.9%）が治験を中止した。その他、同意撤回が 75 名（15.7%）、追跡中止が 2 名（0.4%）であった。

Table 6.1.2.1.1-1 被験者の内訳（20090406 試験）

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mgQ2W	210 mgQ2W	
Subjects randomized	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Subjects who were not randomized	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received treatment	159 (98.8)	158 (100.0)	158 (99.4)	475 (99.4)
Subjects who did not receive treatment	2 (1.2)	0 (0)	1 (0.6)	3 (0.6)
Subjects ongoing treatment at week 16	95 (59.0)	101 (63.9)	108 (67.9)	304 (63.6)
Subjects who discontinued treatment during first 16 weeks	64 (39.8)	57 (36.1)	50 (31.4)	171 (35.8)
Adverse event	7 (4.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	10 (2.1)
Decision by sponsor	40 (24.8)	44 (27.8)	41 (25.8)	125 (26.2)
Disease flare	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.0)
Ineligibility determined	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Protocol deviation	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	3 (1.9)	0 (0)	0 (0)	3 (0.6)
Subject request	9 (5.6)	7 (4.4)	6 (3.8)	22 (4.6)
Other	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Subjects ongoing study at week 16	121 (75.2)	132 (83.5)	136 (85.5)	389 (81.4)
Subjects who discontinued study during first 16 weeks	40 (24.8)	26 (16.5)	23 (14.5)	89 (18.6)
Decision by sponsor	20 (12.4)	17 (10.8)	18 (11.3)	55 (11.5)
Lost to follow-up	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Withdrawal of consent from study	19 (11.8)	9 (5.7)	5 (3.1)	33 (6.9)
Subjects ongoing treatment at week 24	68 (42.2)	76 (48.1)	84 (52.8)	228 (47.7)
Subjects who discontinued treatment during first 24 weeks	91 (56.5)	82 (51.9)	74 (46.5)	247 (51.7)
Adverse event	7 (4.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	11 (2.3)
Decision by sponsor	63 (39.1)	65 (41.1)	64 (40.3)	192 (40.2)
Disease flare	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	6 (1.3)
Ineligibility determined	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Protocol deviation	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	3 (1.9)	0 (0)	1 (0.6)	4 (0.8)
Subject request	10 (6.2)	10 (6.3)	6 (3.8)	26 (5.4)
Other	3 (1.9)	0 (0)	0 (0)	3 (0.6)
Subjects who qualified for inadequate response during first 24 weeks	42 (26.1)	10 (6.3)	14 (8.8)	66 (13.8)
Subjects who did not qualify for inadequate response during first 24 weeks	119 (73.9)	148 (93.7)	145 (91.2)	412 (86.2)
Subjects ongoing study at week 24	96 (59.6)	95 (60.1)	110 (69.2)	301 (63.0)
Subjects who discontinued study during first 24 weeks	65 (40.4)	63 (39.9)	49 (30.8)	177 (37.0)
Decision by sponsor	42 (26.1)	45 (28.5)	42 (26.4)	129 (27.0)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	22 (13.7)	17 (10.8)	7 (4.4)	46 (9.6)
Subjects on study after week 24	87 (54.0)	85 (53.8)	98 (61.6)	270 (56.5)
Subjects who were not on study after week 24	74 (46.0)	73 (46.2)	61 (38.4)	208 (43.5)
Decision by sponsor	49 (30.4)	53 (33.5)	53 (33.3)	155 (32.4)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	24 (14.9)	19 (12.0)	8 (5.0)	51 (10.7)

Table 6.1.2.1.1-1 被験者の内訳（20090406 試験） (Continued)

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mgQ2W	210 mgQ2W	
Subjects ongoing treatment at week 52	10 (6.2)	12 (7.6)	14 (8.8)	36 (7.5)
Subjects who discontinued treatment after week 24 and up to week 52	58 (36.0)	64 (40.5)	70 (44.0)	192 (40.2)
Adverse event	0 (0)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.6)
Decision by sponsor	55 (34.2)	55 (34.8)	65 (40.9)	175 (36.6)
Pregnancy	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	5 (1.0)
Subject request	0 (0)	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (1.3)
Other	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	2 (0.4)
Subjects ongoing study at week 52	27 (16.8)	29 (18.4)	34 (21.4)	90 (18.8)
Subjects who discontinued study after week 24 and up to week 52	69 (42.9)	65 (41.1)	74 (46.5)	208 (43.5)
Decision by sponsor	61 (37.9)	56 (35.4)	68 (42.8)	185 (38.7)
Withdrawal of consent from study	8 (5.0)	9 (5.7)	6 (3.8)	23 (4.8)
Subjects who qualified for inadequate response after week 24 and up to week 52	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	5 (1.0)
Subjects who did not qualify for inadequate response after week 24 and up to week 52	160 (99.4)	155 (98.1)	158 (99.4)	473 (99.0)
Subjects who qualified for non-response after week 24 and up to week 52	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (3.8)	12 (2.5)
Subjects who did not qualify for non-response after week 24 and up to week 52	158 (98.1)	155 (98.1)	153 (96.2)	466 (97.5)
Subjects ongoing study after week 52	18 (11.2)	23 (14.6)	20 (12.6)	61 (12.8)
Subjects who discontinued study after week 52	18 (11.2)	23 (14.6)	20 (12.6)	61 (12.8)
Decision by sponsor	18 (11.2)	22 (13.9)	18 (11.3)	58 (12.1)
Withdrawal of consent from study	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (0.6)
Subjects still on study at data cut off	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study before data cut off	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Decision by sponsor	129 (80.1)	128 (81.0)	144 (90.6)	401 (83.9)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	31 (19.3)	29 (18.4)	15 (9.4)	75 (15.7)

Percentages are based on the number of subjects randomized to the respective treatment group.
At week 16 placebo subjects not meeting the criteria for adequate response switch to KHK4827 210 mg. At week 24 all placebo subjects switch to KHK4827 210 mg.
Subjects are considered to have entered into the long-term extension phase if they received at least one dose of investigational product in open long term extension phase.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.1.1

6.1.2.1.2 全般的な曝露の程度

KHK4827 が投与されたすべての被験者を対象として治験薬曝露状況を Table 6.1.2.1.2-1 に示した。

20090406 試験では、KHK4827 140、210 mg 又はプラセボを Day 1、Week 1、2、4 及びその後 2 週間隔で Week 22 まで投与した。Week 24 以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 140 mg 又は 210 mg を 2 週に 1 回投与した。

Table 6.1.2.1.2-1 治験薬曝露状況（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

Statistic	Placebo N=159	KHK4827 140 mg Q2W N=158	KHK4827 210 mg Q2W N=158
Double-blind, placebo-controlled phase (up to Week 16) - including follow-up[a]			
n	159	158	158
Mean±SD (days)	106.9±29.04	111.2±21.28	113.6±22.80
Exposure years	46.55	48.11	49.14
Double-blind, placebo-controlled phase (up to Week 16) - excluding follow-up[b]			
n	159	158	158
Mean±SD (days)	93.7±29.14	98.8±24.94	101.5±22.19
Exposure years	40.78	42.75	43.92
Double-blind, placebo-controlled phase (up to Week 24 or switch) - including follow-up[c]			
n	159	158	158
Mean±SD (days)	130.0±47.92	146.9±38.37	151.8±35.49
Exposure years	56.59	63.53	65.67
Double-blind, placebo-controlled phase (up to Week 24 or switch) - excluding follow-up[d]			
n	159	158	158
Mean±SD (days)	112.2±46.04	130.2±46.63	135.3±42.95
Exposure years	48.83	56.34	58.51
KHK4827 treatment phase - including follow-up[e]			
n	80	158	158
Mean±SD (days)	162.1±85.09	225.0±121.63	234.3±117.66
Exposure years	35.51	97.33	101.36
KHK4827 treatment phase - excluding follow-up[f]			
n	80	158	158
Mean±SD (days)	125.0±75.26	192.0±118.82	198.0±113.94
Exposure years	27.39	83.06	85.66

a Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of first IP dosing date from Week 16 onwards −1 day and Day 127 if dosed beyond Week 16, otherwise = EOS date.
b Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of last IP dosing date in this phase +14 days, end of this phase date, and EOS date.
c Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of first IP dosing date in DB active treatment phase −1 day, first brodalumab dosing date for subjects randomized to placebo −1 day, and EOS date.
d Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of last IP dosing date in phase +14 days (last dosing date before switch for placebo subjects), end of phase date (minimum of first IP dosing date in DB active treatment phase −1 day, first brodalumab dosing date for subjects randomized to placebo −1 day), and EOS date.
e Start date = First brodalumab dosing date. Stop date = EOS date.
f Start date = First brodalumab dosing date. Stop date = minimum of last IP dosing date in phase +14 days, end of phase date, and EOS date.
DB = double-blind; EOS = end of study; IP = investigational product; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.1.1

6.1.2.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値を Table 6.1.2.2-1 に示した。

各群の年齢は同様であり、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群の順（以下同様）に、それぞれ 48.1±11.79 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、49.9±12.80 歳、49.1±12.24 歳であった。いずれの投与群でも約 90%が 64 歳以下であり、140 mg Q2W 群の 2 名（1.3%）及び 210 mg Q2W 群の 1 名（0.6%）が 75 歳以上であった。性別に関して、いずれの投与群でも男女の比率はほぼ 1：1 であった。人種別では、それぞれ 152 名（94.4%）、152 名（96.2%）、155 名（97.5%）が白人であった。なお、プラセボ群の 4 名（2.5%）がアジア人であった。

いずれの投与群においても体重、身長、BMI は同様で、それぞれ平均値は 85.31～85.99 kg、168.87～169.74 cm、29.57～30.11 kg/m^2 であった。

PsA と診断されてからの期間はそれぞれ平均値で 8.12～9.40 年であり、各群で同様であった。治療歴に関して、生物学的製剤治療歴を 26.6～28.9%、MTX 治療歴を 68.6～77.2%の被験者は有していた。また、ベースライン時にステロイドが使用されていた被験者が 21.7～24.1%、付着部炎を有していた被験者が 58.5～66.5%、指炎を有していた被験者が 49.1～52.2%であった。

Table 6.1.2.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827		Total (N = 478)
		140 mg Q2W (N = 158)	210 mg Q2W (N = 159)	
Age (years)				
n	161	158	159	478
Mean	48.1	49.9	49.1	49.0
SD	11.79	12.80	12.24	12.28
Median	49.0	51.0	50.0	50.0
Q1, Q3	38.0, 57.0	40.0, 60.0	40.0, 58.0	40.0, 58.0
Min, Max	20, 73	23, 77	20, 75	20, 77
Age group (years) - n (%)				
18-64	145 (90.1)	138 (87.3)	144 (90.6)	427 (89.3)
65-74	16 (9.9)	18 (11.4)	14 (8.8)	48 (10.0)
75-84	0 (0)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.6)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Sex - n (%)				
Male	81 (50.3)	78 (49.4)	89 (56.0)	248 (51.9)
Female	80 (49.7)	80 (50.6)	70 (44.0)	230 (48.1)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Race - n (%)				
White	152 (94.4)	152 (96.2)	155 (97.5)	459 (96.0)
Asian	4 (2.5)	0 (0)	0 (0)	4 (0.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	2 (0.4)
Other	5 (3.1)	6 (3.8)	2 (1.3)	13 (2.7)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	11 (6.8)	9 (5.7)	19 (11.9)	39 (8.2)
Not Hispanic or Latino	150 (93.2)	149 (94.3)	140 (88.1)	439 (91.8)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Weight (kg)				
n	160	158	159	477
Mean	85.99	85.86	85.31	85.72
Median	85.55	83.50	82.50	84.00
SD	19.146	18.807	18.997	18.947
Q1, Q3	72.25, 96.15	72.00, 97.00	72.50, 94.60	72.50, 96.10
Min, Max	47.0, 147.7	51.0, 145.9	44.5, 148.6	44.5, 148.6
Height (cm)				
n	160	158	158	476
Mean	169.61	168.87	169.74	169.41
Median	170.00	167.95	168.75	169.00
SD	9.037	9.822	10.693	9.857
Q1, Q3	163.00, 176.00	162.00, 176.00	162.56, 178.00	162.56, 177.00
Min, Max	147.3, 192.0	146.0, 193.7	132.0, 194.0	132.0, 194.0
BMI (kg/m^2)				
n	160	158	158	476
Mean	29.87	30.11	29.57	29.85
Median	29.75	29.40	28.31	29.24
SD	6.194	6.048	6.147	6.122
Q1, Q3	24.70, 33.70	25.50, 34.06	25.28, 32.79	25.28, 33.49
Min, Max	17.1, 47.6	18.8, 48.0	16.5, 51.9	16.5, 51.9

Table 6.1.2.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値（Safety Analysis Set）（20090406 試験）(Continued)

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827		Total (N = 478)
		140 mg Q2W (N = 158)	210 mg Q2W (N = 159)	
Smoker, n (%)				
Current	25 (15.5)	26 (16.5)	31 (19.5)	82 (17.2)
Former	34 (21.1)	34 (21.5)	32 (20.1)	100 (20.9)
Never	102 (63.4)	98 (62.0)	96 (60.4)	296 (61.9)
Duration of PsA (years)-mean(SD)	9.40 (9.29)	8.12 (8.09)	8.24 (8.21)	8.59 (8.55)
Rheumatoid factor negative-n (%)	145 (90.1)	145 (91.8)	142 (89.3)	432 (90.4)
Primary PsA phenotype-polyarticular-n (%)	119 (73.9)	113 (71.5)	121 (76.1)	353 (73.8)
Prior biologic use (%)	44 (27.3)	42 (26.6)	46 (28.9)	132 (27.6)
Prior Methotrexate use(%)	114 (70.8)	122 (77.2)	109 (68.6)	345 (72.2)
Corticosteroid use at baseline-yes (%)	35 (21.7)	38 (24.1)	37 (23.3)	110 (23.0)
Enthesitis-Score>0 at baseline-yes (%)	107 (66.5)	93 (58.9)	93 (58.5)	293 (61.3)
Dactylitis-Score>0 at baseline-yes (%)	84 (52.2)	79 (50.0)	78 (49.1)	241 (50.4)

Percentages are based on the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
Baseline is defined as the last non missing measurement prior to dosing at placebo controlled phase.
BMI = Weight / (Height/100)^2.
SD = Standard Deviation; Q1, Q3 = Quartile 1, Quartile 3; Min, Max = Minimum, Maximum
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.1.4.2、Table 11.1.5、Table 11.1.6、Table 11.1.7.3

6.1.2.3 有害事象

6.1.2.3.1 有害事象の解析

20090406 試験の Week 16 までに発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を Table 6.1.2.3.1-1 に示した。

Week 16 までに、KHK4827 群全体で 316 名中 163 名（51.6%）、プラセボ群では 159 名中 71 名（44.7%）に有害事象が発現した。

死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は、KHK4827 群全体で 9 名（2.8%）及びプラセボ群で 4 名（2.5%）に発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 3 名（0.9%）及びプラセボ群で 7 名（4.4%）に発現した。治験薬の休薬に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 39 名（12.3%）及びプラセボ群で 21 名（13.2%）に発現した。

Table 6.1.2.3.1-1 Week 16 までの有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

	Number (%) of subjects [a]			
	Placebo (N = 159)	KHK4827		
		140mg Q2W (N = 158)	210mg Q2W (N = 158)	All (N = 316)
Any AE	71 (44.7)	79 (50.0)	84 (53.2)	163 (51.6)
Any AE causally related to IP [b]	19 (11.9)	24 (15.2)	18 (11.4)	42 (13.3)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (2.5)	3 (1.9)	6 (3.8)	9 (2.8)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Any AE leading to discontinuation of IP	7 (4.4)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Any AE leading to discontinuation of causally related to IP [b]	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.6)
Any AE leading to interruption of IP	21 (13.2)	19 (12.0)	20 (12.7)	39 (12.3)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	6 (3.8)	8 (5.1)	2 (1.3)	10 (3.2)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.1.1

20090406 試験の治験期間中、KHK4827 が投与された被験者に発現した有害事象及び副作用の発現状況の要約を Table 6.1.2.3.1-2 に示した。

治験期間中 396 名に KHK4827 が投与（曝露量 196.11 人年）され、有害事象が 647 件（329.9/100 人年）発現した。重篤な有害事象が 32 件（16.3/100 人年）発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった。治験薬投与中止に至った有害事象が 7 件（3.6/100 人年）、治験薬の休薬に至った有害事象が 112 件（57.1/100 人年）発現した。

Table 6.1.2.3.1-2 KHK4827 投与被験者における有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210mg Q2W following Placebo (Subj_yr = 27.39) (N = 80)	140mg Q2W (Subj_yr = 83.06) (N = 158)	210mg Q2W (Subj_yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj_yr = 196.11) (N = 396)
Any AE	102 (372.4)	297 (357.6)	248 (289.5)	647 (329.9)
Any AE causally related to IP [b]	22 (80.3)	55 (66.2)	53 (61.9)	130 (66.3)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	10 (36.5)	8 (9.6)	14 (16.3)	32 (16.3)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (3.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	5 (2.5)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0)	6 (7.2)	1 (1.2)	7 (3.6)
Any AE leading to discontinuation of causally related to IP [b]	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
Any AE leading to interruption of IP	27 (98.6)	44 (53.0)	41 (47.9)	112 (57.1)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	5 (18.3)	11 (13.2)	8 (9.3)	24 (12.2)

[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Subjects with multiple events in the same category are counted more than once in that category. Subjects with events in more than one category are counted more than once in each of those categories.
Subjects randomized to Placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.1.3

6.1.2.3.2 比較的よく見られる有害事象

Week 16 までにいずれかの群で2%以上の被験者に発現した有害事象を Table 6.1.2.3.2-1 に示した。

KHK4827 群全体では、有害事象は 316 名中 163 名（51.6%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く 28 名（8.9%）に発現した。次いで、「上気道感染」が 13 名（4.1%）、「頭痛」が 8 名（2.5%）、「高血圧」、「下痢」、「関節痛」が各 7 名（2.2%）、「気管支炎」及び「貧血」が各 5 名（1.6%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 82 名（25.9%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 29 名（9.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 26 名（8.2%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 21 名（6.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 18 名（5.7%）に発現した。

プラセボ群では、有害事象は 159 名中 71 名（44.7%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く 8 名（5.0%）に発現し、次いで「乾癬性関節症」及び「乾癬」が各 5 名（3.1%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 32 名（20.1%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 14 名（8.8%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 12 名（7.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象が 9 名（5.7%）に発現した。

Table 6.1.2.3.2-1 Week 16 までに発現した比較的よく見られる有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
Subjects with any AE	71	(44.7)	79	(50.0)	84	(53.2)	163	(51.6)
鼻咽頭炎	8	(5.0)	12	(7.6)	16	(10.1)	28	(8.9)
上気道感染	3	(1.9)	6	(3.8)	7	(4.4)	13	(4.1)
気管支炎	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(1.6)
鼻炎	3	(1.9)	0	(0)	4	(2.5)	4	(1.3)
頭痛	3	(1.9)	3	(1.9)	5	(3.2)	8	(2.5)
高血圧	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(3.2)	7	(2.2)
下痢	3	(1.9)	5	(3.2)	2	(1.3)	7	(2.2)
乾癬	5	(3.1)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
関節痛	1	(0.6)	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
乾癬性関節症	5	(3.1)	3	(1.9)	0	(0)	3	(0.9)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210mg for preferred term.
A subject is counted once per preferred term and system organ class.
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.2.2

治験期間中に KHK4827 を投与した被験者に発現した比較的よく見られる有害事象（曝露期間で調整した発現率が 5/100 人年以上）を Table 6.1.2.3.2-2 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 647 件（329.9/100 人年）の有害事象が発現した。

事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 59 件（30.1/100 人年）発現した。次いで、「上気道感染」が 26 件（13.3/100 人年）、「高血圧」が 14 件（7.1/100 人年）、「気管支炎」及び「関節痛」が各 13 件（6.6/100 人年）、「頭痛」及び「注射部位紅斑」が各 10 件（5.1/100 人年）発現した。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 211 件（107.6/100 人年）発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 55 件（28.0/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 52 件（26.5/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 41 件（20.9/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 40 件（20.4/100 人年）発現した。

Table 6.1.2.3.2-2 KHK4827 投与被験者に発現した比較的よく見られる有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
All AEs	102 (372.4)	297 (357.6)	248 (289.5)	647 (329.9)
鼻咽頭炎	7 (25.6)	28 (33.7)	24 (28.0)	59 (30.1)
上気道感染	8 (29.2)	9 (10.8)	9 (10.5)	26 (13.3)
気管支炎	2 (7.3)	5 (6.0)	6 (7.0)	13 (6.6)
鼻炎	1 (3.7)	0 (0)	5 (5.8)	6 (3.1)
インフルエンザ	2 (7.3)	1 (1.2)	2 (2.3)	5 (2.5)
副鼻腔炎	3 (11.0)	3 (3.6)	2 (2.3)	8 (4.1)
咽頭炎	3 (11.0)	4 (4.8)	1 (1.2)	8 (4.1)
頭痛	1 (3.7)	4 (4.8)	5 (5.8)	10 (5.1)
坐骨神経痛	2 (7.3)	3 (3.6)	3 (3.5)	8 (4.1)
高血圧	2 (7.3)	2 (2.4)	10 (11.7)	14 (7.1)
鼻閉	2 (7.3)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
下痢	2 (7.3)	5 (6.0)	2 (2.3)	9 (4.6)
胃炎	2 (7.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.5)
胃食道逆流性疾患	2 (7.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.5)
関節痛	0 (0)	9 (10.8)	4 (4.7)	13 (6.6)
乾癬性関節症	1 (3.7)	5 (6.0)	1 (1.2)	7 (3.6)
注射部位紅斑	7 (25.6)	1 (1.2)	2 (2.3)	10 (5.1)
体重増加	0 (0)	1 (1.2)	5 (5.8)	6 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.3)	2 (2.4)	3 (3.5)	7 (3.6)
転倒	2 (7.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.5)

Number of AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.2.4

6.1.2.3.3 死亡

20090406 試験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

6.1.2.3.4 その他の重篤な有害事象

Week 16 までに発現したその他の重篤な有害事象を Table 6.1.2.3.4-1 に示した。

KHK4827 群では、重篤な有害事象は 9 名（2.8%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く 3 名（0.9%）に発現し、次いで「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 2 名（0.6%）に発現した。

プラセボ群では、重篤な有害事象は 4 名（2.5%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く 2 名（1.3%）に発現した。

Table 6.1.2.3.4-1 Week 16 までに発現した重篤な有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
Subjects with any SAE	4	(2.5)	3	(1.9)	6	(3.8)	9	(2.8)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
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）	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
外陰部扁平上皮癌	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
悪性黒色腫	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
精神障害	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
大うつ病	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
うつ病	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
神経系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
浮動性めまい	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼障害	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
水晶体脱臼	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肝胆道系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
胆石症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.3)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
関節炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
滑液嚢腫	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
椎間板突出	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋力低下	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
乾癬性関節症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
眼外傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
虹彩損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
角膜破裂	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with any SAE, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set within each treatment group.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.1.2

治験期間中、KHK4827 を投与した被験者に発現した重篤な有害事象を Table 6.1.2.3.4-2 に示した。

KHK4827 投与被験者では 32 件（16.3/100 人年）の重篤な有害事象が発現した。事象別では、「関節炎」が 2 件（1.0/100 人年）発現した。その他、複数件発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が最も多く 7 件（3.6/100 人年）発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 3 件（1.5/100 人年）発現した。

Table 6.1.2.3.4-2 KHK4827 投与被験者に発現した重篤な有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
All SAEs	10 (36.5)	8 (9.6)	14 (16.3)	32 (16.3)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
丹毒	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
尿路性敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
外陰部扁平上皮癌	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
精神障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
うつ病	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
神経系障害	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
浮動性めまい	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
眼障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
水晶体脱臼	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
心臓障害	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
心房細動	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血管障害	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血管炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
鼻中隔弯曲	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
胆石症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (7.3)	1 (1.2)	0 (0)	3 (1.5)
皮膚炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚壊死	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (11.0)	2 (2.4)	2 (2.3)	7 (3.6)
関節炎	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
滑液嚢腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
軟骨疾患	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
乾癬性関節症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
滑膜障害	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
子宮留水症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)

Table 6.1.2.3.4-2 KHK4827 投与被験者に発現した重篤な有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験） (Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.3)	1 (1.2)	4 (4.7)	7 (3.6)
眼外傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
虹彩損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
角膜破裂	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
節足動物咬傷	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
脊椎骨折	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腱断裂	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

Number of SAEs, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
[a] Number of SAEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.1.4

6.1.2.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 6.1.2.3.5-1 に示した。

KHK4827 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 名（0.9%）に発現した。事象別では、「大うつ病」、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」、「そう痒症」が各 1 名（0.3%）に発現した。

プラセボ群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 名（4.4%）に発現した。事象別では、「乾癬性関節症」が最も多く 2 名（1.3%）に発現した。

Table 6.1.2.3.5-1 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]			
		KHK4827		
	Placebo (N = 159)	140 mg Q2W (N = 158)	210 mg Q2W (N = 158)	All (N = 316)
Subjects with any AE leading to discontinuation [b]	7 (4.4)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性黒色腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
免疫系障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
薬物過敏症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
うつ病	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
大うつ病	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.6)
薬疹	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乾癬性関節症	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Table 6.1.2.3.5-1 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]			
		KHK4827		
	Placebo (N = 159)	140 mg Q2W (N = 158)	210 mg Q2W (N = 158)	All (N = 316)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
卵巣嚢胞	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set within each treatment group.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.5.1

治験期間中、KHK4827 投与被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 6.1.2.3.5-2 に示した。

KHK4827投与被験者では治験薬の投与中止に至った有害事象が7件(3.6/100人年)発現した。

事象別では、「うつ病」、「腹痛」、「消化不良」、「舌痛」、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」、「そう痒症」、「乾癬性関節症」が各1件（0.5/100人年）発現した。

SOC別では、「胃腸障害」に属する事象が最も多く3件（1.5/100人年）発現し、次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が2件（1.0/100人年）発現した。

Table 6.1.2.3.5-2 KHK4827 投与被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
All AEs leading to discontinuation [b]	0	(0)	6	(7.2)	1	(1.2)	7	(3.6)
精神障害	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
うつ病	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
胃腸障害	0	(0)	3	(3.6)	0	(0)	3	(1.5)
腹痛	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
消化不良	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
舌痛	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
そう痒症	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
乾癬性関節症	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)

Number of AEs leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs leading to discontinuation of IP divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of brodalumab.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj_yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.5.3

6.1.2.3.6 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、感染症及び寄生虫症、神経系障害、過敏症、中咽頭カンジダ症、注射部位反応、精神障害、真菌感染症、クローン病、自殺／自傷に関連する事象を評価した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象を Table 6.1.2.3.6-1 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象の発現率で最も高かったのは感染症及び寄生虫症関連事象の 107.6/100 人年であった。次いで、神経系障害関連事象が 18.4/100 人年、過敏症関連事象が 17.8/100 人年、中咽頭カンジダ症関連事象が 9.7/100 人年、注射部位反応関連事象及び精神障害関連事象が各 8.7/100 人年、真菌感染症関連事象が 6.6/100 人年であった。なお、クローン病関連事象及び自殺／自傷関連事象は発現しなかった。

感染症及び寄生虫症関連事象の中で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、30.1/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 13.3/100 人年、「気管支炎」が 6.6/100 人年、「副鼻腔炎」が 4.1/100 人年であった。また、重篤な感染症関連事象として、「丹毒」及び「尿路性敗血症」が各 1 件（0.5/100 人年）発現した。

神経系障害関連事象の中で「頭痛」の発現率が最も高く 5.1/100 人年であった。次いで、「坐骨神経痛」が 4.1/100 人年、「浮動性めまい」が 2.0/100 人年であった。

過敏症関連事象の中で「紅斑」の発現率が最も高く 2.5/100 人年であった。次いで、「発疹」及び「そう痒症」が各 2.0/100 人年、「結膜炎」及び「接触性皮膚炎」が各 1.5/100 人年であった。

中咽頭カンジダ症関連事象の中で「咽頭炎」の発現率が最も高く 4.1/100 人年であった。次いで、「口腔カンジダ症」が 1.5/100 人年、「口角口唇炎」が 1.0/100 人年であった。

注射部位反応関連事象の中で「注射部位紅斑」の発現率が最も高く 5.1/100 人年であった。次いで、「注射部位反応」、「注射部位疼痛」、「注射部位血腫」が各 1.0/100 人年であった。

精神障害関連事象の中で「不眠症」の発現率が最も高く 2.0/100 人年であった。次いで、「不安」、「抑うつ気分」、「うつ病」、「睡眠障害」が各 1.0/100 人年であった。

真菌感染症関連事象の中で「皮膚真菌感染」の発現率が最も高く 2.0/100 人年であった。次いで、「口腔カンジダ症」が 1.5/100 人年、「外陰膣真菌感染」が 1.0/100 人年であった。

その他、好中球減少症関連事象として「好中球減少症」及び「白血球減少症」の発現率が各 1.0/100 人年であった。

Table 6.1.2.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験）

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
Crohns Disease	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Depression (excl suicide and self injury)	0	(0)	4	(4.8)	0	(0)	4	(2.0)
抑うつ気分	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
うつ病	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
Fungal infectious disorders	1	(3.7)	4	(4.8)	8	(9.3)	13	(6.6)
皮膚真菌感染	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
口腔カンジダ症	1	(3.7)	0	(0)	2	(2.3)	3	(1.5)
外陰腟真菌感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
皮膚カンジダ	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
足部白癬	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
真菌性性器感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Hypersensitivity	4	(14.6)	19	(22.9)	12	(14.0)	36	(17.8)
結膜炎	0	(0)	2	(2.4)	1	(1.2)	3	(1.5)
膿疱性皮疹	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
複合アレルギー	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
過敏症	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
アレルギー性副鼻腔炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
アレルギー性鼻炎	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
喘息	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
紅斑	0	(0)	3	(3.6)	2	(2.3)	5	(2.5)
そう痒症	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
光線過敏性反応	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
発疹	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
そう痒性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
皮膚炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
接触性皮膚炎	0	(0)	3	(3.6)	0	(0)	3	(1.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
貨幣状湿疹	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚壊死	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
顔面浮腫	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Infections and infestations	34	(124.1)	85	(102.3)	92	(107.4)	211	(107.6)
鼻咽頭炎	7	(25.6)	28	(33.7)	24	(28.0)	59	(30.1)
上気道感染	8	(29.2)	9	(10.8)	9	(10.5)	26	(13.3)
気管支炎	2	(7.3)	5	(6.0)	6	(7.0)	13	(6.6)
鼻炎	1	(3.7)	0	(0)	5	(5.8)	6	(3.1)
口腔ヘルペス	0	(0)	0	(0)	3	(3.5)	3	(1.5)
口角口唇炎	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
膀胱炎	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
耳感染	0	(0)	3	(3.6)	2	(2.3)	5	(2.5)
皮膚真菌感染	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
インフルエンザ	2	(7.3)	1	(1.2)	2	(2.3)	5	(2.5)
口腔カンジダ症	1	(3.7)	0	(0)	2	(2.3)	3	(1.5)
爪囲炎	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
気道感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)

Table 6.1.2.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
副鼻腔炎	3	(11.0)	3	(3.6)	2	(2.3)	8	(4.1)
皮下組織膿瘍	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
尿路感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
ウイルス感染	1	(3.7)	1	(1.2)	2	(2.3)	4	(2.0)
外陰腟真菌感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
肛門膿瘍	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
蜂巣炎	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
結膜炎	0	(0)	2	(2.4)	1	(1.2)	3	(1.5)
丹毒	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
胃腸炎	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
消化管感染	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
帯状疱疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
ライム病	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
口腔感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
中耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
咽頭炎	3	(11.0)	4	(4.8)	1	(1.2)	8	(4.1)
歯髄炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
ウイルス性気道感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
皮膚カンジダ	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
足部白癬	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
扁桃炎	1	(3.7)	0	(0)	1	(1.2)	2	(1.0)
歯膿瘍	1	(3.7)	2	(2.4)	1	(1.2)	4	(2.0)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
慢性扁桃炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
細菌性結膜炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚結核	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
憩室炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	(0)	3	(3.6)	0	(0)	3	(1.5)
真菌性性器感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
ヘリコバクター性胃炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
麦粒腫	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
喉頭炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
ウイルス性喉頭炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
膿疱性皮疹	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
細菌性上気道感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
腟感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Injection site reactions	8	(29.2)	4	(4.8)	5	(5.8)	17	(8.7)
注射部位紅斑	7	(25.6)	1	(1.2)	2	(2.3)	10	(5.1)
注射部位反応	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
注射部位疼痛	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
注射部位血腫	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
注射部位そう痒感	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
Ischaemic cerebrovascular conditions	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
一過性脳虚血発作	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)

Table 6.1.2.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
Ischaemic heart disease	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
急性心筋梗塞	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
冠動脈疾患	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
Nervous system disorders	5	(18.3)	20	(24.1)	11	(12.8)	36	(18.4)
頭痛	1	(3.7)	4	(4.8)	5	(5.8)	10	(5.1)
坐骨神経痛	2	(7.3)	3	(3.6)	3	(3.5)	8	(4.1)
浮動性めまい	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
半盲	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
錯感覚	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
味覚消失	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
手根管症候群	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
感覚鈍麻	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
嗜眠	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
片頭痛	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
下肢静止不能症候群	1	(3.7)	2	(2.4)	0	(0)	3	(1.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
一過性脳虚血発作	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Neutropenia	2	(7.3)	0	(0)	2	(2.3)	4	(2.0)
白血球減少症	1	(3.7)	0	(0)	1	(1.2)	2	(1.0)
好中球減少症	1	(3.7)	0	(0)	1	(1.2)	2	(1.0)
Oropharyngeal candidiasis	5	(18.3)	9	(10.8)	5	(5.8)	19	(9.7)
口角口唇炎	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
口腔カンジダ症	1	(3.7)	0	(0)	2	(2.3)	3	(1.5)
咽頭炎	3	(11.0)	4	(4.8)	1	(1.2)	8	(4.1)
アフタ性潰瘍	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
舌炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
舌痛	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
口腔粘膜びらん	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
口腔粘膜紅斑	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Psychiatric disorders	2	(7.3)	11	(13.2)	4	(4.7)	17	(8.7)
激越	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
情動障害	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
不眠症	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
悪夢	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
怒り	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
不安	1	(3.7)	1	(1.2)	0	(0)	2	(1.0)
歯ぎしり	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
抑うつ気分	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
うつ病	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
睡眠障害	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)

Table 6.1.2.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20090406 試験） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
Serious infectious episode	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
丹毒	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
Suicide and self-injury	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Number of AEs, sorted alphabetically by events of interest and sorted on international order for system organ class and descending frequency for preferred term based on the KHK4827 210mg dose.
[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100. Subj_yr = Total subject years of exposure toKHK4827. N = Number of subjects exposed to KHK4827.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. A system organ class can be found under multiple events of interest. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
Cording dictionary MedDRA version 18.1
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.4.3

6.1.2.3.7 臨床検査及びバイタルサイン

KHK4827 140 mg Q2W 群で 158 名中 7 名（4.4%）、210 mg Q2W 群で 158 名中 11 名（7.0%）において好中球数が基準範囲の下限未満に低下し、プラセボ群では 159 名中 2 名（1.3%）が低下した（参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.7.6）。210 mg Q2W 群の 1 名に有害事象として Grade 2 の「好中球減少症」が発現したが、当該事象により感染症が発症することはなかった。また、KHK4827 群ではほとんどの被験者で好中球数に変動は認められなかった。140 mg Q2W 群の 4 名（2.5%）及び 210 mg Q2W 群の 8 名（5.1%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 1 に変動し、それぞれ 3 名（1.9%）及び 2 名（1.3%）が Grade 2 に変動した。更に、210 mg Q2W 群の 1 名で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 4 に変動した（参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.7.3.1）。

血液生化学検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

6.1.2.3.8 抗 KHK4827 抗体

20090406 試験における抗 KHK4827 抗体の産生状況要約を Table 6.1.2.3.8-1 に示した。

463 名中 6 名（1.3%）（KHK4827 群 5 名及びプラセボ群 1 名）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であったが、中和抗体はいずれも陰性であった。このうち 5 名（1.1%）はベースライン時に陽性を示した。ベースライン時に陰性（又はデータ未収得）であり、ベースライン後に陽性となった被験者が 210 mg Q2W 群で 2 名認められた。ただし、これら 2 名の被験者においても抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったのは一過性であり、最終測定時点ではいずれも陰性であった。

Table 6.1.2.3.8-1 抗 KHK4827 抗体の産生状況の要約（Antibody Analysis Set）（20090406 試験）

	Number (%) of subjects							
	Placebo (N = 153)		KHK4827					
			140mg Q2W (N = 157)		210mg Q2W (N = 153)		All (N = 463)	
Subjects with an on-study result [a]	153	(100.0)	157	(100.0)	153	(100.0)	463	(100.0)
Binding antibody positive at anytime	1	(0.7)	1	(0.6)	4	(2.6)	6	(1.3)
Neutralizing antibody positive at anytime	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a result at baseline	153	(100.0)	155	(98.7)	152	(99.3)	460	(99.4)
Binding antibody positive at or before baseline	1	(0.7)	1	(0.6)	3	(2.0)	5	(1.1)
Neutralizing antibody positive at or before baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a post-baseline result	101	(66.0)	104	(66.2)	115	(75.2)	320	(69.1)
Developing binding antibody positive post-baseline with negative/no baseline	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.4)
Transient [b]	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.4)
Developing neutralizing antibody positive post-baseline with negative/no baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Transient [b]	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

N = Number of subjects who were randomized, received at least 1 dose of investigational product and had at least 1 evaluable antibody test.
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent.
[b] Positive post-baseline result followed by a negative result at the subject last timepoint tested.
Percentages are based on the number of subjects in the antibody analysis set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.8.3

6.1.3 20110144 試験（参考 5.3.5.4-6）

6.1.3.1 全般的な曝露状態

6.1.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 6.1.3.1.1-1 に示した。

20110144 試験ではプラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 160 名、210 mg Q2W 群 163 名の合計 484 名が割り付けられランダム割付けされたすべての被験者に治験薬が投与された。

治験薬の投与開始後、Week 16 までにプラセボ群 28 名（17.4%）、140 mg Q2W 群 27 名（16.9%）、210 mg Q2W 群 32 名（19.6%）の合計 87 名（18.0%）が治験薬の投与を中止したため、プラセボ群 133 名（82.6%）、140 mg Q2W 群 133 名（83.1%）、210 mg Q2W 群 131 名（80.4%）の合計 397 名（82.0%）が Week 16 までの治験薬の投与を完了した。

Week 16 までの治験薬の投与を完了後、プラセボ群 98 名（60.9%）、140 mg Q2W 群 106 名（66.3%）、210 mg Q2W 群 99 名（60.7%）の合計 303 名（62.6%）が Week 24 まで、プラセボ群 18 名（11.2%）、140 mg Q2W 群 22 名（13.8%）、210 mg Q2W 群 16 名（9.8%）の合計 56 名（11.6%）が Week 52 までの治験薬の投与を完了した。

治験薬の投与中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の都合が最も多く、Week 16 までに全体で 63 名（13.0%）、Week 24 までに全体で 149 名（30.8%）、Week 24 以降 Week 52 までに全体で 222 名（45.9%）が治験薬の投与を中止された。

Week 52 以降、プラセボ群 27 名（16.8%）、140 mg Q2W 群 33 名（20.6%）、210 mg Q2W 群 30 名（18.4%）の合計 90 名（18.6%）が治験を継続していたが、データカットオフまでにすべての被験者が治験を中止した。

治験の中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の都合が最も多く、データカットオフまでにプラセボ群 133 名（82.6%）、140 mg Q2W 群 143 名（89.4%）、210 mg Q2W 群 133 名

（81.6%）の合計 409 名（84.5%）が治験を中止した。その他、同意撤回が全体で 67 名（13.8%）、追跡中止が 8 名（1.7%）であった。

Table 6.1.3.1.1-1 被験者の内訳（20110144 試験）

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mgQ2W	210 mgQ2W	
Subjects randomized	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Subjects who were not randomized	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received treatment	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Subjects who did not receive treatment	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects ongoing treatment at week 16	133 (82.6)	133 (83.1)	131 (80.4)	397 (82.0)
Subjects who discontinued treatment during first 16 weeks	28 (17.4)	27 (16.9)	32 (19.6)	87 (18.0)
Adverse event	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (0.8)
Decision by sponsor	20 (12.4)	20 (12.5)	23 (14.1)	63 (13.0)
Disease flare	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Ineligibility determined	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Lost to follow-up	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.4)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Subject request	6 (3.7)	2 (1.3)	5 (3.1)	13 (2.7)
Other	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Subjects ongoing study at week 16	146 (90.7)	152 (95.0)	149 (91.4)	447 (92.4)
Subjects who discontinued study during first 16 weeks	15 (9.3)	8 (5.0)	14 (8.6)	37 (7.6)
Decision by sponsor	4 (2.5)	4 (2.5)	10 (6.1)	18 (3.7)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Withdrawal of consent from study	11 (6.8)	3 (1.9)	4 (2.5)	18 (3.7)
Subjects ongoing treatment at week 24	98 (60.9)	106 (66.3)	99 (60.7)	303 (62.6)
Subjects who discontinued treatment during first 24 weeks	63 (39.1)	54 (33.8)	64 (39.3)	181 (37.4)
Adverse event	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (0.8)
Decision by sponsor	50 (31.1)	46 (28.8)	53 (32.5)	149 (30.8)
Disease flare	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0)	4 (0.8)
Ineligibility determined	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	3 (0.6)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Subject request	8 (5.0)	2 (1.3)	7 (4.3)	17 (3.5)
Other	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Subjects ongoing study at week 24	129 (80.1)	134 (83.8)	129 (79.1)	392 (81.0)
Subjects who discontinued study during first 24 weeks	32 (19.9)	26 (16.3)	34 (20.9)	92 (19.0)
Decision by sponsor	17 (10.6)	21 (13.1)	23 (14.1)	61 (12.6)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Withdrawal of consent from study	14 (8.7)	3 (1.9)	10 (6.1)	27 (5.6)
Subjects who qualified for inadequate response during first 24 weeks	48 (29.8)	25 (15.6)	17 (10.4)	90 (18.6)
Subjects who did not qualify for inadequate response during first 24 weeks	113 (70.2)	135 (84.4)	146 (89.6)	394 (81.4)
Subjects on study after week 24	123 (76.4)	128 (80.0)	126 (77.3)	377 (77.9)
Subjects who were not on study after week 24	38 (23.6)	32 (20.0)	37 (22.7)	107 (22.1)
Decision by sponsor	22 (13.7)	26 (16.3)	25 (15.3)	73 (15.1)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Withdrawal of consent from study	15 (9.3)	4 (2.5)	11 (6.7)	30 (6.2)
Subjects ongoing treatment at week 52	18 (11.2)	22 (13.8)	16 (9.8)	56 (11.6)
Subjects who discontinued treatment after week 24 and up to week 52	80 (49.7)	84 (52.5)	83 (50.9)	247 (51.0)
Adverse event	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Decision by sponsor	76 (47.2)	74 (46.3)	72 (44.2)	222 (45.9)
Disease flare	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.8)	6 (1.2)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.8)	6 (1.2)
Subject request	2 (1.2)	5 (3.1)	4 (2.5)	11 (2.3)

Table 6.1.3.1.1-1 被験者の内訳（20110144 試験） (Continued)

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mgQ2W	210 mgQ2W	
Subjects ongoing study at week 52	41 (25.5)	45 (28.1)	40 (24.5)	126 (26.0)
Subjects who discontinued study after week 24 and up to week 52	88 (54.7)	87 (54.4)	89 (54.6)	264 (54.5)
Decision by sponsor	79 (49.1)	77 (48.1)	75 (46.0)	231 (47.7)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	9 (5.6)	10 (6.3)	12 (7.4)	31 (6.4)
Subjects who qualified for inadequate response after week 24 and up to week 52	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	6 (1.2)
Subjects who did not qualify for inadequate response after week 24 and up to week 52	158 (98.1)	158 (98.8)	162 (99.4)	478 (98.8)
Subjects who qualified for non-response after week 24 and up to week 52	2 (1.2)	3 (1.9)	5 (3.1)	10 (2.1)
Subjects who did not qualify for non-response after week 24 and up to week 52	159 (98.8)	157 (98.1)	158 (96.9)	474 (97.9)
Subjects ongoing study after week 52	27 (16.8)	33 (20.6)	30 (18.4)	90 (18.6)
Subjects who discontinued study after week 52	27 (16.8)	33 (20.6)	30 (18.4)	90 (18.6)
Decision by sponsor	25 (15.5)	33 (20.6)	25 (15.3)	83 (17.1)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	2 (1.2)	0 (0)	3 (1.8)	5 (1.0)
Subjects still on study at data cut off	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study before data cut off	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Decision by sponsor	133 (82.6)	143 (89.4)	133 (81.6)	409 (84.5)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (3.1)	8 (1.7)
Withdrawal of consent from study	27 (16.8)	15 (9.4)	25 (15.3)	67 (13.8)

Percentages are based on the number of subjects randomized to the respective treatment group.
At week 16 placebo subjects not meeting the criteria for adequate response switch to KHK4827 210 mg. At week 24 all placebo subjects switch to KHK4827 210 mg.
Subjects are considered to have entered into the long-term extension phase if they received at least one dose of investigational product in open long term extension phase.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.1.1

6.1.3.1.2 全般的な曝露の程度

KHK4827 が投与されたすべての被験者を対象として治験薬曝露状況を Table 6.1.3.1.2-1 に示した。

20110144 試験では、KHK4827 140、210 mg 又はプラセボを Day 1、Week 1、2、4 及びその後 2 週間隔で Week 22 まで投与した。Week 24 以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 140 mg 又は 210 mg を 2 週に 1 回投与した。

Table 6.1.3.1.2-1 治験薬曝露状況（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

Statistic	Placebo	KHK4827	
		140 mg Q2W	210 mg Q2W
	N=161	N=160	N=163
Double-blind, placebo-controlled phase (Week 16) - including follow-up[a]			
n	161	160	163
Mean±SD (days)	111.1±18.80	113.3±14.99	114.0±28.55
Exposure years	48.97	49.62	50.87
Double-blind, placebo-controlled phase (Week 16) - excluding follow-up[b]			
n	161	160	163
Mean±SD (days)	104.7±20.92	105.8±18.97	104.8±20.87
Exposure years	46.15	46.35	46.76
Double-blind, placebo-controlled phase (Week 24 or switch) - including follow-up[c]			
n	161	160	163
Mean±SD (days)	144.4±39.25	162.7±30.07	163.0±40.90
Exposure years	63.64	71.27	72.75
Double-blind, placebo-controlled phase (Week 24 or switch) - excluding follow-up[d]			
n	161	160	163
Mean±SD (days)	133.9±38.38	149.2±37.42	146.5±39.08
Exposure years	59.01	65.37	65.37
KHK4827 treatment phase - including follow-up[e]			
n	108	160	163
Mean±SD (days)	176.3±82.50	275.1±111.83	263.7±114.26
Exposure years	52.12	120.50	117.68
KHK4827 treatment phase - excluding follow-up[f]			
n	108	160	163
Mean±SD (days)	142.2±83.89	239.8±113.37	226.1±111.46
Exposure years	42.04	105.05	100.90

Mean±SD days are the average per subject whereas exposure years is cumulative for all subjects in that treatment group.
a Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of first IP dosing date from week 16 onwards -1 day and day 127 if dosed beyond week 16, otherwise = EOS date.
b Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of last IP dosing date in this phase +14 days, end of this phase date, and EOS date.
c Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of first IP dosing date in DB active treatment phase -1 day, first KHK4827 dosing date for subjects randomized to placebo -1 day, and EOS date.
d Start date = First IP dosing date. Stop date = minimum of last IP dosing date in phase +14 days (last dosing date before switch for placebo subjects), end of phase date (minimum of first IP dosing date in DB active treatment phase -1 day, first KHK4827 dosing date for subjects randomized to placebo -1 day), and EOS date.
e Start date = First KHK4827 dosing date. Stop date = EOS date.
f Start date = First KHK4827 dosing date. Stop date = minimum of last IP dosing date in phase +14 days, end of phase date, and EOS date.
DB = double-blind; EOS = end of study; IP = investigational product; N = number of subjects in treatment group; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.1.1.

6.1.3.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値を Table 6.1.3.1.2-1 に示した。

各群の年齢は同様であり、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群の順（以下同様）に、それぞれ 48.3±12.97 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、47.4±12.80 歳、47.0±12.57 歳であった。いずれの投与群でも約 90%が 64 歳以下であり、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群の各 2 名（1.2%、1.3%、1.2%）が 75 歳以上であった。性別に関して、いずれの投与群でも男女の比率はほぼ 1 : 1 であった。人種別では、各群とも白人が最も多くそれぞれ 154 名（95.7%）、150 名（93.8%）、159 名（97.5%）であった。なお、プラセボ群の 1 名（0.6%）がアジア人であった。

いずれの投与群においても体重、身長、BMI は同様で、それぞれ平均値は 85.21～86.51 kg、169.69～169.94 cm、29.55～30.06 kg/m^2 であった。

治療歴に関して、生物学的製剤治療歴を 33.8～36.0%、MTX 治療歴を 65.2～75.0%は有していた。また、ベースライン時にステロイドが使用されていた被験者が 11.8～19.4%、付着部炎を有していた被験者が 57.5～62.7%、指炎を有していた被験者が 37.5～47.8%であった。

Table 6.1.3.1.2-1 人口統計学的特性及びその他の基準値（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827		Total (N = 484)
		140 mg Q2W (N = 160)	210 mg Q2W (N = 163)	
Age (years)				
n	161	160	163	484
Mean	48.3	47.4	47.0	47.5
SD	12.97	12.80	12.57	12.76
Median	49.0	48.0	45.0	48.0
Q1, Q3	39.0, 59.0	38.0, 57.0	39.0, 56.0	39.0, 57.0
Min, Max	18, 76	22, 80	19, 79	18, 80
Age group (years) - n (%)				
18-64	150 (93.2)	146 (91.3)	150 (92.0)	446 (92.1)
65-74	9 (5.6)	12 (7.5)	11 (6.7)	32 (6.6)
75-84	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)	6 (1.2)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Sex - n (%)				
Male	76 (47.2)	80 (50.0)	79 (48.5)	235 (48.6)
Female	85 (52.8)	80 (50.0)	84 (51.5)	249 (51.4)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Race - n (%)				
White	154 (95.7)	150 (93.8)	159 (97.5)	463 (95.7)
Black or African American	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Asian	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
American Indian or Alaska Native	3 (1.9)	5 (3.1)	2 (1.2)	10 (2.1)
Other	3 (1.9)	4 (2.5)	2 (1.2)	9 (1.9)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	9 (5.6)	7 (4.4)	10 (6.1)	26 (5.4)
Not Hispanic or Latino	152 (94.4)	153 (95.6)	153 (93.9)	458 (94.6)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Weight (kg)				
n	161	160	163	484
Mean	86.51	85.21	85.27	85.66
Median	86.00	83.20	82.50	84.00
SD	19.788	19.820	21.592	20.390
Q1, Q3	72.10, 96.00	70.00, 97.70	69.00, 98.50	70.00, 96.91
Min, Max	48.0, 147.7	45.0, 143.3	46.2, 151.8	45.0, 151.8
Height (cm)				
n	161	160	163	484
Mean	169.69	169.94	169.77	169.80
Median	169.00	170.00	170.00	170.00
SD	9.283	9.654	9.736	9.541
Q1, Q3	163.50, 176.00	162.78, 178.00	162.56, 178.00	163.00, 177.65
Min, Max	143.0, 198.0	147.3, 190.5	149.5, 195.0	143.0, 198.0
BMI (kg/m^2)				
n	161	160	163	484
Mean	30.06	29.59	29.55	29.73
Median	29.08	28.49	28.41	28.65
SD	6.693	6.952	6.998	6.872
Q1, Q3	25.37, 34.25	24.91, 33.12	24.21, 33.64	24.72, 33.77
Min, Max	17.8, 57.8	16.7, 55.5	17.8, 53.6	16.7, 57.8

Table 6.1.3.1.2-1 人口統計学的特性及びその他の基準値（Safety Analysis Set）（20110144試験） (Continued)

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827		Total (N = 484)
		140 mg Q2W (N = 160)	210 mg Q2W (N = 163)	
Smoker, n (%)				
Current	28 (17.4)	29 (18.1)	25 (15.3)	82 (16.9)
Former	26 (16.1)	31 (19.4)	34 (20.9)	91 (18.8)
Never	107 (66.5)	100 (62.5)	104 (63.8)	311 (64.3)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Prior biologic use (%)	58 (36.0)	54 (33.8)	56 (34.4)	168 (34.7)
Prior Methotrexate use(%)	105 (65.2)	120 (75.0)	110 (67.5)	335 (69.2)
Corticosteroid use at baseline-yes (%)	19 (11.8)	31 (19.4)	31 (19.0)	81 (26.7)
Enthesitis-Score>0 at baseline-yes (%)	101 (62.7)	92 (57.5)	100 (61.3)	293 (60.5)
Dactylitis-Score>0 at baseline-yes (%)	77 (47.8)	60 (37.5)	71 (43.6)	208 (43.0)

Percentages are based on the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
Baseline is defined as the last non missing measurement prior to dosing at placebo controlled phase.
BMI = Weight / (Height/100)^2.
SD = Standard Deviation; Q1, Q3 = Quartile 1, Quartile 3; Min, Max = Minimum, Maximum
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.1.4.2、Table 11.1.5、Table 11.1.6

6.1.3.3 有害事象

6.1.3.3.1 有害事象の解析

20110144 試験の Week 16 までに発現した有害事象及び副作用発現状況の要約を Table 6.1.3.3.1-1 に示した。

KHK4827 群全体で 323 名中 176 名（54.5%）に有害事象が発現した。プラセボ群では 161 名中 103 名（64.0%）に有害事象が発現した。

死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は、KHK4827 群全体で 8 名（2.5%）及びプラセボ群で 5 名（3.1%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 4 名（1.2%）に発現した。プラセボ群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 29 名（9.0%）及びプラセボ群で 20 名（12.4%）に発現した。

Table 6.1.3.3.1-1 Week 16 までに発現した有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

	Number (%) of subjects [a]			
	Placebo (N = 161)	KHK4827		
		140mg Q2W (N = 160)	210mg Q2W (N = 163)	All (N = 323)
Any AE	103 (64.0)	85 (53.1)	91 (55.8)	176 (54.5)
Any AE causally related to IP [b]	43 (26.7)	28 (17.5)	30 (18.4)	58 (18.0)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	5 (3.1)	3 (1.9)	5 (3.1)	8 (2.5)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Any AE leading to discontinuation of causally related to IP [b]	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
Any AE leading to interruption of IP	20 (12.4)	11 (6.9)	18 (11.0)	29 (9.0)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	8 (5.0)	2 (1.3)	6 (3.7)	8 (2.5)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.1.1

20110144 試験の治験期間中に KHK4827 が投与された被験者に発現した有害事象及び副作用発現状況の要約を Table 6.1.3.3.1-2 に示した。

治験期間中 431 名に KHK4827 が投与（曝露量 247.99 人年）され、990 件（399.2/100 人年）の有害事象が発現した。

重篤な有害事象が 15 件（6.0/100 人年）発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象が 6 件（2.4/100 人年）、治験薬の休薬に至った有害事象が 100 件（40.3/100 人年）発現した。

Table 6.1.3.3.1-2 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
Any AE	206 (490.0)	396 (376.9)	388 (384.6)	990 (399.2)
Any AE causally related to IP [b]	40 (95.2)	88 (83.8)	59 (58.5)	187 (75.4)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (9.5)	8 (7.6)	3 (3.0)	15 (6.0)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (2.4)	4 (3.8)	0 (0)	5 (2.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0)	3 (2.9)	3 (3.0)	6 (2.4)
Any AE leading to discontinuation of causally related to IP [b]	0 (0)	2 (1.9)	3 (3.0)	5 (2.0)
Any AE leading to interruption of IP	20 (47.6)	43 (40.9)	37 (36.7)	100 (40.3)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	9 (21.4)	12 (11.4)	10 (9.9)	31 (12.5)

[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Subjects with multiple events in the same category are counted more than once in that category. Subjects with events in more than one category are counted more than once in each of those categories.
Subjects randomized to Placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.1.3

6.1.3.3.2 比較的よく見られる有害事象

Week 16 までにいずれかの群で2%以上の被験者に発現した有害事象を Table 6.1.3.3.2-1 に示した。

KHK4827 群全体では、有害事象は 323 名中 176 名（54.5%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く 22 名（6.8%）に発現した。次いで、「下痢」が 16 名（5.0%）、「上気道感染」が 11 名（3.4%）、「尿路感染」及び「関節痛」が各 8 名（2.5%）、「高血圧」及び「乾癬性関節症」が各 7 名（2.2%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 89 名（27.6%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 37 名（11.5%）、「胃腸障害」に属する事象が 32 名（9.9%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 28 名（8.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 24 名（7.4%）に発現した。

プラセボ群では、有害事象は 161 名中 103 名（64.0%）に発現した。事象別では「上気道感染」が最も多く 15 名（9.3%）に発現した。次いで、「鼻咽頭炎」が 12 名（7.5%）、「下痢」が 10 名（6.2%）、「気管支炎」が 7 名（4.3%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 59 名（36.6%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 25 名（15.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 20 名（12.4%）、「神経系障害」に属する事象が 16 名（9.9%）、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が各 14 名（8.7%）に発現した。

Table 6.1.3.3.2-1 Week 16 までに発現した比較的よく見られる有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 160)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 163)		KHK4827 All (N = 323)	
Subjects with any AE	103	(64.0)	85	(53.1)	91	(55.8)	176	(54.5)
鼻咽頭炎	12	(7.5)	7	(4.4)	15	(9.2)	22	(6.8)
副鼻腔炎	2	(1.2)	0	(0)	5	(3.1)	5	(1.5)
上気道感染	15	(9.3)	6	(3.8)	5	(3.1)	11	(3.4)
尿路感染	2	(1.2)	4	(2.5)	4	(2.5)	8	(2.5)
気管支炎	7	(4.3)	2	(1.3)	3	(1.8)	5	(1.5)
咽頭炎	5	(3.1)	2	(1.3)	3	(1.8)	5	(1.5)
頭痛	5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.5)
高血圧	4	(2.5)	5	(3.1)	2	(1.2)	7	(2.2)
咳嗽	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(1.5)
下痢	10	(6.2)	5	(3.1)	11	(6.7)	16	(5.0)
悪心	6	(3.7)	2	(1.3)	4	(2.5)	6	(1.9)
嘔吐	6	(3.7)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
胃食道逆流性疾患	4	(2.5)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
そう痒症	4	(2.5)	2	(1.3)	2	(1.2)	4	(1.2)
関節痛	5	(3.1)	4	(2.5)	4	(2.5)	8	(2.5)
乾癬性関節症	3	(1.9)	4	(2.5)	3	(1.8)	7	(2.2)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210mg for preferred term.
A subject is counted once per preferred term and system organ class.
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
Cording dictionar:y MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.2.2

治験期間中に KHK4827 を投与した被験者に発現した比較的よく見られる有害事象（曝露期間で調整した発現率が 5/100 人年以上）を Table 6.1.3.3.2-2 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 990 件（399.2/100 人年）の有害事象が発現した。

事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 52 件（21.0/100 人年）発現した。次いで、「上気道感染」が 34 件（13.7/100 人年）、「下痢」が 23 件（9.3/100 人年）、「悪心」が 19 件（7.7/100 人年）、「挫傷」が 16 件（6.5/100 人年）、「乾癬性関節症」及び「頭痛」が各 15 件（6.0/100 人年）、「副鼻腔炎」、「尿路感染」、「口腔咽頭痛」、「関節痛」が各 14 件（5.6/100 人年）、「咽頭炎」が 13 件（5.2/100 人年）発現した。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 258 件（104.0/100 人年）発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 122 件（49.2/100 人年）、「胃腸障害」に属する事象が 100 件（40.3/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 72 件（29.0/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 69 件（27.8/100 人年）発現した。

Table 6.1.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者に発現した比較的よく見られる有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All AEs	206 (490.0)	396 (376.9)	388 (384.6)	990 (399.2)
鼻咽頭炎	7 (16.7)	17 (16.2)	28 (27.8)	52 (21.0)
上気道感染	2 (4.8)	16 (15.2)	16 (15.9)	34 (13.7)
副鼻腔炎	2 (4.8)	2 (1.9)	10 (9.9)	14 (5.6)
口腔ヘルペス	0 (0)	3 (2.9)	6 (5.9)	9 (3.6)
気管支炎	2 (4.8)	4 (3.8)	5 (5.0)	11 (4.4)
尿路感染	1 (2.4)	8 (7.6)	5 (5.0)	14 (5.6)
咽頭炎	4 (9.5)	5 (4.8)	4 (4.0)	13 (5.2)
インフルエンザ	3 (7.1)	2 (1.9)	2 (2.0)	7 (2.8)
喉頭炎	3 (7.1)	4 (3.8)	2 (2.0)	9 (3.6)
帯状疱疹	3 (7.1)	0 (0)	0 (0)	3 (1.2)
痛風	0 (0)	0 (0)	5 (5.0)	5 (2.0)
頭痛	5 (11.9)	5 (4.8)	5 (5.0)	15 (6.0)
高血圧	1 (2.4)	7 (6.7)	4 (4.0)	12 (4.8)
咳嗽	5 (11.9)	2 (1.9)	5 (5.0)	12 (4.8)
口腔咽頭痛	6 (14.3)	5 (4.8)	3 (3.0)	14 (5.6)
副鼻腔うっ血	1 (2.4)	7 (6.7)	2 (2.0)	10 (4.0)
下痢	4 (9.5)	6 (5.7)	13 (12.9)	23 (9.3)
悪心	4 (9.5)	8 (7.6)	7 (6.9)	19 (7.7)
消化不良	3 (7.1)	1 (1.0)	0 (0)	4 (1.6)
発疹	1 (2.4)	3 (2.9)	6 (5.9)	10 (4.0)
乾癬性関節症	0 (0)	7 (6.7)	8 (7.9)	15 (6.0)
脊椎痛	1 (2.4)	0 (0)	8 (7.9)	9 (3.6)
関節痛	3 (7.1)	6 (5.7)	5 (5.0)	14 (5.6)
背部痛	5 (11.9)	4 (3.8)	3 (3.0)	12 (4.8)
関節炎	3 (7.1)	2 (1.9)	2 (2.0)	7 (2.8)
筋痙縮	4 (9.5)	4 (3.8)	1 (1.0)	9 (3.6)
疲労	3 (7.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (2.0)
胸痛	4 (9.5)	1 (1.0)	0 (0)	5 (2.0)
末梢腫脹	3 (7.1)	3 (2.9)	0 (0)	6 (2.4)
挫傷	5 (11.9)	7 (6.7)	4 (4.0)	16 (6.5)
靭帯捻挫	3 (7.1)	0 (0)	4 (4.0)	7 (2.8)

Number of AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Cording dictionary: MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.2.4

6.1.3.3.3 死亡

20110144 試験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

6.1.3.3.4 その他の重篤な有害事象

Week 16 までに発現したその他の重篤な有害事象を Table 6.1.3.3.4-1 に示した。

KHK4827 群では、重篤な有害事象は 8 名（2.5%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く各 2 名（0.6%）に発現した。

プラセボ群では、重篤な有害事象は 5 名（3.1%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象として「心筋梗塞」が 2 名（1.2%）に認められた。SOC 別では、「心臓障害」に属する事象が最も多く 2 名（1.2%）に発現した。

Table 6.1.3.3.4-1 Week 16 までに発現した重篤な有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
Subjects with any SAE	5	(3.1)	3	(1.9)	5	(3.1)	8	(2.5)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
軟部組織感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
神経系障害	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
振戦	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
頚動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
脳血管発作	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
心臓障害	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ドレスラー症候群	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
心筋梗塞	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃腸障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
痔出血	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
白斑症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
滑液包炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乾癬性関節症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腓骨骨折	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
外科および内科処置	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
人工流産	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with any SAE, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set within each treatment group.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.4.1.2

20110144 試験の治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した重篤な有害事象を Table 6.1.3.3.4-2 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 15 件（6.0/100 人年）の重篤な有害事象が発現した。いずれの事象も各 1 件（0.4/100 人年）発現した。SOC 別では、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が最も多く 4 件（1.6/100 人年）発現した。次いで、「神経系障害」に属する事象が 3 件（1.2/100 人年）発現した。

Table 6.1.3.3.4-2 KHK4827 投与被験者に発現した重篤な有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	All (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All SAEs	4 (9.5)	8 (7.6)	3 (3.0)	15 (6.0)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.2)
振戦	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
脳血管発作	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
胃腸障害	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
上腹部痛	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
痔出血	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
乾癬	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
滑液包炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
臨床検査	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.6)
腓骨骨折	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
脳振盪	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
上腕骨骨折	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
交通事故	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
外科および内科処置	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
人工流産	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)

Number of SAEs, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
[a] Number of SAEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.4.1.4

6.1.3.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 6.1.3.3.5-1 に示した。

KHK4827 群では、治験薬投与中止に至った有害事象は 4 名（1.2%）に発現した。事象別では、「軟部組織感染」、「脳血管発作」、「関節炎」、「筋肉痛」、「乾癬性関節症」、「熱感」が各 1 名（0.3%）に発現した。

プラセボ群では、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

Table 6.1.3.3.5-1 Week 16 までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
Subjects with any AE leading to discontinuation [b]	0	(0)	1	(0.6)	3	(1.3)	4	(1.2)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
軟部組織感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
神経系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
関節炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋肉痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乾癬性関節症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set within each treatment group.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.5.1

治験期間中、KHK4827 投与被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 6.1.3.3.5-2 に示した。

KHK4827投与被験者では6件(2.4/100人年)の治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。

事象別では、「潜伏結核」、「脳血管発作」、「関節炎」、「筋肉痛」、「乾癬性関節症」、「熱感」が各 1 件（0.4/100 人年）発現した。

SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く 3 件（1.2/100 人年）発現した。

Table 6.1.3.3.5-2 KHK4827 投与被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	All (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All AEs leading to discontinuation [b]	0 (0)	3 (2.9)	3 (3.0)	6 (2.4)
感染症および寄生虫症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
潜伏結核	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
神経系障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
脳血管発作	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.2)
関節炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
乾癬性関節症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
熱感	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)

Number of AEs leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs leading to discontinuation of IP divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj_yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Cording dictionary MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.5.3

6.1.3.3.6 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、感染症及び寄生虫症、神経系障害、過敏症、中咽頭カンジダ症、注射部位反応、精神障害、真菌感染症、好中球減少症、クローン病、自殺／自傷に関連する事象を評価した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象を Table 6.1.3.3.6-1 に示した。

KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象の発現率で最も高かったのは感染症及び寄生虫症関連事象の 104.0/100 人年であった。次いで、過敏症関連事象が 22.6/100 人年、神経系障害関連事象が 21.0/100 人年、中咽頭カンジダ症関連事象が 9.3/100 人年、精神障害関連事象が 6.9/100 人年、注射部位反応関連事象、真菌感染症関連事象、好中球減少症関連事象が各 4.0/100 人年であった。なお、クローン病関連事象及び虚血性心疾患関連事象は発現しなかった。

感染症及び寄生虫症関連事象の中で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、21.0/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 13.7/100 人年、「副鼻腔炎」及び「尿路感染」が各 5.6/100 人年、「咽頭炎」が 5.2/100 人年であった。また、重篤な感染症関連事象として、「ブドウ球菌性菌血症」及び「扁桃炎」が各 1 件（0.4/100 人年）発現した。

過敏症関連事象の中で「発疹」の発現率が最も高く 4.0/100 人年であった。次いで、「そう痒症」が 2.8/100 人年、「結膜炎」が 2.4/100 人年、「季節性アレルギー」が 2.0/100 人年であった。

神経系障害関連事象の中で「頭痛」の発現率が最も高く 6.0/100 人年であった。次いで、「感覚鈍麻」が 2.4/100 人年、「浮動性めまい」が 2.0/100 人年であった。

中咽頭カンジダ症関連事象の中で「咽頭炎」の発現率が最も高く 5.2/100 人年であった。次いで、「アフタ性潰瘍」が 1.2/100 人年、「口腔カンジダ症」及び「咽頭の炎症」が各 0.8/100 人年であった。

精神障害関連事象の中で「うつ病」の発現率が最も高く 2.4/100 人年であり、次いで「睡眠障害」が 1.6/100 人年であった。

注射部位反応関連事象の中で、「注射部位反応」、「注射部位紅斑」、「注射部位疼痛」、「注射部位そう痒感」が複数件発現し、発現率は各 0.8/100 人年であった。

真菌感染症関連事象の中で、「口腔カンジダ症」及び「足部白癬」が複数件発現し、発現率は各 0.8/100 人年であった。

その他、好中球減少症関連事象として「白血球減少症」及び「好中球数減少」の発現率が各 1.2/100 人年、「好中球減少症」及び「白血球数減少」の発現率が各 0.8/100 人年であった。

また、自殺／自傷関連事象として「自殺念慮」が 1 件（0.4/100 人年）発現した。当該事象は KHK4827 140 mg Q2W 群の 35 歳の白人女性で、Day 9 に発現した Grade 1 の事象である（参考 5.3.5.4-6 Appendix 12.2.7.1）。事象発現後も治験薬の投与を継続したが、再発しなかった。当該被験者は、C-SSRS で「積極的な自殺念慮 - 自殺方法の考えあり（計画はなし）。実行する意思なし」と回答した（参考 5.3.5.4-6 Appendix 12.2.10.2）。

Table 6.1.3.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験）

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (subj_yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (subj_yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (subj_yr = 100.90) (N = 163)		All (subj_yr = 247.99) (N = 431)	
Crohns Disease	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Depression (excl suicide and self injury)	1	(2.4)	4	(3.8)	2	(2.0)	7	(2.8)
うつ病	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
気分変化	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Fungal infectious disorders	4	(9.5)	2	(1.9)	4	(4.0)	10	(4.0)
カンジダ感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
爪真菌症	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
癜風	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
真菌性乳腺炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
足部白癬	2	(4.8)	0	(0)	0	(0)	2	(0.8)
外陰部腟カンジダ症	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
外陰腟真菌感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Hypersensitivity	7	(16.7)	24	(22.8)	25	(24.8)	56	(22.6)
結膜炎	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
膿疱性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
季節性アレルギー	0	(0)	3	(2.9)	2	(2.0)	5	(2.0)
薬物過敏症	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
アレルギー性眼瞼炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
眼のアレルギー	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
喘息	0	(0)	2	(1.9)	1	(1.0)	3	(1.2)
アレルギー性鼻炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
発疹	1	(2.4)	3	(2.9)	6	(5.9)	10	(4.0)

Table 6.1.3.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (subj_yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (subj_yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (subj_yr = 100.90) (N = 163)		All (subj_yr = 247.99) (N = 431)	
アレルギー性皮膚炎	0	(0)	0	(0)	4	(4.0)	4	(1.6)
そう痒症	2	(4.8)	3	(2.9)	2	(2.0)	7	(2.8)
皮膚炎	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
湿疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
紅斑	0	(0)	2	(1.9)	1	(1.0)	3	(1.2)
光線過敏性反応	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
斑状皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
蕁麻疹	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
水疱	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
接触性皮膚炎	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
顔面腫脹	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Infections and infestations	47	(111.8)	96	(91.4)	115	(114.0)	258	(104.0)
鼻咽頭炎	7	(16.7)	17	(16.2)	28	(27.8)	52	(21.0)
上気道感染	2	(4.8)	16	(15.2)	16	(15.9)	34	(13.7)
副鼻腔炎	2	(4.8)	2	(1.9)	10	(9.9)	14	(5.6)
口腔ヘルペス	0	(0)	3	(2.9)	6	(5.9)	9	(3.6)
気管支炎	2	(4.8)	4	(3.8)	5	(5.0)	11	(4.4)
尿路感染	1	(2.4)	8	(7.6)	5	(5.0)	14	(5.6)
咽頭炎	4	(9.5)	5	(4.8)	4	(4.0)	13	(5.2)
胃腸炎	2	(4.8)	1	(1.0)	3	(3.0)	6	(2.4)
鼻炎	2	(4.8)	2	(1.9)	3	(3.0)	7	(2.8)
結膜炎	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
耳感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.0)	2	(0.8)
ウイルス性胃腸炎	1	(2.4)	0	(0)	2	(2.0)	3	(1.2)
インフルエンザ	3	(7.1)	2	(1.9)	2	(2.0)	7	(2.8)
喉頭炎	3	(7.1)	4	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.6)
下気道感染	0	(0)	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(1.6)
歯膿瘍	0	(0)	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(1.6)
歯感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.0)	2	(0.8)
ダニ皮膚炎	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
カンジダ感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
蜂巣炎	0	(0)	3	(2.9)	1	(1.0)	4	(1.6)
膀胱炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
細菌性眼感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
ウイルス性胃炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
歯肉炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
ヘルペス性皮膚炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
爪真菌症	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
外耳炎	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
中耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
耳下腺炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
扁桃周囲膿瘍	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
歯髄炎	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
膿疱性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
癜風	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)

Table 6.1.3.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (subj_yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (subj_yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (subj_yr = 100.90) (N = 163)		All (subj_yr = 247.99) (N = 431)	
気管炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔膿瘍	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
慢性扁桃炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
ウイルス性結膜炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
毛包炎	0	(0)	4	(3.8)	0	(0)	4	(1.6)
ウイルス性消化管感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
手足口病	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
ヘリコバクター感染	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
単純ヘルペス	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
帯状疱疹	3	(7.1)	0	(0)	0	(0)	3	(1.2)
潜伏結核	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
限局性感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
肺感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
真菌性乳腺炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
爪囲炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
細菌性咽頭炎	2	(4.8)	1	(1.0)	0	(0)	3	(1.2)
気道感染	1	(2.4)	2	(1.9)	0	(0)	3	(1.2)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
足部白癬	2	(4.8)	0	(0)	0	(0)	2	(0.8)
扁桃炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
尿道炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
ウイルス感染	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
外陰部腟カンジダ症	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
外陰腟真菌感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Injection site reactions	2	(4.8)	6	(5.7)	2	(2.0)	10	(4.0)
注射部位内出血	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
注射部位反応	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
注射部位紅斑	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)
注射部位疼痛	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)
注射部位そう痒感	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
注射部位腫脹	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Ischaemic cerebrovascular conditions	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
脳血管発作	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Ischaemic heart disease	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Nervous system disorders	13	(30.9)	18	(17.1)	21	(20.8)	52	(21.0)
頭痛	5	(11.9)	5	(4.8)	5	(5.0)	15	(6.0)
片頭痛	0	(0)	0	(0)	4	(4.0)	4	(1.6)
感覚鈍麻	1	(2.4)	2	(1.9)	3	(3.0)	6	(2.4)
神経痛	0	(0)	0	(0)	2	(2.0)	2	(0.8)
坐骨神経痛	1	(2.4)	1	(1.0)	2	(2.0)	4	(1.6)
浮動性めまい	1	(2.4)	3	(2.9)	1	(1.0)	5	(2.0)
神経圧迫	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
多発ニューロパチー	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
失神	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
振戦	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
味覚消失	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
無嗅覚	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)

Table 6.1.3.3.6-1 KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）（20110144 試験） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (subj_yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (subj_yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (subj_yr = 100.90) (N = 163)		All (subj_yr = 247.99) (N = 431)	
灼熱感	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
手根管症候群	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)
脳血管発作	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
意識消失	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
パーキンソン病	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
足根管症候群	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
声帯不全麻痺	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Neutropenia	0	(0)	7	(6.7)	3	(3.0)	10	(4.0)
白血球減少症	0	(0)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.2)
好中球減少症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
好中球数減少	0	(0)	3	(2.9)	0	(0)	3	(1.2)
白血球数減少	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)
Oropharyngeal candidiasis	6	(14.3)	9	(8.6)	8	(7.9)	23	(9.3)
咽頭炎	4	(9.5)	5	(4.8)	4	(4.0)	13	(5.2)
カンジダ感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
歯肉炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
咽頭の炎症	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
アフタ性潰瘍	0	(0)	2	(1.9)	1	(1.0)	3	(1.2)
嚥下障害	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Psychiatric disorders	2	(4.8)	9	(8.6)	6	(5.9)	17	(6.9)
うつ病	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
睡眠障害	0	(0)	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(1.6)
不安	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
注意欠陥多動性障害	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
錯乱状態	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
不眠症	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
気分変化	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
神経過敏	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
自殺念慮	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Serious infectious episode	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
扁桃炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Suicide and self-injury	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
自殺念慮	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)

Number of AEs, sorted alphabetically by events of interest and sorted on international order for system organ class and descending frequency for preferred term based on the KHK4827 210mg dose.
[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100. Subj_yr = Total subject years of exposure toKHK4827. N = Number of subjects exposed to KHK4827.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. A system organ class can be found under multiple events of interest. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
Cording dictionary MedDRA version 18.1
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.4.3

6.1.3.3.7 臨床検査及びバイタルサイン

Week 16 までの血液学的パラメータについて、KHK4827 群とプラセボ群では、同様の推移を示した。ただし、KHK4827 140 mg Q2W 群では 160 名中 22 名（13.8%）と、210 mg Q2W 群の 163 名中 13 名（8.0%）及びプラセボ群の 161 名中 17 名（10.6%）と比較して、好中球数が基準範囲の下限未満に低下した被験者の割合が若干高かった（参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.7.6）。また、140 mg Q2W 群では 36 名（22.5%）、210 mg Q2W 群では 38 名（23.3%）と、プラセボ群の 26

名（16.1%）と比較して、好中球数が基準範囲の上限超に上昇した被験者の割合が若干高かった（参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.7.6）。

210 mg Q2W 群の 1 名に有害事象として Grade 3 の「好中球減少症」が発現した。140 mg Q2W 群の 14 名（8.8%）及び 210 mg Q2W 群の 9 名（5.6%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 1 に変動し、それぞれ 5 名（3.1%）及び 3 名（1.9%）が Grade 2 に変動した。更に、140 mg Q2W 群の 1 名（0.6%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 3 に変動した（参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.7.3.1）。なお、プラセボ群では、10 名（6.3%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 1 に変動し、1 名（0.6%）で Grade 2 に変動した。

血液生化学検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

6.1.3.3.8 抗 KHK4827 抗体

20110144 試験における抗 KHK4827 抗体の産生状況の要約を Table 6.1.3.3.8-1 に示した。

プラセボ群の 1 名で抗 KHK4827 結合抗体がベースライン後に一過性に陽性となったが、中和抗体は陰性であった。

Table 6.1.3.3.8-1 抗 KHK4827 抗体産生状況の要約（Antibody Analysis Set）（20110144 試験）

	Number (%) of subjects							
			KHK4827					
	Placebo (N = 160)		140mg Q2W (N = 158)		210mg Q2W (N = 161)		Total (N = 479)	
Subjects with an on-study result [a]	160	(100.0)	158	(100.0)	161	(100.0)	479	(100.0)
Binding antibody positive at anytime	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	1	(0.2)
Neutralizing antibody positive at anytime	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a result at baseline	159	(99.4)	156	(98.7)	159	(98.8)	474	(99.0)
Binding antibody positive at or before baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Neutralizing antibody positive at or before baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a post-baseline result	133	(83.1)	130	(82.3)	138	(85.7)	401	(83.7)
Developing binding antibody positive post-baseline with negative/no baseline	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	1	(0.2)
Transient [b]	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	1	(0.2)
Developing neutralizing antibody positive post-baseline with negative/no baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Transient [b]	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

N = Number of subjects who were randomized, received at least 1 dose of investigational product and had at least 1 evaluable antibody test.
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent.
[b] Positive post-baseline result followed by a negative result at the subject last timepoint tested.
Percentages are based on the number of subjects in the antibody analysis set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.8.3

7 市販後データ

7.1 日本における市販後の安全性情報

「ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ」は 2016 年 7 月に日本で、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する医薬品製造販売承認を取得した。国内では 2016 年 10 月より本剤の長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした特定使用成績調査を実施している。

「ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ」の製造販売承認日である 2016 年 7 月 4 日から、第 5 回安全性定期報告書の調査単位期間末日である 2019 年 7 月 3 日までに集積された安全性情報について以下に示す。

7.1.1 投与患者数

日本における製造販売承認日（2016 年 7 月 4 日）から 2019 年 9 月までの出荷数量は[redacted]シリンジであった。一人あたりの平均投与量を承認された用法及び用量（つまり、初回、1 週後、2 週後に 1 シリンジを投与し、それ以降は 2 週間の間隔で 1 シリンジを投与する）で投与し、治療の中断なく投与を継続したと仮定して算出したところ、推定患者数は約[redacted]名であった。

7.1.2 特定使用成績調査からの安全性情報

本剤の使用実態下における（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に関連が認められる要因の把握（4）重点調査事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした特定使用成績調査を 2016 年 10 月 24 日より実施している。

2019 年 7 月 3 日までに 147 施設から 759 名が登録された。このうち 106 施設から 358 名の調査票を回収した。調査票を回収した 358 名のうち、特定使用成績調査の開始以前に本剤の投与経験があった 2 名を除く 356 名を安全性解析対象患者とした。なお、安全性解析対象から除外した 2 名において、副作用の発現はなかった。

安全性解析対象患者 356 名中、副作用は 85 名に発現した。副作用の発現割合は 23.88%であった。

SOC 別の主な副作用発現患者数は、「感染症および寄生虫症」44 名（12.36%）、「皮膚および皮下組織障害」25 名（7.02%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」14 名（3.93%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」8 名（2.25%）、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 6 名（1.69%）であった。

PT 別の主な副作用発現患者数は、「口腔カンジダ症」13 名（3.65%）、「発疹」8 名（2.25%）、「上咽頭炎」7 名（1.97%）、「倦怠感」5 名（1.40%）、「食道カンジダ症」及び「足部白癬」各 4 名（1.12%）であった。

安全性解析対象患者 356 名のうち、重篤な副作用は 22 名（6.18%）、非重篤な副作用は 71 名（19.94%）に発現した。PT 別の主な重篤副作用発現患者数は、「食道カンジダ症」4 名（1.12%）、「肺炎」3 名（0.84%）、「腎盂腎炎」2 名（0.56%）であった。

副作用の発現状況を Table 7.1.2-1 に示した。

Table 7.1.2-1　特定使用成績調査における副作用の発現状況

	重篤性				合計	
	非重篤		重篤			
調査患者数	356		356		356	
副作用等の発現患者数	71		22		85	
副作用等の発現割合	19.94%		6.18%		23.88%	
副作用の種類等 SOC PT	副作用等の種類別発現患者数 （発現割合）					
感染症および寄生虫症	35	(9.83)	12	(3.37)	44	(12.36)
気管支炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
蜂巣炎	－		1	(0.28)	1	(0.28)
膀胱炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
毛包炎	3	(0.84)	－		3	(0.84)
せつ	2	(0.56)	－		2	(0.56)
性器カンジダ症	1	(0.28)	－		1	(0.28)
陰部ヘルペス	1	(0.28)	－		1	(0.28)
帯状疱疹	－		1	(0.28)	1	(0.28)
インフルエンザ	1	(0.28)	－		1	(0.28)
上咽頭炎	7	(1.97)	－		7	(1.97)
食道カンジダ症	－		4	(1.12)	4	(1.12)
口腔カンジダ症	12	(3.37)	1	(0.28)	13	(3.65)
外耳炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
爪囲炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
咽頭炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
肺炎	－		3	(0.84)	3	(0.84)
腎盂腎炎	－		2	(0.56)	2	(0.56)
副鼻腔炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
足部白癬	4	(1.12)	－		4	(1.12)
尿路感染	1	(0.28)	－		1	(0.28)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.28)	－		1	(0.28)
マラセチア感染	1	(0.28)	－		1	(0.28)
ヘリコバクター性胃炎	－		1	(0.28)	1	(0.28)
細菌性膀胱炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
口腔ヘルペス	1	(0.28)	－		1	(0.28)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.28)	－		1	(0.28)
カンジダ感染	2	(0.56)	－		2	(0.56)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	－		2	(0.56)	2	(0.56)
乳頭様甲状腺癌	－		1	(0.28)	1	(0.28)
肝細胞癌	－		1	(0.28)	1	(0.28)
血液およびリンパ系障害	1	(0.28)	1	(0.28)	2	(0.56)
貧血	1	(0.28)	－		1	(0.28)
好中球減少症	－		1	(0.28)	1	(0.28)

Table 7.1.2-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

副作用の種類等 SOC PT	副作用等の種類別発現患者数 （発現割合）					
代謝および栄養障害	1	(0.28)	－		1	(0.28)
食欲減退	1	(0.28)	－		1	(0.28)
精神障害	1	(0.28)	1	(0.28)	2	(0.56)
双極１型障害	－		1	(0.28)	1	(0.28)
解離性障害	1	(0.28)	－		1	(0.28)
神経系障害	2	(0.56)	2	(0.56)	4	(1.12)
脳梗塞	－		1	(0.28)	1	(0.28)
頭痛	1	(0.28)	－		1	(0.28)
強直性痙攣	－		1	(0.28)	1	(0.28)
味覚障害	1	(0.28)	－		1	(0.28)
眼障害	1	(0.28)	1	(0.28)	1	(0.28)
結膜びらん	－		1	(0.28)	1	(0.28)
アレルギー性結膜炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
心臓障害	－		2	(0.56)	2	(0.56)
不整脈	－		1	(0.28)	1	(0.28)
心不全	－		1	(0.28)	1	(0.28)
心嚢液貯留	－		1	(0.28)	1	(0.28)
血管障害	－		1	(0.28)	1	(0.28)
高安動脈炎	－		1	(0.28)	1	(0.28)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(1.40)	3	(0.84)	8	(2.25)
喘息	1	(0.28)	－		1	(0.28)
咳嗽	3	(0.84)	－		3	(0.84)
間質性肺疾患	－		1	(0.28)	1	(0.28)
胸膜炎	－		1	(0.28)	1	(0.28)
湿性咳嗽	1	(0.28)	－		1	(0.28)
呼吸不全	－		1	(0.28)	1	(0.28)
上気道の炎症	2	(0.56)	－		2	(0.56)
胃腸障害	6	(1.69)	－		6	(1.69)
腹痛	1	(0.28)	－		1	(0.28)
口角口唇炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
下痢	3	(0.84)	－		3	(0.84)
嘔吐	1	(0.28)	－		1	(0.28)
食道ポリープ	1	(0.28)	－		1	(0.28)
肝胆道系障害	－		1	(0.28)	1	(0.28)
肝機能異常	－		1	(0.28)	1	(0.28)

Table 7.1.2-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

副作用の種類等 SOC PT	副作用等の種類別発現患者数 （発現割合）					
皮膚および皮下組織障害	23	(6.46)	2	(0.56)	25	(7.02)
ざ瘡	1	(0.28)	－		1	(0.28)
接触皮膚炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
薬疹	1	(0.28)	－		1	(0.28)
湿疹	2	(0.56)	－		2	(0.56)
紅斑	2	(0.56)	－		2	(0.56)
結節性紅斑	1	(0.28)	－		1	(0.28)
乏汗症	1	(0.28)	－		1	(0.28)
類天疱瘡	－		1	(0.28)	1	(0.28)
そう痒症	2	(0.56)	－		2	(0.56)
乾癬	1	(0.28)	－		1	(0.28)
膿疱性乾癬	1	(0.28)	－		1	(0.28)
発疹	8	(2.25)	－		8	(2.25)
脂漏性皮膚炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
蕁麻疹	1	(0.28)	1	(0.28)	2	(0.56)
乾皮症	2	(0.56)	－		2	(0.56)
筋骨格系および結合組織障害	4	(1.12)	2	(0.56)	6	(1.69)
関節痛	－		1	(0.28)	1	(0.28)
関節炎	1	(0.28)	－		1	(0.28)
筋肉痛	2	(0.56)	－		2	(0.56)
乾癬性関節症	－		1	(0.28)	1	(0.28)
椎間板突出	1	(0.28)	－		1	(0.28)
腎および尿路障害	1	(0.28)	－		1	(0.28)
尿路結石	1	(0.28)	－		1	(0.28)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(3.37)	2	(0.56)	14	(3.93)
投与部位反応	1	(0.28)	－		1	(0.28)
無力症	1	(0.28)	－		1	(0.28)
顔面浮腫	1	(0.28)	－		1	(0.28)
注射部位硬結	1	(0.28)	－		1	(0.28)
注射部位蕁麻疹	－		1	(0.28)	1	(0.28)
倦怠感	5	(1.40)	－		5	(1.40)
浮腫	1	(0.28)	－		1	(0.28)
末梢性浮腫	1	(0.28)	－		1	(0.28)
疼痛	1	(0.28)	－		1	(0.28)
発熱	2	(0.56)	1	(0.28)	3	(0.84)
腫脹	1	(0.28)	－		1	(0.28)

Table 7.1.2-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

副作用の種類等 SOC PT	副作用等の種類別発現患者数（発現割合）					
臨床検査	4	(1.12)	－	4	(1.12)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.28)	－	1	(0.28)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.28)	－	1	(0.28)	
好酸球数増加	1	(0.28)	－	1	(0.28)	
好中球数減少	3	(0.84)	－	3	(0.84)	
白血球数減少	1	(0.28)	－	1	(0.28)	
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.28)	－	1	(0.28)	
関節脱臼	1	(0.28)	－	1	(0.28)	

Cording dictionary: MedDRA/J version 22.0

7.1.3 製造販売後臨床試験（4827-005 試験）からの安全性情報

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者を対象とした第 III 相長期投与試験（4827-003 試験）又は膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第 III 相長期投与試験（4827-004 試験）を完了した被験者を対象とした本剤の安全性及び有効性を検討する第 III 相長期投与試験（4827-005 試験）を、製造販売承認取得後に製造販売後臨床試験（4827-005 試験）に切り替えて継続実施した。なお、各実施施設において本剤の市販薬が処方可能となったときに、本試験を終了した。

4827-005 試験の試験施設数は 54 施設、被験者数は 155 名であり、このうち 50 施設、138 名が製造販売後臨床試験に移行した。4827-005 試験は 2017 年 1 月 10 日に終了し、2017 年 7 月 24 日付で総括報告書を作成した。

製造販売後臨床試験移行後に発現した副作用を Table 7.1.3-1 に示した。

Table 7.1.3-1　4827-005 試験（製造販売後臨床試験移行後）における副作用の発現状況

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象患者数	138 名
副作用等の発現患者数	36 名
副作用等の発現割合	26.09%
副作用の種類等 SOC PT	副作用等の種類別発現患者数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	22 (15.94)
脳膿瘍	1 (0.72)
蜂巣炎	3 (2.17)
毛包炎	1 (0.72)
麦粒腫	1 (0.72)
細菌性髄膜炎	1 (0.72)
鼻咽頭炎	6 (4.35)
口腔カンジダ症	3 (2.17)
咽頭炎	1 (0.72)
肺炎	1 (0.72)
腎盂腎炎	1 (0.72)
皮下組織膿瘍	1 (0.72)
皮膚カンジダ	1 (0.72)
口腔ヘルペス	1 (0.72)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.72)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.17)
皮膚乳頭腫	2 (1.45)
遠隔転移を伴う直腸癌	1 (0.72)
精神障害	1 (0.72)
抑うつ症状	1 (0.72)
眼障害	1 (0.72)
眼瞼炎	1 (0.72)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.17)
喘息	1 (0.72)
咳嗽	1 (0.72)
上気道の炎症	1 (0.72)
胃腸障害	3 (2.17)
腹部膨満	1 (0.72)
便秘	1 (0.72)
下痢	1 (0.72)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.17)
ざ瘡	2 (1.45)
日光角化症	1 (0.72)
そう痒症	1 (0.72)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.72)
乾癬性関節症	1 (0.72)

Table 7.1.3-1　4827-005 試験（製造販売後臨床試験移行後）における副作用の発現状況 (Continued)

副作用の種類等 SOC PT	副作用等の種類別発現患者数（発現割合）
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.90)
注射部位発疹	1 (0.72)
発熱	1 (0.72)
末梢腫脹	1 (0.72)
適用部位血腫	1 (0.72)
臨床検査	1 (0.72)
白血球数減少	1 (0.72)

Cording dictionary: MedDRA/J version 17.1

7.1.4　国内における重篤な副作用の発現状況

日本における製造販売承認日（2016 年 7 月 4 日）から 2019 年 7 月 3 日までの期間に、重篤な副作用が 79 名（110 件）に発現した。

日本における重篤な副作用の発現状況を Table 7.1.4-1 に示した。

Table 7.1.4-1　日本における重篤な副作用の発現状況

	副作用の種類等 SOC PT	件数
	感染症および寄生虫症	37
	急性副鼻腔炎	1
	アスペルギローマ	1
	脳膿瘍	1
	蜂巣炎	8
	丹毒	1
	胃腸炎	1
	帯状疱疹	1
*	肺膿瘍	1
	細菌性髄膜炎	1
	食道カンジダ症	4
	口腔カンジダ症	1
	肺炎	8
	腎盂腎炎	3
	皮下組織膿瘍	2
	結核	1
	尿路感染	2
	四肢膿瘍	1
	眼窩周囲膿瘍	1

Table 7.1.4-1 日本における重篤な副作用の発現状況 (Continued)

副作用の種類等 SOC PT	件数
ヘリコバクター性胃炎	1
肺感染	1
非定型マイコバクテリア感染	1
アスペルギルス感染	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
* 結腸癌	1
* 肺腺癌	1
* 食道癌	1
* 乳頭様甲状腺癌	1
* 皮膚有棘細胞癌	1
* 遠隔転移を伴う直腸癌	1
* 肝細胞癌	2
血液およびリンパ系障害	1
好中球減少症	1
免疫系障害	1
アナフィラキシー反応	1
精神障害	4
* 双極1型障害	1
* 自殺既遂	1
不眠症	1
* 自殺念慮	2
神経系障害	3
* 脳梗塞	1
* 強直性痙攣	1
* 視野欠損	1
眼障害	2
結膜びらん	1
* ぶどう膜炎	1
心臓障害	4
* 狭心症	1
* 不整脈	1
* 心不全	1
* 慢性心不全	1
* 心嚢液貯留	1
血管障害	1
* 高安動脈炎	1

Table 7.1.4-1 日本における重篤な副作用の発現状況 (Continued)

副作用の種類等 SOC PT	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8
＊ 間質性肺疾患	4
＊ 胸膜炎	2
＊ 呼吸不全	1
肺嚢胞	1
胃腸障害	5
＊ 腹水	1
腸炎	1
＊ 血便排泄	1
＊ 食道静脈瘤出血	1
＊ 口内炎	1
肝胆道系障害	3
＊ 肝機能異常	2
＊ 肝障害	1
皮膚および皮下組織障害	9
＊ 血管浮腫	1
水疱性皮膚炎	1
乾癬性紅皮症	1
＊ 類天疱瘡	1
乾癬	1
膿疱性乾癬	1
蕁麻疹	2
中毒性皮疹	1
筋骨格系および結合組織障害	5
関節痛	1
乾癬性関節症	3
＊ 脊椎炎	1
腎および尿路障害	2
＊ 腎不全	1
＊ 腎機能障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4
注射部位蕁麻疹	1
発熱	3
臨床検査	2
ブドウ球菌検査陽性	1
B 型肝炎ウイルス検査陽性	1

Table 7.1.4-1 日本における重篤な副作用の発現状況 (Continued)

副作用の種類等 SOC PT	件数
傷害、中毒および処置合併症	1
* 泌尿生殖器内異物	1

Cording dictionary: MedDRA/J version 22.0

* 現行の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症。なお、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等に記載されているが、致命的な転帰となる恐れが明記されていない事象について、当該副作用による死亡症例が発現した場合及び「その他の副作用」の項に記載されているが、発現した事象が「死に至るもの」、「生命を脅かすもの」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」に該当する場合は、予測できない副作用と判断した。

7.1.5 医薬品リスク管理計画書に対する検討

「ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ」の医薬品リスク管理計画書の「安全性検討事項」について、日本における製造販売承認日（2016 年 7 月 4 日）から 2019 年 7 月 3 日までの期間に集積した有害事象について検討を行った。

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの定義を Table 7.1.5-1 に示した。

Table 7.1.5-1 安全性検討事項の定義

安全性検討事項	定義
重要な特定されたリスク	
好中球数減少	MedDRA PT（version 22.0）：「好中球減少症」、「好中球数減少」、「好中球百分率減少」、「自己免疫性好中球減少症」、「周期性好中球減少症」、「新生児好中球減少症」、「特発性好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「良性民族性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「新生児白血球減少症」、「白血球減少症」、「白血球数減少」、「新生児顆粒球減少症」、「顆粒球減少症」、「顆粒球数減少」
重篤な感染症	MedDRA SOC（version 22.0）：「感染症および寄生虫症」に含有される PT のうち重篤な事象
活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪	活動性クローン病を合併する患者における以下の事象。 MedDRA PT（version 22.0）：「クローン病」、「小腸炎」、「炎症性腸疾患」、「転移性皮膚クローン病」、「肛門の炎症」、「大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「十二指腸炎」、「出血性十二指腸炎」、「腸炎」、「出血性腸炎」、「胃腸の炎症」、「粘膜の炎症」、「直腸炎」、「出血性直腸炎」、「潰瘍性直腸炎」
重篤な過敏症	MedDRA SMQ コード 20000214 「過敏症（SMQ）／Hypersensitivity（SMQ）」 過敏症（狭域）に包含される PT のうち重篤な事象、また、MedDRA SMQ 過敏症（広域）に包含される PT のうち、社内医学専門家が重篤かつ過敏症そのものか過敏症に起因する報告と判断した事象

Table 7.1.5-1 安全性検討事項の定義 (Continued)

安全性検討事項	定義
重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	MedDRA SMQ コード 20000090「悪性疾患（SMQ）／Malignancies（SMQ）」
免疫原性	結合抗体陽性例
炎症性腸疾患	MedDRA PT（version 22.0）：「クローン病」、「小腸炎」、「炎症性腸疾患」、「転移性皮膚クローン病」、「肛門の炎症」、「大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「十二指腸炎」、「出血性十二指腸炎」、「腸炎」、「出血性腸炎」、「胃腸の炎症」、「粘膜の炎症」、「直腸炎」、「出血性直腸炎」、「潰瘍性直腸炎」
自殺／自傷行為に関連する事象	MedDRA SMQ コード 20000037「自殺／自傷（SMQ）/Suicide/self-injury（SMQ）」

SMQ: Standardised MedDRA queries

7.1.5.1 重要な特定されたリスク

7.1.5.1.1 好中球数減少

日本における製造販売承認日（2016 年 7 月 4 日）から 2019 年 7 月 3 日までの期間に集積した副作用は 9 名 11 件（重篤 1 名 2 件、非重篤 8 名 9 件）であった。内訳は、「好中球数減少」5 名 5 件（すべて非重篤）、「白血球数減少」4 名 4 件（すべて非重篤；うち 1 件は「好中球数減少」1 件と同一症例）、「好中球減少症」1 名 2 件（すべて重篤；同一患者）であった。

7.1.5.1.2 重篤な感染症

日本における製造販売承認日（2016 年 7 月 4 日）から 2019 年 7 月 3 日までの期間に集積した重篤な副作用は 37 名 43 件であった。内訳は、「蜂巣炎」及び「肺炎」各 8 名 8 件、「食道カンジダ症」4 名 4 件、「腎盂腎炎」3 名 3 件、「尿路感染」及び「皮下組織膿瘍」各 2 名 2 件（「皮下組織膿瘍」1 件は「蜂巣炎」1 件と同一患者）、「アスペルギローマ」及び「肺膿瘍」（同一患者）、「急性副鼻腔炎」及び「眼窩周囲膿瘍」（同一患者）、「脳膿瘍」及び「細菌性髄膜炎」（同一患者）、「丹毒」及び「胃腸炎」（同一患者）、「ヘリコバクター性胃炎」（「食道カンジダ症」1 件と同一患者）、「口腔カンジダ症」、「アスペルギルス感染」、「帯状疱疹」、「結核」、「四肢膿瘍」、「肺感染」、「非定型マイコバクテリア感染」各 1 名 1 件であった。

7.1.5.1.3 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪

日本における製造販売承認日（2016 年 7 月 4 日）から 2019 年 7 月 3 日までの期間に集積した有害事象の報告はなかった。

7.1.5.1.4 重篤な過敏症

日本における製造販売承認日（2016 年 7 月 4 日）から 2019 年 7 月 3 日までの期間に集積した重篤な副作用は 5 名 7 件であった。内訳は、「蕁麻疹」2 名 2 件、「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「水疱性皮膚炎」、「注射部位蕁麻疹」、「中毒性皮疹」各 1 名 1 件であった。なお、「蕁麻疹」、「アナフィラキシー反応」、「注射部位蕁麻疹」は同一患者に各 1 件発現した。

7.1.5.2 重要な潜在的リスク

7.1.5.2.1 悪性腫瘍

日本における製造販売承認日（2016年7月4日）から2019年7月3日までの期間に集積した副作用は8名8件（すべて重篤）であった。内訳は、「肝細胞癌」2名2件、「結腸癌」、「肺腺癌」、「食道癌」、「乳頭様甲状腺癌」、「皮膚有棘細胞癌」、「遠隔転移を伴う直腸癌」各1名1件であった。

7.1.5.2.2 免疫原性

日本における製造販売承認日（2016年7月4日）から2019年7月3日までの期間に集積した有害事象の報告はなかった。

7.1.5.2.3 炎症性腸疾患

日本における製造販売承認日（2016年7月4日）から2019年7月3日までの期間に集積した有害事象の報告はなかった。

7.1.5.2.4 自殺／自傷行為に関連する事象

日本における製造販売承認日（2016年7月4日）から2019年7月3日までの期間に集積した本調査単位期間満了日までに集積した副作用は3名3件（すべて重篤）であった。内訳は、「自殺念慮」2名2件、「自殺既遂」1名1件であった。

7.1.5.3 重要な不足情報

本剤の重要な不足情報は設定されていない。

7.2 海外における市販後の安全性情報

海外では、尋常性乾癬を適応症として米国（2017年2月）、欧州（2017年7月）、カナダ（2018年3月）、香港（2019年2月）で承認され、尋常性乾癬及び膿疱性乾癬を適応症として台湾（2018年4月）及びタイ（2018年8月）で承認された（2019年8月時点）。ライセンスパートナーは、[redacted]である。

	協和キリン株式会社	[redacted]	[redacted]
製品名	LUMICEF	SILIQ	KYNTHEUM
承認国	日本、香港、台湾、タイ	米国、カナダ	欧州

[redacted]が作成したPeriodic Safety Update Report No.[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の内容を以下に記載する。

7.2.1 投与患者数

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間中にKHK4827市販薬を投与された患者数は、[redacted]名（[redacted]）及び[redacted]名（[redacted]）であった。

7.2.2 重篤な副作用の発現状況

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間中に[redacted]件（[redacted]）の重篤な副作用を収集した。

7.3 まとめ

2019年7月3日までに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、日本における副作用発現状況、海外の安全性情報等から本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな有害事象は認められなかった。本剤のベネフィット・リスク評価に変更はなく、現時点での適正使用等確保措置の実施は不要と判断している。

8 付録

Table 8-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	45	(57.0)	44	(55.0)
上咽頭炎	9	(11.4)	8	(10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
下痢	1	(1.3)	3	(3.8)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
鼻炎	1	(1.3)	3	(3.8)
上腹部痛	0		2	(2.5)
高血圧	2	(2.5)	2	(2.5)
肝機能検査異常	0		2	(2.5)
そう痒症	1	(1.3)	2	(2.5)
上気道感染	5	(6.3)	2	(2.5)
嘔吐	0		2	(2.5)
腹部不快感	0		1	(1.3)
足関節部骨折	0		1	(1.3)
関節痛	1	(1.3)	1	(1.3)
関節炎	0		1	(1.3)
血中尿酸増加	0		1	(1.3)
気管支炎	0		1	(1.3)
消化不良	0		1	(1.3)
紅斑	0		1	(1.3)
外耳蜂巣炎	0		1	(1.3)
眼痛	0		1	(1.3)
疲労	2	(2.5)	1	(1.3)
毛包炎	1	(1.3)	1	(1.3)
せつ	0		1	(1.3)
胃炎	0		1	(1.3)
痛風	0		1	(1.3)
頭痛	1	(1.3)	1	(1.3)
肝機能異常	0		1	(1.3)
麦粒腫	0		1	(1.3)
高血糖	0		1	(1.3)
高カリウム血症	1	(1.3)	1	(1.3)
過敏症	0		1	(1.3)
高尿酸血症	1	(1.3)	1	(1.3)
感覚鈍麻	0		1	(1.3)
インフルエンザ様疾患	0		1	(1.3)
関節腫脹	0		1	(1.3)
白血球減少症	0		1	(1.3)
靱帯捻挫	2	(2.5)	1	(1.3)
筋痙縮	0		1	(1.3)
悪心	1	(1.3)	1	(1.3)
神経痛	0		1	(1.3)
咽頭炎	0		1	(1.3)
頻尿	0		1	(1.3)
アレルギー性鼻炎	0		1	(1.3)
仙腸骨炎	0		1	(1.3)

Table 8-1 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
陰嚢腫脹	0		1	(1.3)
シェーグレン症候群	0		1	(1.3)
口内炎	1	(1.3)	1	(1.3)
全身性エリテマトーデス	0		1	(1.3)
股部白癬	0		1	(1.3)
扁桃炎	0		1	(1.3)
筋骨格硬直	0		1	(1.3)
皮膚裂傷	0		1	(1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.3)
四肢損傷	0		1	(1.3)
不正咬合	0		1	(1.3)
耳帯状疱疹	0		1	(1.3)
細菌性腸炎	0		1	(1.3)
靭帯断裂	0		1	(1.3)
顔面白癬	0		1	(1.3)
口腔咽頭痛	1	(1.3)	1	(1.3)
腹痛	1	(1.3)	0	
ざ瘡	1	(1.3)	0	
アフタ性潰瘍	1	(1.3)	0	
背部痛	2	(2.5)	0	
胸部不快感	1	(1.3)	0	
胸痛	1	(1.3)	0	
皮膚炎	1	(1.3)	0	
浮動性めまい	1	(1.3)	0	
顔面浮腫	1	(1.3)	0	
側腹部痛	1	(1.3)	0	
胃ポリープ	1	(1.3)	0	
血管腫	1	(1.3)	0	
熱射病	1	(1.3)	0	
鉄欠乏性貧血	1	(1.3)	0	
筋肉痛	1	(1.3)	0	
頚部痛	1	(1.3)	0	
足底筋膜炎	1	(1.3)	0	
多発ニューロパチー	1	(1.3)	0	
発熱	1	(1.3)	0	
発疹	1	(1.3)	0	
鼻漏	1	(1.3)	0	
歯痛	1	(1.3)	0	
蕁麻疹	1	(1.3)	0	
腟出血	1	(1.3)	0	
季節性アレルギー	1	(1.3)	0	
骨減少症	1	(1.3)	0	
挫傷	1	(1.3)	0	
創傷	1	(1.3)	0	
化膿	1	(1.3)	0	
腎機能障害	1	(1.3)	0	
皮膚擦過傷	1	(1.3)	0	
呼吸器症状	1	(1.3)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.20.1.2

Table 8-2 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した副作用（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	20	(25.3)	26	(32.5)
上咽頭炎	4	(5.1)	6	(7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
下痢	1	(1.3)	2	(2.5)
そう痒症	1	(1.3)	2	(2.5)
上気道感染	4	(5.1)	2	(2.5)
腹部不快感	0		1	(1.3)
上腹部痛	0		1	(1.3)
関節炎	0		1	(1.3)
疲労	2	(2.5)	1	(1.3)
せつ	0		1	(1.3)
頭痛	1	(1.3)	1	(1.3)
肝機能異常	0		1	(1.3)
麦粒腫	0		1	(1.3)
高血糖	0		1	(1.3)
高カリウム血症	1	(1.3)	1	(1.3)
過敏症	0		1	(1.3)
高尿酸血症	1	(1.3)	1	(1.3)
感覚鈍麻	0		1	(1.3)
インフルエンザ様疾患	0		1	(1.3)
白血球減少症	0		1	(1.3)
悪心	0		1	(1.3)
神経痛	0		1	(1.3)
咽頭炎	0		1	(1.3)
鼻炎	0		1	(1.3)
仙腸骨炎	0		1	(1.3)
シェーグレン症候群	0		1	(1.3)
全身性エリテマトーデス	0		1	(1.3)
嘔吐	0		1	(1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.3)
耳帯状疱疹	0		1	(1.3)
顔面白癬	0		1	(1.3)
腹痛	1	(1.3)	0	
皮膚炎	1	(1.3)	0	
浮動性めまい	1	(1.3)	0	
毛包炎	1	(1.3)	0	
胃ポリープ	1	(1.3)	0	
血管腫	1	(1.3)	0	
熱射病	1	(1.3)	0	
足底筋膜炎	1	(1.3)	0	
多発ニューロパチー	1	(1.3)	0	
発熱	1	(1.3)	0	
発疹	1	(1.3)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N = subjects in Study 4827-006 with ≥ 1 dose of investigational product
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.21.1.2

Table 8-3 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	417	(255.9)
上咽頭炎	58	(35.6)
上気道感染	24	(14.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(4.9)
下痢	8	(4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(4.3)
胃腸炎	7	(4.3)
口腔咽頭痛	7	(4.3)
高尿酸血症	6	(3.7)
インフルエンザ	6	(3.7)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
関節痛	5	(3.1)
背部痛	5	(3.1)
不眠症	5	(3.1)
蕁麻疹	5	(3.1)
ぶどう膜炎	5	(3.1)
高血圧	4	(2.5)
インフルエンザ様疾患	4	(2.5)
靱帯捻挫	4	(2.5)
肝機能検査異常	4	(2.5)
外耳炎	4	(2.5)
咽頭炎	4	(2.5)
扁桃炎	4	(2.5)
上腹部痛	3	(1.8)
脱毛症	3	(1.8)
関節炎	3	(1.8)
蜂巣炎	3	(1.8)
便秘	3	(1.8)
ドライアイ	3	(1.8)
毛包炎	3	(1.8)
胃炎	3	(1.8)
肝機能異常	3	(1.8)
片頭痛	3	(1.8)
筋骨格痛	3	(1.8)
悪心	3	(1.8)
発疹	3	(1.8)
鼻炎	3	(1.8)
アレルギー性鼻炎	3	(1.8)
筋骨格硬直	3	(1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.8)
貧血	2	(1.2)
喘息	2	(1.2)
気管支炎	2	(1.2)
C−反応性蛋白増加	2	(1.2)
アレルギー性結膜炎	2	(1.2)
咳嗽	2	(1.2)
皮膚炎	2	(1.2)
消化不良	2	(1.2)
小腸炎	2	(1.2)
疲労	2	(1.2)
麦粒腫	2	(1.2)
関節腫脹	2	(1.2)
白血球減少症	2	(1.2)

Table 8-3 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
筋肉痛	2	(1.2)
変形性関節症	2	(1.2)
そう痒症	2	(1.2)
乾癬	2	(1.2)
脂漏性皮膚炎	2	(1.2)
耳鳴	2	(1.2)
気管炎	2	(1.2)
嘔吐	2	(1.2)
季節性アレルギー	2	(1.2)
椎間板突出	2	(1.2)
皮膚裂傷	2	(1.2)
靭帯断裂	2	(1.2)
腹部不快感	1	(0.6)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)
足関節部骨折	1	(0.6)
虫垂炎	1	(0.6)
反応性関節炎	1	(0.6)
心房細動	1	(0.6)
良性前立腺肥大症	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
血中尿酸増加	1	(0.6)
滑液包炎	1	(0.6)
よう	1	(0.6)
慢性扁桃炎	1	(0.6)
結膜出血	1	(0.6)
結膜炎	1	(0.6)
皮膚嚢腫	1	(0.6)
糖尿病	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
口内乾燥	1	(0.6)
十二指腸潰瘍	1	(0.6)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.6)
精巣上体炎	1	(0.6)
鼻出血	1	(0.6)
紅斑	1	(0.6)
本態性高血圧症	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	1	(0.6)
眼痛	1	(0.6)
せつ	1	(0.6)
γーグルタミルトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)
消化器痛	1	(0.6)
歯肉炎	1	(0.6)
痛風	1	(0.6)
ヘマトクリット減少	1	(0.6)
尿中血陽性	1	(0.6)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)
頭痛	1	(0.6)
脂肪肝	1	(0.6)
高血糖	1	(0.6)
高カリウム血症	1	(0.6)

Table 8-3 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
過敏症	1	(0.6)
感覚鈍麻	1	(0.6)
低血糖	1	(0.6)
低ナトリウム血症	1	(0.6)
低リン酸血症	1	(0.6)
感染	1	(0.6)
過敏性腸症候群	1	(0.6)
白血球増加症	1	(0.6)
扁平苔癬	1	(0.6)
脂肪腫	1	(0.6)
月経過多	1	(0.6)
小球性貧血	1	(0.6)
多発骨折	1	(0.6)
筋断裂	1	(0.6)
筋痙縮	1	(0.6)
爪ジストロフィー	1	(0.6)
頚部痛	1	(0.6)
神経痛	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
結節性変形性関節症	1	(0.6)
臍炎	1	(0.6)
口腔カンジダ症	1	(0.6)
急性中耳炎	1	(0.6)
卵巣嚢胞	1	(0.6)
疼痛	1	(0.6)
動悸	1	(0.6)
毛巣嚢胞	1	(0.6)
足底筋膜炎	1	(0.6)
頻尿	1	(0.6)
湿性咳嗽	1	(0.6)
蛋白尿	1	(0.6)
発熱	1	(0.6)
赤血球数減少	1	(0.6)
腎嚢胞	1	(0.6)
鼻漏	1	(0.6)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)
仙腸骨炎	1	(0.6)
陰嚢腫脹	1	(0.6)
洞性徐脈	1	(0.6)
副鼻腔炎	1	(0.6)
シェーグレン症候群	1	(0.6)
皮膚びらん	1	(0.6)
皮膚剥脱	1	(0.6)
口内炎	1	(0.6)
サンバーン	1	(0.6)
滑膜炎	1	(0.6)
全身性エリテマトーデス	1	(0.6)
腱炎	1	(0.6)
サラセミア	1	(0.6)
亜急性甲状腺炎	1	(0.6)
股部白癬	1	(0.6)
足部白癬	1	(0.6)

Table 8-3 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
埋伏歯	1	(0.6)
歯痛	1	(0.6)
尿管狭窄	1	(0.6)
腟出血	1	(0.6)
頭位性回転性めまい	1	(0.6)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
胸郭出口症候群	1	(0.6)
頚髄神経根障害	1	(0.6)
四肢膿瘍	1	(0.6)
処置後出血	1	(0.6)
大腸ポリープ	1	(0.6)
口唇びらん	1	(0.6)
創傷	1	(0.6)
尿中蛋白陽性	1	(0.6)
ヘリコバクター感染	1	(0.6)
肝酵素上昇	1	(0.6)
四肢損傷	1	(0.6)
不正咬合	1	(0.6)
ダニ皮膚炎	1	(0.6)
耳帯状疱疹	1	(0.6)
細菌性腸炎	1	(0.6)
皮膚皮下組織炎	1	(0.6)
顔面白癬	1	(0.6)
熱中症	1	(0.6)
機能性胃腸障害	1	(0.6)
軸性脊椎関節炎	1	(0.6)
骨血管腫	1	(0.6)
白質病変	1	(0.6)
四肢骨折	1	(0.6)
歯嚢胞	1	(0.6)
尿管結石症	1	(0.6)
失血性貧血	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.20.2.2

Table 8-4 KHK4827 投与被験者に発現した副作用（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	241	(147.9)
上咽頭炎	38	(23.3)
上気道感染	15	(9.2)
下痢	7	(4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
胃腸炎	5	(3.1)
高尿酸血症	5	(3.1)
インフルエンザ	5	(3.1)
咽頭炎	4	(2.5)
蕁麻疹	4	(2.5)
脱毛症	3	(1.8)
肝機能異常	3	(1.8)
悪心	3	(1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.8)
口腔咽頭痛	3	(1.8)
便秘	2	(1.2)
皮膚炎	2	(1.2)
小腸炎	2	(1.2)
疲労	2	(1.2)
毛包炎	2	(1.2)
麦粒腫	2	(1.2)
高血圧	2	(1.2)
インフルエンザ様疾患	2	(1.2)
不眠症	2	(1.2)
白血球減少症	2	(1.2)
肝機能検査異常	2	(1.2)
外耳炎	2	(1.2)
そう痒症	2	(1.2)
発疹	2	(1.2)
アレルギー性鼻炎	2	(1.2)
脂漏性皮膚炎	2	(1.2)
扁桃炎	2	(1.2)
気管炎	2	(1.2)
ぶどう膜炎	2	(1.2)
腹部不快感	1	(0.6)
上腹部痛	1	(0.6)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
貧血	1	(0.6)
虫垂炎	1	(0.6)
関節炎	1	(0.6)
反応性関節炎	1	(0.6)
喘息	1	(0.6)
背部痛	1	(0.6)
良性前立腺肥大症	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
気管支炎	1	(0.6)
C−反応性蛋白増加	1	(0.6)
よう	1	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.6)
慢性扁桃炎	1	(0.6)

Table 8-4 KHK4827 投与被験者に発現した副作用（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
咳嗽	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
精巣上体炎	1	(0.6)
鼻出血	1	(0.6)
本態性高血圧症	1	(0.6)
せつ	1	(0.6)
胃炎	1	(0.6)
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)
歯肉炎	1	(0.6)
尿中血陽性	1	(0.6)
頭痛	1	(0.6)
脂肪肝	1	(0.6)
高血糖	1	(0.6)
高カリウム血症	1	(0.6)
過敏症	1	(0.6)
感覚鈍麻	1	(0.6)
低血糖	1	(0.6)
低ナトリウム血症	1	(0.6)
低リン酸血症	1	(0.6)
感染	1	(0.6)
過敏性腸症候群	1	(0.6)
白血球増加症	1	(0.6)
扁平苔癬	1	(0.6)
脂肪腫	1	(0.6)
小球性貧血	1	(0.6)
片頭痛	1	(0.6)
筋肉痛	1	(0.6)
爪ジストロフィー	1	(0.6)
神経痛	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
臍炎	1	(0.6)
口腔カンジダ症	1	(0.6)
変形性関節症	1	(0.6)
急性中耳炎	1	(0.6)
卵巣嚢胞	1	(0.6)
疼痛	1	(0.6)
動悸	1	(0.6)
湿性咳嗽	1	(0.6)
蛋白尿	1	(0.6)
乾癬	1	(0.6)
発熱	1	(0.6)
鼻炎	1	(0.6)
鼻漏	1	(0.6)
仙腸骨炎	1	(0.6)
洞性徐脈	1	(0.6)
副鼻腔炎	1	(0.6)
シェーグレン症候群	1	(0.6)
皮膚剥脱	1	(0.6)
滑膜炎	1	(0.6)
全身性エリテマトーデス	1	(0.6)
亜急性甲状腺炎	1	(0.6)
足部白癬	1	(0.6)

Table 8-4 KHK4827 投与被験者に発現した副作用（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
耳鳴	1	(0.6)
歯痛	1	(0.6)
頭位性回転性めまい	1	(0.6)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)
嘔吐	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
椎間板突出	1	(0.6)
四肢膿瘍	1	(0.6)
大腸ポリープ	1	(0.6)
筋骨格硬直	1	(0.6)
尿中蛋白陽性	1	(0.6)
肝酵素上昇	1	(0.6)
耳帯状疱疹	1	(0.6)
顔面白癬	1	(0.6)
機能性胃腸障害	1	(0.6)
軸性脊椎関節炎	1	(0.6)
骨血管腫	1	(0.6)
白質病変	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.21.2.2

Table 8-5 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した重症度が CTCAE Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[SOC] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	1	(1.3)	4	(5.0)
[胃腸障害]	0		1	(1.3)
不正咬合	0		1	(1.3)
[感染症および寄生虫症]	0		1	(1.3)
外耳蜂巣炎	0		1	(1.3)
[傷害、中毒および処置合併症]	0		1	(1.3)
足関節部骨折	0		1	(1.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(1.3)	0	
背部痛	1	(1.3)	0	
[血管障害]	0		1	(1.3)
高血圧	0		1	(1.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
CTCAE: v. 4.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.4.1.2

Table 8-6 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した重症度 Grade 3 以上の副作用（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[SOC] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
CTCAE: v. 4.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.5.1.2

Table 8-7 KHK4827 投与被験者に発現した重症度 Grade 3 以上の有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	26	(16.0)
[血液およびリンパ系障害]	1	(0.6)
失血性貧血	1	(0.6)
[心臓障害]	1	(0.6)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
[胃腸障害]	3	(1.8)
下痢	1	(0.6)
不正咬合	1	(0.6)
歯嚢胞	1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	7	(4.3)
蜂巣炎	2	(1.2)
虫垂炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	1	(0.6)
毛巣嚢胞	1	(0.6)
扁桃炎	1	(0.6)
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(1.8)
足関節部骨折	1	(0.6)
多発骨折	1	(0.6)
処置後出血	1	(0.6)
[臨床検査]	2	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
[代謝および栄養障害]	5	(3.1)
高尿酸血症	3	(1.8)
低ナトリウム血症	1	(0.6)
低リン酸血症	1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	2	(1.2)
背部痛	1	(0.6)
椎間板突出	1	(0.6)
[腎および尿路障害]	1	(0.6)
尿管結石症	1	(0.6)
[血管障害]	1	(0.6)
高血圧	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
CTCAE: v4.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.4.2.2

Table 8-8 KHK4827 投与被験者に発現した重症度 Grade 3 以上の副作用（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	11	(6.8)
[心臓障害]	1	(0.6)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
[胃腸障害]	1	(0.6)
下痢	1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	3	(1.8)
虫垂炎	1	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
[臨床検査]	2	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
[代謝および栄養障害]	4	(2.5)
高尿酸血症	2	(1.2)
低ナトリウム血症	1	(0.6)
低リン酸血症	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
CTCAE: v4.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.5.2.2

Table 8-9 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の初回発現時期別集計（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Day 1 – Day 112 N = 148		Day 113 – Day 196 N = 142		Day 197 – Day 280 N = 141		Day 281 – Day 364 N = 138		Day 365 – N = 119	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	74	(50.0)	54	(38.0)	46	(32.6)	37	(26.8)	27	(22.7)
上咽頭炎	16	(10.8)	4	(2.8)	3	(2.1)	8	(5.8)	3	(2.5)
上気道感染	2	(1.4)	6	(4.2)	2	(1.4)	4	(2.9)	5	(4.2)
胃腸炎	2	(1.4)	3	(2.1)	2	(1.4)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.4)	1	(0.7)	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.4)	1	(0.7)	0		0		0	
下痢	4	(2.7)	0		2	(1.4)	0		0	
インフルエンザ	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	
口腔内潰瘍形成	3	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	
口腔咽頭痛	3	(2.0)	0		1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.8)
関節痛	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)	0		1	(0.8)
背部痛	0		1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.8)
高尿酸血症	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	0		1	(0.8)
不眠症	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)	0		1	(0.8)
蕁麻疹	2	(1.4)	0		1	(0.7)	2	(1.4)	0	
ぶどう膜炎	2	(1.4)	1	(0.7)	0		2	(1.4)	0	
高血圧	2	(1.4)	0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
靭帯捻挫	2	(1.4)	2	(1.4)	0		0		0	
肝機能検査異常	2	(1.4)	2	(1.4)	0		0		0	
咽頭炎	1	(0.7)	0		2	(1.4)	0		1	(0.8)
扁桃炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		2	(1.4)	0	
上腹部痛	2	(1.4)	1	(0.7)	0		0		0	
脱毛症	0		1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	
関節炎	2	(1.4)	0		1	(0.7)	0		0	
蜂巣炎	0		2	(1.4)	1	(0.7)	0		0	
便秘	0		2	(1.4)	0		0		1	(0.8)
ドライアイ	0		1	(0.7)	1	(0.7)	0		1	(0.8)
肝機能異常	1	(0.7)	0		1	(0.7)	0		1	(0.8)
筋骨格痛	0		0		1	(0.7)	0		2	(1.7)
悪心	1	(0.7)	1	(0.7)	0		1	(0.7)	0	
外耳炎	0		0		0		2	(1.4)	1	(0.8)
鼻炎	3	(2.0)	0		0		0		0	
アレルギー性鼻炎	1	(0.7)	0		0		0		2	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.7)	0		0		0		2	(1.7)
貧血	1	(0.7)	0		0		1	(0.7)	0	
喘息	0		0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
気管支炎	1	(0.7)	0		1	(0.7)	0		0	
C－反応性蛋白増加	0		0		0		1	(0.7)	1	(0.8)
アレルギー性結膜炎	0		0		0		2	(1.4)	0	
咳嗽	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		0	
皮膚炎	0		2	(1.4)	0		0		0	
消化不良	1	(0.7)	0		0		1	(0.7)	0	
小腸炎	0		2	(1.4)	0		0		0	
疲労	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		0	
毛包炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		0	
胃炎	1	(0.7)	0		0		0		1	(0.8)
関節腫脹	1	(0.7)	0		0		0		1	(0.8)
白血球減少症	2	(1.4)	0		0		0		0	
片頭痛	1	(0.7)	0		0		0		1	(0.8)
筋肉痛	0		1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
変形性関節症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		0	

Table 8-9 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の初回発現時期別集計（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	Day 1 – Day 112 N = 148		Day 113 – Day 196 N = 142		Day 197 – Day 280 N = 141		Day 281 – Day 364 N = 138		Day 365 – N = 119	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	2	(1.4)	0		0		0		0	
乾癬	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.8)
発疹	0		2	(1.4)	0		0		0	
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.8)
耳鳴	1	(0.7)	0		0		0		1	(0.8)
嘔吐	2	(1.4)	0		0		0		0	
季節性アレルギー	0		0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
椎間板突出	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.8)
筋骨格硬直	2	(1.4)	0		0		0		0	
皮膚裂傷	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		0	
靭帯断裂	1	(0.7)	0		0		0		1	(0.8)
腹部不快感	1	(0.7)	0		0		0		0	
急性心筋梗塞	0		1	(0.7)	0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		0		0		1	(0.7)	0	
足関節部骨折	1	(0.7)	0		0		0		0	
虫垂炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
反応性関節炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
心房細動	0		0		0		0		1	(0.8)
良性前立腺肥大症	0		1	(0.7)	0		0		0	
血中クレアチニン増加	1	(0.7)	0		0		0		0	
血中尿酸増加	1	(0.7)	0		0		0		0	
滑液包炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
よう	1	(0.7)	0		0		0		0	
慢性扁桃炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
結膜出血	1	(0.7)	0		0		0		0	
結膜炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
皮膚嚢腫	0		0		0		1	(0.7)	0	
糖尿病	0		0		1	(0.7)	0		0	
憩室炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
口内乾燥	0		0		0		0		1	(0.8)
十二指腸潰瘍	0		0		1	(0.7)	0		0	
皮脂欠乏性湿疹	0		0		0		1	(0.7)	0	
精巣上体炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
鼻出血	0		0		0		0		1	(0.8)
紅斑	1	(0.7)	0		0		0		0	
本態性高血圧症	0		1	(0.7)	0		0		0	
外耳蜂巣炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
眼痛	1	(0.7)	0		0		0		0	
せつ	1	(0.7)	0		0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0		0		0		1	(0.7)	0	
胃食道逆流性疾患	1	(0.7)	0		0		0		0	
消化器痛	0		0		1	(0.7)	0		0	
歯肉炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
痛風	1	(0.7)	0		0		0		0	
ヘマトクリット減少	0		1	(0.7)	0		0		0	
尿中血陽性	0		0		0		0		1	(0.8)
ヘモグロビン減少	0		1	(0.7)	0		0		0	
頭痛	1	(0.7)	0		0		0		0	
脂肪肝	0		0		0		1	(0.7)	0	
麦粒腫	1	(0.7)	0		0		0		0	

Table 8-9 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の初回発現時期別集計（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	Day 1 – Day 112 N = 148		Day 113 – Day 196 N = 142		Day 197 – Day 280 N = 141		Day 281 – Day 364 N = 138		Day 365 – N = 119	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血糖	1	(0.7)	0		0		0		0	
高カリウム血症	1	(0.7)	0		0		0		0	
過敏症	1	(0.7)	0		0		0		0	
感覚鈍麻	1	(0.7)	0		0		0		0	
低血糖	0		0		1	(0.7)	0		0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(0.8)
低リン酸血症	0		0		0		0		1	(0.8)
感染	0		0		0		0		1	(0.8)
インフルエンザ様疾患	1	(0.7)	0		0		0		0	
過敏性腸症候群	0		1	(0.7)	0		0		0	
白血球増加症	0		0		1	(0.7)	0		0	
扁平苔癬	0		0		0		0		1	(0.8)
脂肪腫	0		0		0		1	(0.7)	0	
月経過多	0		0		0		1	(0.7)	0	
小球性貧血	1	(0.7)	0		0		0		0	
多発骨折	0		0		0		0		1	(0.8)
筋断裂	0		0		0		0		1	(0.8)
筋痙縮	1	(0.7)	0		0		0		0	
爪ジストロフィー	0		0		0		0		1	(0.8)
頚部痛	1	(0.7)	0		0		0		0	
神経痛	1	(0.7)	0		0		0		0	
好中球数減少	0		1	(0.7)	0		0		0	
結節性変形性関節症	0		1	(0.7)	0		0		0	
膵炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.7)	0		0		0		0	
急性中耳炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
卵巣嚢胞	0		0		0		1	(0.7)	0	
疼痛	0		1	(0.7)	0		0		0	
動悸	0		0		0		1	(0.7)	0	
毛巣嚢胞	0		1	(0.7)	0		0		0	
足底筋膜炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
頻尿	1	(0.7)	0		0		0		0	
湿性咳嗽	0		1	(0.7)	0		0		0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(0.8)
発熱	0		0		1	(0.7)	0		0	
赤血球数減少	0		1	(0.7)	0		0		0	
腎嚢胞	0		1	(0.7)	0		0		0	
鼻漏	0		0		0		1	(0.7)	0	
肩回旋筋腱板症候群	0		0		1	(0.7)	0		0	
仙腸骨炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
陰嚢腫脹	1	(0.7)	0		0		0		0	
洞性徐脈	0		0		0		0		1	(0.8)
副鼻腔炎	0		0		0		1	(0.7)	0	
シェーグレン症候群	1	(0.7)	0		0		0		0	
皮膚びらん	0		1	(0.7)	0		0		0	
皮膚剥脱	0		1	(0.7)	0		0		0	
口内炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
サンバーン	0		0		0		1	(0.7)	0	
滑膜炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
全身性エリテマトーデス	1	(0.7)	0		0		0		0	
腱炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
サラセミア	0		0		0		1	(0.7)	0	
亜急性甲状腺炎	0		1	(0.7)	0		0		0	

Table 8-9 KHK4827 投与被験者に発現した有害事象の初回発現時期別集計（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	Day 1 – Day 112 N = 148		Day 113 – Day 196 N = 142		Day 197 – Day 280 N = 141		Day 281 – Day 364 N = 138		Day 365 – N = 119	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
股部白癬	1	(0.7)	0		0		0		0	
足部白癬	0		1	(0.7)	0		0		0	
埋伏歯	0		0		1	(0.7)	0		0	
歯痛	0		0		0		1	(0.7)	0	
気管炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
尿管狭窄	0		0		1	(0.7)	0		0	
腟出血	1	(0.7)	0		0		0		0	
頭位性回転性めまい	0		0		1	(0.7)	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		0		0		1	(0.7)	0	
白血球数増加	0		0		0		1	(0.7)	0	
尿中白血球陽性	0		1	(0.7)	0		0		0	
胸郭出口症候群	0		0		1	(0.7)	0		0	
頚髄神経根障害	0		0		0		0		1	(0.8)
四肢膿瘍	0		1	(0.7)	0		0		0	
処置後出血	0		1	(0.7)	0		0		0	
大腸ポリープ	0		0		0		1	(0.7)	0	
口唇びらん	0		0		1	(0.7)	0		0	
創傷	0		0		1	(0.7)	0		0	
尿中蛋白陽性	1	(0.7)	0		0		0		0	
ヘリコバクター感染	0		0		1	(0.7)	0		0	
肝酵素上昇	0		1	(0.7)	0		0		0	
四肢損傷	1	(0.7)	0		0		0		0	
不正咬合	1	(0.7)	0		0		0		0	
ダニ皮膚炎	0		0		0		1	(0.7)	0	
耳帯状疱疹	1	(0.7)	0		0		0		0	
細菌性腸炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
皮膚皮下組織炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
顔面白癬	1	(0.7)	0		0		0		0	
熱中症	1	(0.7)	0		0		0		0	
機能性胃腸障害	0		0		1	(0.7)	0		0	
軸性脊椎関節炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
骨血管腫	0		0		0		0		1	(0.8)
白質病変	0		0		0		1	(0.7)	0	
四肢骨折	1	(0.7)	0		0		0		0	
歯嚢胞	0		0		0		0		1	(0.8)
尿管結石症	0		0		1	(0.7)	0		0	
失血性貧血	0		0		0		0		1	(0.8)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Day 1: First visit of receiving KHK4827 210 mg
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.22.2

Table 8-10 KHK4827 投与被験者に発現した副作用の初回発現時期別集計（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

PT	Day 1 – Day 112 N = 148		Day 113 – Day 196 N = 142		Day 197 – Day 280 N = 141		Day 281 – Day 364 N = 138		Day 365 – N = 119	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	49	(33.1)	36	(25.4)	26	(18.4)	24	(17.4)	18	(15.1)
上咽頭炎	11	(7.4)	2	(1.4)	1	(0.7)	4	(2.9)	2	(1.7)
上気道感染	1	(0.7)	4	(2.8)	1	(0.7)	3	(2.2)	2	(1.7)
口腔内潰瘍形成	3	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.7)	1	(0.7)	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.7)	1	(0.7)	0		0		0	
下痢	3	(2.0)	0		2	(1.4)	0		0	
胃腸炎	2	(1.4)	2	(1.4)	1	(0.7)	0		0	
インフルエンザ	1	(0.7)	2	(1.4)	0		2	(1.4)	0	
高尿酸血症	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
咽頭炎	1	(0.7)	0		2	(1.4)	0		1	(0.8)
蕁麻疹	2	(1.4)	0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
脱毛症	0		1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	
肝機能異常	1	(0.7)	0		1	(0.7)	0		1	(0.8)
悪心	1	(0.7)	1	(0.7)	0		1	(0.7)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.7)	0		0		0		2	(1.7)
口腔咽頭痛	1	(0.7)	0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
便秘	0		1	(0.7)	0		0		1	(0.8)
皮膚炎	0		2	(1.4)	0		0		0	
小腸炎	0		2	(1.4)	0		0		0	
疲労	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		0	
高血圧	0		0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
不眠症	1	(0.7)	0		1	(0.7)	0		0	
白血球減少症	2	(1.4)	0		0		0		0	
肝機能検査異常	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		0	
外耳炎	0		0		0		1	(0.7)	1	(0.8)
そう痒症	2	(1.4)	0		0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		0		2	(1.7)
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.8)
扁桃炎	0		0		0		2	(1.4)	0	
ぶどう膜炎	0		1	(0.7)	0		1	(0.7)	0	
腹部不快感	1	(0.7)	0		0		0		0	
上腹部痛	1	(0.7)	0		0		0		0	
急性心筋梗塞	0		1	(0.7)	0		0		0	
貧血	1	(0.7)	0		0		0		0	
虫垂炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
関節炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
反応性関節炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
喘息	0		0		1	(0.7)	0		0	
背部痛	0		1	(0.7)	0		0		0	
良性前立腺肥大症	0		1	(0.7)	0		0		0	
血中クレアチニン増加	1	(0.7)	0		0		0		0	
気管支炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
C－反応性蛋白増加	0		0		0		1	(0.7)	0	
よう	1	(0.7)	0		0		0		0	
蜂巣炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
慢性扁桃炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
咳嗽	0		1	(0.7)	0		0		0	
憩室炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
精巣上体炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
鼻出血	0		0		0		0		1	(0.8)

Table 8-10 KHK4827 投与被験者に発現した副作用の初回発現時期別集計（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	Day 1 – Day 112 N = 148		Day 113 – Day 196 N = 142		Day 197 – Day 280 N = 141		Day 281 – Day 364 N = 138		Day 365 – N = 119	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
本態性高血圧症	0		1	(0.7)	0		0		0	
毛包炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
せつ	1	(0.7)	0		0		0		0	
胃炎	0		0		0		0		1	(0.8)
胃食道逆流性疾患	1	(0.7)	0		0		0		0	
歯肉炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
尿中血陽性	0		0		0		0		1	(0.8)
頭痛	1	(0.7)	0		0		0		0	
脂肪肝	0		0		0		1	(0.7)	0	
麦粒腫	1	(0.7)	0		0		0		0	
高血糖	1	(0.7)	0		0		0		0	
高カリウム血症	1	(0.7)	0		0		0		0	
過敏症	1	(0.7)	0		0		0		0	
感覚鈍麻	1	(0.7)	0		0		0		0	
低血糖	0		0		1	(0.7)	0		0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(0.8)
低リン酸血症	0		0		0		0		1	(0.8)
感染	0		0		0		0		1	(0.8)
インフルエンザ様疾患	1	(0.7)	0		0		0		0	
過敏性腸症候群	0		1	(0.7)	0		0		0	
白血球増加症	0		0		1	(0.7)	0		0	
扁平苔癬	0		0		0		0		1	(0.8)
脂肪腫	0		0		0		1	(0.7)	0	
小球性貧血	1	(0.7)	0		0		0		0	
片頭痛	0		0		0		0		1	(0.8)
筋肉痛	0		1	(0.7)	0		0		0	
爪ジストロフィー	0		0		0		0		1	(0.8)
神経痛	1	(0.7)	0		0		0		0	
好中球数減少	0		1	(0.7)	0		0		0	
膵炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.7)	0		0		0		0	
変形性関節症	1	(0.7)	0		0		0		0	
急性中耳炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
卵巣嚢胞	0		0		0		1	(0.7)	0	
疼痛	0		1	(0.7)	0		0		0	
動悸	0		0		0		1	(0.7)	0	
湿性咳嗽	0		1	(0.7)	0		0		0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(0.8)
乾癬	0		1	(0.7)	0		0		0	
発熱	0		0		1	(0.7)	0		0	
発疹	0		1	(0.7)	0		0		0	
鼻炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
鼻漏	0		0		0		1	(0.7)	0	
仙腸骨炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
洞性徐脈	0		0		0		0		1	(0.8)
副鼻腔炎	0		0		0		1	(0.7)	0	
シェーグレン症候群	1	(0.7)	0		0		0		0	
皮膚剥脱	0		1	(0.7)	0		0		0	
滑膜炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
全身性エリテマトーデス	1	(0.7)	0		0		0		0	
亜急性甲状腺炎	0		1	(0.7)	0		0		0	
足部白癬	0		1	(0.7)	0		0		0	
耳鳴	0		0		0		0		1	(0.8)

Table 8-10 KHK4827 投与被験者に発現した副作用の初回発現時期別集計（全期間）（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

PT	Day 1 – Day 112 N = 148		Day 113 – Day 196 N = 142		Day 197 – Day 280 N = 141		Day 281 – Day 364 N = 138		Day 365 – N = 119	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯痛	0		0		0		1	(0.7)	0	
気管炎	0		0		1	(0.7)	0		0	
頭位性回転性めまい	0		0		1	(0.7)	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		0		0		1	(0.7)	0	
嘔吐	1	(0.7)	0		0		0		0	
白血球数増加	0		0		0		1	(0.7)	0	
尿中白血球陽性	0		1	(0.7)	0		0		0	
椎間板突出	0		0		1	(0.7)	0		0	
四肢膿瘍	0		1	(0.7)	0		0		0	
大腸ポリープ	0		0		0		1	(0.7)	0	
筋骨格硬直	1	(0.7)	0		0		0		0	
尿中蛋白陽性	1	(0.7)	0		0		0		0	
肝酵素上昇	0		1	(0.7)	0		0		0	
耳帯状疱疹	1	(0.7)	0		0		0		0	
顔面白癬	1	(0.7)	0		0		0		0	
機能性胃腸障害	0		0		1	(0.7)	0		0	
軸性脊椎関節炎	1	(0.7)	0		0		0		0	
骨血管腫	0		0		0		0		1	(0.8)
白質病変	0		0		0		1	(0.7)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Day 1: First visit of receiving KHK4827 210 mg
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.23.2

Table 8-11 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した被験者ごとのその他の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Placebo	JP-[redacted] 4[redacted]	Lumbar back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-06-04 62	NOT RELATED 3 Y	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-06-20 78 RECOVERING/RESOLVING
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 2[redacted]	Right. earlobe cellulitis (外耳蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-15 109	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [surgical removal]	2018-05-15 170 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 2[redacted]	left ankle trimalleolar fracture with dislocation (足関節部骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-05-24 79	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [left leg open reduction internal fixation]	2018-08-16 163 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3[redacted]	Class III malocclusion residual facial asymmetry (不正咬合) [胃腸障害]	2018-08-02 57	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Surgery]	2018-08-03 58 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 4[redacted]	Right Ramsay Hunt syndrome (耳帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	2017-10-28 16	UNKNOWN 2 Y	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-05 85 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of Investigational Product (IP), (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-1.2.2

Table 8-12 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した被験者ごとの他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（4827-006 試験）

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Placebo	JP-[redacted] 5[redacted]	ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-02-27 42	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED ANY TREATMENTS TAKEN [Discontinuation of antituberculous drug]	2018-04-24 98 RECOVERED/RESOLVED
		AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-02-27 42	UNKNOWN 1 N	DRUG INTERRUPTED ANY TREATMENTS TAKEN [Discontinuation of antituberculous drug]	2018-04-24 98 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	KR-[redacted] 5[redacted]	Upper respiration infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2017-12-18 5	RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-20 38 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	KR-[redacted] 3[redacted]	Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-03-13 7	NOT RELATED 1 N	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-20 14 RECOVERED/RESOLVED
Placebo	TW-[redacted] 3[redacted]	Upper respiratory tract infections (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-03-11 27	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-04-10 57 RECOVERED/RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] 3[redacted]	R/O (rule out; suspected) SLE (Systemic lupus erythematosus) (全身性エリテマトーデス) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-01-22 71	UNKNOWN 1 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2018-02-05 85 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Table 8-12 二重盲検期（Week 16 まで）に発現した被験者ごとの他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（4827-006 試験） (Continued)

Treatment Group	SID Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] [redacted] 4[redacted]	Left ankle tenderness (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2017-09-25 8	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Left ankle skin lesion erythema (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Left ankle swelling (関節腫脹) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2 N	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KHK4827 210 mg	TW-[redacted] [redacted] 4[redacted]	ALT elevation (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-03-30 87	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-11-08 310 RECOVERED/RESOLVED
		AST elevation (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-03-30 87	UNKNOWN 2 N	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-09-14 255 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of Investigational Product (IP), (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-1.3.2

2.7.5 参考文献

Braun et al, 2011
Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896-904.

Fukuhara and Suzukamo, 2015
Fukuhara S, Suzukamo Y. Manual of SF-36v2 Japanese version. Institute for Health Outcomes & Process Evaluation research. 2015.

Haas et al, 2003
Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, et al. Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. Crit Care Med. 2003;31:1338-46.

Khan, 2008
Khan MA. 病気における HLA-B27 の検査. In: the FACTS 強直性脊椎炎. 東京:新興医学出版社;2008.p.87-9.

Kim and Song, 2016
Kim YH, Song YW. The dynamic evolution of rheumatology in Korea. Nat Rev Rheumatol. 2016;12:183-9.

Lee et al, 2010
Lee JI, Zhang L, Men AY, et al. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.

Morgan, 2009
Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:434-8.

Raychaudhuri and Deodhar, 2014
Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun. 2014;48-49:128-33.

Rudwaleit et al, 2009
Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68:777-83.

Timmermann and Hall, 2019
Timmermann S, Hall A. Population pharmacokinetics of brodalumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;125:16-25.

van der Heijde et al, 2017
van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 upate of the ASA-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-91.

van der Linden et al, 1984
van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27:361-8.

Yamaguchi et al, 1995
Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Arthritis Rheum.1995;38:1672-7.

KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AS	Ankylosing spondylitis（強直性脊椎炎）
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society（国際脊椎関節炎評価学会）
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（AS 疾患活動性スコア）
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire（AS の QoL 質問票）
axSpA	Axial spondyloarthritis（体軸性脊椎関節炎）
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（AS 疾患活動性指標）
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（AS 機能指標）
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（AS 可動性指標）
BOCF	Baseline observation carried forward（ベースラインの観測値による補完法）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel（コクラン-マンテル-ヘンツェル）
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）
DMARD(s)	Disease modulating anti-rheumatic drug(s)（疾患修飾性抗リウマチ薬）
ESR	Erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27（ヒト白血球抗原 B27）
IL	Interleukin（インターロイキン）
IWRS	Interactive web response system（web 登録システム）
LOCF	Last observation carried forward（事後検査を除く最終の評価可能な値で補完）
MRI	Magnetic resonance imaging（核磁気共鳴画像）
mTSS	Van der Heijde modified Total Sharp Score
MTX	Methotrexate（メトトレキサート）
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
NRI	Non-responder imputation（達成しなかった被験者として補完）
NSAID(s)	Nonsteroidal anti-inflammatory drug(s)（非ステロイド性抗炎症薬）
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PGA	Patient Global Assessment（患者の全般評価）
PHQ-8	Patient Health Questionnaire-8 depression scale（うつ病性障害スクリーニング評価ツール）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PsA	Psoriatic arthritis（関節症性乾癬）
SC	Subcutaneous（皮下）
SID	Subject ID（被験者識別コード）
SJC	Swollen joint count（腫脹関節数）
SpA	Spondyloarthritis（脊椎関節炎）
TJC	Tender joint count（圧痛関節数）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
ULN	Upper limit of normal（基準範囲上限）
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票）

用語の定義

用語	定義
ACR 基準評価	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
ACR 20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
ASAS20	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 20%以上の改善、かつ 1 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で 20%以上の悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI） ④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
ASAS40	下記 4 評価項目のうち少なくとも 3 項目において、ベースラインと比較して 40%以上の改善、かつ 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の絶対的改善を認め、残りの 1 評価項目で悪化が認められない。 ①患者の全般評価 ②脊椎痛 ③身体機能（BASFI） ④脊椎のこわばり（BASDAI の評価項目の Q5 及び Q6 の平均値）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	投与間隔での血清中薬物濃度―時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
BSA	体表面積に占める病変部位の割合（%）（body surface area）
CDAI	臨床疾患活動性指数（Clinical Disease Activity Index）
C_{max}	最高血清中薬物濃度
CRP	C 反応性蛋白
CTCAE v4.0	The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0（有害事象共通用語規準 v4.0）
DAS 28	28 関節疾患活動性スコア
DLQI	皮膚科関連 QOL 評価指標（Dermatology Life Quality Index）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
HAQ	健康評価質問票（Health Assessment Questionnaire）
HAQ-DI	HAQ Disability Index
LLT	MedDRA における下層語
MedDRA	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
NAPSI	爪乾癬重症度指標（Nail Psoriasis Severity Index）
PASI スコア	乾癬面積及び重篤度指標（Psoriasis Area and Severity Index） 乾癬の症状の程度を表すスコア
PASI 75/90 反応	PASI スコアがベースラインからそれぞれ 75%、90%以上減少すること
PASI 100	PASI スコアがベースラインから 100%減少すること
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol set）
PSI	被験者による乾癬特有の徴候及び症状に関する評価指標
PT	MedDRA の基本語
Q2W	2 週に 1 回（Every 2 weeks）
SF-36v2	健康関連 QOL 評価指標（MOS 36-Item short-form health survey version 2）
SOC	MedDRA の器官別大分類
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
被験者番号	国内試験では、被験者識別コードのうち治験実施計画書番号を除いた被験者ごとの番号とする。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
1 体軸性脊椎関節炎患者を対象とした KHK4827 の第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号：4827-006）（5.3.5.1-1） 8
1.1 試験方法の概略 8
1.2 治験対象被験者 15
1.3 試験結果 21
1.3.1 有効性 21
1.3.1.1 主要評価項目 21
1.3.1.2 副次評価項目 23
1.3.1.3 その他の評価項目（5.3.5.1-1 Section 11.1.3） 27
1.3.2 薬物動態 27
1.3.2.1 反復投与後の血清中 KHK4827 トラフ濃度 27
1.3.2.2 Week 14～16 及び Week 30～32 における KHK4827 の薬物動態 28
1.3.3 安全性 31
1.4 結論 68
2 関節症性乾癬患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験（試験番号：20101227）（参考 5.3.5.4-1、2、3、4） 69
2.1 試験方法の概略 69
2.2 治験対象被験者 74
2.3 試験結果 78
2.3.1 有効性 78
2.3.1.1 主要評価項目：Week 12 における ACR 20 78
2.3.1.2 副次評価項目 78
2.3.1.3 継続投与期における有効性評価 85
2.3.2 薬物動態 88
2.3.3 安全性 89
2.3.3.1 評価期 89
2.3.3.2 継続投与期 99
2.4 結論 121
3 関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験：AMVISION-1（試験番号：20090406）（参考 5.3.5.4-5） 123
3.1 試験方法の概略 123
3.2 治験対象被験者 131
3.3 試験結果 135

3.3.1 有効性 135
3.3.1.1 主要評価項目：Week 16 における ACR 20 135
3.3.1.2 主な副次評価項目 135
3.3.1.3 その他の副次評価項目 137
3.3.2 薬物動態 144
3.3.3 安全性 145
3.3.3.1 Week 16 まで 145
3.3.3.2 治験期間全体（KHK4827 投与被験者） 158
3.4 結論 175
4 関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験：AMVISION-2（試験番号：20110144）（参考 5.3.5.4-6） 177
4.1 試験方法の概略 177
4.2 治験対象被験者 185
4.3 試験結果 189
4.3.1 有効性 189
4.3.1.1 主要評価項目：Week 16 における ACR 20 189
4.3.1.2 主な副次評価項目 189
4.3.1.3 その他の副次評価項目 191
4.3.2 薬物動態 197
4.3.3 安全性 198
4.3.3.1 Week 16 まで 198
4.3.3.2 治験期間全体（KHK4827 投与被験者） 212
4.4 結論 231

2.7.6 個々の試験のまとめ

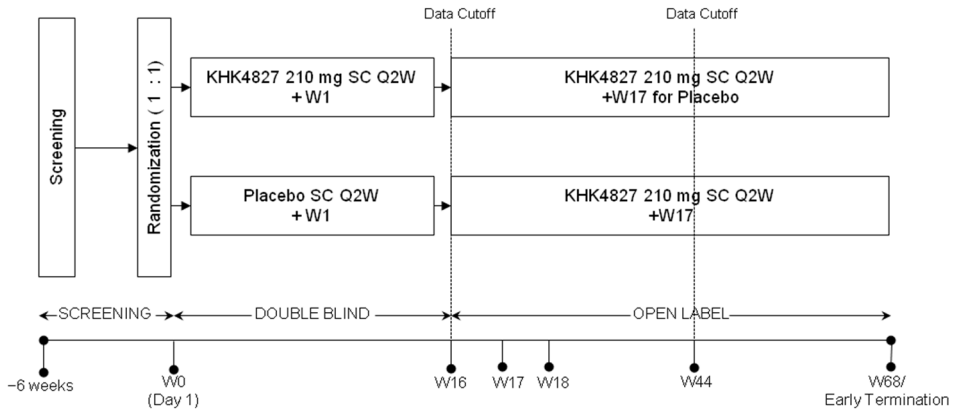
個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、Table 2.7.6-1に示した。

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の 添付場所
4827-006 第 III 相 日本、韓国、台湾	有効性 安全性、 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検継続投与	体軸性脊椎関節炎患者	二重盲検期 プラセボ KHK4827 : 210 mg Q2W 皮下（SC） 継続投与期 KHK4827 : 210 mg Q2W SC	プラセボ : 79 名 KHK4827 : 80 名	二重盲検期 2 週に 1 回 16 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10、12、14） 継続投与期 2 週に 1 回 52 週間 （Week 17 に追加投与 : プラセボ群は KHK4827、KHK4827 群はプラセボを投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
20101227 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	評価期 プラセボ KHK4827 : 140、280 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827 : 280 mg Q2W SC Amendment 以降 : 210 mg Q2W SC	プラセボ : 55 名 KHK4827 : 112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 長期投与期 2 週に 1 回最長 252 週間 （Week 12 ～最長 Week 264）	中止 中間報告書 完全な報告書	参考 5.3.5.4-1、 参考 5.3.5.4-2、 参考 5.3.5.4-3、 参考 5.3.5.4-4
20090406 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC Week 24 以降 KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC	プラセボ : 159 名 KHK4827 : 316 名	2 週に 1 回最長 162 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-5
20110144 第 III 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 非盲検長期投与	関節症性乾癬患者	Week 24 まで プラセボ KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC Week 24 以降 KHK4827 : 140、210 mg Q2W SC	プラセボ : 161 名 KHK4827 : 323 名	2 週に 1 回最長 162 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 完全な報告書	参考 5.3.5.4-6

1 体軸性脊椎関節炎患者を対象としたKHK4827の第III相プラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号：4827-006）（5.3.5.1-1）

1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	体軸性脊椎関節炎（axSpA）患者を対象としたKHK4827の有効性及び安全性を評価する多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検継続試験
実施国（施設数）	日本（25）、韓国（12）、台湾（11）
治験期間	2017年3月7日～2019年10月3日（最後の被験者の最終規定来院日）
治験の目的	**主要目的** Week 16における Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）40を達成する被験者割合に基づき、axSpA（強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA））患者に対するKHK4827の有効性をプラセボ群と比較する。 **副次目的** • Week 16にASAS20を達成する被験者割合に基づき、axSpA（AS及びnr-axSpA）患者におけるKHK4827の有効性を評価する。 • Week 16にASAS40を達成する被験者割合に基づき、AS患者に対するKHK4827の有効性を評価する。 • Week 16にASAS40を達成する被験者割合に基づき、nr-axSpA患者に対するKHK4827の有効性を評価する。 • Week 16のAS疾患活動性スコア（ASDAS）-CRPに基づき、axSpA（AS及びnr-axSpA）患者に対するKHK4827の有効性を評価する。
開発フェーズ	第III相試験
試験方法	本治験はaxSpA患者を対象とした、日本、韓国、台湾における多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較、及び非盲検継続投与試験とした。 本治験の試験デザインをFigure 1.1-1に示した。 Figure 1.1-1 試験デザイン  本治験は、同意取得日から本登録（ランダム化）までのスクリーニング期（6週間以内）、治験薬投与開始から16週間の二重盲検期、52週間の非盲検継続投与期より構成した。 文書による同意を取得した被験者を仮登録し、スクリーニング検査を開始し

項目	内容
	た。スクリーニング検査での適格性が確認された被験者を本登録し、KHK4827 210 mg 又はプラセボに 1：1 でランダムに割り付けた。初回の治験薬投与は、本登録日又は本登録日から 3 日以内に行った（初回治験薬投与日を Day 1 とした）。その後、Week 1、2 及び Week 4 以降 2 週間隔で治験薬を投与した。Week 16 以降は KHK4827 210 mg を Week 68 まで投与することとした。ただし、Week 17 については、盲検性維持のため、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた被験者は、盲検下で KHK4827 の追加投与を受けた。一方、二重盲検期に KHK4827 群に割り付けられた被験者は盲検下でプラセボの追加投与を受けた。 すべての被験者（途中で中止した被験者は除く）が Week 16 及び Week 44 を経過した時点で、それぞれ Week 16（又は中止時点）及び Week 44（又は中止時点）までのデータを取りまとめ、中間解析を実施した。すべての被験者が 16 週を経過しデータベースを固定した時点で、二重盲検期のコードを開封した。 本治験では、以下の 2 つの補足的な追加検査を設定した（いずれも任意の検査であり、別途文書同意が得られた被験者を対象に実施した）。 1） 薬物動態（PK）追加採血（任意）：axSpA 被験者における KHK4827 SC 投与後の PK をより詳細に明らかにするため、定常状態の濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）を測定するための検体採取を小規模な被験者集団にて追加で 7 回実施した。各国で 6 名以上の axSpA 被験者を対象に、PK 解析用の検体を追加収集した。 2） AS 核磁気共鳴画像（MRI）追加画像検査（任意）：任意同意を得られた AS 被験者を対象に脊椎炎症の変化を評価するため、脊椎の MRI 画像を撮像した。本登録時に MRI 縦断画像検査を追加で実施し（本登録前 6 週以内に撮影したものを使用可とした）、脊椎炎症が認められた被験者のみを本評価の対象とした。本評価の対象とされた AS 被験者は、追加で Week 16 及び Week 68/Early Termination（ET）に MRI 縦断画像を収集することとした。MRI 画像は中央検査機関で読影した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：120 名（AS 被験者 90 名、nr-axSpA 被験者 30 名） **設定根拠** 本治験の主要評価項目である ASAS40 における本剤とプラセボとの差を検証するために必要な axSpA 被験者数を以下のように算出した。 まず、AS 患者における ASAS40 達成割合の臨床的に意味のある差として、類薬であるセクキヌマブの 2 つの第 III 相臨床試験の結果を参照し、当該 2 試験（MEASURE1 及び MEASURE2）の ASAS40 達成割合を被験者数で加重平均した値を用いた。セクキヌマブの AS に対する承認用量である 150 mg の ASAS40 達成割合は 40%（MEASURE1 で 125 名中 52 名; MEASURE2 で 72 名中 26 名）、プラセボの ASAS40 達成割合は 12%（MEASURE1 で 122 名中 16 名; MEASURE2 で 74 名中 8 名）であった。 同様に、nr-axSpA 患者における ASAS40 達成割合の臨床的に意味のある差として、nr-axSpA に対して承認されている 4 つの腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬の試験結果を参照し、当該 5 試験の ASAS40 達成割合を被験者数で加重平均した値を用いた。各 TNF 阻害薬の承認用量での ASAS 40 達成割合は 43%（アダリムマブの 2 試験で 22 名中 12 名及び 69 名中 28 名; セルトリズマブ・ペゴルの試験（2 用法）で 46 名中 22 名及び 51 名中 24 名; エタネルセプトの試験で 94 名中 33 名; インフリキシマブの試験で 20 名中 11 名）、プラセボの ASAS40 達成割合は 15%（アダリムマブの 2 試験で 24 名中 3 名及び 73 名中 10 名; セルトリズマブ・ペゴルの試験で 50 名中 8 名; エタネルセプトの試験で 95 名中 16 名; インフリキシマブの試験で 20 名中 3 名）であった。 上記の ASAS40 達成割合を AS 患者と nr-axSpA 患者の人数構成比で併合した

項目	内容
	値を axSpA 全体集団の ASAS40 達成割合とする上で、集積可能な nr-axSpA 患者は多くとも 30 名程度であることを考慮し、両側有意水準 5%で検出力 90%を達成するために必要な axSpA 被験者数を算出した結果、1 群 59 名以上（axSpA 全体集団での ASAS 40 達成割合は、KHK4827 群 40.5%、プラセボ群 13.0%）となった。 **解析時** Full Analysis Set（FAS）：159 名（AS 被験者 125 名、nr-axSpA 被験者 33 名、いずれにも分類されない被験者 1 名）、内訳は KHK4827 210 mg 群 80 名、プラセボ群 79 名。 Per Protocol Set（PPS）：149 名（KHK4827 210 mg 群 76 名、プラセボ群 73 名） 安全性解析対象集団：159 名（KHK4827 210 mg 群 80 名、プラセボ群 79 名） PK 解析対象集団：146 名（KHK4827 210 mg 群 80 名、プラセボ群 66 名）
対象被験者	**対象** 本治験は、発症時の年齢が 45 歳未満で、慢性背部痛が 3 ヵ月以上持続する患者のうち、ASAS の axSpA 分類基準（クローン病を除く）を満たす患者を対象とした。また、主な選択基準を以下のとおり設定した。 • 同意取得時に 18 歳以上の患者（現地法に従う） • 発症時の年齢が 45 歳未満で、慢性背部痛が 3 ヵ月以上持続する患者のうち、ASAS の axSpA 分類基準（クローン病を除く）を満たす患者 AS 患者：X 線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3～4 の仙腸関節炎所見を認め（X 線画像は同意取得時前 6 ヵ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影）かつ ASAS の axSpA 分類基準における脊椎関節炎（SpA）の臨床徴候（クローン病を除く）を 1 つ以上有する 又は nr-axSpA 患者：X 線画像上、両側の場合 Grade 2 以上、片側の場合 Grade 3～4 の仙腸関節炎所見を認めない（X 線画像は同意取得時前 6 ヵ月以内に撮影したものを使用可とし、中央検査機関による読影） かつ 以下のいずれか一つを満たす • MRI 上、仙腸関節に Spondyloarthritis Research Consortium of Canada レベル 2 以上の炎症を認め（中央検査機関による読影）かつ ASAS の axSpA 分類基準における SpA の臨床徴候（クローン病を除く）を 1 つ以上有する • ヒト白血球抗原 B27（HLA-B27）陽性*かつ ASAS の axSpA 分類基準における SpA の臨床徴候（クローン病を除く）を 2 つ以上有する（ただし、1 つは CRP 上昇※（CRP > 基準範囲上限（ULN））を必須とする） *：過去の検査結果又はスクリーニング時 ※：axSpA による CRP 上昇（中央検査機関での測定）と判断される場合に限る • スクリーニング時及び本登録時の Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアが 4 以上の患者 • スクリーニング時及び本登録時の脊椎痛スコア（BASDAI question #2）が 4 以上の患者 • 本登録前に背部痛に対して非ステロイド性抗炎症薬（経口 NSAIDs）を用いた十分な治療（3 ヵ月以上）を受けたことがあるが、治療効果が不十分であった患者（ただし、経口 NSAIDs に対し、禁忌又は忍容性不良の場合は本基準を満たさなくても登録を可とする）

項目	内容
	• 非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）（メトトレキサート又はスルファサラジン）投与を受けている場合、治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前から投与を受け、かつ 4 週間以上前から一定用量で投与を受けている患者 • 経口ステロイドの投与を受けている場合、治験薬初回投与の 4 週間以上前から投与を受けている患者 有効性の主要評価項目の評価に影響すると考えられる合併症を有する患者は除外した。治験薬初回投与前 4 週間以内のエタネルセプト、治験薬初回投与前 8 週間以内のインフリキシマブ、治験薬初回投与前 10 週間以内のその他の TNF 製剤の使用歴を有する患者､2 種類以上の抗 TNF 製剤による前治療歴を有する患者、治験薬初回投与前 6 ヵ月以内の抗インターロイキン（IL）-12/IL-23 生物学的製剤の使用歴を有する患者、KHK4827 を含む抗 IL-17 生物学的製剤の使用歴を有する患者は除外した。また、治験薬の安全性を適切に評価できないと考えられる患者は除外した。主な除外基準を以下のとおり設定した。 • 脊椎の完全強直（融合）が認められる患者 • 本剤の評価に影響を及ぼす可能性のある axSpA 以外の炎症性疾患（反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う SpA、SAPHO 症候群（掌蹠膿疱症性骨関節炎）、線維筋痛症、強直性脊椎骨増殖症、硬化性腸骨骨炎、変形性脊椎症、変形性仙腸関節症等）を有する患者 • クローン病の既往を有する患者 • 治験薬初回投与前 4 週間以内に DMARDs を使用している患者（一定用量のメトトレキサート又はスルファサラジンを除く）、又は生ワクチンの投与を受けた患者 • 治験薬初回投与前 4 週間以内に関節内／筋肉内投与及び経口剤を除く全身投与の副腎皮質ステロイド薬による治療を受けた者 • 本登録時のコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）評価において、自殺念慮（深刻度 4 又は 5）又は何らかの自殺行動が過去又は現在に認められる患者 • 本登録時のうつ病性障害スクリーニング評価ツール（PHQ-8）スコアが 15 点以上の、重度のうつ病を有する患者（PHQ-8 スコアが 10～14 点の場合は、精神科領域の専門家に相談すべきである）
使用薬剤	KHK4827： KHK4827 70 mg を含有するプレフィルドシリンジ（0.5 mL） KHK4827 140 mg を含有するプレフィルドシリンジ（1.0 mL） （ロット：1076788、1081185、1080010、1100090、1079102、1082999、1086553、1100091、1080009、1083000、1086544、1096830、1100092） プラセボ： KHK4827 70 mg を含有しないプレフィルドシリンジ（0.5 mL） KHK4827 140 mg を含有しないプレフィルドシリンジ（1.0 mL） （ロット：1076788、1080010、1079102、1080009、1086544）
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** 各被験者に割り付けられた治験薬（KHK4827 210 mg 又はプラセボ）を Day 1（Week 0）、Week 1、2 及び Week 4 以降は 2 週間隔で投与した。Week 16 以降は KHK4827 210 mg を Week 66 まで投与した。ただし、Week 17 については、盲検性維持のため、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた被験者は、盲検下で KHK4827 の追加投与を受けた。一方、二重盲検期に KHK4827 群に割り付けられた被験者は盲検下でプラセボの追加投与を受けた。

項目	内容
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • axSpA（AS 及び nr-axSpA）被験者における Week 16 の ASAS40 達成 **副次評価項目** • axSpA（AS 及び nr-axSpA）被験者における Week 16 の ASAS20 達成 • AS 被験者における Week 16 の ASAS40 達成 • nr-axSpA 被験者における Week 16 の ASAS40 達成 • axSpA 被験者における Week 16 の AS 疾患活動性スコア（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量 **探索的評価項目** • Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）、BASDAI、Patient Global Assessment (PGA) of Spine Pain and axSpA、AS の QoL 質問票（ASQoL）、健康関連 QOL 評価指標（SF-36v2）、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（WPAI）、付着部炎、Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）、腫脹関節数、MRI 追加画像検査 **安全性** • 有害事象 • 抗 KHK4827 抗体 **薬物動態** • 血清中 KHK4827 濃度 • Week 14～16 及び Week 30～32 の PK パラメータ（t_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\tau}$）
統計手法	すべての被験者（途中で中止した被験者は除く）が Week 16 及び Week 44 を経過した時点で、それぞれ Week 16（又は中止時点）及び Week 44（又は中止時点）までのデータを取りまとめ、中間解析を実施した。なお、すべての被験者が 16 週を経過しデータベースを固定した時点で、二重盲検期のコードを開封した。 特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で、投与群別に要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。一部のデータについては、地域別にも集計した。 **有効性** <u>主要評価項目</u> axSpA 被験者における Week 16 の ASAS40 達成割合を、割付けに用いた層別因子（PK 追加採血の同意有無を除いた、スクリーニング時の CRP レベル（ULN 以上、ULN 未満）、地域（日本、韓国、台湾）及び疾患（AS、nr-axSpA））を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。ASAS40 達成割合の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を投与群ごとに算出し、Week 16 における群間差を算出した。主要評価項目の検定において、両側有意水準を 5%とした。 <u>副次評価項目</u> axSpA 被験者における各評価時点の ASAS20 達成割合を投与群ごとに要約し、Week 16 の ASAS20 達成割合の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。また、各評価時点の ASAS20 達成割合の群間差も算出した。axSpA 被験者の ASAS20 と同様に、AS 及び nr-axSpA 被験者における ASAS40 の解析をそれぞれ実施した。axSpA 被験者の各投与群の ASAS20/40 達成割合の推移について、棒グラフを用いて図示した。 axSpA（AS 及び nr-axSpA）被験者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量を、ASDAS-CRP のベースライン値及び割付けに用いた層

項目	内容
	別因子（PK 追加採血の同意有無を除く）を調整した共分散分析モデルを用いて、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の点推定値及び 95%CI を投与群ごとに算出した。 探索的評価項目 すべての探索的評価項目について、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。更に、各評価時点での群間差を算出した。 ＜追加解析＞ 以下の追加解析を Week 44 までの評価を目的としたデータベース固定後に計画した。 • FAS を対象に、地域別に各投与群の人口統計学的及び他の基準値の特性とベースラインにおける併用薬（NSAIDs、経口コルチコステロイド及び DMARDs）の使用状況についての要約 • AS 又は nr-axSpA 患者における各評価時点の投与群ごとの ASAS20 達成割合 • axSpA 患者における各評価時点の ASDAS-CRP disease activity status（（1.3 未満：Inactive disease、1.3 以上 2.1 未満：Low disease activity、2.1 以上 3.5 未満：High disease activity、3.5 以上：Very high disease activity）の投与群ごとの集計 • axSpA 患者における各評価時点の ASDAS-CRP improvement criteria（ベースラインからの変化量が 1.1 以上：Clinically important improvement、ベースラインからの変化量が 2.0 以上：Major improvement）の投与群ごとの集計 • Week 16 の ASAS40 達成割合における追加の部分集団解析 – axSpA 患者における DMARDs 使用状況別の Week 16 の投与群ごとの ASAS40 達成割合（non-responder imputation（NRI））の要約 – axSpA 患者におけるベースラインの ASDAS-CRP disease activity status 別の Week 16 の投与群ごとの ASAS40 達成割合（NRI）の要約 • axSpA 患者における地域別の Week 16 の投与群ごとの ASAS20 達成割合 **安全性** 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象（TEAEs）及び副作用（drug-related TEAEs）を対象として、内容別の頻度を集計した。すべての有害事象は症例報告書記載用語をもとに MedDRA version 22.0 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。Week 16 までに発現した事象は投与群別に要約した。KHK4827 投与後かつ Week 44 又は Week 68 までの間に発現した事象は試験全体で併合して要約することとした。内容別の発現割合の集計は、MedDRA の PT、SOC 別に行った。また、KHK4827 投与後かつ Week 44 又は Week 68 までの KHK4827 投与被験者を対象とした解析では、人年法を用いて KHK4827 の曝露（exposure）期間で調整した有害事象の発現率を算出することとした。KHK4827 の曝露期間は、KHK4827 の初回投与日から、KHK4827 の最終投与日に 14 日間を加えた日までとした。KHK4827 が投与された期間のみを対象とし、投与されていない期間は除外した。曝露期間で調整した有害事象の発現率は、KHK4827 投与期間中に発現した有害事象の件数を曝露期間（人年）で除して算出した。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」、「どちらとも言えない」、「関連あり」の 3 段階で判定し、「関連なし」以外の事象を副作用と定義した。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、治験薬投与を中止又は休薬した非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。そ

項目	内容
	の際に、重症度別の集計では、重症度が最も重いものを採用した。 すべての臨床検査項目、バイタルサイン、他の安全性項目は被験者別にリスト化した。臨床検査値の連続データは、計測値及びベースラインからの変化量を評価時点別・投与群別に要約した。尿定性データはベースラインと投与後の値で示したシフトテーブルで要約した。12 誘導心電図の臨床所見の有無は、投与前と投与後の所見で示したシフトテーブルで要約した。 抗 KHK4827 抗体の投与群ごとの発現割合を評価時点別に算出した。 **薬物動態** 血清中 KHK4827 濃度の基本統計量を評価時点別に投与群ごとに集計した。PK 追加採血の同意を得た被験者について、各被験者の Week 14～16 及び Week 30～32 の PK パラメータ（t_{max}、C_{max}、$AUC_{0-\tau}$）を算出し、投与群ごとに基本統計量を示した。

1.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 1.2-1に示した。

本治験では 159 名が登録され、すべての被験者が KHK4827 210 mg 群又はプラセボ群にランダムに割り付けられた（KHK4827 210 mg 群 80 名、プラセボ群 79 名）。疾患の内訳は、AS が 125 名（KHK4827 210 mg 群 63 名、プラセボ群 62 名）、nr-axSpA が 33 名（KHK4827 210 mg 群 17 名、プラセボ群 16 名）で、いずれにも分類されない患者が 1 名（プラセボ群）であった。登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。いずれの疾患にも分類されなかった 1 名は、ヒト白血球抗原（HLA）-B 遺伝子型の結果が実施医療機関でのフローサイトメトリー法では陽性であったため本治験に登録されたが、中央測定機関での PCR-SBT 法の結果が陰性であった。より確実性の高い中央測定機関の結果が採用されたため、本被験者は組入れ基準（選択基準 3）に合致せず、AS 又は nr-axSpA のいずれにも分類されなかった。なお、本被験者は登録時には nr-axSpA 患者としてランダム化された。

Week 16 前に、13 名（KHK4827 210 mg 群 3 名、プラセボ群 10 名）が治験を中止し、146 名（KHK4827 210 mg 群 77 名、プラセボ群 69 名）が Week 16 の評価（二重盲検期）を完了した。二重盲検期のすべての評価を完了した 146 名のうち、プラセボ群の 1 名を除く 145 名が継続投与期（非盲検）に移行し、継続投与期に移行したすべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された。Week 16 以降 Week 68 までの間に 12 名（KHK4827 210 mg 群 4 名、プラセボ群 8 名）が治験を中止し、134 名（84.3%、KHK4827 210 mg 群 73 名、プラセボ群 61 名）が Week 68 までの治験を完了した。全期間で治験を中止した 25 名の主な中止理由は同意撤回（12 名）が最も多く、次いで、有害事象（4 名）、組入れ基準への抵触（3 名）、個人的な理由及び医師判断（各 2 名）であった。

Table 1.2-1 被験者の内訳

	Total		Placebo		KHK4827 210 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	258					
Ineligible/dropout	99					
Randomized	159		79		80	
Removed before first IP	0		0		0	
Received IP	159	(100.0)	79	(100.0)	80	(100.0)
Discontinued	25	(15.7)	18	(22.8)	7	(8.8)
Reason for discontinuation						
Eligibility criteria	3		3		0	
Withdrawal of consent	12		10		2	
Private reasons	2		2		0	
Adverse events	4		0		4	
Duration of dose interruption	1		1		0	
PHQ-8 score >= 15	1		0		1	
Investigator's decision	2		2		0	
Discontinuation by study period						
< Week 16	13		10		3	
Week 16 - < Week 44	8		5		3	
Week 44 - < Week 68	4		3		1	
Completed	134	(84.3)	61	(77.2)	73	(91.3)
Completion by study period						
Week 16	146		69		77	
Week 44	138		64		74	
Week 68	134		61		73	

Percentages are based on the number of subjects randomized.
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

ランダム化された 159 名すべてを FAS 及び安全性解析対象集団とした。このうち 10 名（KHK4827 210 mg 群 4 名、プラセボ群 6 名）を除く 149 名が PPS とされた。

本治験の FAS 及び安全性解析対象集団（いずれも同一集団）の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 1.2-2に示した。

全体集団で性別は男性（127 名）が女性（32 名）よりも多く、男性の占める割合はプラセボ群で 77.2%、KHK4827 210 mg 群で 82.5%であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群が 38.3±10.8 歳、KHK4827 210 mg 群が 36.6±11.4 歳であった。被験者の多く（155 名）が 65 歳未満であった。ベースラインでの体重はプラセボ群が 71.41±12.47 kg、KHK4827 210 mg 群が 72.58±13.94 kg であった。年齢、年齢の区分別、体重、身長、BMI に関して、両投与群間で均衡がとれていた。

スクリーニング時の CRP レベルの平均値は、プラセボ群が 1.15±1.19、KHK4827 210 mg 群が 1.22±1.45 であった。プラセボ群では 53 名（67.1%）、KHK4827 210 mg 群では 50 名（62.5%）が ULN 以上の高 CRP レベルであった。

地域別の被験者割合は、プラセボ群では日本 19.0%、韓国 27.8%、台湾 53.2%であり、KHK4827 210 mg 群では日本 18.8%、韓国 27.5%、台湾 53.8%であった。いずれの群でも台湾の被験者数

が最も多く、50%以上であった。疾患の部分集団について、AS 被験者数はプラセボ群 62 名（78.5%）、KHK4827 210 mg 群 63 名（78.8%）であり、nr-axSpA 被験者数はプラセボ群 16 名（20.3%）、KHK4827 210 mg 群 17 名（21.3%）であった。プラセボ群の 1 名がいずれにも分類されなかった。関節症性乾癬（PsA）を合併する被験者割合は、プラセボ群で 5.1%、KHK4827 210 mg 群で 2.5%であった。抗 TNF 療法の前治療歴では、使用歴なしの被験者が各群約 80%であった。axSpA の罹病期間はプラセボ群で 6.47±6.51 年、KHK4827 210 mg 群で 7.14±7.68 年であった。各ベースラインの特性について両投与群でわずかに差のある項目も認められたが、いずれも顕著な差ではなく、被験者の疾患背景は両投与群で同様と考えられた。

PPS での人口統計学的特性は FAS と同様であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.3.2）。PK 解析対象集団については 5.3.5.1-1 Table 14.1-2.2 に示した。更に、疾患別（AS 及び nr-axSpA）の人口統計学的特性について、FAS、PPS、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団別にそれぞれ 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.4.1、Table 14.1-1.4.2、Table 14.1-1.4.3、Table 14.1-2.3 に示した。FAS において、axSpA の罹病期間は AS ではプラセボ群で 7.69±6.80 年、KHK4827 210 mg 群で 7.88±8.11 年、nr-axSpA ではプラセボ群で 2.46±2.88 年、KHK4827 210 mg 群で 4.40±5.13 年であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.4.1）。両投与群ともに、axSpA の罹病期間の平均値は nr-axSpA 被験者よりも AS 被験者で長かった。

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Sex	Female	18 (22.8)	14 (17.5)
	Male	61 (77.2)	66 (82.5)
Age (yrs)	n	79	80
	Mean	38.3	36.6
	SD	10.8	11.4
	Min	19	20
	Median	36.0	36.0
	Max	67	66
	<65	77 (97.5)	78 (97.5)
	>=65	2 (2.5)	2 (2.5)
Height (cm)	n	79	80
	Mean	167.65	169.92
	SD	7.30	7.81
	Min	148.5	141.9
	Median	169.00	170.65
	Max	180.0	183.0
Weight (kg)	n	79	80
	Mean	71.41	72.58
	SD	12.47	13.94
	Min	48.0	43.9
	Median	71.20	72.50
	Max	106.2	122.1
	<71.3	40 (50.6)	39 (48.8)
	>=71.3	39 (49.4)	41 (51.3)
BMI (kg/m^2)	n	79	80
	Mean	25.38	25.08
	SD	4.12	4.24
	Min	16.9	17.2
	Median	25.60	24.65
	Max	41.2	39.9

The percentage is shown in the parenthesis.

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
CRP level at screening	n	79	80
	Mean	1.15	1.22
	SD	1.19	1.45
	Min	0.0	0.0
	Median	0.70	0.80
	Max	5.4	6.7
	<ULN	26 (32.9)	30 (37.5)
	>=ULN	53 (67.1)	50 (62.5)
Region	Japan	15 (19.0)	15 (18.8)
	Korea	22 (27.8)	22 (27.5)
	Taiwan	42 (53.2)	43 (53.8)
Disease subpopulations	AS	62 (78.5)	63 (78.8)
	nr-axSpA	16 (20.3)	17 (21.3)
	Missing	1 (1.3)	0
SpA features	Inflammatory back pain	79 (100.0)	79 (98.8)
	Arthritis	35 (44.3)	25 (31.3)
	Enthesitis (heel)	19 (24.1)	18 (22.5)
	Uveitis	11 (13.9)	16 (20.0)
	Dactylitis	4 (5.1)	2 (2.5)
	Psoriasis	5 (6.3)	6 (7.5)
	Good response to NSAIDs	31 (39.2)	25 (31.3)
	Family history for SpA	31 (39.2)	21 (26.3)
	HLA-B27	65 (82.3)	68 (85.0)
	Elevated CRP	46 (58.2)	49 (61.3)
PsA complications	No	75 (94.9)	78 (97.5)
	Yes	4 (5.1)	2 (2.5)

The percentage is shown in the parenthesis.
SpA features: however subjects with Crohn's disease are excluded from this study

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS） (Continued)

Parameter (unit)		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
Prior anti-TNF therapy use	No	62 (78.5)	64 (80.0)
	Yes	17 (21.5)	16 (20.0)
Period from last anti-TNF therapy (yrs)	n	17	16
	Mean	1.5	1.9
	SD	1.6	2.2
	Min	0	0
	Median	0.7	0.9
	Max	5	7
History of anti-TNF therapy use	Adalimumab	4 (5.1)	4 (5.0)
	Certolizumab pegol	3 (3.8)	4 (5.0)
	Etanercept	5 (6.3)	6 (7.5)
	Golimumab	2 (2.5)	0
	Infliximab	3 (3.8)	2 (2.5)
	Other	0	0
Disease duration of axSpA (yrs)	n	75	75
	Mean	6.47	7.14
	SD	6.51	7.68
	Min	0.1	0.1
	Median	4.10	4.80
	Max	26.8	33.9
	<4.2	38 (48.1)	37 (46.3)
	>=4.2	37 (46.8)	38 (47.5)

The percentage is shown in the parenthesis.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.3.1 and Table 14.1-1.3.3

追加解析（事後解析）において、地域別（日本、韓国、台湾）の人口統計学的特性について、FAS、PPS、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団別にそれぞれ 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.5.1、Table 14.1-1.5.2、Table 14.1-1.5.3、Table 14.1-2.4 に示した。FAS において、HLA-B27 陽性の被験者割合は、プラセボ群で日本が 26.7%（15 名中 4 名）、韓国が 95.5%（22 名中 21 名）、台湾が 95.2%（42 名中 40 名）であり、KHK4827 210 mg 群では日本が 40.0%（15 名中 6 名）、韓国が 100.0%（22 名中 22 名）、台湾が 93.0%（43 名中 40 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.5.1）。日本における HLA-B27 陽性の被験者割合は他の 2 ヵ国よりも両投与群ともに低かった。その他、FAS では NSAIDs、経口ステロイド、DMARDs の併用療法の使用歴について要約した（5.3.5.1-1 Table 14.1-1.6）。

1.3 試験結果

1.3.1 有効性

1.3.1.1 主要評価項目

axSpA 被験者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその割合をTable 1.3.1.1-1に示した。

NRI を用いた Week 16 における ASAS40 を達成した被験者割合（ASAS40 達成割合）は、KHK4827 210 mg 群（N=80）が 43.8%（95%CI: 32.7%, 55.3%）、プラセボ群（N=79）が 24.1%（95%CI: 15.1%, 35.0%）で、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との割合の差は 19.7%であった（p=0.018）。

Table 1.3.1.1-1 axSpA 被験者における Week 16 の ASAS40 達成（NRI）（FAS）

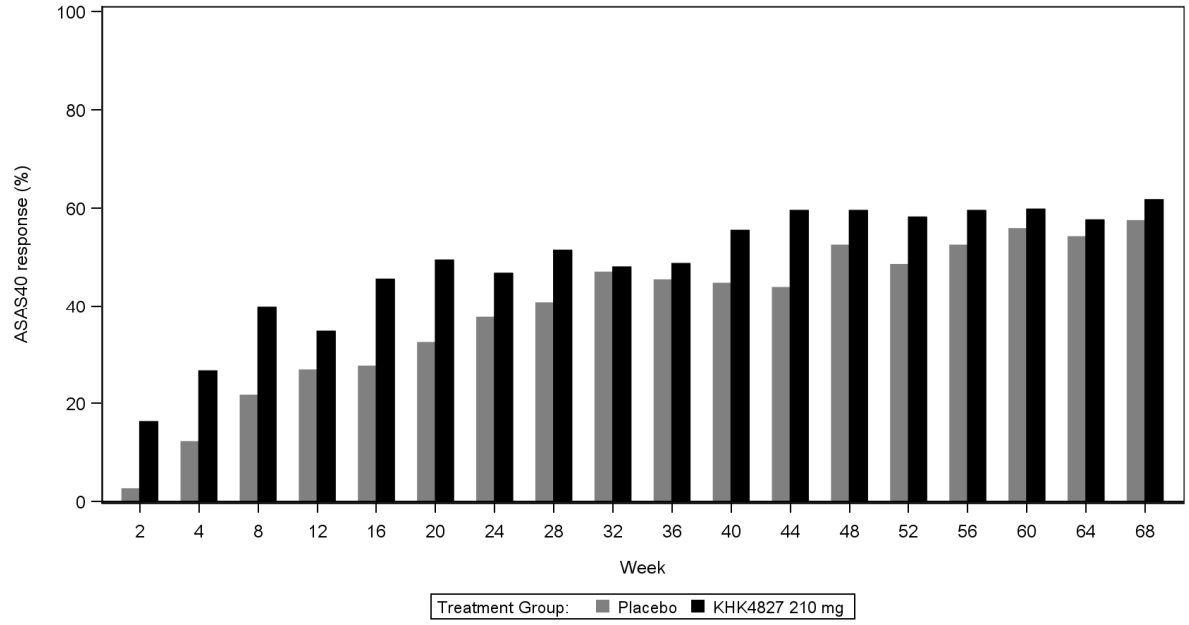
Parameter	Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASAS40 response at Week 16 (NRI)		
n (%)	19 (24.1)	35 (43.8)
95%CI of the percentage	(15.1, 35.0)	(32.7, 55.3)
p-value		0.018
Rate difference		19.7

n: Number of responders
p-value was based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by CRP level at screening (>= ULN and < ULN), region (Japan, Korea, Taiwan), and disease subpopulations (AS, nr-axSpA)
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.1.1

PPS の解析においても、Week 16 における ASAS40 達成割合は、FAS の結果と一貫していた（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.1.2）。

全期間での各投与群の ASAS40 達成割合の経時的変動をFigure 1.3.1.1-1に示した。KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成は Week 2 より認められ、二重盲検期（16 週間）を通じて、ASAS40 達成割合はすべての評価時点で KHK4827 210 mg 群がプラセボ群より高かった。

Figure 1.3.1.1-1　ASAS40 達成割合の経時的変動（FAS）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.2.2

人口統計学的特性（年齢、性別、体重、地域）、ベースラインの疾患特性（罹病期間、CRP レベル、HLA-B27）、抗 TNF 療法の前治療歴別等で実施した部分集団解析では、Week 16 における ASAS40 達成割合は、年齢の部分集団別（65 歳以上の被験者数が 4 名と少なく各投与群のいずれの被験者も Week 16 で ASAS40 を達成しなかった）を除いたすべての部分集団でプラセボ群よりも KHK4827 210 mg 群で高かった（5.3.5.1-1 Tables 14.2-1.15.1～14.2-1.15.8）。CRP が ULN 以上の高 CRP 又は HLA-B27 陽性の axSpA 被験者集団では、それぞれ CRP が ULN 未満の低 CRP 又は HLA-B27 陰性の axSpA 被験者集団と比較して、プラセボ群と KHK4827 210 mg 群との割合の差が大きかった。

追加解析では、DMARDs の使用について、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との ASAS40 達成割合の差は、DMARDs を使用していない被験者よりも DMARDs を使用している被験者で大きかった。また、ベースラインでの ASDAS-CRP disease activity status （<1.3：inactive disease、1.3～<2.1：low disease activity、2.1～<3.5：high disease activity、≥3.5：very high disease activity）によらず、Week 16 における ASAS40 達成割合（NRI）は KHK4827 210 mg 群でプラセボ群より高かった。

継続投与期における ASAS40 達成割合

Week 16 以降、継続投与期ではすべての被験者に KHK4827 210 mg が投与された。全期間での各投与群の ASAS40 達成割合の経時的変動はFigure 1.3.1.1-1に示した。プラセボ群では ASAS40 達成割合は Week 16 での 27.5%（69 名中 19 名）から上昇し、Week 20 では 32.4%（68 名中 22 名）、Week 32 では 46.9%（64 名中 30 名）、Week 68 では 57.4%（61 名中 35 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.2）。また、KHK4827 210 mg 群における Week 68 の ASAS40 達成割合は、Week 16 での 45.5%（77 名中 35 名）から 61.6%（73 名中 45 名）に上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.2）。いずれの投与群でも Week 68 まで高い ASAS40 達成割合が維持された。

1.3.1.2 副次評価項目

1.3.1.2.1 axSpA（AS 及び nr-axSpA）被験者における Week 16 の ASAS20 達成

axSpA 被験者における Week 16 の ASAS20 達成被験者数及びその割合をTable 1.3.1.2.1-1に示した。

axSpA 被験者で、NRI を用いた Week 16 における ASAS20 を達成した被験者割合（ASAS20 達成割合）は、KHK4827 210 mg 群（N=80）が 67.5%（95%CI: 56.1%, 77.6%）、プラセボ群（N=79）が 41.8%（95%CI: 30.8%, 53.4%）で、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との割合の差は 25.7%であった。

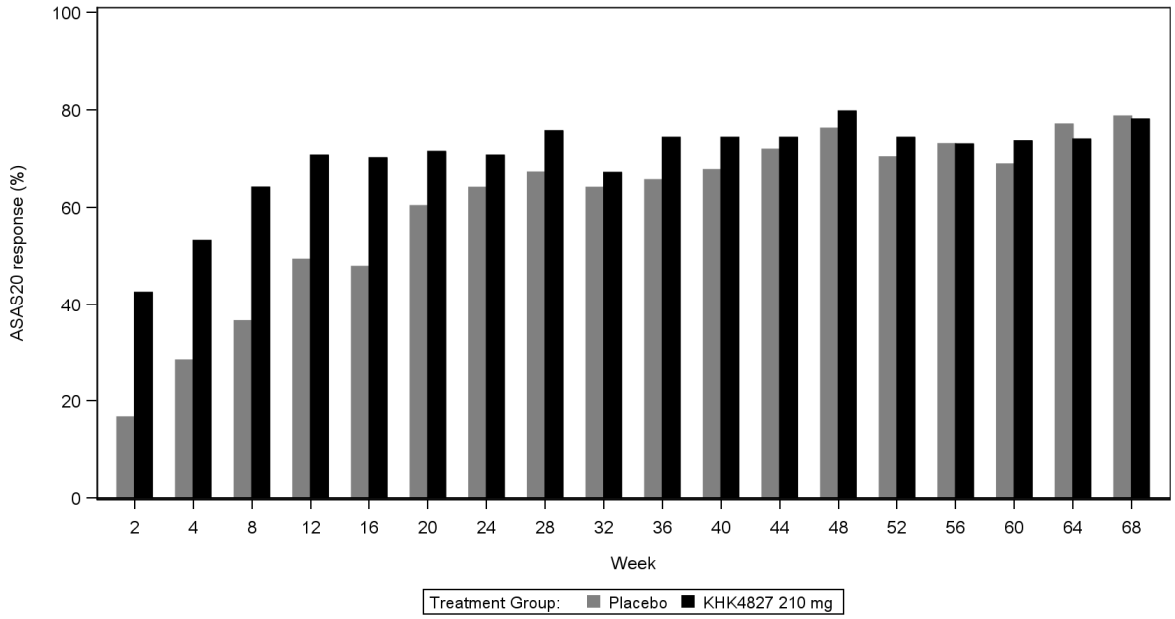
Table 1.3.1.2.1-1 axSpA 被験者における Week 16 の ASAS20 達成（NRI）（FAS）

Parameter		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80
ASAS20 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	33/79 (41.8)	54/80 (67.5)
	95%CI of the percentage	(30.8, 53.4)	(56.1, 77.6)
	Rate difference		25.7

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1

全期間での各投与群の ASAS20 達成割合の経時的変動をFigure 1.3.1.2.1-1に示した。KHK4827 210 mg 群の ASAS20 達成割合は、二重盲検期（16 週間）を通じてプラセボ群より高かった。

Figure 1.3.1.2.1-1 ASAS20 達成割合の経時的変動（FAS）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.2.1

継続投与期における ASAS20 達成割合

プラセボ群では ASAS20 達成割合は Week 16 での 47.8%（69 名中 33 名）から上昇し、Week 20 では 60.3%（68 名中 41 名）、Week 32 では 64.1%（64 名中 41 名）、Week 68 では 78.7%（61 名中 48 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1）。また、KHK4827 210 mg 群における Week 68 の ASAS20 達成割合は、Week 16 での 70.1%（77 名中 54 名）から 78.1%（73 名中 57 名）に上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.2.1）。いずれの投与群でも Week 68 まで高い ASAS20 達成割合が維持された。

1.3.1.2.2 AS 被験者における Week 16 の ASAS40 達成

AS 被験者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその割合をTable 1.3.1.2.2-1に示した。

AS 被験者で、NRI を用いた Week 16 における ASAS40 達成割合は、KHK4827 210 mg 群（N=63）が 46.0%（95%CI: 33.4%, 59.1%）、プラセボ群（N=62）が 25.8%（95%CI: 15.5%, 38.5%）で、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との差は 20.2%であった。

Table 1.3.1.2.2-1 AS 被験者における Week 16 の ASAS40 達成（NRI）（FAS）

Parameter		Placebo N = 62	KHK4827 210 mg N = 63
ASAS40 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	16/62 (25.8)	29/63 (46.0)
	95%CI of the percentage	(15.5, 38.5)	(33.4, 59.1)
	Rate difference		20.2

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1

AS 被験者における KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成割合は、二重盲検期（16 週間）を通じてプラセボ群より高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1）。

また、AS 被験者における Week 68 の ASAS40 達成割合は、KHK4827 210 mg 群では 63.2%（57 名中 36 名）、プラセボ群では 56.3%（48 名中 27 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.1）。axSpA 被験者における ASAS40 達成割合と同様に、継続投与期での ASAS40 達成割合はプラセボ群では KHK4827 210 mg 投与後に上昇し、KHK4827 210 mg 群においても Week 16 以降に上昇した。このように、AS 被験者において、いずれの投与群でも Week 68 まで長期にわたり高い ASAS40 達成割合が維持された。

1.3.1.2.3 nr-axSpA 被験者における Week 16 の ASAS40 達成

nr-axSpA 被験者における Week 16 の ASAS40 達成被験者数及びその割合をTable 1.3.1.2.3-1に示した。

nr-axSpA 被験者で、NRI を用いた Week 16 における ASAS40 達成割合は、KHK4827 210 mg 群（N=17）が 35.3%（95%CI: 14.2%, 61.7%）、プラセボ群（N=16）が 18.8%（95%CI: 4.0%, 45.6%）で、KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との差は 16.5%であった。

Table 1.3.1.2.3-1 nr-axSpA 被験者における Week 16 の ASAS40 達成（NRI）（FAS）

Parameter		Placebo N = 16	KHK4827 210 mg N = 17
ASAS40 response at Week 16 (NRI)			
	n/N1 (%)	3/16 (18.8)	6/17 (35.3)
	95%CI of the percentage	(4.0, 45.6)	(14.2, 61.7)
	Rate difference		16.5

n: Number of responders
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
NRI: Non Responder Imputation
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2

nr-axSpA 被験者における KHK4827 210 mg 群の ASAS40 達成割合は、二重盲検期（16 週間）を通じてプラセボ群より高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2）。

また、nr-axSpA 被験者における Week 68 の ASAS40 達成割合は、KHK4827 210 mg 群では 56.3%（16 名中 9 名）、プラセボ群では 61.5%（13 名中 8 名）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.3.2）。axSpA 被験者における ASAS40 達成割合と同様に、継続投与期での ASAS40 達成割合はプラセボ群では KHK4827 210 mg 投与後に上昇し、KHK4827 210 mg 群においても Week 16 以降に上昇した。このように、nr-axSpA 被験者において、いずれの投与群でも Week 68 まで長期にわたり高い ASAS40 達成割合が維持された。

1.3.1.2.4 axSpA 被験者における Week 16 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量

axSpA 被験者における Week 16 の ASDAS-CRP 及び ASDAS-CRP のベースラインからの変化量をTable 1.3.1.2.4-1に示した。

axSpA 被験者で、Baseline Observation Carried Forward（BOCF）を用いた Week 16 における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、KHK4827 210 mg 群（N=80）が −1.127（95%CI: −1.322, −0.931）、プラセボ群（N=79）が−0.672 (95%CI: −0.872, −0.473）であった。KHK4827 210 mg 群とプラセボ群との最小二乗平均における差は−0.454（95%CI: −0.689, −0.219）であった。

Table 1.3.1.2.4-1 Week 16（BOCF）における ASDAS-CRP 及び ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（FAS）

Parameter Visit		Placebo N = 79	KHK4827 210 mg N = 80	Change from baseline Placebo N = 79	Change from baseline KHK4827 210 mg N = 80
ASDAS-CRP					
Baseline	n	79	80		
	Mean	2.716	2.660		
	SD	0.652	0.615		
	Min	1.27	1.53		
	Median	2.655	2.568		
	Max	4.42	4.56		
Week 16 (BOCF)	n	79	80	79	80
	Mean	1.961	1.467	-0.755	-1.194
	SD	0.944	0.801	0.768	0.830
	Min	0.23	0.11	-2.73	-4.04
	Median	1.809	1.323	-0.688	-1.218
	Max	4.18	3.50	1.20	0.54
	LS mean	2.018	1.564	-0.672	-1.127
	95%CI of LS mean	(1.819, 2.218)	(1.368, 1.760)	(-0.872, -0.473)	(-1.322, -0.931)
	Difference in LS mean		-0.454		-0.454
	95%CI of difference		(-0.689, -0.219)		(-0.689, -0.219)

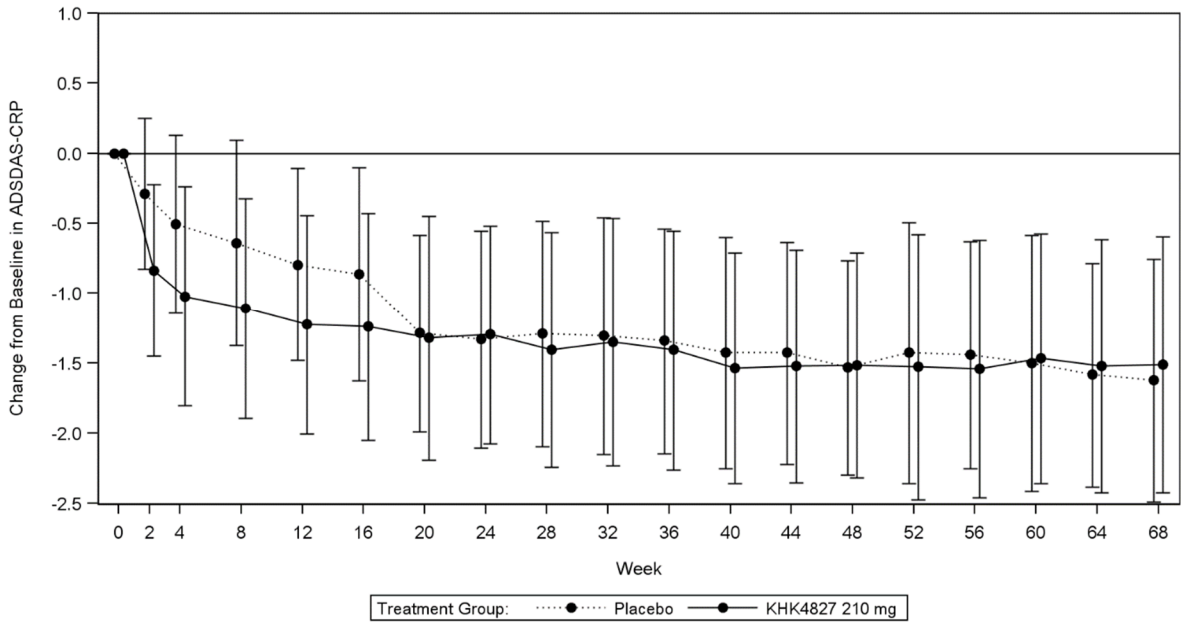
N: Number of subjects who were randomized
LS mean is based on ANCOVA model adjusted with the baseline, treatment group, strata of CRP level at screening (>= ULN and < ULN), region (Japan, Korea, Taiwan), and disease subpopulations (AS, nr-axSpA).
BOCF: Baseline Observation Carried Forward
Difference: KHK4827 210 mg − Placebo
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4

全期間での各投与群の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量をFigure 1.3.1.2.4-1に示した。

axSpA 被験者における KHK4827 210 mg 群の ASDAS-CRP のベースラインからの低下は、Week 2 より認められ、ベースラインからの変化量は二重盲検期（16 週間）を通じて、すべての評価時点で KHK4827 210 mg 群がプラセボ群より高かった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4.）。

継続投与期における ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、プラセボ群では KHK4827 210 mg 投与後に Week 16 での−0.762（95%CI: −0.970, −0.553）（n=69）から更に低下した。ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、Week 20 では−1.130（95%CI: −1.330, −0.930）（n=68）、Week 32 では−1.171（95%CI: −1.397, −0.946）（n=64）、Week 68 では−1.586（95%CI: −1.815, −1.357）（n=61）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4）。また、KHK4827 210 mg 群では、Week 68 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、−1.528（95%CI: −1.737, −1.319）（n=73）であった（5.3.5.1-1 Table 14.2-1.4）。このように、いずれの投与群でも KHK4827 210 mg 投与後、ASDAS-CRP のベースラインからの低下は Week 68 まで長期にわたり維持された。

Figure 1.3.1.2.4-1　全期間の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（FAS）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.4.1

1.3.1.3　その他の評価項目（5.3.5.1-1 Section 11.1.3）

その他の評価項目では、Week 16 における付着部炎及び腫脹関節数はベースラインから減少したほか、BASFI スコア、BASDAI スコア、PGA の平均値（脊椎痛及び夜間脊椎痛）及び axSpA の疾患活動性に関する PGA はベースライン値よりも低値を示した。また、Week 16 における KHK4827 210 mg 群の QOL 指標及び WPAI スコアは、プラセボ群との顕著な差はないものの、ベースラインと比較して改善していた。

1.3.2　薬物動態

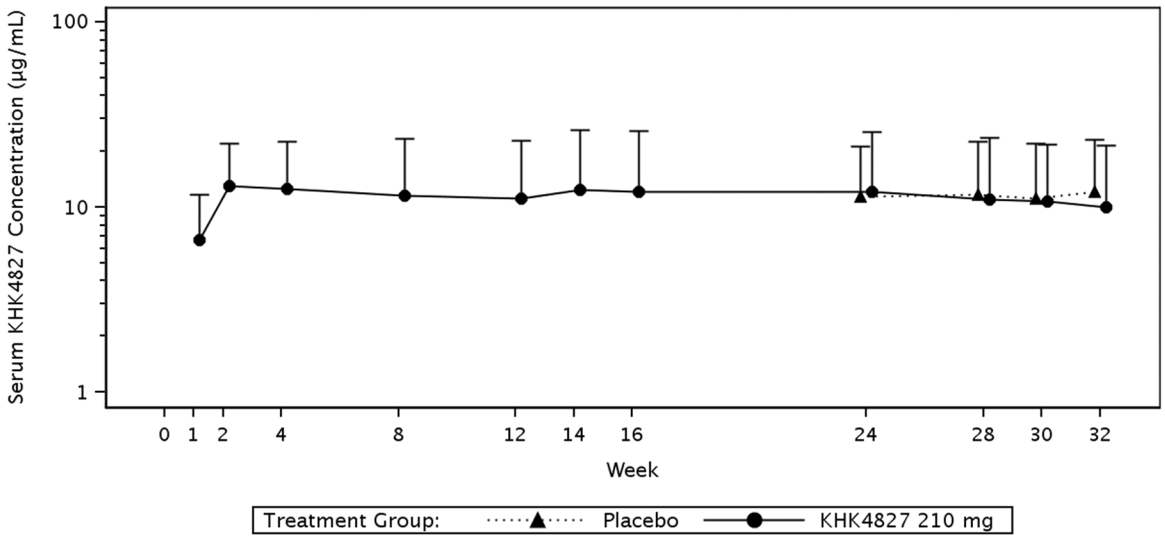
1.3.2.1　反復投与後の血清中 KHK4827 トラフ濃度

血清中 KHK4827 トラフ濃度推移をFigure 1.3.2.1-1に示した。

KHK4827 210 mg 群では、Week 1 における平均血清中 KHK4827 トラフ濃度は 6.68 μg/mL で、それ以降 Week 2 から Week 32 まで、10.0～13.1 μg/mL とおおむね一定の値で推移した。プラセボ群では、Week 16 から KHK4827 が投与され、平均血清中 KHK4827 トラフ濃度は Week 24 から Week 32 まで、11.1～12.1 μg/mL とおおむね一定の値で推移した。

AS 及び nr-axSpA 被験者間での血清中 KHK4827 トラフ濃度の平均値に顕著な差異はなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2-2.3、Figure 14.2-2.3）。地域間では血清中 KHK4827 トラフ濃度の平均値にやや差異があったものの、各地域の個々の血清中 KHK4827 トラフ濃度の分布範囲はほぼ重なっていた（5.3.5.1-1 Table 14.2-2.2、Figure 14.2-2.2、Figure 14.2-2.11）。

Figure 1.3.2.1-1　血清中 KHK4827 トラフ濃度推移（平均値+標準偏差）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; Subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Week 0 = Day 1
Placebo: n=23-66, KHK4827 210 mg: n=14-80
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-2.1

1.3.2.2　Week 14～16 及び Week 30～32 における KHK4827 の薬物動態

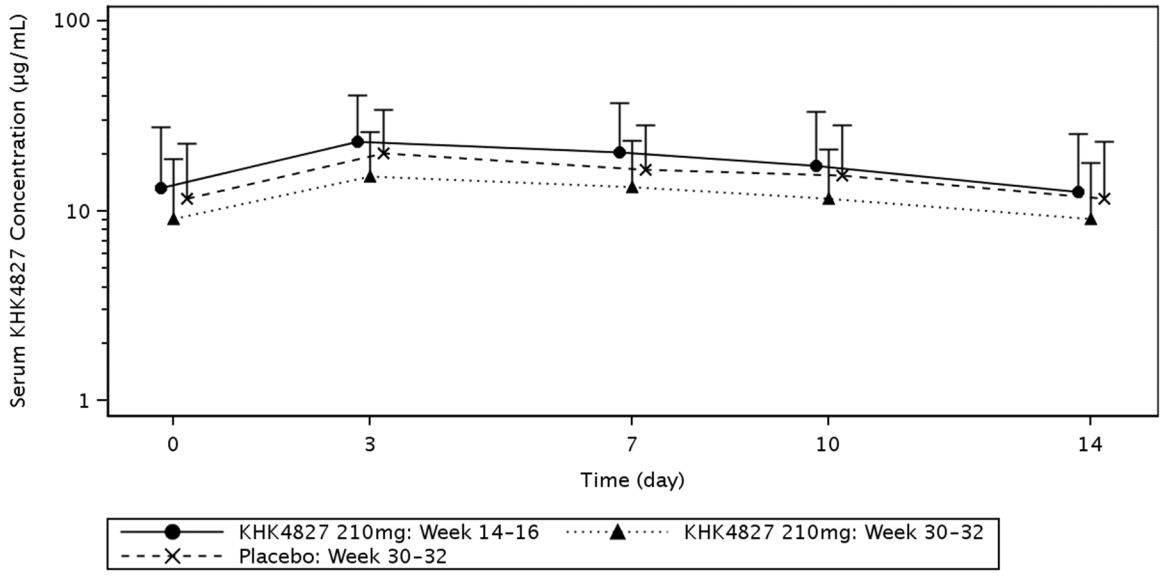
Week 14～16 及び Week 30～32 における PK は PK 追加採血に同意した被験者について評価した。

Week 14～16 及び Week 30～32 における血清中 KHK4827 濃度推移をFigure 1.3.2.2-1、PK パラメータをTable 1.3.2.2-1に示した。KHK4827 210 mg 群では、KHK4827 の Week 14 投与後には、血清中 KHK4827 濃度は 2.77 日（t_{max} の中央値）で C_{max} に達した。C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は 23.4±17.4 µg/mL、$AUC_{0-\tau}$ は 262±225 µg·day/mL であった。KHK4827 の Week 30 投与後には、血清中 KHK4827 濃度は 2.47 日（t_{max} の中央値）で C_{max} に達した。C_{max} は 14.9±10.2 µg/mL、$AUC_{0-\tau}$ は 160±132 µg·day/mL であった。

プラセボ群では Week 16 から KHK4827 210 mg が投与された。KHK4827 の Week 30 投与後には、血清中 KHK4827 濃度は 2.94 日（t_{max} の中央値）で C_{max} に達した。C_{max} は 20.6±13.7 µg/mL、$AUC_{0-\tau}$ は 219±165 µg·day/mL であった。

KHK4827 210 mg 群での Week 14～16、両投与群での Week 30～32 における血清中 KHK4827 濃度推移に顕著な差異はなかった。地域間及び疾患別集団での KHK4827 の PK に顕著な差異はなかった。

Figure 1.3.2.2-1 血清中 KHK4827 濃度推移（Week 14～16 及び Week 30～32）（平均値+標準偏差）



At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; Subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Time (day) indicates elapsed days from Week 14 or Week 30 administration.
KHK4827 210 mg Week 14-16: n=24, KHK4827 210 mg Week 30-32: n=14, Placebo Week 30-32: n=22
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.2-2.4

Table 1.3.2.2-1 KHK4827 の PK パラメータ

Treatment Group	Visit	Descriptive Statistics	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·day/mL)
KHK4827 210 mg (N = 80)	Week 14-16	n	24	24	24
		Mean	3.51	23.4	262
		SD	2.57	17.4	225
		Min	1.80	0.677	4.11
		Median	2.77	19.9	197
		Max	10.94	73.0	936
		CV(%)	73.2	74.2	85.8
		Geo Mean	2.95	16.6	164
	Week 30-32	n	14	14	14
		Mean	2.99	14.9	160
		SD	2.07	10.2	132
		Min	0.00	1.45	10.8
		Median	2.47	12.0	134
		Max	6.97	40.3	499
		CV(%)	69.3	68.8	82.4
		Geo Mean	2.75	11.3	109

At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics for each parameter.
CV: Coefficient of variation
Geo Mean: Geometric Mean

Table 1.3.2.2-1 KHK4827 の PK パラメータ (Continued)

Treatment Group	Visit	Descriptive Statistics	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·day/mL)
Placebo (N = 66)	Week 30-32	n	22	22	22
		Mean	3.06	20.6	219
		SD	1.78	13.7	165
		Min	0.00	2.36	26.2
		Median	2.94	17.8	174
		Max	6.95	45.2	549
		CV(%)	58.2	66.4	75.6
		Geo Mean	2.87	15.3	152

At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics for each parameter.
CV: Coefficient of variation
Geo Mean: Geometric Mean
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-2.4 and Table 14.2-2.7

1.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況の要約

二重盲検期（Week 16 まで）に発現した有害事象及び副作用の要約をTable 1.3.3-1に、KHK4827 投与被験者における治験期間中（Week 68 まで）に発現した有害事象及び副作用の要約をTable 1.3.3-2に示した。

二重盲検期（Week 16 まで）では、プラセボ群で 79 名中 45 名（57.0%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 44 名（55.0%）に有害事象が発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群で 1 名（1.3%）、KHK4827 210 mg 群で 4 名（5.0%）、他の重要な有害事象はプラセボ群で 3 名（3.8%）、KHK4827 210 mg 群で 4 名（5.0%）に発現した。副作用は、プラセボ群で 20 名（25.3%）、KHK4827 210 mg 群で 26 名（32.5%）に発現した。

Table 1.3.3-1 二重盲検期（Week 16 まで）の有害事象及び副作用の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	45	(57.0)	44	(55.0)
死亡に至った有害事象	0		0	
その他の重篤な有害事象	1	(1.3)	4	(5.0)
他の重要な有害事象	3	(3.8)	4	(5.0)
Subjects with any drug-related TEAE	20	(25.3)	26	(32.5)
死亡に至った有害事象	0		0	
その他の重篤な有害事象	0		1	(1.3)
他の重要な有害事象	3	(3.8)	2	(2.5)

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.1.1

治験期間中（Week 68 まで）、148 名に KHK4827 が投与（曝露量 163.0 人年）された。KHK4827 投与被験者では、少なくとも 1 件の有害事象が 148 名中 122 名（82.4%）に発現した。本治験で死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は 16 名（10.8%）、他の重要な有害事象は 20 名（13.5%）に発現した。副作用は 96 名（64.9%）に発現した。曝露量で調整した発現率は、有害事象が 255.9/100 人年、副作用が 147.9/100 人年であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.1.3）。

Table 1.3.3-2 KHK4827 投与被験者における有害事象及び副作用の要約（全期間）（安全性解析対象集団）

	KHK4827 210 mg N = 148	
	n	(%)
Subjects with any TEAE	122	(82.4)
死亡に至った有害事象	0	
その他の重篤な有害事象	16	(10.8)
他の重要な有害事象	20	(13.5)
Subjects with any drug-related TEAE	96	(64.9)
死亡に至った有害事象	0	
その他の重篤な有害事象	5	(3.4)
他の重要な有害事象	17	(11.5)

N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.1.2

2）有害事象及び副作用の発現状況

（1）二重盲検期（Week 16 まで）

本治験の二重盲検期（Week 16 まで）に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、それぞれTable 1.3.3-3及びTable 1.3.3-4に示した。

有害事象はプラセボ群で 79 名中 45 名（57.0%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 44 名（55.0%）に発現した。

事象別では、KHK4827 210 mg 群で「上咽頭炎」が最も多く 8 名（10.0%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 4 名（5.0%）、「下痢」、「口腔内潰瘍形成」、「鼻炎」が各 3 名（3.8%）に発現した。プラセボ群では、「上咽頭炎」が最も多く 9 名（11.4%）に発現し、次いで「上気道感染」が 5 名（6.3%）に発現した。

副作用はプラセボ群で 79 名中 20 名（25.3%）、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 26 名（32.5%）に発現した。

事象別では、KHK4827 210 mg 群で「上咽頭炎」が最も多く 6 名（7.5%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔内潰瘍形成」が各 3 名（3.8%）に発現した。プラセボ群では、「上咽頭炎」及び「上気道感染」が各 4 名（5.1%）に発現した。

Table 1.3.3-3 二重盲検期（Week 16 まで）の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	45	(57.0)	44	(55.0)
[血液およびリンパ系障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
鉄欠乏性貧血	1	(1.3)	0	
白血球減少症	0		1	(1.3)
[眼障害]	0		1	(1.3)
眼痛	0		1	(1.3)
[胃腸障害]	7	(8.9)	13	(16.3)
下痢	1	(1.3)	3	(3.8)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
上腹部痛	0		2	(2.5)
悪心	1	(1.3)	1	(1.3)
口内炎	1	(1.3)	1	(1.3)
嘔吐	0		2	(2.5)
腹部不快感	0		1	(1.3)
腹痛	1	(1.3)	0	
アフタ性潰瘍	1	(1.3)	0	
消化不良	0		1	(1.3)
胃ポリープ	1	(1.3)	0	
胃炎	0		1	(1.3)
歯痛	1	(1.3)	0	
不正咬合	0		1	(1.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	6	(7.6)	2	(2.5)
疲労	2	(2.5)	1	(1.3)
胸部不快感	1	(1.3)	0	
胸痛	1	(1.3)	0	
顔面浮腫	1	(1.3)	0	
インフルエンザ様疾患	0		1	(1.3)
発熱	1	(1.3)	0	
[肝胆道系障害]	0		1	(1.3)
肝機能異常	0		1	(1.3)
[免疫系障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
過敏症	0		1	(1.3)
季節性アレルギー	1	(1.3)	0	
[感染症および寄生虫症]	15	(19.0)	18	(22.5)
上咽頭炎	9	(11.4)	8	(10.0)
上気道感染	5	(6.3)	2	(2.5)
鼻炎	1	(1.3)	3	(3.8)
毛包炎	1	(1.3)	1	(1.3)
気管支炎	0		1	(1.3)
外耳蜂巣炎	0		1	(1.3)
せつ	0		1	(1.3)
麦粒腫	0		1	(1.3)
咽頭炎	0		1	(1.3)
股部白癬	0		1	(1.3)
扁桃炎	0		1	(1.3)
化膿	1	(1.3)	0	
耳帯状疱疹	0		1	(1.3)
細菌性腸炎	0		1	(1.3)
顔面白癬	0		1	(1.3)
[傷害、中毒および処置合併症]	6	(7.6)	5	(6.3)
靭帯捻挫	2	(2.5)	1	(1.3)
足関節部骨折	0		1	(1.3)
熱射病	1	(1.3)	0	
挫傷	1	(1.3)	0	
創傷	1	(1.3)	0	
皮膚裂傷	0		1	(1.3)
四肢損傷	0		1	(1.3)

Table 1.3.3-3 二重盲検期（Week 16 まで）の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
皮膚擦過傷	1	(1.3)	0	
靱帯断裂	0		1	(1.3)
[臨床検査]	1	(1.3)	7	(8.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(5.0)
肝機能検査異常	0		2	(2.5)
血中尿酸増加	0		1	(1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.3)
[代謝および栄養障害]	2	(2.5)	4	(5.0)
高カリウム血症	1	(1.3)	1	(1.3)
高尿酸血症	1	(1.3)	1	(1.3)
痛風	0		1	(1.3)
高血糖	0		1	(1.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	6	(7.6)	6	(7.5)
関節痛	1	(1.3)	1	(1.3)
背部痛	2	(2.5)	0	
関節炎	0		1	(1.3)
側腹部痛	1	(1.3)	0	
関節腫脹	0		1	(1.3)
筋痙縮	0		1	(1.3)
筋肉痛	1	(1.3)	0	
頚部痛	1	(1.3)	0	
足底筋膜炎	1	(1.3)	0	
仙腸骨炎	0		1	(1.3)
シェーグレン症候群	0		1	(1.3)
全身性エリテマトーデス	0		1	(1.3)
骨減少症	1	(1.3)	0	
筋骨格硬直	0		1	(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）]	1	(1.3)	0	
血管腫	1	(1.3)	0	
[神経系障害]	2	(2.5)	3	(3.8)
頭痛	1	(1.3)	1	(1.3)
浮動性めまい	1	(1.3)	0	
感覚鈍麻	0		1	(1.3)
神経痛	0		1	(1.3)
多発ニューロパチー	1	(1.3)	0	
[腎および尿路障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
頻尿	0		1	(1.3)
腎機能障害	1	(1.3)	0	
[生殖系および乳房障害]	1	(1.3)	1	(1.3)
陰嚢腫脹	0		1	(1.3)
腟出血	1	(1.3)	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(3.8)	2	(2.5)
口腔咽頭痛	1	(1.3)	1	(1.3)
アレルギー性鼻炎	0		1	(1.3)
鼻漏	1	(1.3)	0	
呼吸器症状	1	(1.3)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	5	(6.3)	3	(3.8)
そう痒症	1	(1.3)	2	(2.5)
ざ瘡	1	(1.3)	0	
皮膚炎	1	(1.3)	0	
紅斑	0		1	(1.3)
発疹	1	(1.3)	0	
蕁麻疹	1	(1.3)	0	

Table 1.3.3-3 二重盲検期（Week 16 まで）の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
[血管障害]	2	(2.5)	2	(2.5)
高血圧	2	(2.5)	2	(2.5)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.1.2

Table 1.3.3-4 二重盲検期（Week 16 まで）の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	20	(25.3)	26	(32.5)
[血液およびリンパ系障害]	0		1	(1.3)
白血球減少症	0		1	(1.3)
[胃腸障害]	4	(5.1)	8	(10.0)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
下痢	1	(1.3)	2	(2.5)
腹部不快感	0		1	(1.3)
腹痛	1	(1.3)	0	
上腹部痛	0		1	(1.3)
胃ポリープ	1	(1.3)	0	
悪心	0		1	(1.3)
嘔吐	0		1	(1.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	3	(3.8)	2	(2.5)
疲労	2	(2.5)	1	(1.3)
インフルエンザ様疾患	0		1	(1.3)
発熱	1	(1.3)	0	
[肝胆道系障害]	0		1	(1.3)
肝機能異常	0		1	(1.3)
[免疫系障害]	0		1	(1.3)
過敏症	0		1	(1.3)
[感染症および寄生虫症]	7	(8.9)	12	(15.0)
上咽頭炎	4	(5.1)	6	(7.5)
上気道感染	4	(5.1)	2	(2.5)
毛包炎	1	(1.3)	0	
せつ	0		1	(1.3)
麦粒腫	0		1	(1.3)
咽頭炎	0		1	(1.3)
鼻炎	0		1	(1.3)
耳帯状疱疹	0		1	(1.3)
顔面白癬	0		1	(1.3)
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(1.3)	0	
熱射病	1	(1.3)	0	
[臨床検査]	1	(1.3)	3	(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	3	(3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.3)
[代謝および栄養障害]	2	(2.5)	3	(3.8)
高カリウム血症	1	(1.3)	1	(1.3)
高尿酸血症	1	(1.3)	1	(1.3)
高血糖	0		1	(1.3)

Table 1.3.3-4 二重盲検期（Week 16 まで）の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(1.3)	4	(5.0)
関節炎	0		1	(1.3)
足底筋膜炎	1	(1.3)	0	
仙腸骨炎	0		1	(1.3)
シェーグレン症候群	0		1	(1.3)
全身性エリテマトーデス	0		1	(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）]	1	(1.3)	0	
血管腫	1	(1.3)	0	
[神経系障害]	2	(2.5)	3	(3.8)
頭痛	1	(1.3)	1	(1.3)
浮動性めまい	1	(1.3)	0	
感覚鈍麻	0		1	(1.3)
神経痛	0		1	(1.3)
多発ニューロパチー	1	(1.3)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	3	(3.8)	2	(2.5)
そう痒症	1	(1.3)	2	(2.5)
皮膚炎	1	(1.3)	0	
発疹	1	(1.3)	0	

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.3.1.2

（2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

本治験の KHK4827 投与被験者における治験期間中に発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に集計し、Table 1.3.3-5に示した。

治験期間中に KHK4827 投与被験者では、417 件（255.9/100 人年）の有害事象が発現した。

事象別では、「上咽頭炎」が最も多く 35.6/100 人年であった。次いで「上気道感染」が 14.7/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「下痢」が各 4.9/100 人年、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「胃腸炎」、「口腔咽頭痛」が各 4.3/100 人年であった。

Table 1.3.3-5 KHK4827 投与被験者における有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	417	(255.9)
[血液およびリンパ系障害]	7	(4.3)
貧血	2	(1.2)
白血球減少症	2	(1.2)
白血球増加症	1	(0.6)
小球性貧血	1	(0.6)
失血性貧血	1	(0.6)
[心臓障害]	4	(2.5)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
心房細動	1	(0.6)
動悸	1	(0.6)
洞性徐脈	1	(0.6)

Table 1.3.3-5 KHK4827 投与被験者における有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
[先天性、家族性および遺伝性障害]	1	(0.6)
サラセミア	1	(0.6)
[耳および迷路障害]	3	(1.8)
耳鳴	2	(1.2)
頭位性回転性めまい	1	(0.6)
[内分泌障害]	1	(0.6)
亜急性甲状腺炎	1	(0.6)
[眼障害]	12	(7.4)
ぶどう膜炎	5	(3.1)
ドライアイ	3	(1.8)
アレルギー性結膜炎	2	(1.2)
結膜出血	1	(0.6)
眼痛	1	(0.6)
[胃腸障害]	46	(28.2)
下痢	8	(4.9)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
上腹部痛	3	(1.8)
便秘	3	(1.8)
胃炎	3	(1.8)
悪心	3	(1.8)
消化不良	2	(1.2)
小腸炎	2	(1.2)
嘔吐	2	(1.2)
腹部不快感	1	(0.6)
口内乾燥	1	(0.6)
十二指腸潰瘍	1	(0.6)
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)
消化器痛	1	(0.6)
過敏性腸症候群	1	(0.6)
口内炎	1	(0.6)
埋伏歯	1	(0.6)
歯痛	1	(0.6)
大腸ポリープ	1	(0.6)
口唇びらん	1	(0.6)
不正咬合	1	(0.6)
機能性胃腸障害	1	(0.6)
歯嚢胞	1	(0.6)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	8	(4.9)
インフルエンザ様疾患	4	(2.5)
疲労	2	(1.2)
疼痛	1	(0.6)
発熱	1	(0.6)
[肝胆道系障害]	4	(2.5)
肝機能異常	3	(1.8)
脂肪肝	1	(0.6)
[免疫系障害]	3	(1.8)
季節性アレルギー	2	(1.2)
過敏症	1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	147	(90.2)
上咽頭炎	58	(35.6)
上気道感染	24	(14.7)
胃腸炎	7	(4.3)
インフルエンザ	6	(3.7)
外耳炎	4	(2.5)

Table 1.3.3-5 KHK4827 投与被験者における有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
咽頭炎	4	(2.5)
扁桃炎	4	(2.5)
蜂巣炎	3	(1.8)
毛包炎	3	(1.8)
鼻炎	3	(1.8)
気管支炎	2	(1.2)
麦粒腫	2	(1.2)
気管炎	2	(1.2)
虫垂炎	1	(0.6)
よう	1	(0.6)
慢性扁桃炎	1	(0.6)
結膜炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
精巣上体炎	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	1	(0.6)
せつ	1	(0.6)
歯肉炎	1	(0.6)
感染	1	(0.6)
臍炎	1	(0.6)
口腔カンジダ症	1	(0.6)
急性中耳炎	1	(0.6)
毛巣嚢胞	1	(0.6)
副鼻腔炎	1	(0.6)
股部白癬	1	(0.6)
足部白癬	1	(0.6)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)
四肢膿瘍	1	(0.6)
ヘリコバクター感染	1	(0.6)
ダニ皮膚炎	1	(0.6)
耳帯状疱疹	1	(0.6)
細菌性腸炎	1	(0.6)
皮膚皮下組織炎	1	(0.6)
顔面白癬	1	(0.6)
[傷害、中毒および処置合併症]	17	(10.4)
靭帯捻挫	4	(2.5)
皮膚裂傷	2	(1.2)
靭帯断裂	2	(1.2)
足関節部骨折	1	(0.6)
多発骨折	1	(0.6)
筋断裂	1	(0.6)
サンバーン	1	(0.6)
処置後出血	1	(0.6)
創傷	1	(0.6)
四肢損傷	1	(0.6)
熱中症	1	(0.6)
四肢骨折	1	(0.6)
[臨床検査]	37	(22.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(4.3)
肝機能検査異常	4	(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.8)
C－反応性蛋白増加	2	(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)

Table 1.3.3-5 KHK4827 投与被験者における有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
血中尿酸増加	1	(0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)
ヘマトクリット減少	1	(0.6)
尿中血陽性	1	(0.6)
ヘモグロビン減少	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
赤血球数減少	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
尿中蛋白陽性	1	(0.6)
肝酵素上昇	1	(0.6)
[代謝および栄養障害]	13	(8.0)
高尿酸血症	6	(3.7)
糖尿病	1	(0.6)
痛風	1	(0.6)
高血糖	1	(0.6)
高カリウム血症	1	(0.6)
低血糖	1	(0.6)
低ナトリウム血症	1	(0.6)
低リン酸血症	1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	40	(24.5)
関節痛	5	(3.1)
背部痛	5	(3.1)
関節炎	3	(1.8)
筋骨格痛	3	(1.8)
筋骨格硬直	3	(1.8)
関節腫脹	2	(1.2)
筋肉痛	2	(1.2)
変形性関節症	2	(1.2)
椎間板突出	2	(1.2)
反応性関節炎	1	(0.6)
滑液包炎	1	(0.6)
筋痙縮	1	(0.6)
頚部痛	1	(0.6)
結節性変形性関節症	1	(0.6)
足底筋膜炎	1	(0.6)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)
仙腸骨炎	1	(0.6)
シェーグレン症候群	1	(0.6)
滑膜炎	1	(0.6)
全身性エリテマトーデス	1	(0.6)
腱炎	1	(0.6)
軸性脊椎関節炎	1	(0.6)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	2	(1.2)
脂肪腫	1	(0.6)
骨血管腫	1	(0.6)
[神経系障害]	9	(5.5)
片頭痛	3	(1.8)
頭痛	1	(0.6)
感覚鈍麻	1	(0.6)
神経痛	1	(0.6)
胸郭出口症候群	1	(0.6)
頚髄神経根障害	1	(0.6)
白質病変	1	(0.6)

Table 1.3.3-5 KHK4827 投与被験者における有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
[精神障害]	5	(3.1)
不眠症	5	(3.1)
[腎および尿路障害]	5	(3.1)
頻尿	1	(0.6)
蛋白尿	1	(0.6)
腎嚢胞	1	(0.6)
尿管狭窄	1	(0.6)
尿管結石症	1	(0.6)
[生殖系および乳房障害]	5	(3.1)
良性前立腺肥大症	1	(0.6)
月経過多	1	(0.6)
卵巣嚢胞	1	(0.6)
陰嚢腫脹	1	(0.6)
腟出血	1	(0.6)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	17	(10.4)
口腔咽頭痛	7	(4.3)
アレルギー性鼻炎	3	(1.8)
喘息	2	(1.2)
咳嗽	2	(1.2)
鼻出血	1	(0.6)
湿性咳嗽	1	(0.6)
鼻漏	1	(0.6)
[皮膚および皮下組織障害]	26	(16.0)
蕁麻疹	5	(3.1)
脱毛症	3	(1.8)
発疹	3	(1.8)
皮膚炎	2	(1.2)
そう痒症	2	(1.2)
乾癬	2	(1.2)
脂漏性皮膚炎	2	(1.2)
皮膚嚢腫	1	(0.6)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.6)
紅斑	1	(0.6)
扁平苔癬	1	(0.6)
爪ジストロフィー	1	(0.6)
皮膚びらん	1	(0.6)
皮膚剥脱	1	(0.6)
[血管障害]	5	(3.1)
高血圧	4	(2.5)
本態性高血圧症	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.2.2.2

本治験の KHK4827 投与被験者における治験期間中に発現した副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、Table 1.3.3-6に示した。

治験期間中に KHK4827 投与被験者では、241 件（147.9/100 人年）の副作用が発現した。

事象別では、「上咽頭炎」が最も多く 23.3/100 人年であった。次いで「上気道感染」が 9.2/100 人年、「下痢」が 4.3/100 人年、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「口腔内潰瘍形成」が各 3.7/100 人年であった。

Table 1.3.3-6 KHK4827 投与被験者における副作用の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of drug-related adverse events	241	(147.9)
[血液およびリンパ系障害]	5	(3.1)
白血球減少症	2	(1.2)
貧血	1	(0.6)
白血球増加症	1	(0.6)
小球性貧血	1	(0.6)
[心臓障害]	3	(1.8)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
動悸	1	(0.6)
洞性徐脈	1	(0.6)
[耳および迷路障害]	2	(1.2)
耳鳴	1	(0.6)
頭位性回転性めまい	1	(0.6)
[内分泌障害]	1	(0.6)
亜急性甲状腺炎	1	(0.6)
[眼障害]	2	(1.2)
ぶどう膜炎	2	(1.2)
[胃腸障害]	29	(17.8)
下痢	7	(4.3)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
悪心	3	(1.8)
便秘	2	(1.2)
小腸炎	2	(1.2)
腹部不快感	1	(0.6)
上腹部痛	1	(0.6)
胃炎	1	(0.6)
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)
過敏性腸症候群	1	(0.6)
歯痛	1	(0.6)
嘔吐	1	(0.6)
大腸ポリープ	1	(0.6)
機能性胃腸障害	1	(0.6)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	6	(3.7)
疲労	2	(1.2)
インフルエンザ様疾患	2	(1.2)
疼痛	1	(0.6)
発熱	1	(0.6)
[肝胆道系障害]	4	(2.5)
肝機能異常	3	(1.8)
脂肪肝	1	(0.6)
[免疫系障害]	1	(0.6)
過敏症	1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	97	(59.5)
上咽頭炎	38	(23.3)
上気道感染	15	(9.2)
胃腸炎	5	(3.1)
インフルエンザ	5	(3.1)
咽頭炎	4	(2.5)
毛包炎	2	(1.2)

Table 1.3.3-6 KHK4827 投与被験者における副作用の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
麦粒腫	2	(1.2)
外耳炎	2	(1.2)
扁桃炎	2	(1.2)
気管炎	2	(1.2)
虫垂炎	1	(0.6)
気管支炎	1	(0.6)
よう	1	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.6)
慢性扁桃炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
精巣上体炎	1	(0.6)
せつ	1	(0.6)
歯肉炎	1	(0.6)
感染	1	(0.6)
臍炎	1	(0.6)
口腔カンジダ症	1	(0.6)
急性中耳炎	1	(0.6)
鼻炎	1	(0.6)
副鼻腔炎	1	(0.6)
足部白癬	1	(0.6)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)
四肢膿瘍	1	(0.6)
耳帯状疱疹	1	(0.6)
顔面白癬	1	(0.6)
[臨床検査]	25	(15.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.8)
肝機能検査異常	2	(1.2)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)
C－反応性蛋白増加	1	(0.6)
尿中血陽性	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
尿中蛋白陽性	1	(0.6)
肝酵素上昇	1	(0.6)
[代謝および栄養障害]	10	(6.1)
高尿酸血症	5	(3.1)
高血糖	1	(0.6)
高カリウム血症	1	(0.6)
低血糖	1	(0.6)
低ナトリウム血症	1	(0.6)
低リン酸血症	1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	12	(7.4)
関節炎	1	(0.6)
反応性関節炎	1	(0.6)
背部痛	1	(0.6)
筋肉痛	1	(0.6)
変形性関節症	1	(0.6)
仙腸骨炎	1	(0.6)
シェーグレン症候群	1	(0.6)
滑膜炎	1	(0.6)
全身性エリテマトーデス	1	(0.6)
椎間板突出	1	(0.6)

Table 1.3.3-6 KHK4827 投与被験者における副作用の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
筋骨格硬直	1	(0.6)
軸性脊椎関節炎	1	(0.6)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	2	(1.2)
脂肪腫	1	(0.6)
骨血管腫	1	(0.6)
[神経系障害]	5	(3.1)
頭痛	1	(0.6)
感覚鈍麻	1	(0.6)
片頭痛	1	(0.6)
神経痛	1	(0.6)
白質病変	1	(0.6)
[精神障害]	2	(1.2)
不眠症	2	(1.2)
[腎および尿路障害]	1	(0.6)
蛋白尿	1	(0.6)
[生殖系および乳房障害]	2	(1.2)
良性前立腺肥大症	1	(0.6)
卵巣嚢胞	1	(0.6)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	10	(6.1)
口腔咽頭痛	3	(1.8)
アレルギー性鼻炎	2	(1.2)
喘息	1	(0.6)
咳嗽	1	(0.6)
鼻出血	1	(0.6)
湿性咳嗽	1	(0.6)
鼻漏	1	(0.6)
[皮膚および皮下組織障害]	19	(11.7)
蕁麻疹	4	(2.5)
脱毛症	3	(1.8)
皮膚炎	2	(1.2)
そう痒症	2	(1.2)
発疹	2	(1.2)
脂漏性皮膚炎	2	(1.2)
扁平苔癬	1	(0.6)
爪ジストロフィー	1	(0.6)
乾癬	1	(0.6)
皮膚剥脱	1	(0.6)
[血管障害]	3	(1.8)
高血圧	2	(1.2)
本態性高血圧症	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo began receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continued receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects received KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.3.2.2

3）重症度別有害事象及び副作用発現状況

（1）二重盲検期（Week 16 まで）

本治験の二重盲検期（Week 16 まで）に発現した有害事象のうち、重症度が Grade 3 以上であった有害事象は、KHK4827 210 mg 群で 80 名中 3 名（3.8%）、プラセボ群では 79 名中 1 名（1.3%）に発現した（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.4.1.2）。事象別では、KHK4827 210 mg 群で「不正咬合」、「外耳蜂巣炎」、「足関節部骨折」が各 1 名（1.3%）、プラセボ群では「背部痛」が 1 名（1.3%）であった。両投与群ともに重症度が Grade 3 以上の副作用は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.5.1.2）。

（2）治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

本治験の KHK4827 投与被験者における治験期間中に発現した有害事象のうち、重症度が Grade 3 以上の有害事象の発現状況をTable 1.3.3-7に示した。

治験期間中に KHK4827 投与被験者では、重症度が Grade 3 以上であった有害事象が 26 件（16.0/100 人年）発現した。複数件発現した事象は「高尿酸血症」（1.8/100 人年）及び「蜂巣炎」（1.2/100 人年）であった。重症度が Grade 3 以上であった副作用は、「高尿酸血症」が 1.2/100 人年、「急性心筋梗塞」、「下痢」、「虫垂炎」、「蜂巣炎」、「憩室炎」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「好中球数減少」、「低ナトリウム血症」、「低リン酸血症」が 0.6/100 人年であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.5.2.2）。

Table 1.3.3-7　KHK4827 投与被験者における重症度が Grade 3 以上の有害事象発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	26	(16.0)
[血液およびリンパ系障害]	1	(0.6)
失血性貧血	1	(0.6)
[心臓障害]	1	(0.6)
急性心筋梗塞	1	(0.6)
[胃腸障害]	3	(1.8)
下痢	1	(0.6)
不正咬合	1	(0.6)
歯嚢胞	1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	7	(4.3)
蜂巣炎	2	(1.2)
虫垂炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	1	(0.6)
毛巣嚢胞	1	(0.6)
扁桃炎	1	(0.6)
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(1.8)
足関節部骨折	1	(0.6)
多発骨折	1	(0.6)
処置後出血	1	(0.6)

Table 1.3.3-7 KHK4827 投与被験者における重症度が Grade 3 以上の有害事象発現状況（全期間）（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
[臨床検査]	2	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
[代謝および栄養障害]	5	(3.1)
高尿酸血症	3	(1.8)
低ナトリウム血症	1	(0.6)
低リン酸血症	1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	2	(1.2)
背部痛	1	(0.6)
椎間板突出	1	(0.6)
[腎および尿路障害]	1	(0.6)
尿管結石症	1	(0.6)
[血管障害]	1	(0.6)
高血圧	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
CTCAE: v4.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.4.2.2

4）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

二重盲検期（Week 16）では、その他の重篤な有害事象がプラセボ群 1 名（1.3%）、KHK4827 210 mg 群 4 名（5.0%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「背部痛」が 1 名、KHK4827 210 mg 群で「不正咬合」、「外耳蜂巣炎」、「耳帯状疱疹」、「足関節部骨折」が各 1 名に発現した。このうち、KHK4827 210 mg 群の「耳帯状疱疹」のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験期間全体では、KHK4827 投与被験者において、その他の重篤な有害事象が 16 名（10.8%）に発現した（11.0/100 人年）。事象別では、「蜂巣炎」が 2 名、他の事象はすべて 1 名に発現した。このうち、副作用は 5 名に発現し、事象別では「耳帯状疱疹」、「急性心筋梗塞」、「蜂巣炎」、「虫垂炎」、「憩室炎」であった。

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：JP-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 背部痛（Lumbar back pain）
群 : プラセボ
性別 : [redacted]
年齢 : 4[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : 乾癬性関節炎、尋常性乾癬、糖尿病、高血圧、2a 型高脂血症、尋常性疣

贅（右第 4 指）、逆流性食道炎、神経原性腫瘍疑い（肺）

既往歴 : 感音性難聴（右耳）、冠動脈ステント留置、足部白癬

併用薬 : アスピリン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、葉酸、メトトレキサート、ケトプロフェン、ヘパリノイド、ロキソプロフェン、フェルビナク、ベシル酸アムロジピン、カルベジロール、ランソプラゾール、アトルバスタチンカルシウム水和物、セレコキシブ、オルメサルタンメドキソミル

臨床経過 : 2017 年 4 月 4 日（Day 1）:IP（プラセボ）投与開始
2017 年 4 月 11 日（Week 1）:プラセボ投与
2017 年 4 月 18 日（Week 2）:プラセボ投与（以降、プラセボ Q2W）
2017 年 5 月 30 日（Week 8）:プラセボ投与
2017 年 6 月 4 日（Day 62）:背部痛発現
2017 年 6 月 12 日（Week 10）:プラセボ投与
2017 年 6 月 18 日（Day 76）:入院
2017 年 6 月 19 日（Day 77）:治験中止（同意撤回）
2017 年 6 月 20 日（Day 78）:背部痛の転帰確認（消失・回復）、退院

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3

治験薬の処置 : 投与中止

対策としてとられた処置 : 他剤使用

因果関係 : 関連なし

医師コメント : 原疾患の悪化

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Sprain(Cervical lumbar sprain) (靭帯捻挫) [傷害、中毒および処置合併症]	2017-04-27 24	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2017-07-11 99 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Mouth ulcer (口腔内潰瘍形成) [胃腸障害]	2017-07-11 99	UNKNOWN 1	NOT APPLICABLE OTHER DRUG TAKEN	2017-07-11 99 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Nausea (悪心) [胃腸障害]	2017-06-18 76	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2017-06-20 78 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（2）被験者番号：KR-[redacted]

有害事象名 : 急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）

投与群 : プラセボ

性別 : [redacted]

年齢 : 5[redacted] 歳（同意取得時）

合併症 : 高血圧、2 型糖尿病、高コレステロール血症

既往歴 : なし

併用薬 : Glucophage、コレカルシフェロール、リピディル、Pantoloc、リピトール、

Celebrex、Exforge 5/80

臨床経過 : 2017 年 10 月 12 日（Day 1）:IP（プラセボ）投与開始
2017 年 10 月 20 日（Week 1）:プラセボ投与
2017 年 10 月 26 日（Week 2）:プラセボ投与（以降、プラセボ Q2W）
2018 年 2 月 1 日（Week 16）:KHK4827 投与開始
2018 年 2 月 7 日（Week 17）:KHK4827 投与
2018 年 2 月 13 日（Week 18）:KHK4827 投与
（以後、KHK4827 Q2W）
2018 年 5 月 28 日（Day 229）:急性心筋梗塞の発現、入院
2018 年 6 月 2 日（Day 234）: 胸痛が軽快して症状安定し、退院
2018 年 6 月 21 日（Week 36［Day 253］）:KHK4827 投与、急性心筋梗塞の転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3

治験薬の処置 : 変更せず

対策としてとられた処置 : 他剤使用
その他［冠動脈造影（CAG）及びステント（経皮的冠動脈インターベンション）は、2018 年 5 月 28 日に実施された。］

因果関係 : どちらとも言えない

医師コメント : 治験責任医師が IP との関連性を評価したが、不明であった。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Renal dysfunction (腎機能障害) [腎および尿路障害]	2018-01-08 89	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED ANY TREATMENTS TAKEN [NSAID Dose Reduction 200 mg to 100 mg]	2018-02-01 113 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（3）被験者番号：KR-[redacted]

有害事象名 : 頚部痛（Neck pain）

投与群 : プラセボ

性別 : [redacted]

年齢 : 3[redacted] 歳（同意取得時）

合併症 : 肝酵素上昇

既往歴 : なし

併用薬 : タイレノール ER、Difflam、Muteran、Cofrel、Tridol、Pantoline、Celebrex、Godex、Actifed

臨床経過 : 2017 年 9 月 11 日（Day 1）:IP（プラセボ）投与開始
2017 年 9 月 19 日（Week 1）:プラセボ投与
2017 年 9 月 25 日（Week 2）:プラセボ投与（以降、プラセボ Q2W）
2018 年 1 月 3 日（Week 16）:KHK4827 投与開始
2018 年 1 月 9 日（Week 17）:KHK4827 投与
2018 年 1 月 16 日（Week 18）:KHK4827 投与
（以後、KHK4827 Q2W）「鼻咽頭炎」のため、Week 26 の KHK4827 投

与を中断した。
2018 年 4 月 11 日（Day 213）:頚部痛発現、入院
2018 年 4 月 13 日（Day 215）:頚部痛の転帰確認（消失・回復）、退院

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 1
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : その他［理学療法］
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 交通事故

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Hair loss (脱毛症) [皮膚および皮下組織障害]	2018-09-19 374	RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-11-20 436 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Right knee pain (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-09-04 359	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-11-20 436 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Right back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-09-04 359	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-11-20 436 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
left anterior chest pain (胸痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2017-10-10 30	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2017-11-06 57 RECOVERED/RESOLVED
chronic follicular tonsillitis (慢性扁桃炎) [感染症および寄生虫症]	2018-08-27 351	RELATED 2	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-09-26 381 RECOVERED/RESOLVED
Left ankle sprain (靭帯捻挫) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-04-03 205	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Splint]	2018-06-10 273 RECOVERED/RESOLVED
Right shoulder pain (筋骨格痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-09-04 359	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-11-20 436 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2017-09-11 1	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2017-09-30 20 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-01-06 118	UNKNOWN 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-29 141 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-11 182	RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-03-25 196 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-05-24 256	RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-06-25 288 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（4）被験者番号：KR-[redacted]

有害事象名	:	外耳蜂巣炎（Right. earlobe cellulitis）、扁桃炎（Tonsillitis）、処置後出血（Post-tonsillectomy bleeding）
投与群	:	KHK4827 210 mg
性別	:	[redacted]
年齢	:	2[redacted] 歳（同意取得時）
合併症	:	なし
既往歴	:	なし
併用薬	:	外耳蜂巣炎発現前日まで サラゾピリン、塩酸ラニチジン、アセクロフェナク、Rino-Ebastel 外耳蜂巣炎発現日から扁桃炎発現前日まで セフジニル、ラフチジン 扁桃炎発現日から処置後出血発現前日まで エピネフリン、リドカイン塩酸塩水和物、塩酸ベンジダミン、イブプロフェンアルギニン塩、クロルヘキシジングルコン酸塩液、クエン酸フェンタニル、グルコピロニウム臭化物、ピリドスチグミン臭化物、ジクロフェナクナトリウム、セファクロル、プロポフォール、ムピロシン、プロパセタモール塩酸塩、フロモキセフナトリウム、デスフルラン、塩酸レミフェンタニル、臭化ロクロニウム、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物、パロノセトロン塩酸塩、デクスランソプラゾール、Neo-Medicough、アモキシシリンナトリウム、クラブラン酸カリウム、G-soren
臨床経過	:	2017 年 11 月 27 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始 2017 年 12 月 4 日（Week 1）:KHK4827 投与 2017 年 12 月 11 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W） 2018 年 3 月 15 日（Day 109）:外耳蜂巣炎の発現 2018 年 3 月 19 日（Week 16）:KHK4827 投与 2018 年 3 月 24 日（Day 118）:扁桃炎発現 2018 年 3 月 26 日（Week 17）:プラセボ投与 2018 年 4 月 2 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W） 2018 年 5 月 14 日（Week 24）:KHK4827 を医師の判断により休薬とし、入院とした。 2018 年 5 月 15 日（Day 170）:外耳蜂巣炎の外科的切除が実施された。外耳蜂巣炎、扁桃炎の転帰確認（消失・回復） 2018 年 5 月 16 日（Day 171）:退院 2018 年 5 月 19 日（Day 174）:処置後出血の発現 2018 年 5 月 23 日（Day 178）:処置後出血の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	外耳蜂巣炎: Grade 3 扁桃炎:Grade 3 処置後出血: Grade 3
治験薬の処置	:	外耳蜂巣炎:変更せず 扁桃炎:変更せず 処置後出血:該当せず
対策としてとられた処置	:	外耳蜂巣炎:他剤使用、その他［外科的切除］ 扁桃炎: 他剤使用、その他［扁桃摘出術］ 処置後出血: 他剤使用
因果関係	:	外耳蜂巣炎:関連なし 扁桃炎:関連なし

処置後出血:関連なし

医師コメント : 外耳蜂巣炎:状態悪化
扁桃炎:状態悪化
処置後出血:扁桃摘出術後の止血不足

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Decrease of hematocrit (ヘマトクリット減少) [臨床検査]	2018-05-20 175	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-06-11 197 RECOVERED/RESOLVED
Decrease of hemoglobin (ヘモグロビン減少) [臨床検査]	2018-05-20 175	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-06-11 197 RECOVERED/RESOLVED
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2017-12-26 30	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2017-12-30 34 RECOVERED/RESOLVED
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-02-16 82	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-03-01 95 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-11-05 344	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-11-27 366 RECOVERED/RESOLVED
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2019-01-21 421	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-28 428 RECOVERED/RESOLVED
Right acute otitis externa (外耳炎) [感染症および寄生虫症]	2018-09-28 306	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Irrigation]	2018-10-14 322 RECOVERED/RESOLVED
Right acute otitis externa (外耳炎) [感染症および寄生虫症]	2018-11-05 344	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-12-24 393 RECOVERED/RESOLVED
Decrease of RBC (赤血球数減少) [臨床検査]	2018-05-20 175	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-06-11 197 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（5）被験者番号：KR-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 背部痛（Back pain）

投与群 : KHK4827 210 mg

性別 : [redacted]

年齢 : 4[redacted] 歳（同意取得時）

合併症 : ビタミン D 欠乏

既往歴 : 腰椎椎間板ヘルニア、右アキレス腱断裂、閉塞性睡眠時無呼吸、頚椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間板切除、椎間孔拡大、アキレス腱修復

併用薬 : Tracinone, Lodine-xl, Omed, Citracal f, Cetamadol

臨床経過 : 2017 年 11 月 16 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2017 年 11 月 23 日（Week 1）:KHK4827 投与
2017 年 11 月 30 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 3 月 15 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 3 月 22 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 7 月 10 日（Day 237）:腰痛の発現（2018 年 7 月 9 日に交通事故が発生）

2018 年 7 月 11 日（Day 238）:入院
2018 年 7 月 13 日（Day 240）:退院
2018 年 7 月 25 日（Day 252）:背部痛の転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : その他［理学療法や鍼治療］
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 交通事故によるものであった。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
alopecia (脱毛症) [皮膚および皮下組織障害]	2018-10-01 320	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-03-05 475 RECOVERING/RESOLVING
right medial ankle area pain (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-04-02 138	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-03-05 475 RECOVERED/RESOLVED
furuncle (せつ) [感染症および寄生虫症]	2018-01-16 62	RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-03-05 475 RECOVERING/RESOLVING
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2017-12-10 25	RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-01-24 70 RECOVERED/RESOLVED
seborrheic dermatitis (脂漏性皮膚炎) [皮膚および皮下組織障害]	2019-02-20 462	UNKNOWN 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-03-05 475 RECOVERING/RESOLVING
toothache (歯痛) [胃腸障害]	2018-08-30 288	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-12-01 381 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（6）被験者番号：KR-[redacted]

有害事象名 : 毛巣嚢胞（Pilonidal cyst）
投与群 : プラセボ
性別 : [redacted]
年齢 : 2[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : なし
既往歴 : なし
併用薬 : LODINE XL、OMED
臨床経過 : 2017 年 11 月 20 日（Day 1）:IP（プラセボ）投与開始
2017 年 11 月 27 日（Week 1）:プラセボ投与
2017 年 12 月 4 日（Week 2）:プラセボ投与（以降、プラセボ Q2W）
2018 年 3 月 12 日（Week 16）:KHK4827 投与開始
2018 年 3 月 19 日（Week 17）:KHK4827 投与
2018 年 3 月 26 日（Week 18）:KHK4827 投与
（以後、KHK4827 Q2W）

2018 年 7 月 13 日（Day 236）:毛巣嚢胞の発現
Week 34 及び Week 36 の KHK4827 の投与は、治験責任医師の判断により休薬された。2018 年 7 月 29 日に被験者が入院し、2018 年 7 月 30 日に手術を受けた。
2018 年 8 月 2 日（Day 256）: 毛巣嚢胞の転帰確認（消失・回復）、退院

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : その他［被験者は、2018 年 7 月 30 日に穿通枝ベースの島状皮弁による壊死組織切除及び被覆を受けた。］
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 有害事象は先天異常によるものである。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
rule out reactive arthritis (反応性関節炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-11-19 365	UNKNOWN 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-30 437 RECOVERED/RESOLVED
Aggravation back pain (背部痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-02-22 95	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-02-25 98 RECOVERED/RESOLVED
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2018-05-31 193	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-07-30 253 RECOVERED/RESOLVED
diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2018-08-15 269	RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-11-12 358 RECOVERED/RESOLVED
UVEITIS (ぶどう膜炎) [眼障害]	2019-02-20 458	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-02-28 466 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（7）被験者番号：KR-[redacted]

有害事象名 : 虫垂炎（Appendicitis）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]
年齢 : 3[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : なし
既往歴 : 左ブドウ膜炎
併用薬 : ジアゼパム、アセトアミノフェン、メロキシカム、塩酸フェキソフェナジン、塩酸トラマドール
臨床経過 : 2018 年 3 月 7 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
有害事象（上気道感染）のため、Week 1 に KHK4827 の投与を休薬
2018 年 3 月 20 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 7 月 4 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 7 月 11 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 9 月 24 日（Day 202）:虫垂炎の発現、入院
2018 年 9 月 25 日（Day 203）:虫垂切除術を受けた。

2018 年 9 月 27 日（Day 205）:虫垂炎の転帰確認（消失・回復）、退院

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 他剤使用
その他［虫垂切除術］
因果関係 : どちらとも言えない

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Intermittent epistaxis (鼻出血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2019-04-19 409	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-06-26 477 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Folliculitis (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2018-05-28 83	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-06-04 90 RECOVERED/RESOLVED
folliculitis (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2018-08-22 169	UNKNOWN 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-03-22 381 RECOVERED/RESOLVED
Rule out allergy (過敏症) [免疫系障害]	2018-05-09 64	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-05-09 64 RECOVERED/RESOLVED
Back sprain (靭帯捻挫) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-07-03 119	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-07-08 124 RECOVERED/RESOLVED
oral ulcer (口腔内潰瘍形成) [胃腸障害]	2018-08-26 173	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-09-03 181 RECOVERED/RESOLVED
Nail dystrophy (爪ジストロフィー) [皮膚および皮下組織障害]	2019-03-18 377	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-06-26 477 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Pharyngitis (咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-06-15 101	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-06-27 113 RECOVERED/RESOLVED
Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-03-13 7	NOT RELATED 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-20 14 RECOVERED/RESOLVED
Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-04-20 45	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-05-09 64 RECOVERED/RESOLVED
Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2019-01-03 303	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-15 315 RECOVERED/RESOLVED
upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2019-04-26 416	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-05-07 427 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（8）被験者番号：TW-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 蜂巣炎（Right foot cellulitis）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]

年齢 : 3[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : 高脂血症
既往歴 : 線維筋痛症
併用薬 : セレコキシブ
臨床経過 : 2017 年 8 月 22 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2017 年 8 月 29 日（Week 1）:KHK4827 投与
2017 年 9 月 5 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 12 月 18 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 12 月 26 日（Week 18）、2019 年 1 月 9 日（Week 20）、2019 年 1 月 23 日（Week 22）:KHK4827 投与
2018 年 2 月 1 日（Day 164）:蜂巣炎発現、治験薬投与中止
2018 年 2 月 15 日（Day 178）:入院
2018 年 2 月 21 日（Day 184）:治験中止（有害事象）
2018 年 2 月 25 日（Day 188）:退院
2018 年 4 月 24 日（Day 246）:蜂巣炎の転帰確認（軽快）
2018 年 5 月 4 日（Day 256）:蜂巣炎の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 投与中止
対策としてとられた処置 : 他剤使用
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 事故による創傷、不注意による蜂巣炎

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（9）被験者番号：TW-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 足関節部骨折（left ankle trimalleolar fracture with dislocation）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]
年齢 : 2[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : 原発性虹彩毛様体炎、線維芽細胞性障害
既往歴 : ぶどう膜炎、股部白癬、アレルギー性蕁麻疹、ばね指
併用薬 : スルファサラジン、メフェノキサロン、コバマミド、セレコキシブ
臨床経過 : 2017 年 3 月 7 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2017 年 3 月 12 日（Week 1）:KHK4827 投与
2017 年 3 月 19 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 5 月 24 日（Day 79）:足関節部骨折の発現
2018 年 7 月 4 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 7 月 9 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 8 月 16 日（Day 163）:足関節部骨折の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処 : 他剤使用

置 その他［左脚観血的整復内固定術］
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 患者の左足首は作業時に重い物質でつぶされたが、IP との関係はなし。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Influenza (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2019-01-25 325	UNKNOWN 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-31 331 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（10）被験者番号：TW-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 不正咬合（Class III malocclusion residual facial asymmetry）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]
年齢 : 3[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : リウマチ、線維芽細胞性障害、胆嚢コレステリン沈着、不正咬合、詳細不明
既往歴 : 筋膜炎、乾癬性関節炎、痘瘡状ざ瘡、脂漏、脂漏性皮膚炎（詳細不明）、接触性皮膚炎及びその他の湿疹（原因不明）、皮膚の良性新生物（部位不明）、二次性痔核、疥癬、界面活性剤による刺激性接触皮膚炎
併用薬 : スルファサラジン、セレコキシブ、リン酸三カルシウム+ビタミン D3
臨床経過 : 2017 年 6 月 7 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2017 年 6 月 11 日（Week 1）:KHK4827 投与
2017 年 6 月 21 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 8 月 2 日（Day 57）:不正咬合の開始、入院
2018 年 8 月 3 日（Day 58）:不正咬合の転帰確認（消失・回復）、退院
2018 年 10 月 1 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 10 月 9 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 他剤使用
その他［手術］
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 患者は本治験前にオトガイ形成術の手術を手配していたため、IP とは関係がなかった。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Neuralgia (神経痛) [神経系障害]	2018-09-26 112	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-09-23 474 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（11）被験者番号：TW-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 蜂巣炎（Cellulitis, left foot）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]
年齢 : 3[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : 慢性肝炎、中等度脂肪肝、潜伏結核
既往歴 : 左足第 2 中足骨骨折、痛風性関節症
併用薬 : イソニアジド、塩酸ピリドキシン、カリソプロドール、Carisoma、セレコキシブ
臨床経過 :
2017 年 9 月 11 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2017 年 9 月 18 日（Week 1）:KHK4827 投与
2017 年 9 月 26 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 1 月 9 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 1 月 17 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 5 月 30 日（Day 262）:蜂巣炎の発現
Week 38、40、42 に KHK4827 の投与を休薬した。
2018 年 6 月 1 日（Day 264）:入院
2018 年 7 月 2 日（Day 295）:退院
2018 年 8 月 13 日（Day 337）:蜂巣炎の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用
その他［2018 年 6 月 20 日壊死組織切除］
因果関係 : どちらとも言えない

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
ALT ELEVATION (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2017-09-26 16	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-01-02 114 RECOVERED/RESOLVED
ALT elevation (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-01-30 142	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-01-03 480 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
AST ELEVATION (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2017-09-26 16	UNKNOWN 2	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-01-03 480 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
positive urine occult blood (尿中血陽性) [臨床検査]	2019-01-03 480	UNKNOWN 1	NOT APPLICABLE NONE	2019-01-03 480 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Hyperuricemia (高尿酸血症) [代謝および栄養障害]	2018-09-11 366	NOT RELATED 4	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-01-03 480 RECOVERED/RESOLVED
hyponatremia (低ナトリウム血症) [代謝および栄養障害]	2019-01-03 480	UNKNOWN 3	NOT APPLICABLE NONE	2019-01-03 480 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
hypophosphatemia (低リン酸血症) [代謝および栄養障害]	2019-01-03 480	UNKNOWN 3	NOT APPLICABLE NONE	2019-01-03 480 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
proteinuria (蛋白尿) [腎および尿路障害]	2019-01-03 480	UNKNOWN 1	NOT APPLICABLE NONE	2019-01-03 480 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
ALP elevation (血中アルカリホスファターゼ増加) [臨床検査]	2019-01-03 480	UNKNOWN 1	NOT APPLICABLE NONE	2019-01-03 480 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（12）被験者番号：TW-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 耳帯状疱疹（Right ramsay hunt syndrome）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]
年齢（歳） : 4[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : なし
既往歴 : 詳細不明の痔核、ぶどう膜炎
併用薬 : クロルゾキサゾン、セレコキシブ
臨床経過 : 2017 年 10 月 13 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2017 年 10 月 20 日（Week 1）:KHK4827 投与
2017 年 10 月 27 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2017 年 10 月 28 日（Day 16）:耳帯状疱疹の発現
Week 4 及び Week 6 の KHK4827 の投与を休薬した。
2017 年 11 月 9 日（Day 28）:入院
2017 年 11 月 14 日（Day 33）:退院
2017 年 12 月 6 日（Week 8）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 1 月 5 日（Day 85）:耳帯状疱疹の転帰確認（消失・回復）
2018 年 2 月 12 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 3 月 1 日（Week 20）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 2

治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用
因果関係 : どちらとも言えない
医師コメント : 2017 年 10 月 28 日に「右ベル麻痺」と最初に診断された。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（13）被験者番号：TW-[redacted]-[redacted]

有害事象名 : 尿管結石症（Left ureteral stone）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]
年齢 : 3[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : なし
既往歴 : 脂肪肝、他に分類されないもの
併用薬 : メロキシカム
臨床経過 : 2017 年 11 月 1 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2017 年 11 月 9 日（Week 1）:KHK4827 投与
2017 年 11 月 16 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 3 月 1 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 3 月 8 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 6 月 7 日（Day 219）:尿管結石症の発現
Week 32 及び Week 34 に KHK4827 の投与を休薬した。
2018 年 7 月 1 日（Day 243）:入院
2018 年 7 月 3 日（Day 245）:退院
2018 年 7 月 13 日（Week 36）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 8 月 9 日（Day 282）: 尿管結石症の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 3
治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用
その他［体外衝撃波砕石術（2018 年 6 月 15 日）、ダブル J 尿管ステント挿入術（2018 年 7 月 2 日）、体外衝撃波砕石術（2018 年 7 月 10 日）］
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 硬水摂取に関連したものと臨床的に判断した。患者は硬水域に住んでいた。

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Ureteral stricture (尿管狭窄) [腎および尿路障害]	2018-07-02 244	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED ANY TREATMENTS TAKEN [Double-J ureteral stent insertion]	2018-08-02 275 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（14）被験者番号：KR-[redacted]

有害事象名 : 筋断裂（Left humerus muscle open rupture）
投与群 : KHK4827 210 mg
性別 : [redacted]
年齢 : 4[redacted] 歳（同意取得時）
合併症 : 潜伏結核、白衣性高血圧
既往歴 : なし
併用薬 : Zopyrin、Pred-Forte 点眼薬、Yuhanzid、メチロン、オフロキサシン、Gastric、Airtal、Ssocko s soft capsule、Ultracet ER、Haecheong Hwan、Inpra injection
臨床経過 : 2018 年 1 月 8 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始
2018 年 1 月 15 日（Week 1）:KHK4827 投与
2018 年 1 月 22 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2018 年 5 月 8 日（Week 17）:プラセボ投与
2018 年 5 月 14 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W）
2019 年 4 月 15 日（Week 66）: KHK4827 最終投与
2019 年 4 月 24 日（Day 472）:筋断裂の発現、入院
2019 年 4 月 27 日（Day 475）:退院
2019 年 6 月 24 日（Day 533）:筋断裂の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : Grade 2
治験薬の処置 : 該当なし
対策としてとられた処置 : 他剤使用
その他［splint］
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 被験者の不注意による事故

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Elevated CRP (C-反応性蛋白増加) [臨床検査]	2019-02-11 400	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-04-01 449 RECOVERED/RESOLVED
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-09-02 238	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-09-07 243 RECOVERED/RESOLVED
Uveitis (ぶどう膜炎) [眼障害]	2018-12-04 331	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-12-21 348 RECOVERED/RESOLVED
Right hand wound (四肢損傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-04-19 102	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Suture(19Apr2018)]	2018-04-30 113 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（15）被験者番号：KR-[redacted]

有害事象名 : 片頭痛（Worsening migraine）
投与群 : プラセボ

性別	:	[redacted]
年齢	:	3[redacted] 歳（同意取得時）
合併症	:	皮疹、肝酵素上昇
既往歴	:	咳、頭痛
併用薬	:	サラゾピリン EN、Zopyrin、Bonaling-A、Indenol、Macperan、ブルフェン、メニエース、アルマゲート、メロカム、ムコスタ、Celebrex、Ultracet ER
臨床経過	:	2018 年 2 月 7 日（Day 1）:IP（プラセボ）投与開始 2018 年 2 月 14 日（Week 1）:プラセボ投与 2018 年 2 月 22 日（Week 2）:プラセボ投与（以降、プラセボ Q2W） 2018 年 5 月 28 日（Week 16）:KHK4827 投与開始 2018 年 6 月 4 日（Week 17）:KHK4827 投与 2018 年 6 月 11 日（Week 18）:KHK4827 投与 （以後、KHK4827 Q2W） 2019 年 2 月 10 日（Day 369）:片頭痛の発現 2019 年 2 月 22 日（Day 381）:入院 2019 年 2 月 23 日（Day 382）:退院 2019 年 3 月 4 日（Day 391）:片頭痛の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	Grade 2
治験薬の処置	:	変更せず
対策としてとられた処置	:	他剤使用
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	Pre-existing condition which is wax and waning

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Increased creatinine (血中クレアチニン増加) [臨床検査]	2018-06-25 139	RELATED 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2018-07-23 167 RECOVERED/RESOLVED
Gastroenteritis (胃腸炎) [感染症および寄生虫症]	2019-01-07 335	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-08 336 RECOVERED/RESOLVED
Migraine (片頭痛) [神経系障害]	2018-07-28 172	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-08-20 195 RECOVERED/RESOLVED
Tinnitus (耳鳴) [耳および迷路障害]	2018-06-18 132	NOT RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Melocam cap 7.5 mg is stopped from 2018-07-11 to 2018-07-19. Ultracet ER semi tab is stopped from 2018-07-21.]	2018-08-20 195 RECOVERED/RESOLVED
Liver enzyme elevation (肝酵素上昇) [臨床検査]	2018-10-15 251	RELATED 1	DOSE NOT CHANGED ANY TREATMENTS TAKEN [from melocam to celebrex]	2019-02-08 367 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（16）被験者番号：KR-[redacted]-[redacted]

有害事象名	:	憩室炎（Diverticulitis）
投与群	:	プラセボ
性別	:	[redacted]
年齢	:	3[redacted] 歳（同意取得時）
合併症	:	胃潰瘍、片頭痛、月経異常、慢性副鼻腔炎
既往歴	:	膀胱炎、インフルエンザ
併用薬	:	リン酸コデイン、Tacenol ER、Tylicol 8 hours ER、Tracinone、プロギノバ、塩酸ベンジダミン、アニコフ、プソイドエフェドリン大宇、Distec、Prodag、Denogan、Whanin grandaxin、バナン、Asnac、クラビット、ソレトン、Erdos、Pelubi、Serenzal、Stillen、Tamipool、Cough、Nexina、Peratam、Hepasol、Streptokinase-Streptodornase、Verase、Nexilen e
臨床経過	:	2018 年 2 月 12 日（Day 1）:IP（プラセボ）投与開始 2018 年 2 月 19 日（Week 1）:プラセボ投与 2018 年 2 月 26 日（Week 2）:プラセボ投与（以降、プラセボ Q2W） 2018 年 6 月 4 日（Week 16）:KHK4827 投与開始 2018 年 6 月 11 日（Week 17）:KHK4827 投与 2018 年 6 月 18 日（Week 18）:KHK4827 投与 （以後、KHK4827 Q2W） 2019 年 1 月 1 日（Day 324）:憩室炎の発現 2019 年 1 月 3 日（Day 326）:入院 Week 46 及び Week 48 に KHK4827 の投与を休薬した。 2019 年 1 月 12 日（Day 335）:退院 2019 年 1 月 27 日（Day 350）:憩室炎の転帰確認（消失・回復） 2019 年 1 月 28 日（Week 50）: KHK4827 投与（以後、KHK4827 Q2W）
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	Grade 3
治験薬の処置	:	休薬
対策としてとられた処置	:	他剤使用
因果関係	:	どちらとも言えない
医師コメント	:	−

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
tonsillitis (扁桃炎) [感染症および寄生虫症]	2019-03-22 404	RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2019-04-05 418 RECOVERED/RESOLVED
sore throat (口腔咽頭痛) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2018-09-22 223	UNKNOWN 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN	2018-09-25 226 RECOVERED/RESOLVED
fracture of right third proximal interphalangeal joints and distal interphalangeal joints (四肢骨折) [傷害、中毒および処置合併症]	2018-09-13 214	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [cast and finger splint from 20 Sep 2018]	2019-04-08 421 RECOVERING/RESOLVING

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

（17）被験者番号：TW-[redacted]-[redacted]

有害事象名	：	多発骨折（Thigh and shoulder fracture due to traffic accident）
投与群	：	KHK4827 210 mg
性別	：	[redacted]
年齢	：	6[redacted] 歳（同意取得時）
合併症	：	不眠症
既往歴	：	なし
併用薬	：	クロルゾキサゾン、セレコキシブ
臨床経過	：	2018 年 4 月 12 日（Day 1）:IP（KHK4827）投与開始 2018 年 4 月 19 日（Week 1）:KHK4827 投与 2018 年 4 月 26 日（Week 2）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W） 2018 年 8 月 6 日（Week 17）:プラセボ投与 2018 年 8 月 16 日（Week 18）:KHK4827 投与（以降、KHK4827 Q2W） 2019 年 5 月 16 日（Day 400）:多発骨折の発現、入院 2019 年 5 月 22 日（Day 406）:退院 2019 年 6 月 20 日（Day 435）:多発骨折の転帰確認（軽快）、治験中止（有害事象）（KHK4827 最終投与は 2019 年 5 月 8 日（Week 56）） 2019 年 12 月 11 日:多発骨折の転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	Grade 3
治験薬の処置	：	投与中止
対策としてとられた処置	：	他剤使用 その他［手術］
因果関係	：	関連なし
医師コメント	：	交通事故

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
Constipation (便秘) [胃腸障害]	2019-05-16 400	UNKNOWN 1	NOT APPLICABLE OTHER DRUG TAKEN	2019-06-20 435 RECOVERING/RESOLVING
Gastritis (胃炎) [胃腸障害]	2019-05-16 400	UNKNOWN 2	NOT APPLICABLE OTHER DRUG TAKEN	2019-06-20 435 RECOVERING/RESOLVING
Liver impairment (肝機能異常) [肝胆道系障害]	2018-07-05 85	UNKNOWN 1	DOSE NOT CHANGED NONE	2019-06-20 435 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Anemia due to acute blood loss (失血性貧血) [血液およびリンパ系障害]	2019-05-18 402	NOT RELATED 3	NOT APPLICABLE ANY TREATMENTS TAKEN [Blood transferring]	2019-05-22 406 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1.2

6）他の重要な有害事象

治験期間中に発現した KHK4827 投与被験者における他の重要な有害事象をTable 1.3.3-8に示した。また、治験期間中に発現した他の重要な有害事象の一覧をTable 1.3.3-9に示した。

治験期間を通じて、KHK4827 投与被験者では 30 件（18.4/100 人年）の他の重要な有害事象が発現した。

事象別では、「上気道感染」が最も多く 4 件（2.5/100 人年）、次いで「インフルエンザ」及び「上咽頭炎」が各 3 件（1.8/100 人年）、「胃腸炎」が 2 件（1.2/100 人年）発現した。SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 16 件（9.8/100 人年）発現した。

Table 1.3.3-8　KHK4827 投与被験者における他の重要な有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	30	(18.4)
[耳および迷路障害]	1	(0.6)
耳鳴	1	(0.6)
[胃腸障害]	2	(1.2)
下痢	1	(0.6)
過敏性腸症候群	1	(0.6)
[感染症および寄生虫症]	16	(9.8)
上気道感染	4	(2.5)
インフルエンザ	3	(1.8)
上咽頭炎	3	(1.8)
胃腸炎	2	(1.2)
気管支炎	1	(0.6)
毛包炎	1	(0.6)
急性中耳炎	1	(0.6)
咽頭炎	1	(0.6)
[臨床検査]	6	(3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)
C-反応性蛋白増加	1	(0.6)
好中球数減少	1	(0.6)
白血球数増加	1	(0.6)
尿中白血球陽性	1	(0.6)
[筋骨格系および結合組織障害]	3	(1.8)
関節痛	1	(0.6)
関節腫脹	1	(0.6)
全身性エリテマトーデス	1	(0.6)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(0.6)
喘息	1	(0.6)
[皮膚および皮下組織障害]	1	(0.6)
紅斑	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.17.2.2

Table 1.3.3-9 治験期間中に発現した他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SID Treatment Group	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
JP-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	3[redacted]	Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群) [胃腸障害]	2017-12-26 183	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2017-12-31 188 RECOVERED/RESOLVED
			Pharyngitis (咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-02-17 236	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-02-28 247 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：口腔咽頭痛、悪心、蕁麻疹、靭帯断裂				
JP-[redacted] Placebo 群	[redacted]	4[redacted]	Gastroenteritis (胃腸炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-07 281	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-15 289 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：口内炎、皮脂欠乏性湿疹				
JP-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	4[redacted]	common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2017-12-02 201	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-29 259 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：上咽頭炎、足部白癬、感染、頚髄神経根障害、歯嚢胞				
JP-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	3[redacted]	Folliculitis (right external ear) (毛包炎) [感染症および寄生虫症]	2017-09-25 134	RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2017-10-10 149 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：アレルギー性結膜炎、下痢、上咽頭炎、そう痒症、脂漏性皮膚炎、皮膚びらん、扁桃炎、季節性アレルギー				
JP-[redacted] Placebo 群	[redacted]	5[redacted]	ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-02-27 42	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED ANY TREATMENTS TAKEN [Discontinuation of antituberculous drug]	2018-04-24 98 RECOVERED/RESOLVED
			AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-02-27 42	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED ANY TREATMENTS TAKEN [Discontinuation of antituberculous drug]	2018-04-24 98 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：発熱、創傷				
JP-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	3[redacted]	Asthma (喘息) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2018-12-04 233	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-02-19 310 RECOVERED/RESOLVED
			Bronchitis (気管支炎) [感染症および寄生虫症]	2018-11-22 221	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-12-03 232 RECOVERED/RESOLVED
			CRP increased (C-反応性蛋白増加) [臨床検査]	2019-02-18 309	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2019-03-04 323 RECOVERED/RESOLVED
			Influenza (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2019-01-03 263	NOT RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-01-14 274 RECOVERED/RESOLVED
			White blood cell count increased (白血球数増加) [臨床検査]	2019-02-18 309	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2019-03-04 323 RECOVERED/RESOLVED
			White blood cells urine positive (尿中白血球陽性) [臨床検査]	2018-08-29 136	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-09-19 157 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：背部痛、悪心、腎嚢胞				
KR-[redacted] Placebo 群	[redacted]	3[redacted]	Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-03-11 182	RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-03-25 196 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：胸痛、靭帯捻挫、上咽頭炎、頚部痛、脱毛症、関節痛、背部痛、慢性扁桃炎、筋骨格痛				

Table 1.3.3-9 治験期間中に発現した他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

SID Treatment Group	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KR-[redacted] Placebo 群	[redacted]	3[redacted]	Tinnitus (耳鳴) [耳および迷路障害]	2018-06-18 132	NOT RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN ANY TREATMENTS TAKEN [Melocam cap 7.5 mg is stopped from 2018-07-11 to 2018-07-19. Ultracet ER semi tab is stopped from 2018-07-21.]	2018-08-20 195 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：血中クレアチニン増加、片頭痛、肝酵素上昇、胃腸炎				
KR-[redacted] Placebo 群	[redacted]	5[redacted]	Upper respiration infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2017-12-18 5	RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-20 38 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：関節炎				
KR-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	3[redacted]	B type influenza (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2018-02-04 147	RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-02-14 157 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：眼痛				
KR-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	2[redacted]	A type influenza (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2018-01-06 125	RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-01-12 131 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：胃腸炎、埋伏歯、上咽頭炎				
KR-[redacted] Placebo 群	[redacted]	5[redacted]	neutrophil count decreased (好中球数減少) [臨床検査]	2018-10-23 281	RELATED 3	DRUG INTERRUPTED NONE	2019-01-10 360 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：上咽頭炎、口腔咽頭痛				
KR-[redacted] Placebo 群	[redacted]	3[redacted]	common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2019-04-15 337	RELATED 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-04-19 341 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：疲労、サンバーン、皮膚裂傷				
KR-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	3[redacted]	Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-03-13 7	NOT RELATED 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-20 14 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：虫垂炎、毛包炎、過敏症、靭帯捻挫、口腔内潰瘍形成、咽頭炎、上気道感染、鼻出血、爪ジストロフィー				
TW-[redacted] Placebo 群	[redacted]	5[redacted]	acute nonsuppurative otitis media, right ear (急性中耳炎) [感染症および寄生虫症]	2018-06-29 255	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-09-17 335 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：良性前立腺肥大症、上咽頭炎				
TW-[redacted] Placebo 群	[redacted]	3[redacted]	Acute gastroenteritis (胃腸炎) [感染症および寄生虫症]	2018-07-28 166	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-07-31 169 RECOVERED/RESOLVED
			Upper respiratory tract infections (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-03-11 27	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-04-10 57 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：上咽頭炎				
TW-[redacted] KHK4827 210 mg 群	[redacted]	3[redacted]	R/O (rule out; suspected) SLE (Systemic lupus erythematosus) (全身性エリテマトーデス) [筋骨格系および結合組織障害]	2018-01-22 71	UNKNOWN 1	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2018-02-05 85 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			その他の有害事象：疲労、頭痛、肝機能検査異常、口腔内潰瘍形成、口腔咽頭痛				

Table 1.3.3-9 治験期間中に発現した他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）(Continued)

SID Treatment Group	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
TW-[redacted] KHK4827 210 mg 群		4[redacted]	Left ankle tenderness (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2017-09-25 8	NOT RELATED 2	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Left ankle skin lesion erythema (紅斑) [皮膚および皮下組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			Left ankle swelling (関節腫脹) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-10-02 15	NOT RELATED 2	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUG TAKEN	2017-10-06 19 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			その他の有害事象：なし				
TW-[redacted] Placebo 群		4[redacted]	upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2019-02-20 449	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-02-25 454 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：蕁麻疹				
TW-[redacted] Placebo 群		2[redacted]	upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2019-05-09 442	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2019-05-28 461 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：ドライアイ				
TW-[redacted] KHK4827 210 mg 群		4[redacted]	ALT elevation (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-03-30 87	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-11-08 310 RECOVERED/RESOLVED
			AST elevation (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2018-03-30 87	UNKNOWN 2	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUG TAKEN	2018-09-14 255 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：気管支炎、糖尿病、鼻炎、血中アルカリホスファターゼ増加、月経過多、卵巣嚢胞				
TW-[redacted] KHK4827 210 mg 群		3[redacted]	Acute Upper Respiratory Infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2018-02-28 118	UNKNOWN 1	DRUG INTERRUPTED NONE	2018-03-08 126 RECOVERED/RESOLVED
			その他の有害事象：上咽頭炎、鼻漏				

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
Severity: based on CTCAE v4.0
SID: Subject ID, Sex: M, male; F, female, IP: Investigational Product
Study Day: If the event is occurred on/after the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP) + 1; if the event is occurred before the day of first dose of IP, (date of event) - (date of first dose of IP)
Source: 5.3.5.1-1 Lisiting 14.3.2-1.3.2 and Listing 16.2.7-1.1.2

7）注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、自殺／自傷行為に関連する事象について評価した。

注目すべき有害事象について、二重盲検期（Week 16 まで）の発現状況及び治験期間全体の KHK4827 投与被験者における発現状況をそれぞれTable 1.3.3-10及びTable 1.3.3-11に示した。

治験期間中、注目すべき有害事象として好中球数減少、重篤な感染症、炎症性腸疾患のカテゴリーに属する事象が 21 件報告された。事象別では「口腔内潰瘍形成」が最も多く 6 件、次いで「白血球減少症」及び「蜂巣炎」が各 2 件であった。カテゴリー別では、炎症性腸疾患に属

する事象が全10件、重篤な感染症に属する事象が全8件と多かった。本治験では重篤な過敏症、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象は発現しなかった。

注目すべき副作用は13件報告された（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.19.1.2 and Table 14.3.1-1.19.2.2）。カテゴリー別では、好中球数減少が全3件、重篤な感染症が全4件、炎症性腸疾患が全6件（1件はプラセボ群での報告）であった。

Table 1.3.3-10 二重盲検期（Week 16 まで）の注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[EOI] PT	Placebo N = 79		KHK4827 210 mg N = 80	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	2	(2.5)	7	(8.8)
[Neutrophil count decreased]	0		1	(1.3)
白血球減少症	0		1	(1.3)
[Serious infections]	0		2	(2.5)
外耳蜂巣炎	0		1	(1.3)
耳帯状疱疹	0		1	(1.3)
[Inflammatory bowel disease]	2	(2.5)	4	(5.0)
口腔内潰瘍形成	1	(1.3)	3	(3.8)
口内炎	1	(1.3)	1	(1.3)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
EOI: Event of Interest Category
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.18.1.2

Table 1.3.3-11 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（全期間）（安全性解析対象集団）

[EOI] PT	KHK4827 210 mg Subj-yr = 163.0 N = 148	
	n	(r)
The total number of adverse events	21	(12.9)
[Neutrophil count decreased]	3	(1.8)
白血球減少症	2	(1.2)
好中球数減少	1	(0.6)
[Serious infections]	8	(4.9)
蜂巣炎	2	(1.2)
虫垂炎	1	(0.6)
憩室炎	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	1	(0.6)
毛巣嚢胞	1	(0.6)
扁桃炎	1	(0.6)
耳帯状疱疹	1	(0.6)
[Inflammatory bowel disease]	10	(6.1)
口腔内潰瘍形成	6	(3.7)
十二指腸潰瘍	1	(0.6)
消化器痛	1	(0.6)
口内炎	1	(0.6)
口唇びらん	1	(0.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 22.0
EOI: Event of Interest Category
N: The number of subjects who received KHK4827 at least once
At the week 16 visit, subjects originally randomized to placebo begin receiving KHK4827 210 mg with an additional dose at week 17; subjects who were originally randomized to KHK4827 continue receiving KHK4827 210 mg with a placebo injection at week 17. All subjects receive KHK4827 210 mg at week 18 and then Q2W thereafter.
Exposure-Adjusted Event Rates: The total number of adverse events reported in a given time period of KHK4827 exposure divided by total subject years of exposure in that period.
Subj-yr: Total subject-years of exposure
Total subject years of exposure: Sum of [duration of exposure in days / 365.25]
r: exposure-adjusted event rate per 100 subject-years
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1.18.2.2

8）臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図

治験期間中、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）では、ベースラインからの推移について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、体重及びバイタルサイン、12 誘導心電図についても同様に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。臨床検査に関連する他の重要な有害事象（「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「C−反応性蛋白増加」、「好中球数減少」、「白血球数増加」、「尿中白血球陽性」）が認められたものの、これらは治験の中止に至っておらず、コントロール可能と考えられた。

9）C-SSRS 及び PHQ-8

本治験では、治験期間中、自殺／自傷行為に関連する事象は発現しなかった。

10）抗 KHK4827 抗体

治験薬が投与された 159 名すべてを対象に抗 KHK4827 抗体を評価した。

プラセボ群では 79 名中 1 名（1.3%）でベースライン及び Week 16 で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。KHK4827 210 mg 群では、治験期間中少なくとも 1 評価時点（ベースライン又は Week 32）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった被験者は、80 名中 2 名（2.5%）であった。抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった被験者では、抗 KHK4827 中和抗体はすべて陰性であった。

1.4 結論

本治験では、axSpA 患者を対象として多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較、及び非盲検継続投与により、KHK4827 の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である Week 16 における ASAS40 達成割合は、プラセボ群と比較して KHK4827 210 mg 群で統計学的に有意に高かった（p = 0.018）。また、副次評価項目においてもプラセボ群と比較して KHK4827 210 mg 群で改善方向への変化が大きかった。安全性について、二重盲検期（Week 16 まで）における有害事象発現割合はプラセボ群及び KHK4827 210 mg 投与群で同様であった。本治験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。治験期間全体で、KHK4827 投与被験者において、その他の重篤な有害事象は 16 名（10.8%）に発現し、複数名に発現した事象は「蜂巣炎」（2 名）のみであった。重症度が Grade 3 以上で複数件発現した事象は「高尿酸血症」及び「蜂巣炎」であった。治験期間中、注目すべき有害事象として好中球数減少、重篤な感染症、炎症性腸疾患のカテゴリーに属する事象が 21 件報告され、炎症性腸疾患に属する事象が全 10 件、重篤な感染症に属する事象が全 8 件と多かった。KHK4827 の安全性は、これまでの乾癬等の他の疾患で確認されてきた安全性プロファイルと差異はなかった。以上より、axSpA（AS 及び nr-axSpA）に対して、KHK4827 210 mg が有効及び安全であることが確認された。

2 関節症性乾癬患者を対象とした第II相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験（試験番号：20101227）（参考 5.3.5.4-1、2、3、4）

2.1 試験方法の概略

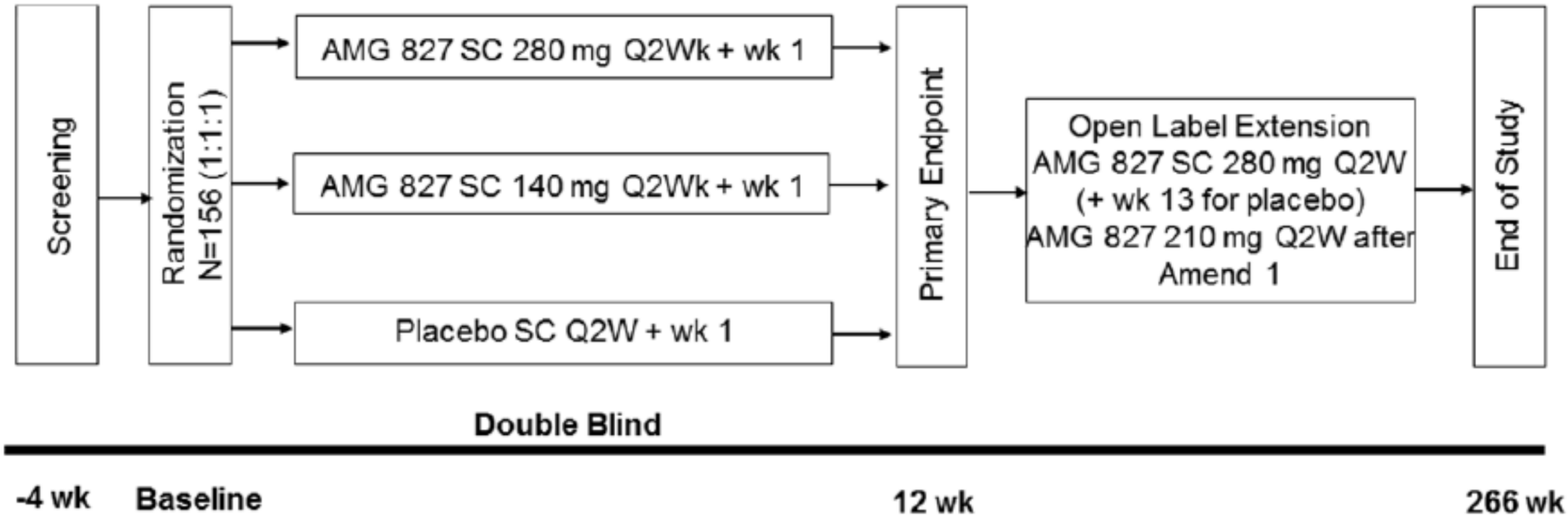
項目	内容
試験標題名	関節症性乾癬患者を対象に KHK4827 を反復投与した際の安全性及び有効性を検討するランダム化プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験
実施国（施設数）	米国（21）、カナダ（8）
治験期間	2011 年 10 月 17 日～2015 年 9 月 15 日（最後の被験者の受診日） 試験中止決定日：2015 年 5 月 22 日
治験の目的	**主要目的** Week 12 における ACR 20 達成被験者割合を指標として、KHK4827 の有効性を評価する。 **副次目的** 以下の指標をもとに KHK4827 の有効性を評価する。 • Week 12 における ACR50/70 達成被験者割合 • Week 12 における ACR の各構成項目 • Week 12 における CDAI スコア • Week 12 における DAS 28 スコア • Week 12 における指炎の有無 • Week 12 における leeds 腱付着部炎指数 関節症性乾癬患者における KHK4827 の薬物動態 **安全性目的** 以下の指標をもとに KHK4827 の安全性を評価する。 • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 抗 KHK4827 抗体 **探索的目的** 以下の指標をもとに KHK4827 の有効性を評価する。 • 患者報告アウトカム – 各評価時点における BASDAI スコア – 各評価時点における PSI スコア – 各評価時点における SF-36 スコア • 各評価時点における ACR 20/50/70 達成被験者割合、CDAI スコア、DAS 28 スコア KHK4827 母集団薬物動態の探索 KHK4827 の曝露量−反応性の探索 血中バイオマーカーの探索
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	本治験は、関節症性乾癬患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較、及び非盲検継続投与試験とした。 本治験の試験デザインをFigure 2.1-1に示した。 本治験は、Week 12 までを評価期とし、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験を行った。被験者をプラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、KHK 280 mg Q2W

項目	内容
	群に 1：1：1 の割合でランダム割付けした後、KHK4827 140 mg、280 mg 又はプラセボを Day 1、Week 1、2、4、6、8 及び 10 に SC 投与した。ランダム割付けの際には、体重及び生物学的製剤による治療歴を層別因子とした。 Week 12 の来院より、すべての被験者が Week 264 までの非盲検の継続投与期に移行し、KHK4827 280 mg を 2 週間に 1 回（Q2W）SC 投与した。すべての被験者が Week 24 を終了又は治験を早期中止した後で安全性及び有効性のデータを検討した結果、治験実施計画書を改訂（2013 年 5 月 16 日）し、KHK4827 の投与量を 280 mg から 210 mg に変更して投与を継続した。当該投与量への変更は KHK4827 140 mg 及び 280 mg のいずれも安全性が確認され、プラセボと比較して高い有効性を示したことによる。また、薬物動態及び薬力学的モデル解析の結果より、KHK4827 210 mg Q2W で ACR 反応はプラトーに達し、280 mg Q2W と同様の有効性を示すことが期待された。 なお、スポンサーは 2015 年 5 月 22 日にスポンサー都合により本治験を中止することを決定し、2015 年 9 月 15 日の最後の被験者の受診日で中止された。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：156 名（KHK4827 群 104 名、プラセボ群 52 名） **設定根拠** 被験者数計 156 名を 1 : 1 : 1 の割合でランダム割付けしたときに（プラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、KHK 280 mg Q2W 群）、Week 12 の ACR 20 達成割合がプラセボ群で 23%、高用量群で 50%であるという仮定のもとで、両側有意水準 5%の χ^2 検定を用いた高用量群とプラセボ群の有効性の比較の検出力は 80%を超えた。 **解析時** 登録被験者数：168 名（KHK4827 群 113 名、プラセボ群 55 名） 投与被験者数：167 名（KHK4827 群 112 名、プラセボ群 55 名） 安全性解析対象集団：167 名（KHK4827 群 112 名、プラセボ群 55 名） FAS：168 名（KHK4827 群 113 名、プラセボ群 55 名） 薬物動態解析対象集団：160 名（KHK4827 群 112 名、プラセボ群 48 名）
対象被験者	**対象** 本治験は、6 ヵ月以上乾癬性関節炎の診断を受けており、関節圧痛 3 ヵ所以上及び関節腫脹 3 ヵ所以上を有する 18 歳以上 75 歳以下の関節症性乾癬患者を対象とした。また、主な選択基準を以下のとおり設定した。 • NSAIDs（必要時の使用を含む）を投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれる患者 • メトトレキサート（MTX）又はレフルノミドを 3 ヵ月以上投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに MTX（25 mg/週以下）又はレフルノミド（20 mg/日以下）を使用しており、治験薬投与開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれる患者 • 経口ステロイド剤を投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずに（プレドニゾロン当量で 10 mg/日以下）使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれる患者
使用薬剤	KHK4827：1 シリンジ（1 mL）中に KHK4827 を 140 mg 含有する注射液剤 （ロット：0010069785、0010083335、0010086857、0010092801、0010096294、0010110558、0010111891、0010132985、0010140165、0010149112、0010156192、0010158972、0010168835、0010177700、0010183898、0010191700） プラセボ：KHK4827 と外観上識別不能な KHK4827 を含有しない注射液剤（凍結製剤）（ロット：0010083323）

項目	内容
用法・用量、投与期間	**評価期** KHK4827 140、280 mg 群：それぞれ KHK4827 140、280 mg を Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に、腹部、大腿部又は上腕に SC 投与。 プラセボ群：プラセボを Day 1、Week 1、2、4、6、8、10 に、腹部、大腿部又は上腕に SC 投与。 **継続投与期** Week 12 以降、KHK4827 280 mg Q2W で SC 投与（Week 13 に、KHK4827 群の被験者にはプラセボ、プラセボ群の被験者には KHK4827 を追加投与）。 なお、治験実施計画書を改訂（2013 年 5 月 16 日）し、KHK4827 の投与量を 280 mg Q2W から 210 mg Q2W に変更。
評価項目	**主要有効性評価項目** • Week 12 における ACR 20 **副次有効性評価項目** • Week 12 における ACR50/70 • Week 12 における ACR の各構成項目 • Week 12 における CDAI スコア及びベースラインからの変化 • Week 12 における DAS 28 スコア及びベースラインからの変化 • Week 12 における指炎スコアのベースラインからの変化 • Week 12 における腱付着部炎スコアのベースラインからの変化 **副次薬物動態評価項目** • 薬物動態パラメータ **安全性評価項目** • 有害事象 • 注目すべき有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 抗 KHK4827 抗体 **他の評価項目** • 各評価時点における BASDAI スコア • 各評価時点における PSI スコア • 各評価時点における SF-36 スコア • KHK4827 に対する抗体 • 他の評価時点における ACR 20/50/70 • 各評価時点における CDAI スコア • 各評価時点における DAS 28 スコア
統計手法	投与量ごとに人口統計学的データ、安全性データ（臨床検査値除く）及び薬物動態の要約統計量（平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、最小値、最大値、95%CI）を算出した。なお、カテゴリーデータは度数及び割合を用いて要約した。 主要解析は Week 12 に実施し、全被験者が Week 24 の評価を終了した後に中間解析を実施した。主要評価項目である Week 12 の ACR 20 達成割合は、層別化 CMH 検定を用いて高用量投与群及びプラセボ群の間で検定を行った（体重のベースライン値［100 kg 以下、100 kg 超］及び生物学的製剤の先行使用歴［あり／なし］により層別）。逐次検定法により、一連の検定による family-wise 2-sided type one error rate を 0.05 に維持した。 副次及び探索的評価項目では、連続変数の評価項目に層別化変数及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを使用し、正規分布しない連続変数の評価項目には Quade 検定を使用した。カテゴリカル変数の評価項目の場合、層別化 CMH 検定で解析した。二分類変数の主要エンドポイント及び副次的エンドポイ

項目	内容
	ントの欠落データは、これらのデータをノンレスポンダーとして取り扱う NRI 法で解析した。連続測定項目の欠落データは、最終観察値を最終評価の値とする last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。 すべての有害事象は医師記載名を、評価期は MedDRA version 15.1、継続投与期は MedDRA version 18.1 を用いて、対応する PT 及び SOC とともに示した。なお、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない事象を副作用と定義した。 有害事象の集計は治験終了時までの発現割合による集計、KHK4827 の最終投与 14 日後又は治験終了時までの KHK4827 の曝露量で調整した発現率による集計を行った。継続投与期に発現した有害事象の集計には、評価期に発現した事象は含めなかった。また、曝露量で調整した発現率による有害事象の集計には、KHK4827 の最終投与 14 日後以降に発現した事象は含めなかった。

Figure 2.1-1　試験デザイン



AMG827 =KHK4827

2.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

評価期における被験者の内訳をTable 2.2-1に、継続投与期における被験者の内訳をTable 2.2-2に示した。

本治験ではプラセボ群 55 名、KHK4827 群 113 名（140 mg Q2W 群 57 名、280 mg Q2W 群 56 名）の合計 168 名が割り付けられた。このうち、140 mg Q2W 群の 1 名が誤って割付けされ、1 度も治験薬投与を受けなかったため、プラセボ群 55 名、KHK4827 群 112 名（140 mg Q2W、280 mg Q2W 群各 56 名）の合計 167 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、プラセボ群 3 名（5.5%）、KHK4827 群 7 名（6.2%）の合計 10 名（6.0%）が治験薬投与を中止したため、プラセボ群 52 名（94.5%）、KHK4827 群 105 名（92.9%）（140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 52 名）の合計 157 名（93.5%）の被験者が評価期の治験薬投与を完了した。

評価期における中止理由は、KHK4827 群の 4 名（3.5%）及びプラセボ群の 2 名（3.6%）が有害事象の発現、KHK4827 群の 2 名（1.8%）及びプラセボ群の 1 名（1.8%）が同意撤回、KHK4827 群の 1 名（0.9%）が治験責任医師等の判断であった。

評価期の治験薬投与を完了した 157 名中 156 名（プラセボ群 52 名、140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 51 名）が継続投与期に移行し、治験薬投与を開始した。本治験はスポンサーの都合により途中で中止されたため、継続投与期を完了した被験者は認められなかった。スポンサーが中止を決定した 2015 年 5 月 22 日の時点で 82 名（52.6%）が治験を継続しており、74 名（47.4%）では治験薬が投与されていた。その他、継続投与期では 23 名（14.7%）が有害事象の発現、18 名（11.5%）が同意撤回、14 名（9.0%）が他の治療法の実施、13 名（8.3%）がその他の理由により治験薬投与を中止した。

Table 2.2-1 評価期における被験者の内訳

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827			Total (N=168) n (%)
		140 mg Q2W (N = 57) n (%)	280 mg Q2W (N = 56) n (%)	All (N = 113) n (%)	
Subjects who never received IP	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Subjects who received IP	55 (100.0)	56 (98.2)	56 (100.0)	112 (99.1)	167 (99.4)
Subjects who completed IP in DB phase	52 (94.5)	53 (93.0)	52 (92.9)	105 (92.9)	157 (93.5)
Subjects who discontinued IP in DB phase	3 (5.5)	3 (5.3)	4 (7.1)	7 (6.2)	10 (6.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	2 (3.6)	2 (3.5)	2 (3.6)	4 (3.5)	6 (3.6)
Full consent withdrawn	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	3 (1.8)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Administrative decision	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

IP = Investigational product, DB = Double-blind, N = Number of subjects randomized, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-1.3

Table 2.2-2　継続投与期における被験者の内訳

	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			
	Placebo in DB (N = 52) n (%)	140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N=156) n (%)
Subjects who completed investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who entered into open label extension phase	52 (100.0)	53 (100.0)	51 (100.0)	156 (100.0)
Subjects who discontinued IP in open label extension phase	52 (100.0)	53 (100.0)	51 (100.0)	156 (100.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	8 (15.4)	9 (17.0)	6 (11.8)	23 (14.7)
Full consent withdrawn	6 (11.5)	5 (9.4)	7 (13.7)	18 (11.5)
Requirement for alternative therapy	8 (15.4)	3 (5.7)	3 (5.9)	14 (9.0)
Administrative decision	22 (42.3)	30 (56.6)	28 (54.9)	80 (51.3)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
Death	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
Protocol-specified criteria	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
Partial consent withdrawn	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (1.9)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	6 (11.5)	3 (5.7)	4 (7.8)	13 (8.3)

Subjects were considered entered into open label extension phase if subjects received at least one dose of investigational product in open label extension phase.
IP = Investigational product, DB = Double-blind, OLE = Open label extension, N = Number of subjects entered into open label extension phase, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-1.3

2）人口統計学的特性及び他の基準値

評価期のランダム割付けされた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 2.2-3に、継続投与期に治験薬を投与された被験者の人口統計学的特性及び他の基準値をTable 2.2-4に示した。

評価期にランダム割付けされた被験者では、KHK4827 群で 113 名中女性が 77 名（68.1%）及び男性が 36 名（31.9%）、プラセボ群で 55 名中女性が 30 名（54.5%）及び男性が 25 名（45.5%）であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、KHK4827 群で 106 名（93.8%）及びプラセボ群で 51 名（92.7%）であった。なお、アジア人は KHK4827 群に 3 名（2.7%）であった。各群の年齢は同様であり、KHK4827 群、プラセボ群の順（以下同様）に、それぞれ 51.8±10.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）及び 53.1±13.0 歳であった。KHK4827 群の 14 名（12.4%）及びプラセボ群の 9 名（16.4%）が 65 歳以上であった。体重はそれぞれ 91.0±21.9 kg 及び 89.6±19.6 kg、身長はそれぞれ 166.0±9.7 cm 及び 170.0±10.7 cm、BMI はそれぞれ 33.0±7.4 kg/m^2 及び 31.0±6.3 kg/m^2 であり、各群で年齢、体重、身長及び BMI に大きな相違は認められなかった。

継続投与期に治験薬を投与された被験者では、女性が 97 名（62.2%）及び男性が 59 名（37.8%）であった。人種別では、白人が最も多く 145 名（92.9%）であり、アジア人は 3 名（1.9%）であった。年齢は 52.3±11.5 歳であり、21 名（13.5%）が 65 歳以上であった。体重は 90.0±21.2 kg、身長は 167.6±10.2 cm、BMI は 32.0±7.0 kg/m^2 であった。

Table 2.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（評価期）（FAS）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827			Total (N = 168) n (%)
		140 mg Q2W (N = 57) n (%)	280 mg Q2W (N = 56) n (%)	All (N = 113) n (%)	
Sex - n (%)					
Male	25 (45.5)	20 (35.1)	16 (28.6)	36 (31.9)	61 (36.3)
Female	30 (54.5)	37 (64.9)	40 (71.4)	77 (68.1)	107 (63.7)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic or Latino	5 (9.1)	2 (3.5)	3 (5.4)	5 (4.4)	10 (6.0)
Not Hispanic or Latino	50 (90.9)	55 (96.5)	53 (94.6)	108 (95.6)	158 (94.0)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (1.8)
Asian	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	3 (1.8)
Black (or African American)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
White	51 (92.7)	54 (94.7)	52 (92.9)	106 (93.8)	157 (93.5)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Age (years)					
n	55	57	56	113	168
Mean	53.1	52.8	50.8	51.8	52.2
SD	13.0	9.5	12.0	10.8	11.6
Median	54.0	52.0	51.0	52.0	53.0
Q1, Q3	47.0, 63.0	48.0, 61.0	42.0, 60.0	46.0, 60.0	46.0, 61.0
Min, Max	22, 74	23, 69	22, 74	22, 74	22, 74
Age Group - n (%)					
< 65 Years	46 (83.6)	51 (89.5)	48 (85.7)	99 (87.6)	145 (86.3)
>= 65 Years	9 (16.4)	6 (10.5)	8 (14.3)	14 (12.4)	23 (13.7)
Weight (kg)					
n	55	57	56	113	168
Mean	89.6	91.2	90.8	91.0	90.6
SD	19.6	21.9	22.1	21.9	21.1
Median	89.6	88.1	88.2	88.1	88.9
Q1, Q3	76.1, 101.4	75.2, 104.0	74.6, 104.7	74.9, 104.0	75.1, 102.3
Min, Max	54, 149	55, 153	46, 143	46, 153	46, 153
Height (cm)					
n	55	56	56	112	167
Mean	170.0	167.2	164.9	166.0	167.4
SD	10.7	10.1	9.2	9.7	10.2
Median	167.7	166.8	163.3	165.3	167.2
Q1, Q3	160.7, 177.0	160.0, 173.9	157.6, 172.1	159.0, 172.7	160.0, 175.3
Min, Max	150, 203	150, 196	145, 189	145, 196	145, 203
BMI (kg/m^2)					
n	55	56	56	112	167
Mean	31.0	32.6	33.4	33.0	32.3
SD	6.3	7.0	7.8	7.4	7.1
Median	31.0	32.2	31.8	32.0	31.7
Q1, Q3	25.9, 34.1	27.5, 37.8	26.7, 40.5	26.9, 38.3	26.8, 36.5
Min, Max	20, 49	21, 49	22, 49	21, 49	20, 49

N = Number of subjects randomized, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-2.1

Table 2.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（継続投与期）（FAS）

	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			
	Placebo in DB (N = 52) n (%)	140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N=156) n (%)
Sex - n (%)				
Male	24 (46.2)	20 (37.7)	15 (29.4)	59 (37.8)
Female	28 (53.8)	33 (62.3)	36 (70.6)	97 (62.2)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	4 (7.7)	2 (3.8)	3 (5.9)	9 (5.8)
Not Hispanic or Latino	48 (92.3)	51 (96.2)	48 (94.1)	147 (94.2)
Race - n (%)				
American Indian or Alaska Native	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (1.9)
Asian	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (1.9)
Black (or African American)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
White	48 (92.3)	50 (94.3)	47 (92.2)	145 (92.9)
Other	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Age (years)				
n	52	53	51	156
Mean	53.4	52.8	50.5	52.3
SD	13.2	9.3	11.8	11.5
Median	54.5	52.0	51.0	53.0
Q1, Q3	48.0, 63.5	48.0, 61.0	41.0, 60.0	46.0, 61.0
Min, Max	22, 74	23, 69	22, 73	22, 74
Age Group - n (%)				
< 65 Years	43 (82.7)	48 (90.6)	44 (86.3)	135 (86.5)
>= 65 Years	9 (17.3)	5 (9.4)	7 (13.7)	21 (13.5)
Weight (kg)				
n	52	53	51	156
Mean	90.2	90.6	89.1	90.0
SD	20.0	22.4	21.5	21.2
Median	90.0	88.0	85.3	88.2
Q1, Q3	76.3, 101.6	75.1, 101.8	73.0, 101.8	75.0, 101.8
Min, Max	54, 149	55, 153	46, 143	46, 153
Height (cm)				
n	52	53	51	156
Mean	170.2	167.9	164.7	167.6
SD	10.5	10.2	9.2	10.2
Median	167.7	167.6	162.0	167.5
Q1, Q3	161.6, 177.0	160.0, 175.3	157.8, 171.5	160.0, 175.3
Min, Max	155, 203	150, 196	145, 189	145, 203
BMI (kg/m^2)				
n	52	53	51	156
Mean	31.1	32.0	32.9	32.0
SD	6.3	6.7	7.9	7.0
Median	31.1	31.4	31.7	31.3
Q1, Q3	26.6, 34.0	26.9, 37.0	26.3, 39.1	26.8, 36.1
Min, Max	20, 49	21, 48	22, 49	20, 49

N = Number of subjects entered into open label extension phase, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-2.1

2.3 試験結果

2.3.1 有効性

2.3.1.1 主要評価項目：Week 12 における ACR 20

Week 12 における ACR 20 達成被験者数及びその割合（NRI）をTable 2.3.1.1-1に示した。

有効性の主要評価項目である Week 12 の ACR 20 達成割合は、140 mg Q2W 群で 36.8%（21 名/57 名）、280 mg Q2W 群で 39.3%（22 名/56 名）と、プラセボ群の 18.2%（10 名/55 名）と比較していずれも高値であり、KHK4827 群とプラセボ群との差は、140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 18.7%（p=0.0314）及び 21.1%（p=0.0156）であった。また、280 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群の ACR 20 達成割合の差は 2.4%（p=0.8017）であった（参考 5.3.5.4-2 Table 9-5）。

Table 2.3.1.1-1 Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）（FAS）

	Placebo (N = 55)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 57)	280 mg Q2W (N = 56)
Week 12			
Response rate - n/N (%)	10/55 (18.2)	21/57 (36.8)	22/56 (39.3)
Difference in response rate (%)		18.7	21.1
95% CI of difference (%)		(2.5, 34.8)	(4.7, 37.5)
P-value		0.0314	0.0156

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
NRI: Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.1.1

2.3.1.2 副次評価項目

1）Week 12 における ACR50/70

Week 12 における ACR 50 達成被験者数及びその割合（NRI）をTable 2.3.1.2-1に、Week 12 における ACR 70 達成被験者数及びその割合（NRI）をTable 2.3.1.2-2に示した。

Week 12 における ACR 50 達成割合は、プラセボ群の 3.6%（2 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 14.0%（8 名/57 名、p=0.0506）、280 mg Q2W 群で 14.3%（8 名/56 名、p=0.0469）と高値であった。

Week 12 における ACR 70 達成割合は、プラセボ群の 0%（0 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 5.3%（3 名/57 名、p=0.0852）、280 mg Q2W 群で 5.4%（3 名/56 名、p=0.0809）であり、プラセボ群との間に差は認められなかった。

Table 2.3.1.2-1 Week 12 における ACR 50 達成被験者及びその割合（NRI）（FAS）

	Placebo (N = 55)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 57)	280 mg Q2W (N = 56)
Week 12			
Response rate - n/N (%)	2/55 (3.6)	8/57 (14.0)	8/56 (14.3)
Difference in response rate (%)		10.4	10.6
95% CI of difference (%)		(0.1, 20.7)	(0.2, 21.1)
P-value		0.0506	0.0469

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
NRI: Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.2.1

Table 2.3.1.2-2 Week 12 における ACR 70 達成被験者及びその割合（NRI）（FAS）

	Placebo (N = 55)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 57)	280 mg Q2W (N = 56)
Week 12			
Response rate - n/N (%)	0/55 (0.0)	3/57 (5.3)	3/56 (5.4)
Difference in response rate (%)		5.3	5.4
95% CI of difference (%)		(−0.5, 11.1)	(−0.5, 11.3)
P-value		0.0852	0.0809

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, <=100 kg).
NRI: Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.3.1

2）Week 12 における ACR の各構成項目

Week 12 における ACR の構成項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP、赤血球沈降速度（ESR））のベースラインからの変化率をTable 2.3.1.2-3に示した。

Week 12 における ACR 構成項目について、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して改善した（p<0.05）。被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP 及び ESR については、280 mg Q2W 群の CRP（p=0.0204）を除き、KHK4827 各投与群をプラセボ群と比較したとき、いずれの投与群も統計的に有意な差は認められなかった（p>0.05）。

Week 12 における CRP のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群が 0.00%であるのに対して 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群はそれぞれ−1.04%（p=0.3415）及び−24.57%（p=0.0204）であった。

Table 2.3.1.2-3 Week 12 における ACR 各構成項目のベースラインからの変化率（LOCF）（FAS）

ACR Component	Placebo (N = 55)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 57)	280 mg Q2W (N = 56)
Tender/Painful Joint Counts			
n	55	56	55
Mean	−9.93	−33.26	−41.62
SD	56.94	56.08	41.15
LS means	−5.73	−30.04	−37.05
SE	7.68	7.49	5.55
Difference from placebo		−24.31	−31.33
95% CI		−43.66, −4.96	−50.85, −11.81
P-value [a]		0.0141	0.0018
Swollen Joint Counts			
n	55	56	55
Mean	1.90	−35.55	−44.19
SD	147.00	57.82	46.59
LS means	6.18	−30.93	−41.45
SE	19.82	7.73	6.28
Difference from placebo		−37.11	−47.62
95% CI		−72.78, −1.43	−83.48, −11.77
P-value [a]		0.0416	0.0095

Table 2.3.1.2-3 Week 12 における ACR 各構成項目のベースラインからの変化率（LOCF）（FAS） (Continued)

ACR Component	Placebo (N = 55)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 57)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56)
Subject Global Assessment of Disease Activity			
n	54	56	55
Mean	−0.34	−16.72	−25.08
SD	40.11	49.61	38.39
LS means	1.87	−14.37	−22.30
SE	5.46	6.63	5.18
Difference from placebo		−16.23	−24.17
95% CI		−31.22, −1.25	−39.22, −9.12
P-value [a]		0.0339	0.0018
Physician Global Assessment of Disease Activity			
n	55	56	55
Mean	−19.12	−40.09	−41.15
SD	36.85	33.47	36.28
LS means	−16.85	−37.78	−40.10
SE	4.97	4.47	4.89
Difference from placebo		−20.93	−23.25
95% CI		−34.17, −7.69	−36.58, −9.92
P-value [a]		0.0021	0.0007
Subject Global Assessment of Joint Pain			
n	54	56	55
Mean	−1.94	−9.97	−14.57
SD	49.47	79.24	68.82
Median	−9.02	−21.17	−27.54
Difference in median from placebo		−12.15	−18.52
P-value [b]		0.0939	0.0554
HAQ-DI			
n	54	56	53
Mean	−3.58	−2.01	−18.84
SD	36.50	73.98	32.79
Median	−7.69	−6.51	−13.33
Difference in median from placebo		1.18	−5.64
P-value [b]		0.4527	0.1135
CRP (mg/L)			
n	55	56	54
Mean	70.25	31.15	4.36
SD	165.30	133.98	106.23
Median	0.00	−1.04	−24.57
Difference in median from placebo		−1.04	−24.57
P-value [b]		0.3415	0.0204
ESR (mm/hr)			
n	55	55	55
Mean	23.20	−1.12	−1.80
SD	155.13	97.26	79.98
Median	−9.09	−14.52	−26.92
Difference in median from placebo		−5.43	−17.83
P-value [b]		0.2652	0.4670

a: P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline tender/painful joint counts, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).

b: P-value is nominal without multiplicity adjustment based on Quade test adjusting for baseline subject global assessment of joint pain, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).

LOCF: Last observation carried forward is used to impute the missing data.

N = Number of subjects who were randomized

Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.7.22 through Table 14-4.7.29

3）Week 12 における CDAI スコア及びベースラインからの変化量

Week 12 における CDAI スコア及びベースラインからの変化量をTable 2.3.1.2-4に示した。

ベースラインにおける CDAI スコアはプラセボ群で 31.35±11.34（平均値±標準偏差、以下同様）、140 mg Q2W 群で 33.97±13.14、280 mg Q2W 群で 30.05±12.71 であり、群間で差は認められなかった。

Week 12 における CDAI スコアの最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 21.34（2.34）、280 mg Q2W 群で 20.68（1.75）であった。140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（27.96（1.96））との差は、それぞれ−6.62（p=0.0014）及び−7.28（p=0.0005）であり、いずれも顕著な改善が認められた。

Week 12 における CDAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群で−4.00（1.39）、140 mg Q2W 群で−10.62（1.63）、280 mg Q2W 群で−11.29（1.25）であった。

Table 2.3.1.2-4　Week 12 における CDAI スコア及びベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

	Placebo (N = 55)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 57)	280 mg Q2W (N = 56)
CDAI score at Baseline			
n	54	56	56
Mean	31.35	33.97	30.05
SD	11.34	13.14	12.71
CDAI score at Week 12			
n	54	56	55
Mean	27.46	22.95	19.03
SD	14.42	17.53	12.96
LS means	27.96	21.34	20.68
SE	1.96	2.34	1.75
Difference from placebo		−6.62	−7.28
95% CI		−10.64, −2.59	−11.32, −3.24
P-value		0.0014	0.0005
CDAI score change from baseline at Week 12			
n	53	56	55
Mean	−4.11	−11.01	−11.23
SD	10.12	12.23	9.26
LS means	−4.00	−10.62	−11.29
SE	1.39	1.63	1.25
Difference from placebo		−6.62	−7.28
95% CI		−10.64, −2.59	−11.32, −3.24
P-value		0.0014	0.0005

P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline CDAI score, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).
LOCF: Last observation carried forward is used to impute the missing data
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.6.1、Table 14-4.6.3

4）Week 12 における DAS 28 スコア及びベースラインからの変化量

Week 12 における DAS 28 スコア及びベースラインからの変化量をTable 2.3.1.2-5に示した。

ベースラインにおける DAS 28 スコアはプラセボ群で 5.47±1.14、140 mg Q2W 群で 5.72±1.21、280 mg Q2W 群で 5.46±1.19 であり、群間で差は認められなかった。

Week 12 における DAS 28 スコアの最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.48（0.24）、280 mg Q2W 群で 4.49（0.18）であった。140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（5.20

（0.20））との差は、それぞれ−0.73（p=0.0020）及び−0.72（p=0.0021）であり、いずれも顕著な改善が認められた。

Week 12 における DAS 28 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群で−0.36（0.17）、140 mg Q2W 群で−1.08（0.19）、280 mg Q2W 群で−1.07（0.13）であった。

Table 2.3.1.2-5 Week 12 における DAS 28 スコア及びベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

	Placebo (N = 55)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 57)	280 mg Q2W (N = 56)
DAS 28 score at Baseline			
n	54	55	56
Mean	5.47	5.72	5.46
SD	1.14	1.21	1.19
DAS 28 score at Week 12			
n	54	56	55
Mean	5.11	4.54	4.36
SD	1.44	1.83	1.32
LS means	5.20	4.48	4.49
SE	0.20	0.24	0.18
Difference from placebo		−0.73	−0.72
95% CI		−1.18, −0.27	−1.17, −0.26
P-value		0.0020	0.0021
DAS 28 score change from baseline at Week 12			
n	53	55	55
Mean	−0.39	−1.15	−1.11
SD	1.21	1.40	0.95
LS means	−0.36	−1.08	−1.07
SE	0.17	0.19	0.13
Difference from placebo		−0.73	−0.72
95% CI		−1.18, −0.27	−1.17, −0.26
P-value		0.0020	0.0021

P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline DAS 28 score, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).
LOCF: Last observation carried forward is used to impute the missing data
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.5.1、Table 14-4.5.20

5）Week 12 における指炎スコアのベースラインからの変化

ベースライン時に指炎スコアが 0 超であった被験者を対象に、Week 12 における指炎スコア、ベースラインからの変化量、ベールラインからの変化率をTable 2.3.1.2-6に示した。

Week 12 における指炎スコアはプラセボ群で 3.46±3.86、140 mg Q2W 群で 2.78±4.47、280 mg Q2W 群で 2.00±2.29 であった。

Week 12 における指炎スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−1.77（4.61）、280 mg Q2W 群で−2.01（4.37）であった。140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（−0.65（4.42））との差は、それぞれ−0.90（p=0.2762）及び−1.46（p=0.1131）であった。

Week 12 における指炎スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−20.32%（18.07）、280 mg Q2W 群で−17.65%（21.01）であった。140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（28.61%（30.47））との差は、それぞれ−48.93%（p=0.1320）及び−46.26%（p=0.1981）であった。また、Week 12 における指炎スコアのベースラインからの変化率の中央値は、140 mg Q2W 群で−82.50%、280 mg Q2W 群で−50.00%であった。140 mg Q2W

群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（−36.36%）との差は、それぞれ−46.14%（p=0.0734）及び−13.64%（p=0.5940）であった。

Table 2.3.1.2-6 Week 12 における指炎スコア、ベースラインからの変化量及び変化率（LOCF）（ベースライン時に指炎スコアが 0 超であった被験者、FAS）

	Placebo (N = 37)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 40)	280 mg Q2W (N = 27)
Dactylitis score at week 12 (subjects with baseline dactylitis score > 0)			
n	37	40	27
Mean	3.46	2.78	2.00
SD	3.86	4.47	2.29
Median	3.00	1.00	1.00
Difference in median from placebo		−2.00	−2.00
P-value [a]		0.0456	0.4388
Dactylitis score change from baseline at week 12 (subjects with baseline dactylitis score > 0)			
n	37	40	27
Mean	−0.65	−1.77	−2.01
SD	4.42	4.61	4.37
LS means	−0.53	−1.43	−1.99
SE	0.73	0.73	0.84
Difference from placebo		−0.90	−1.46
95% CI		−2.54, 0.73	−3.28, 0.35
P-value [b]		0.2762	0.1131
Dactylitis score percent change from baseline at week 12 (subjects with baseline dactylitis score > 0)			
n	37	40	27
Mean	18.57	−29.00	−25.38
SD	185.35	114.31	109.16
Median	−36.36	−82.50	−50.00
Difference in median from placebo		−46.14	−13.64
P-value [a]		0.0734	0.5940
LS means	28.61	−20.32	−17.65
SE	30.47	18.07	21.01
Difference from placebo		−48.93	−46.26
95% CI		−112.86, 15.00	−117.10, 24.59
P-value [b]		0.1320	0.1981

a. P-value is nominal without multiplicity adjustment based on Quade test adjusting for baseline dactylitis score, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).
b. P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline dactylitis score, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).
LOCF: Last observation carried forward is used to impute the missing data
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.8.3、Table 14-4.8.7、Table 14-4.8.23、Table 14-4.8.31

6）Week 12 における腱付着部炎スコアのベースラインからの変化

ベースライン時に腱付着部炎スコアが 0 超であった被験者を対象に、Week 12 における腱付着部炎スコア、ベースラインからの変化量、ベールラインからの変化率をTable 2.3.1.2-7に示した。

Week 12 における腱付着部炎スコアはプラセボ群で 2.31±2.20、140 mg Q2W 群で 2.20±1.84、280 mg Q2W 群で 1.84±1.79 であった。

Week 12 における腱付着部炎スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−0.72（0.30）、280 mg Q2W 群で−1.23（0.41）であった。140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（−0.64（0.30））との差は、それぞれ−0.08（p=0.8376）及び−0.59（p=0.1788）であった。

Week 12 における腱付着部炎スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−15.07%（10.67）、280 mg Q2W 群で−30.87%（12.25）であった。140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（−14.52%（14.12））との差は、それぞれ−0.55%（p=0.9741）及び−16.35%（p=0.3731）であった。また、Week 12 における腱付着部炎スコアのベースラインからの変化率の中央値は、140 mg Q2W 群で 0.00%、280 mg Q2W 群で−50.00%であった。140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群とプラセボ群（−33.33%）との差は、それぞれ 33.33%（p=0.4487）及び−16.67%（p=0.8210）であった。

Table 2.3.1.2-7 Week 12 における腱付着部炎スコア、ベースラインからの変化量及び変化率（LOCF）（ベースライン時に腱付着部炎スコアが 0 超であった被験者、FAS）

	Placebo (N = 45)	KHK4827	
		140 mg Q2W (N = 41)	280 mg Q2W (N = 32)
Enthesitis score at week 12 (subjects with baseline enthesitis score > 0)			
n	45	40	31
Mean	2.31	2.20	1.84
SD	2.20	1.84	1.79
Median	2.00	2.00	1.00
Difference in median from placebo		0.00	−1.00
P-value [a]		0.5442	0.6424
Enthesitis score change from baseline at week 12 (subjects with baseline enthesitis score > 0)			
N	45	40	31
Mean	−0.78	−0.80	−1.32
SD	2.02	1.92	2.26
LS means	−0.64	−0.72	−1.23
SE	0.30	0.30	0.41
Difference from placebo		−0.08	−0.59
95% CI		−0.88, 0.71	−1.44, 0.27
P-value [b]		0.8376	0.1788
Enthesitis score percent change from baseline at week 12 (subjects with baseline enthesitis score > 0)			
n	45	40	31
Mean	−18.33	−17.54	−33.23
SD	94.69	67.51	68.20
Median	−33.33	0.00	−50.00
Difference in median from placebo		33.33	−16.67
P-value [a]		0.4487	0.8210
LS means	−14.52	−15.07	−30.87
SE	14.12	10.67	12.25
Difference from placebo		−0.55	−16.35
95% CI		−34.19, 33.09	−52.57, 19.87
P-value [b]		0.9741	0.3731

a. P-value is nominal without multiplicity adjustment based on Quade test adjusting for baseline enthesitis score, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).
b. P-value is nominal without multiplicity adjustment based on ANCOVA model adjusting for baseline enthesitis score, prior biologic use and baseline weight group (>100kg, <=100 kg).
LOCF: Last observation carried forward is used to impute the missing data
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-4.8.11、Table 14-4.8.15、Table 14-4.8.21、Table 14-4.8.30

2.3.1.3 継続投与期における有効性評価

1）各評価時点における ACR 20/50/70

継続投与期の各評価時点における ACR 20/50/70 達成被験者数及びその割合をTable 2.3.1.3-1に示した。

継続投与期に移行したすべての被験者を対象とした Week 24 における ACR 20/50/70 達成割合は、それぞれ 52.9%、28.6%、7.8%であった。その後、継続投与期を通じて ACR 20/50/70 達成割合は維持され、Week 156 ではそれぞれ 63.1%、34.5%、9.4%であった。

Table 2.3.1.3-1 継続投与期の各評価時点における ACR 20/50/70 達成被験者数及びその割合（Observed）（FAS）

	Total (N=168)				
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108	Week 156
ACR 20					
Response rate - n/N1 (%)	73/138 (52.9)	79/133 (59.4)	77/125 (61.6)	58/106 (54.7)	53/84 (63.1)
95% CI of response rate (%)	(44.2, 61.4)	(50.5, 67.8)	(52.5, 70.2)	(44.8, 64.4)	(51.9, 73.4)
ACR 50					
Response rate - n/N1 (%)	40/140 (28.6)	49/133 (36.8)	40/125 (32.0)	34/110 (30.9)	29/84 (34.5)
95% CI of response rate (%)	(21.3, 36.8)	(28.6, 45.6)	(23.9, 40.9)	(22.4, 40.4)	(24.5, 45.7)
ACR 70					
Response rate - n/N1 (%)	11/141 (7.8)	19/135 (14.1)	13/125 (10.4)	15/110 (13.6)	8/85 (9.4)
95% CI of response rate (%)	(4.0, 13.5)	(8.7, 21.1)	(5.7, 17.1)	(7.8, 21.5)	(4.2, 17.7)

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 1.
ACR = American College of Rheumatology; CI = Confidence Interval; N = Number of subjects who were randomized; N1 = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit; n = Number of responders; % = n/N1*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-4.1.1、Table 14-4.2.1、Table 14-4.3.1

2）各評価時点における ACR の各構成項目

継続投与期の各評価時点における ACR の構成項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP、ESR）のベースラインからの変化率をTable 2.3.1.3-2に示した。

継続投与期に移行したすべての被験者を対象とした Week 24 において、すべての ACR 構成項目ともベースラインから低下した。圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI では変化率の平均値は−22.51%～−54.5%、CRP 及び ESR では変化率の中央値は−6.53%及び−18.2%であった。その後、継続投与期を通じて変化率は維持され、Week 156 ではそれぞれ−26.9%～−61.8%、−17.87%及び−20.5%であった。

Table 2.3.1.3-2 継続投与期の各評価時点における ACR 各構成項目のベースラインからの変化率（Observed）（FAS）

	Total (N=168)				
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108	Week 156
Tender/Painful Joint Counts					
n	143	136	125	112	85
Mean (SD)	−46.2 (53.0)	−57.8 (44.2)	−50.2 (53.1)	−50.9 (56.8)	−51.6 (55.4)
Swollen Joint Counts					
n	143	136	125	112	85
Mean (SD)	−40.4 (95.5)	−50.6 (76.1)	−47.7 (65.8)	−36.8 (102.0)	−51.4 (70.5)
Subject Global Assessment of Disease Activity					
n	138	133	122	107	87
Mean (SD)	−32.3 (41.4)	−40.3 (42.1)	−40.5 (35.1)	−34.5 (51.8)	−34.5 (51.2)
Physician Global Assessment of Disease Activity					
n	141	135	125	113	89
Mean (SD)	−54.5 (29.5)	−61.4 (32.3)	−57.7 (34.7)	−60.0 (31.5)	−61.8 (34.9)
Subject Global Assessment of Joint Pain					
n	138	133	122	107	87
Mean (SD)	−27.6 (57.7)	−27.8 (115.1)	−29.0 (68.7)	−28.8 (71.3)	−26.9 (123.4)
HAQ-DI					
n	137	133	121	106	87
Mean (SD)	−22.51 (43.89)	−30.43 (44.49)	−19.44 (65.88)	−19.97 (64.12)	−30.73 (55.72)
CRP (mg/L)					
n	138	131	122	111	88
Median	−6.53	−19.19	−18.01	−12.25	−17.87
(Q1, Q3)	(−52.38, 56.88)	(−58.61, 50.55)	(−56.36, 58.70)	(−55.19, 48.54)	(−58.78, 52.26)
ESR (mm/hr)					
n	139	133	123	111	88
Median	−18.2	−18.2	−21.4	−20.0	−20.5
(Q1, Q3)	(−51.5, 25.0)	(−52.6, 15.4)	(−55.9, 7.1)	(−58.3, 18.8)	(−53.0, 25.0)

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 1.
ACR = American College of Rheumatology; N = Number of subjects who were randomized; n = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit; Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile; SD = Standard deviation.
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-4.7.9 through Table 14-4.7.16

3）各評価時点における CDAI スコア

継続投与期の各評価時点における CDAI スコア及びベースラインからの変化量をTable 2.3.1.3-3に示した。

継続投与期に移行したすべての被験者を対象とした Week 24 における CDAI スコアは、17.15±12.40（平均値±標準偏差、以下同様）であった。その後、継続投与期を通じて CDAI スコアは維持され、Week 156 では 15.41±13.86 であった。

また、CDAI スコアのベースラインからの変化量は、Week 24 で−14.36±12.09、Week 156 で−16.01±13.28 であった。

Table 2.3.1.3-3 継続投与期の各評価時点における CDAI スコア及びベースラインからの変化量（Observed）（FAS）

	Total (N=168)				
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108	Week 156
CDAI score					
n	136	133	123	106	83
Mean (SD)	17.15 (12.40)	14.75 (12.75)	15.28 (12.07)	15.84 (12.87)	15.41 (13.86)
Change from baseline in CDAI score					
n	136	132	122	106	83
Mean (SD)	−14.36 (12.09)	−16.63 (12.53)	−15.96 (11.65)	−15.24 (13.06)	−16.01 (13.28)

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 1.
CDAI = Clinical Disease Activity Index; N = Number of subjects who were randomized; n = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit; SD = standard deviation.
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-4.6.5、 Table 14-4.6.6

4）各評価時点における DAS 28 スコア

継続投与期の各評価時点における DAS 28 スコア及びベースラインからの変化量をTable 2.3.1.3-4に示した。

継続投与期に移行したすべての被験者を対象とした Week 24 における DAS 28 スコアは、4.10±1.48 であった。その後、継続投与期を通じて DAS 28 スコアは維持され、Week 156 では 3.86±1.47 であった。

また、DAS 28 スコアのベースラインからの変化量は、Week 24 で−1.43±1.31、Week 156 で−1.65±1.39 であった。

Table 2.3.1.3-4 継続投与期の各評価時点における DAS 28 スコア及びベースラインからの変化量（Observed）（FAS）

	Total (N=168)				
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108	Week 156
DAS 28 score					
n	135	132	120	104	82
Mean (SD)	4.10 (1.48)	3.72 (1.51)	3.86 (1.47)	3.85 (1.56)	3.86 (1.47)
Change from baseline in DAS 28 score					
n	134	130	119	103	81
Mean (SD)	−1.43 (1.31)	−1.75 (1.37)	−1.66 (1.34)	−1.61 (1.49)	−1.65 (1.39)

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 1.
DAS28 = Disease activity score with a 28-joint count, N = Number of subjects who were randomized; n = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit; SD = standard deviation.
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-4.5.1、 Table 14-4.5.2

2.3.2 薬物動態

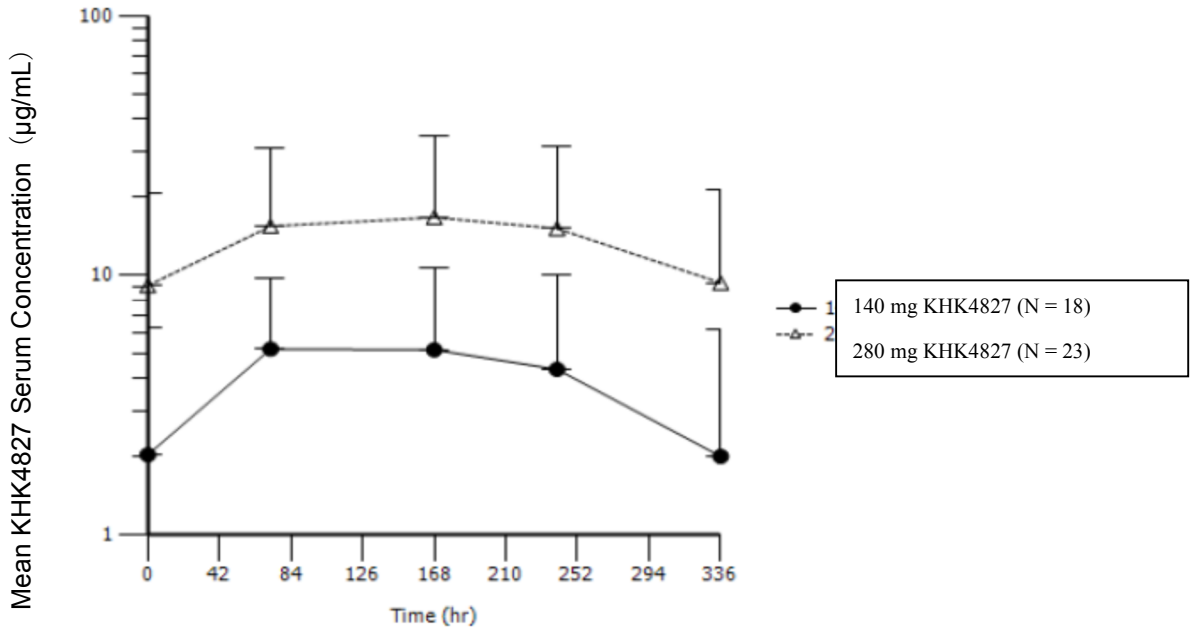
本治験では、薬物動態 Substudy として、同意を取得した被験者を対象に Week 2+3 days、Week 10+3 days、Week 10+7 days、Week 10+10 days に血清中 KHK4827 濃度を追加で測定した。

薬物動態 Substudy に参加した被験者における血清中 KHK4827 濃度推移をFigure 2.3.2-1に示し、薬物動態パラメータをTable 2.3.2-1に示した。

薬物動態 Substudy に参加した 41 名に KHK4827 140 mg 又は 280 mg を Q2W 反復 SC 投与したところ、C_{max} 及び AUC_{0-t} は、140 mg Q2W 群でそれぞれ 7.44 µg/mL 及び 71.2 µg·day/mL、280 mg Q2W 群で 18.5 µg/mL 及び 214 µg·day/mL であった。KHK4827 140 mg Q2W から 280 mg Q2W では用量は 2 倍だが、血清中 KHK4827 濃度の C_{max} は約 2.5 倍、AUC_{0-t} は約 3 倍であった。

Week 12 に至るまで Week 8 を除く各回の投与前に全被験者から採血したサンプルをもとに、投与前の血清中 KHK4827 濃度の追加評価を行った。両用量とも、投与間隔を 1 週間隔から 2 週間隔に切り替えた後の Week 6、10 及び 12 の血清中 KHK4827 トラフ濃度は、それぞれ 140 mg Q2W の投与後で 2.24～2.54 µg/mL、280 mg Q2W の投与後で 12.1～14.3 µg/mL と同程度の範囲であることから定常状態に達したことが示唆された（参考 5.3.5.4-2 Table 10-2）。

Figure 2.3.2-1 KHK4827 を反復 SC 投与したときの Week 10 における血清中 KHK4827 濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 参考 5.3.5.4-2 Figure 10-1

Table 2.3.2-1 KHK4827 を反復 SC 投与したときの Week 10 における薬物動態パラメータ

Dose Cohort	N	t_{max}[a] (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·day/mL)
140 mg Q2W	14	3.0 (2.0, 7.9)	7.44 (5.39)	71.2 (72.6)
280 mg Q2W	21	5.0 (0.0, 7.9)	18.5 (17.8)	214 (229)

Values are reported as 3 significant figures except for t_{max}, which is reported as 2 significant figures.
a: t_{max} is reported as median and range (min , max).
t_{max} = time to reach C_{max}
C_{max} = maximum observed drug concentration
AUC_{0-t} = area under the curve from time zero to time of last quantifiable concentration during a dosing interval
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 10-1

2.3.3 安全性

2.3.3.1 評価期

1）有害事象及び副作用の発現状況の要約

評価期における有害事象及び副作用発現状況の要約をTable 2.3.3.1-1に示した。

KHK4827 群全体で 112 名中 75 名（67.0%）に有害事象が発現し、33 名（29.5%）に副作用が発現した。プラセボ群では 55 名中 36 名（65.5%）に有害事象が発現し、10 名（18.2%）に副作用が発現した。

死亡に至った有害事象及び生命を脅かす有害事象はいずれも発現しなかった。

重篤な有害事象は KHK4827 群全体で 3 名（2.7%）及びプラセボ群で 1 名（1.8%）に発現し、そのうち KHK4827 群の 1 名（0.9%）に重篤な副作用が発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で各 4 名（3.6%）及びプラセボ群で各 2 名（3.6%）に発現した。そのうち、KHK4827 群全体の各 3 名（2.7%）、プラセボ群の各 1 名（1.8%）に治験薬投与中止に至った副作用及び治験中止に至った副作用が発現した。

Table 2.3.3.1-1 評価期における有害事象及び副作用発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827		
		140 mg Q2W (N = 56) n (%)	280 mg Q2W (N = 56) n (%)	All (N = 112) n (%)
All treatment emergent adverse events - n (%)	36 (65.5)	35 (62.5)	40 (71.4)	75 (67.0)
Grade >= 2	26 (47.3)	25 (44.6)	25 (44.6)	50 (44.6)
Serious adverse events	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Leading to discontinuation of investigational product	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
Serious	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Serious	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
Leading to discontinuation from study	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
Serious	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Serious	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment related adverse events - n (%)	10 (18.2)	17 (30.4)	16 (28.6)	33 (29.5)
Grade >= 2	5 (9.1)	10 (17.9)	10 (17.9)	20 (17.9)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Serious	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Leading to discontinuation from study	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Serious	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 15.1.
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.1.1

2）有害事象及び副作用の発現状況

評価期における有害事象の発現状況をTable 2.3.3.1-2に示した。

有害事象は、KHK4827 群全体で 112 名中 75 名（67.0%）、プラセボ群で 55 名中 36 名（65.5%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で「上気道感染」が最も多く 13 名（11.6%）に発現した。次いで「疲労」が 8 名（7.1%）、「下痢」及び「頭痛」が各 7 名（6.3%）、「悪心」が 5 名（4.5%）、「関節痛」、「乾癬性関節症」、「浮動性めまい」が各 4 名（3.6%）に発現した。プラセボ群では「上気道感染」及び「頭痛」が最も多く各 4 名（7.3%）に発現した。次いで「鼻咽頭炎」、「乾癬性関節症」、「注射部位紅斑」が各 3 名（5.5%）に発現した。

Table 2.3.3.1-2　評価期における有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs	36 (65.5)	35 (62.5)	40 (71.4)	75 (67.0)
感染症および寄生虫症	18 (32.7)	12 (21.4)	18 (32.1)	30 (26.8)
上気道感染	4 (7.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	13 (11.6)
蜂巣炎	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
気管支炎	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
副鼻腔炎	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
尿路感染	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
眼感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯肉炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (10.9)	12 (21.4)	13 (23.2)	25 (22.3)
下痢	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (8.9)	7 (6.3)
悪心	2 (3.6)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
消化不良	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
嚥下障害	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
腹痛	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
便秘	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
口内乾燥	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

Table 2.3.3.1-2 評価期における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
消化管刺激症状	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
十二指腸胃逆流	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.5)	11 (19.6)	10 (17.9)	21 (18.8)
関節痛	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
乾癬性関節症	3 (5.5)	4 (7.1)	0 (0.0)	4 (3.6)
背部痛	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
四肢痛	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
関節滲出液	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
関節過伸展	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋肉痛	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
骨痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.9)	10 (17.9)	10 (17.9)	20 (17.9)
疲労	2 (3.6)	5 (8.9)	3 (5.4)	8 (7.1)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
注射部位紅斑	3 (5.5)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
注射部位血腫	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
注射部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
注射部位疼痛	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
無力症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位紅斑	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位出血	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (12.7)	7 (12.5)	7 (12.5)	14 (12.5)
頭痛	4 (7.3)	2 (3.6)	5 (8.9)	7 (6.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
頚腕症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
味覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
片頭痛	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
反射消失	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2.3.3.1-2 評価期における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.5)	5 (8.9)	2 (3.6)	7 (6.3)
半月板障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
転倒	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋断裂	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肉離れ	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
裂傷	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢圧挫損傷	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.3)	3 (5.4)	4 (7.1)	7 (6.3)
咳嗽	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
口腔咽頭痛	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胸膜痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
喘息	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.3)	2 (3.6)	5 (8.9)	7 (6.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
男性型多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
寝汗	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
全身性そう痒症	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾癬	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚弛緩症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
血中ブドウ糖増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
不眠症	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ストレス	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	3 (5.5)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
潮紅	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
ほてり	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
側頭動脈炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
視力障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
核性白内障	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2.3.3.1-2 評価期における有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
視神経萎縮	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性視神経症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
腎および尿路障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
白血球尿	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
排尿困難	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
免疫系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
季節性アレルギー	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
痛風	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
高コレステロール血症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.1
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
TEAE = treatment-emergent adverse events, N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.2.1

評価期における副作用の発現状況をTable 2.3.3.1-3に示した。

副作用は、KHK4827 群全体で 33 名（29.5%）、プラセボ群で 10 名（18.2%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で「上気道感染」が最も多く 7 名（6.3%）に発現し、次いで「疲労」が 5 名（4.5%）、「下痢」が 4 名（3.6%）、「頭痛」が 3 名（2.7%）に発現した。プラセボ群では「頭痛」及び「注射部位紅斑」が最も多く各 3 名（5.5%）に発現し、次いで「注射部位疼痛」が 2 名（3.6%）に発現した。

Table 2.3.3.1-3 評価期における副作用発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related TEAEs	10 (18.2)	17 (30.4)	16 (28.6)	33 (29.5)
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	6 (10.7)	6 (10.7)	12 (10.7)
上気道感染	1 (1.8)	4 (7.1)	3 (5.4)	7 (6.3)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管支炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9.1)	5 (8.9)	4 (7.1)	9 (8.0)
疲労	1 (1.8)	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
注射部位紅斑	3 (5.5)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
注射部位血腫	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
注射部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
注射部位疼痛	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
注入部位紅斑	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位出血	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.8)	4 (7.1)	4 (7.1)	8 (7.1)
下痢	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (3.6)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪心	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
十二指腸胃逆流	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (7.3)	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (5.4)
頭痛	3 (5.5)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
味覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
平衡障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
骨痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
潮紅	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
痛風	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
咽喉刺激感	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2.3.3.1-3 評価期における副作用発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.1
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
TEAE = treatment-emergent adverse events, N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.4.1

3）重症度別有害事象及び副作用発現状況

評価期における重症度 Grade 3 以上の有害事象の発現状況をTable 2.3.3.1-4に、重症度 Grade 3 以上の副作用の発現状況をTable 2.3.3.1-5に示した。

重症度が Grade 3 以上の有害事象は KHK4827 群全体で 7 名（6.3%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で、「蜂巣炎」、「肺炎」、「口腔内潰瘍形成」、「胆嚢炎」、「半月板障害」、「乾癬性関節症」、「片頭痛」が各 1 名（0.9%）に発現した。プラセボ群では、「蜂巣炎」が 1 名（1.8%）に発現した。

重症度が Grade 3 以上の副作用は KHK4827 群全体で 3 名（2.7%）に発現した。事象別では、「蜂巣炎」、「肺炎」、「口腔内潰瘍形成」が各 1 名（0.9%）に発現した。

Table 2.3.3.1-4 評価期における重症度 Grade 3 以上の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs with CTCAE grade 3 or above	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (7.1)	7 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
蜂巣炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
半月板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

MedDRA Version 15.1
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
TEAE = treatment-emergent adverse events, N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.13.1

Table 2.3.3.1-5 評価期における重症度 Grade 3 以上の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related TEAEs with CTCAE grade 3 or above	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

MedDRA Version 15.1
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
TEAE = treatment-emergent adverse events, N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.14

4）死亡に至った有害事象

評価期では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

評価期における重篤な有害事象の発現状況をTable 2.3.3.1-6に、重篤な副作用の発現状況をTable 2.3.3.1-7に示した。また、評価期における重篤な有害事象の一覧をTable 2.3.3.1-8に示した。

重篤な有害事象は、KHK4827 群全体で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に発現した。事象別では KHK4827 群全体で「腹痛」、「胆嚢炎」、「蜂巣炎」が各 1 名（0.9%）に発現した。プラセボ群で「蜂巣炎」が 1 名（1.8%）に発現した。このうち、KHK4827 群で発現した「蜂巣炎」は副作用とされた。

Table 2.3.3.1-6 評価期における重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
Number of subjects reporting serious TEAEs	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

MedDRA Version 15.1
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
TEAE = treatment-emergent adverse events, N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.3.1

Table 2.3.3.1-7 評価期における重篤な副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
Number of subjects reporting serious treatment-emergent adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

MedDRA Version 15.1
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
TEAE = treatment-emergent adverse events, N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.5

Table 2.3.3.1-8 評価期における重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

Treatment Placebo	Subject 22766003006	Sex Female	Age 57	Race White	IP Start Date 2012-05-22		IP End Date (Day) 2012-06-20 (30)		
SOC	PT	Verbatim Term	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS OF LEFT KNEE	2012-06-08 (18)	2012-06-20 (30)	3	No	03	02,04, 09,10	Yes
Treatment 140 mg Q2W	Subject 22766003005	Sex Female	Age 58	Race White	IP Start Date 2012-05-07		IP End Date (Day) 2012-06-25 (50)		
SOC	PT	Verbatim Term	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2012-06-18 (43)	2012-06-22 (47)	2	No	01	02,03	Yes
Treatment 280 mg Q2W	Subject 22766030005	Sex Female	Age 41	Race White	IP Start Date 2012-01-12		IP End Date (Day) 2012-05-15 (125)		
SOC	PT	Verbatim Term	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
肝胆道系障害	胆嚢炎	CHOLECYSTITIS	2012-02-22 (42)	2012-02-24 (44)	3	No	01	02, 03, 06, 09	Yes
Treatment 280 mg Q2W	Subject 22766020005	Sex Female	Age 55	Race White	IP Start Date 2011-12-19		IP End Date (Day) 2012-03-19 (92)		
SOC	PT	Verbatim Term	Start Date (Day)	End Date (Day)	Severity[a]	Related to IP	Act IP[b]	Act Oth[c]	Serious
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS OF LEFT UPPER CHEST	2011-12-28 (10)	2012-02-20 (64)	3	Yes	02	03	Yes

MedDRA version 15.1
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date to the last does of IP plus 30 days or the end of study date whichever comes later.
a Severity, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = life-threatening, 5 = fatal
b Act. IP = Action taken with investigational product, 01= no action taken, 02 = investigational product dose altered or withheld, 03 = investigational product discontinued
c Act. Oth= Any other action taken, 01 = no action taken, 02 = medication taken, 03 = hospitalization/prolonged hospitalization, 04 = removed from study, 05=transfusion performed, 06 = surgical intervention, 07= device explantation, 08= device/procedure intervention, 09 = emergency room visit, 10 = IV antibiotics taken, 11= culture taken, 12 = IV antimicrobial taken, 13 = non-IV antimicrobial taken, 88 = other, 99 = unknown
Source: 参考 5.3.5.4-2 Listing 14-6.3

6）治験薬投与中止に至った有害事象

評価期における治験薬投与の中止に至った有害事象の発現状況をTable 2.3.3.1-9に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827群全体で4名（3.6%）、プラセボ群で2名（3.6%）に発現した。事象別では、KHK4827群全体で「口腔内潰瘍形成」、「乾癬性関節症」、「皮膚細菌感染」が各1名（1.8%）に発現し、他の1名（1.8%）に「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「頭痛」、「ほてり」が発現した。プラセボ群では、「蜂巣炎」が1名（1.8%）に発現し、他

の 1 名（1.8%）に「十二指腸胃逆流」、「口唇腫脹」、「悪心」、「疲労」、「頭痛」、「咽喉刺激感」、「全身性そう痒症」が発現した。このうち、KHK4827 群の「乾癬性関節症」及びプラセボ群の「蜂巣炎」は治験薬との因果関係が否定されたが、他の事象はいずれも副作用とされた。

Table 2.3.3.1-9　評価期における治験薬投与の中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N = 55) n (%)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 280 mg Q2W (N = 56) n (%)	KHK4827 All (N = 112) n (%)
Number of subjects reporting TEAEs leading to withdrawal of investigational product	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
胃腸障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪心	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
十二指腸胃逆流	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
蜂巣炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
乾癬性関節症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.1
Treatment-emergent adverse event in double-blind phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in double-blind period to last dose of IP in double-blind period plus 30 days or one day prior to the first dose date of open-label period whichever comes first.
TEAE = treatment-emergent adverse events, N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of investigational product, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-2 Table 14-6.6

7）臨床検査及びバイタルサイン

評価期では、KHK4827 投与によって臨床検査値の臨床的に意味のある異常は認められなかった。臨床検査値関連の有害事象は、KHK4827 群で「血中ブドウ糖増加」、「好中球数増加」、「血小板数減少」が各 1 名（0.9%）に発現した。プラセボ群では「血中ブドウ糖増加」、「高コレステロール血症」、「低血糖症」が各 1 名（1.8%）に発現した（Table 2.3.3.1-2）。

また、KHK4827 群の 1 名に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のベースラインからの CTCAE Grade 2 以上の上昇が認められ（参考 5.3.5.4-2 Listing 14-6.3）、有害事象として「肝機能検査異常」と報告され、治験薬との因果関係は否定された。

更に、KHK4827 群の 5 名で尿酸値のベースラインからの CTCAE Grade 2 以上の上昇が認められた（参考 5.3.5.4-2 Table 14-7.2.18）。このうち 3 名では尿酸値は Grade 4（>10 mg/dL）まで上昇し、他の 1 名では、有害事象として Grade 2 の「痛風」が発現した。

2.3.3.2 継続投与期

1）有害事象及び副作用の発現状況の要約

継続投与期に発現した有害事象及び副作用の要約をTable 2.3.3.2-1に示した。

継続投与期では、全体で 156 名中 152 名（97.4%）に有害事象が発現し、88 名（56.4%）に副作用が発現した。また、重症度が Grade 3 以上の有害事象は 45 名（28.8%）に発現し、副作用は 15 名（9.6%）に発現した。

KHK4827 の最終投与の 14 日以上経過後に死亡に至った有害事象が 1 名（0.6%）に発現し、副作用とされた。また、生命を脅かす有害事象が 1 名（0.6%）に発現した。

重篤な有害事象は 31 名（19.9%）に発現し、重篤な副作用は 11 名（7.1%）に発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象は 25 名（16.0%）に発現し、治験薬投与中止に至った副作用は 12 名（7.7%）に発現した。

Table 2.3.3.2-1 継続投与期における有害事象及び副作用発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			
	Placebo in DB (N = 52) n (%)	140 mg Q2W in DB (N = 53) n (%)	280 mg Q2W in DB (N = 51) n (%)	Total (N=156) n (%)
All treatment emergent adverse events - n (%)	52 (100.0)	50 (94.3)	50 (98.0)	152 (97.4)
Grade >= 2	47 (90.4)	48 (90.6)	47 (92.2)	142 (91.0)
Grade >= 3	14 (26.9)	14 (26.4)	17 (33.3)	45 (28.8)
Serious adverse events	9 (17.3)	10 (18.9)	12 (23.5)	31 (19.9)
Leading to discontinuation of investigational product	8 (15.4)	11 (20.8)	6 (11.8)	25 (16.0)
Serious	2 (3.8)	5 (9.4)	3 (5.9)	10 (6.4)
Non-Serious	6 (11.5)	6 (11.3)	3 (5.9)	15 (9.6)
Leading to discontinuation from study	8 (15.4)	8 (15.1)	6 (11.8)	22 (14.1)
Serious	2 (3.8)	4 (7.5)	3 (5.9)	9 (5.8)
Non-Serious	6 (11.5)	4 (7.5)	3 (5.9)	13 (8.3)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
Treatment related adverse events - n (%)	29 (55.8)	30 (56.6)	29 (56.9)	88 (56.4)
Grade >= 2	20 (38.5)	28 (52.8)	28 (54.9)	76 (48.7)
Grade >= 3	3 (5.8)	5 (9.4)	7 (13.7)	15 (9.6)
Serious adverse events	1 (1.9)	5 (9.4)	5 (9.8)	11 (7.1)
Leading to discontinuation of investigational product	4 (7.7)	6 (11.3)	2 (3.9)	12 (7.7)
Serious	0 (0.0)	4 (7.5)	1 (2.0)	5 (3.2)
Non-Serious	4 (7.7)	2 (3.8)	1 (2.0)	7 (4.5)
Leading to discontinuation from study	4 (7.7)	4 (7.5)	2 (3.9)	10 (6.4)
Serious	0 (0.0)	3 (5.7)	1 (2.0)	4 (2.6)
Non-Serious	4 (7.7)	1 (1.9)	1 (2.0)	6 (3.8)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in open label extension phase is defined as an adverse event that occurs on or after the first dose date in the open label extension phase through to the end of study.
N = Number of subjects who entered into open label extension phase, DB = Double blind, OLE = Open label extension
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in the open label extension phase, % = n/N * 100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.7.1

継続投与期における曝露期間で調整した有害事象及び副作用発現率の要約をTable 2.3.3.2-2に示した。

継続投与期では、曝露期間で調整した有害事象の発現率は全体で 465.7/100 人年であり、副作用の発現率は 106.4/100 人年であった。また、重症度が Grade 3 以上の有害事象の発現率は 21.3/100 人年であり、副作用の発現率は 4.5/100 人年であった。

生命を脅かす有害事象の発現率は 0.3/100 人年であった。なお、KHK4827 の最終投与の 14 日以上経過後に死亡に至った有害事象が 1 名に発現したが、本集計には含まれていない。

重篤な有害事象の発現率は 12.1/100 人年であり、副作用の発現率は 2.6/100 人年であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 9.2/100 人年であり、副作用の発現率は 4.7/100 人年であった。

Table 2.3.3.2-2 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象及び副作用発現率の要約（安全性解析対象集団）

	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
All treatment emergent adverse events - n (%)	434 (384.1)	678 (500.9)	660 (499.5)	1772 (465.7)
Grade >= 2	271 (239.9)	367 (271.1)	358 (270.9)	996 (261.8)
Grade >= 3	26 (23.0)	24 (17.7)	31 (23.5)	81 (21.3)
Serious adverse events	13 (11.5)	15 (11.1)	18 (13.6)	46 (12.1)
Leading to discontinuation of investigational product	10 (8.9)	12 (8.9)	13 (9.8)	35 (9.2)
Serious	3 (2.7)	4 (3.0)	3 (2.3)	10 (2.6)
Non-Serious	7 (6.2)	8 (5.9)	10 (7.6)	25 (6.6)
Leading to discontinuation from study	9 (8.0)	10 (7.4)	12 (9.1)	31 (8.1)
Serious	2 (1.8)	4 (3.0)	3 (2.3)	9 (2.4)
Non-Serious	7 (6.2)	6 (4.4)	9 (6.8)	22 (5.8)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
Fatal adverse events[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment related adverse events - n (%)	112 (99.1)	140 (103.4)	153 (115.8)	405 (106.4)
Grade >= 2	72 (63.7)	90 (66.5)	91 (68.9)	253 (66.5)
Grade >= 3	3 (2.7)	4 (3.0)	10 (7.6)	17 (4.5)
Serious adverse events	1 (0.9)	3 (2.2)	6 (4.5)	10 (2.6)
Leading to discontinuation of investigational product	5 (4.4)	5 (3.7)	8 (6.1)	18 (4.7)
Serious	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
Non-Serious	5 (4.4)	3 (2.2)	7 (5.3)	15 (3.9)
Leading to discontinuation from study	5 (4.4)	4 (3.0)	8 (6.1)	17 (4.5)
Serious	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
Non-Serious	5 (4.4)	2 (1.5)	7 (5.3)	14 (3.7)
Life-threatening adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827, DB = Double blind
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
a: Although no fatalities are reported in this table, 1 subject committed suicide during the study. This event is not presented in this table because the suicide occurred more than 14 days after their last dose of KHK4827.
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.1.1

2）有害事象及び副作用の発現状況

継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率をTable 2.3.3.2-3に示した。

曝露期間で調整した有害事象の発現率は全体で 465.7/100 人年であった。

事象別では、「上気道感染」の発現率が最も高く 16.8/100 人年であった。次いで、「関節痛」が 16.0/100 人年、「鼻咽頭炎」が 15.8/100 人年、「乾癬性関節症」が 12.4/100 人年、「尿路感染」が 10.5/100 人年、「副鼻腔炎」が 10.3/100 人年、「下痢」が 8.7/100 人年、「気管支炎」が 7.9/100 人年、「乾癬」が 7.4/100 人年、「筋骨格痛」及び「咳嗽」が 6.3/100 人年であった。

Table 2.3.3.2-3　継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
Total number of TEAEs reported	434 (384.1)	678 (500.9)	660 (499.5)	1772 (465.7)
感染症および寄生虫症	116 (102.7)	148 (109.3)	185 (140.0)	449 (118.0)
上気道感染	10 (8.9)	27 (19.9)	27 (20.4)	64 (16.8)
鼻咽頭炎	19 (16.8)	15 (11.1)	26 (19.7)	60 (15.8)
尿路感染	5 (4.4)	15 (11.1)	20 (15.1)	40 (10.5)
副鼻腔炎	7 (6.2)	14 (10.3)	18 (13.6)	39 (10.3)
気管支炎	10 (8.9)	11 (8.1)	9 (6.8)	30 (7.9)
インフルエンザ	9 (8.0)	6 (4.4)	3 (2.3)	18 (4.7)
カンジダ感染	6 (5.3)	0 (0.0)	7 (5.3)	13 (3.4)
蜂巣炎	0 (0.0)	6 (4.4)	7 (5.3)	13 (3.4)
胃腸炎	6 (5.3)	3 (2.2)	4 (3.0)	13 (3.4)
口腔カンジダ症	2 (1.8)	4 (3.0)	7 (5.3)	13 (3.4)
憩室炎	2 (1.8)	3 (2.2)	4 (3.0)	9 (2.4)
肺炎	4 (3.5)	0 (0.0)	4 (3.0)	8 (2.1)
ウイルス性胃腸炎	3 (2.7)	2 (1.5)	2 (1.5)	7 (1.8)
足部白癬	3 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.3)	7 (1.8)
耳感染	4 (3.5)	1 (0.7)	1 (0.8)	6 (1.6)
下気道感染	3 (2.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (1.6)
咽頭炎	1 (0.9)	0 (0.0)	4 (3.0)	5 (1.3)
鼻炎	2 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	5 (1.3)
歯感染	1 (0.9)	3 (2.2)	1 (0.8)	5 (1.3)
結膜炎	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	4 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.1)
ウイルス性上気道感染	1 (0.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
眼感染	2 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
喉頭炎	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
限局性感染	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
歯膿瘍	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
細菌性尿路感染	2 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
真菌感染	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
歯肉炎	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
麦粒腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
肺感染	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
膣感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
口腔膿瘍	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
せつ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化管感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
陰部ヘルペス	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染性皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
爪床感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
中咽頭カンジダ症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨髄炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腰筋膿瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
直腸膿瘍	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
白癬感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外陰部膣カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
外陰膣真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	63 (55.8)	133 (98.3)	99 (74.9)	295 (77.5)
関節痛	8 (7.1)	35 (25.9)	18 (13.6)	61 (16.0)
乾癬性関節症	15 (13.3)	17 (12.6)	15 (11.4)	47 (12.4)
筋骨格痛	2 (1.8)	12 (8.9)	10 (7.6)	24 (6.3)
四肢痛	3 (2.7)	7 (5.2)	9 (6.8)	19 (5.0)
背部痛	5 (4.4)	6 (4.4)	4 (3.0)	15 (3.9)
筋痙縮	3 (2.7)	2 (1.5)	7 (5.3)	12 (3.2)
変形性関節症	3 (2.7)	6 (4.4)	3 (2.3)	12 (3.2)
関節炎	3 (2.7)	5 (3.7)	3 (2.3)	11 (2.9)
滑液包炎	1 (0.9)	6 (4.4)	4 (3.0)	11 (2.9)
線維筋痛	1 (0.9)	1 (0.7)	4 (3.0)	6 (1.6)
関節滲出液	2 (1.8)	3 (2.2)	1 (0.8)	6 (1.6)
関節腫脹	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.3)
筋肉痛	0 (0.0)	5 (3.7)	0 (0.0)	5 (1.3)
滑膜炎	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.3)
腱炎	2 (1.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.3)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.1)
腱障害	3 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.1)
骨壊死	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
顎痛	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (0.8)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
滑液嚢腫	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
椎間板変性症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
関節摩擦音	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
関節過伸展	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
足底筋膜炎	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
変形性脊椎症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
軟骨疾患	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
側腹部痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨折痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
痛風性関節炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋肉内出血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨膜炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
足根洞症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
シェーグレン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
胃腸障害	40 (35.4)	79 (58.4)	67 (50.7)	186 (48.9)
下痢	3 (2.7)	15 (11.1)	15 (11.4)	33 (8.7)
悪心	3 (2.7)	9 (6.6)	10 (7.6)	22 (5.8)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	4 (3.0)	5 (3.8)	9 (2.4)
口内炎	0 (0.0)	4 (3.0)	5 (3.8)	9 (2.4)
嘔吐	0 (0.0)	6 (4.4)	3 (2.3)	9 (2.4)
腹痛	2 (1.8)	3 (2.2)	2 (1.5)	7 (1.8)
胃食道逆流性疾患	4 (3.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	7 (1.8)
上腹部痛	2 (1.8)	3 (2.2)	1 (0.8)	6 (1.6)
腹部不快感	2 (1.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.3)
アフタ性潰瘍	3 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	5 (1.3)
便秘	1 (0.9)	3 (2.2)	1 (0.8)	5 (1.3)
痔核	3 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	5 (1.3)
消化不良	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.1)
嚥下障害	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
胃炎	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
裂孔ヘルニア	2 (1.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.1)
齲歯	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
下腹部痛	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
嚥下痛	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
食道炎	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
口腔内痛	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
臍ヘルニア	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
腹部膨満	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血性下痢	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
食中毒	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化管刺激症状	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
食道潰瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔扁平苔癬	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
唾液変性	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
唾液管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
舌障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
噴出性嘔吐	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (39.8)	40 (29.5)	45 (34.1)	130 (34.2)
疲労	3 (2.7)	9 (6.6)	8 (6.1)	20 (5.3)
注射部位紅斑	7 (6.2)	3 (2.2)	3 (2.3)	13 (3.4)
発熱	1 (0.9)	8 (5.9)	4 (3.0)	13 (3.4)
末梢腫脹	1 (0.9)	4 (3.0)	5 (3.8)	10 (2.6)
注射部位疼痛	5 (4.4)	2 (1.5)	2 (1.5)	9 (2.4)
末梢性浮腫	4 (3.5)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (2.1)
インフルエンザ様疾患	2 (1.8)	1 (0.7)	4 (3.0)	7 (1.8)
胸痛	1 (0.9)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (1.3)
注射部位腫脹	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.3)
疼痛	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.1)
注射部位結節	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.8)
注射部位そう痒感	2 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
注射部位反応	2 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
薬物不耐性	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
注射部位内出血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
注射部位硬結	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
医薬品副作用	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
捻髪音	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
異常感	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
治癒不良	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
炎症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位出血	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位腫瘤	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
注射部位熱感	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
小結節	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	23 (20.4)	52 (38.4)	44 (33.3)	119 (31.3)
乾癬	8 (7.1)	14 (10.3)	6 (4.5)	28 (7.4)
発疹	5 (4.4)	9 (6.6)	6 (4.5)	20 (5.3)
脱毛症	3 (2.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	6 (1.6)
そう痒症	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	5 (1.3)
斑状出血	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.1)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	4 (1.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
皮膚刺激	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
多汗症	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
寝汗	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
膿疱性乾癬	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
皮膚障害	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
水疱	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
蝶形皮疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
結節性紅斑	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
汗腺炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
男性型多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
過角化	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
脂肪織炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (18.6)	46 (34.0)	34 (25.7)	101 (26.5)
咳嗽	6 (5.3)	9 (6.6)	9 (6.8)	24 (6.3)
口腔咽頭痛	3 (2.7)	7 (5.2)	9 (6.8)	19 (5.0)
副鼻腔うっ血	4 (3.5)	5 (3.7)	4 (3.0)	13 (3.4)
呼吸困難	0 (0.0)	5 (3.7)	2 (1.5)	7 (1.8)
鼻閉	2 (1.8)	3 (2.2)	2 (1.5)	7 (1.8)
鼻漏	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
喘息	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
気道うっ血	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
肺うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
アデノイド肥大	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
労作性呼吸困難	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸膜痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸障害	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
上気道咳症候群	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	19 (16.8)	30 (22.2)	50 (37.8)	99 (26.0)
頭痛	4 (3.5)	3 (2.2)	14 (10.6)	21 (5.5)
浮動性めまい	2 (1.8)	5 (3.7)	7 (5.3)	14 (3.7)
坐骨神経痛	4 (3.5)	2 (1.5)	6 (4.5)	12 (3.2)
手根管症候群	2 (1.8)	4 (3.0)	1 (0.8)	7 (1.8)
片頭痛	3 (2.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.3)
錯感覚	1 (0.9)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (1.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
傾眠	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
失神	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
失声症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
味覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
モートン神経痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
後頭神経痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Radiculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
神経根障害	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
足根管症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
視野欠損	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	27 (23.9)	37 (27.3)	33 (25.0)	97 (25.5)
転倒	3 (2.7)	1 (0.7)	8 (6.1)	12 (3.2)
挫傷	6 (5.3)	3 (2.2)	2 (1.5)	11 (2.9)
処置による疼痛	5 (4.4)	3 (2.2)	0 (0.0)	8 (2.1)
上顆炎	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
裂傷	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	4 (1.1)
半月板損傷	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
肉離れ	1 (0.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.1)
歯牙破折	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.1)
足骨折	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
関節脱臼	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
靱帯捻挫	1 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.8)
四肢損傷	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
節足動物咬傷	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
節足動物刺傷	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
毒性物質曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
手骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
背部損傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼部化学熱傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
切開部位合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
関節損傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
靱帯損傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋断裂	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
爪損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
処置後挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による悪心	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による嘔吐	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
瘢痕	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
軟部組織損傷	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
滑膜断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
創傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	10 (8.9)	15 (11.1)	15 (11.4)	40 (10.5)
糖尿病	1 (0.9)	2 (1.5)	5 (3.8)	8 (2.1)
ビタミンD欠乏	2 (1.8)	1 (0.7)	5 (3.8)	8 (2.1)
痛風	4 (3.5)	3 (2.2)	0 (0.0)	7 (1.8)
高尿酸血症	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.1)
体液貯留	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
高脂血症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
食欲減退	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
臨床検査	12 (10.6)	13 (9.6)	13 (9.8)	38 (10.0)
肝機能検査異常	3 (2.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.1)
血中ブドウ糖増加	2 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
血圧上昇	2 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
リンパ球数減少	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
血小板数減少	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中鉄減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血中テストステロン減少	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
尿中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
眼圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
尿中亜硝酸塩陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮頚部スミア異常	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿検査異常	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	4 (3.5)	13 (9.6)	20 (15.1)	37 (9.7)
うつ病	1 (0.9)	3 (2.2)	8 (6.1)	12 (3.2)
不眠症	2 (1.8)	6 (4.4)	2 (1.5)	10 (2.6)
不安	1 (0.9)	1 (0.7)	4 (3.0)	6 (1.6)
アルコール症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
ストレス	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
混合性不安抑うつを伴う適応障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
リビドー減退	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
夢遊症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
眼障害	10 (8.9)	14 (10.3)	7 (5.3)	31 (8.1)
霧視	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
眼乾燥	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
眼刺激	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.8)
白内障	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
視力障害	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
硝子体剥離	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
眼瞼炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
片側失明	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜出血	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼出血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
眼球浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼刺激	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
角膜炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
網膜浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
腎および尿路障害	6 (5.3)	11 (8.1)	8 (6.1)	25 (6.6)
腎結石症	1 (0.9)	3 (2.2)	3 (2.3)	7 (1.8)
血尿	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
腎嚢胞	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (0.8)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
腎不全	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
着色尿	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
水腎症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
白血球尿	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨盤部尿管閉塞	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻尿	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外科および内科処置	7 (6.2)	8 (5.9)	7 (5.3)	22 (5.8)
抜歯	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
白内障手術	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
バニオン手術	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
癌手術	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
手根管除圧	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
足部手術	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
椎間板手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
関節形成	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
膝関節形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
医療機器除去	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
色素性母斑切除	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心・嘔吐の予防	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
脊椎椎弓切除	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
足指手術	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
減量食	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血管障害	3 (2.7)	8 (5.9)	9 (6.8)	20 (5.3)
高血圧	3 (2.7)	4 (3.0)	1 (0.8)	8 (2.1)
潮紅	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.1)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
免疫系障害	8 (7.1)	5 (3.7)	5 (3.8)	18 (4.7)
季節性アレルギー	7 (6.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	9 (2.4)
薬物過敏症	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.3)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (5.3)	5 (3.7)	5 (3.8)	16 (4.2)
脂肪腫	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
乳癌	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
基底細胞癌	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
肝臓血管腫	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
メラノサイト性母斑	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
扁平上皮癌	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	4 (3.5)	7 (5.2)	2 (1.5)	13 (3.4)
冠動脈疾患	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.1)
動悸	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
左室機能不全	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
心粗動	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈狭窄	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (4.4)	3 (2.2)	2 (1.5)	10 (2.6)
胆嚢炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
胆石症	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆嚢障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝硬変	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂肪肝	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝脾腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (1.8)	5 (3.7)	3 (2.3)	10 (2.6)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
子宮内膜増殖症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
閉経後出血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺腫大	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮頚部びらん	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮ポリープ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腟潰瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害	3 (2.7)	4 (3.0)	1 (0.8)	8 (2.1)
回転性めまい	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
耳垢栓塞	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
片耳難聴	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳閉	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (4.5)	7 (1.8)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	4 (1.1)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)

Table 2.3.3.2-3 継続投与期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827, DB = Double blind
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.2.1

継続投与期における副作用の発現状況をTable 2.3.3.2-4に示した。

曝露期間で調整した副作用の発現率は全体で 106.4/100 人年であった。

事象別では、「上気道感染」の発現率が最も高く 8.1/100 人年であった。次いで、「鼻咽頭炎」、「副鼻腔炎」、「尿路感染」が各 5.3/100 人年、「気管支炎」が 4.2/100 人年、「カンジダ感染」及び「注射部位紅斑」が各 3.2/100 人年、「インフルエンザ」が 2.6/100 人年、「口腔カンジダ症」及び「注射部位疼痛」が 2.4/100 人年、「浮動性めまい」及び「頭痛」が 2.1/100 人年であった。

Table 2.3.3.2-4 継続投与期における曝露期間で調整した副作用の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
Total number of treatment-related TEAEs	112 (99.1)	140 (103.4)	153 (115.8)	405 (106.4)
感染症および寄生虫症	55 (48.7)	67 (49.5)	80 (60.5)	202 (53.1)
上気道感染	4 (3.5)	15 (11.1)	12 (9.1)	31 (8.1)
鼻咽頭炎	6 (5.3)	4 (3.0)	10 (7.6)	20 (5.3)
副鼻腔炎	5 (4.4)	10 (7.4)	5 (3.8)	20 (5.3)
尿路感染	2 (1.8)	9 (6.6)	9 (6.8)	20 (5.3)
気管支炎	9 (8.0)	6 (4.4)	1 (0.8)	16 (4.2)
カンジダ感染	5 (4.4)	0 (0.0)	7 (5.3)	12 (3.2)
インフルエンザ	5 (4.4)	2 (1.5)	3 (2.3)	10 (2.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	4 (3.0)	5 (3.8)	9 (2.4)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (3.0)	5 (1.3)
下気道感染	3 (2.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.3)
肺炎	3 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	5 (1.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (0.8)
歯膿瘍	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
ウイルス性上気道感染	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
真菌感染	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
胃腸炎	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
肺感染	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
足部白癬	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

Table 2.3.3.2-4 継続投与期における曝露期間で調整した副作用の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
細菌性尿路感染	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
口腔膿瘍	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼感染	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
中咽頭カンジダ症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
直腸膿瘍	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (23.0)	17 (12.6)	15 (11.4)	58 (15.2)
注射部位紅斑	7 (6.2)	3 (2.2)	2 (1.5)	12 (3.2)
注射部位疼痛	5 (4.4)	2 (1.5)	2 (1.5)	9 (2.4)
疲労	0 (0.0)	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (1.6)
注射部位腫脹	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.3)
発熱	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.1)
インフルエンザ様疾患	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.8)
注射部位結節	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.8)
注射部位そう痒感	2 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
注射部位内出血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
注射部位硬結	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
注射部位反応	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
注射部位腫瘤	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位熱感	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
胃腸障害	6 (5.3)	15 (11.1)	16 (12.1)	37 (9.7)
下痢	1 (0.9)	2 (1.5)	4 (3.0)	7 (1.8)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	4 (3.0)	3 (2.3)	7 (1.8)
口内炎	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (0.8)
食道炎	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
下腹部痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-4 継続投与期における曝露期間で調整した副作用の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
アフタ性潰瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血性下痢	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔扁平苔癬	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
噴出性嘔吐	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	5 (4.4)	6 (4.4)	15 (11.4)	26 (6.8)
浮動性めまい	2 (1.8)	3 (2.2)	3 (2.3)	8 (2.1)
頭痛	1 (0.9)	1 (0.7)	6 (4.5)	8 (2.1)
片頭痛	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
味覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	7 (6.2)	5 (3.7)	7 (5.3)	19 (5.0)
乾癬	5 (4.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (1.8)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
発疹	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
脂肪織炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
膿疱性乾癬	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.4)	9 (6.6)	1 (0.8)	15 (3.9)
筋肉痛	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
四肢痛	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
関節痛	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
筋痙縮	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
関節炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
乾癬性関節症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	3 (2.7)	4 (3.0)	4 (3.0)	11 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中鉄減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
眼圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-4 継続投与期における曝露期間で調整した副作用の発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (3.0)	5 (3.8)	9 (2.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (0.8)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
喘息	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (1.6)
潮紅	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
精神障害	0 (0.0)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.3)
うつ病	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
動悸	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝脾腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
痛風	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (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 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
基底細胞癌	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
挫傷	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827, DB = Double blind
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.4.1

3）重症度別有害事象発現状況

継続投与期における重症度 Grade 3 以上の有害事象の曝露期間で調整した発現率をTable 2.3.3.2-5に示した。

重症度 Grade 3 以上の有害事象の曝露期間で調整した発現率は全体で 21.3/100 人年であった。事象別では、「蜂巣炎」の発現率が最も高く 1.6/100 人年であった。次いで、「関節痛」が 1.1/100 人年、「乾癬性関節症」、「腱断裂」、「冠動脈疾患」が各 0.8/100 人年であった。

Table 2.3.3.2-5　継続投与期における重症度が Grade 3 以上の有害事象の曝露期間で調整した発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
Total number of TEAEs CTCAE grade 3 or above	26 (23.0)	24 (17.7)	31 (23.5)	81 (21.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (7.1)	6 (4.4)	7 (5.3)	21 (5.5)
関節痛	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.1)
乾癬性関節症	1 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.8)
関節炎	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
背部痛	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
骨壊死	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
痛風性関節炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節滲出液	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	3 (2.7)	6 (4.4)	9 (6.8)	18 (4.7)
蜂巣炎	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (1.6)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨髄炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腰筋膿瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.8)	0 (0.0)	5 (3.8)	7 (1.8)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (0.8)
手骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
滑膜断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
心臓障害	2 (1.8)	3 (2.2)	1 (0.8)	6 (1.6)
冠動脈疾患	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈狭窄	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
左室機能不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.9)	3 (2.2)	1 (0.8)	5 (1.3)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-5 継続投与期における重症度が Grade 3 以上の有害事象の曝露期間で調整した発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
肝胆道系障害	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.1)
胆嚢炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
胆石症	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.1)
乳癌	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
基底細胞癌	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.8)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
水腎症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨盤部尿管閉塞	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.8)
乾癬	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
片頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
薬物過敏症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
膝関節形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827, DB = Double blind
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.6.1

4）死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象として「自殺既遂」が 1 名に発現し、副作用とされた。

当該事象は評価期に KHK4827 140 mg Q2W 群に割り付けられた 57 歳の白人男性において、KHK4827 の投与開始 965 日（Day 965）で最終投与の 40 日後に発現した。当該被験者では、PHQ-8 及び C-SSRS の検査による精神疾患及び自殺行動に関する既往歴は有していなかった。

当該被験者は Day 952 に来院し、医師の診察を受けたところ、皮膚症状及び関節症状は改善状態が維持され、PHQ-8 及び C-SSRS に異常は認められなかった。Day 965 に被験者は銃を用いて自殺した。

治験責任医師は、当該事象の原因となるリスクがないこと、精神疾患及び自殺行動の既往歴がないことから、当該事象は治験薬と関連ありと判断した。

5）その他の重篤な有害事象

継続投与期における重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率をTable 2.3.3.2-6、重篤な副作用の曝露期間で調整した発現率をTable 2.3.3.2-7に示した。

重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は 12.1/100 人年であった。事象別では、「蜂巣炎」及び「冠動脈疾患」の発現率が最も高く各 0.8/100 人年であった。次いで、「変形性関節症」、「下部消化管出血」、「胆嚢炎」、「胆石症」、「乳癌」、「腱断裂」、「大動脈狭窄」が各 0.5/100 人年であった。

重篤な副作用の曝露期間で調整した発現率は 2.6/100 人年であった。事象別では、「蜂巣炎」の発現率が最も高く 0.5/100 人年であった。その他、「インフルエンザ」、「肺炎」、「腎盂腎炎」、「レンサ球菌性化膿性関節炎」、「スフィンゴモナス・パウシモビリス感染」、「乳癌」、「自殺念慮」、「大動脈狭窄」が各 0.3/100 人年であった。

Table 2.3.3.2-6　継続投与期における重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	(Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
Total number of serious TEAEs reported	13 (11.5)	15 (11.1)	18 (13.6)	46 (12.1)
感染症および寄生虫症	3 (2.7)	3 (2.2)	4 (3.0)	10 (2.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.8)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨髄炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腰筋膿瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	2 (1.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
冠動脈疾患	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈狭窄	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
左室機能不全	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (1.3)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
背部痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.1)
胆嚢炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.5)
胆石症	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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 (0.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (1.1)
乳癌	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

Table 2.3.3.2-6 継続投与期における重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率（安全性解析対象集団） (Continued)

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (0.8)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器関連の血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827, DB = Double blind
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.3.1

Table 2.3.3.2-7 継続投与期における重篤な副作用の曝露期間で調整した発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	
Total number of serious treatment-related TEAEs reported	1 (0.9)	3 (2.2)	6 (4.5)	10 (2.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	2 (1.5)	4 (3.0)	7 (1.8)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
スフィンゴモナス・パウシモビリス感染	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
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 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827, DB = Double blind
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.3.2

6）注目すべき有害事象

継続投与期における注目すべき有害事象の曝露期間で調整した発現率をTable 2.3.3.2-8に示した。

注目すべき有害事象の発現率で最も高かったのは神経系障害関連事象の 26.0/100 人年であった。次いで、口咽頭カンジダ症関連事象が 16.0/100 人年、注射部位反応関連事象が 11.6/100 人年、精神障害関連事象が 9.7/100 人年、過敏症関連事象が 5.8/100 人年、自殺・自傷行為を除く抑うつ関連事象が 4.7/100 人年、重篤な感染症関連事象が 2.6/100 人年、虚血性心疾患関連事象が 1.8/100 人年であった。その他、好中球減少症、虚血性中枢神経系血管疾患、自殺/自傷関連事象の発現率が各 0.3/100 人年であった。また、クローン病関連事象は発現しなかった。

神経系障害関連事象の中で「頭痛」の発現率が最も高く 5.5/100 人年であった。次いで、「浮動性めまい」が 3.7/100 人年、「坐骨神経痛」が 3.2/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.9）。

口咽頭カンジダ症関連事象の中で「カンジダ感染症」及び「口腔カンジダ症」の発現率が最も高く各 3.4/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.10）。

注射部位反応関連事象の中で「注射部位紅斑」の発現率が最も高く 3.4/100 人年であった。次いで、「注射部位疼痛」が 2.4/100 人年、「注射部位腫脹」が 1.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.1）。ほとんどの事象の重症度は軽度であり、高度の事象は発現しなかった。

精神障害関連事象の中で「うつ病」の発現率が最も高く 3.2/100 人年であった。次いで、「不眠症」が 2.6/100 人年、「不安」が 1.6/100 人年、「アルコール症」及び「ストレス」が各 0.5/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.12）。また、「自殺念慮」の発現率が 0.3/100 人年であった。

過敏症関連事象の中で「季節性アレルギー」の発現率が最も高く 1.3/100 人年であった。次いで、「口内炎」が 0.8/100 人年、「発疹」及び「そう痒症」が各 0.5/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.3）。

抑うつ関連事象の中で「うつ病」の発現率が最も高く 3.2/100 人年であった。いずれの「うつ病」も重症度は軽度又は中等度であった。その他、「アルコール症」が 0.5/100 人年、「混合性不安抑うつを伴う適応障害」が 0.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.6）。

重篤な感染症関連事象の中で「蜂巣炎」の発現率が最も高く 0.8/100 人年であった。その他、「インフルエンザ」、「骨髄炎」、「肺炎」、「腰筋膿瘍」、「腎盂腎炎」、「レンサ球菌性化膿性関節炎」、「スフィンゴモナス・パウシモビリス感染」が各 0.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.4）。

虚血性心疾患関連事象の中で「冠動脈疾患」の発現率が最も高く 1.1/100 人年であった。その他、「急性心筋梗塞」、「狭心症」、「冠動脈狭窄」が各 0.3/100 人年であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.8）。

好中球減少症関連事象として「好中球数減少」の発現率が 0.3/100 人年（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.2）、虚血性中枢神経系血管疾患として「脳梗塞」の発現率が 0.3/100 人年（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.7）、自殺／自傷関連事象として「自殺念慮」の発現率が 0.3/100 人年（参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.13）であった。

Table 2.3.3.2-8 継続投与期における注目すべき有害事象の曝露期間で調整した発現率（安全性解析対象集団）

	KHK4827 280 mg / 210 mg Q2W in OLE			
	Placebo in DB (Subj-yr=113.0) (N = 52) n (r)	140 mg Q2W in DB (Subj-yr=135.4) (N = 56) n (r)	280 mg Q2W in DB (Subj-yr=132.1) (N = 56) n (r)	Total (Subj-yr=380.5) (N = 164) n (r)
Nervous system disorders	19 (16.8)	30 (22.2)	50 (37.8)	99 (26.0)
Oropharyngeal candidiasis	10 (8.9)	20 (14.8)	31 (23.5)	61 (16.0)
Injection site reactions	25 (22.1)	10 (7.4)	9 (6.8)	44 (11.6)
Psychiatric disorders	4 (3.5)	13 (9.6)	20 (15.1)	37 (9.7)
Hypersensitivity	5 (4.4)	9 (6.6)	8 (6.1)	22 (5.8)
Depression (excl suicide/self- injury)	1 (0.9)	4 (3.0)	13 (9.8)	18 (4.7)
Serious infectious episodes	3 (2.7)	3 (2.2)	4 (3.0)	10 (2.6)
Ischaemic heart disease	1 (0.9)	5 (3.7)	1 (0.8)	7 (1.8)
Neutropenia	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Ischaemic central nervous system vascular conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
Suicide/self-injury	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
Crohn's Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 18.1.
Treatment-emergent adverse event in study is defined as an adverse event that occurs on or after the first KHK4827 dose date to the last dose of KHK4827 plus 14 days or the end of study date, whichever comes earlier.
N = Number of subjects who were enrolled and received at least one dose of KHK4827, DB = Double blind
For the placebo group, events are included after the first dose of KHK4827.
Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827: min (last dose date-first dose date+14, end of study date)+1/365.25.
n = Number of adverse event; r = Exposure-adjusted event rate per 100 subject years (n/Subj-yr)*100
Source: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-6.5.1, Table 14-6.5.2, Table 14-6.5.3, Table 14-6.5.4, Table 14-6.5.5, Table 14-6.5.6, Table 14-6.5.7, Table 14-6.5.8, Table 14-6.5.9, Table 14-6.5.10, Table 14-6.5.12, and Table 14-6.5.13

7）臨床検査及びバイタルサイン

継続投与期において臨床検査値がベースラインから CTCAE Grade 3 以上変動した被験者数を Table 2.3.3.2-9に示した。

臨床検査値のベースラインから CTCAE Grade 3 以上の変動として、尿酸値の上昇が最も多く 8 名に認められ、そのうち 3 名では Grade 3、5 名では Grade 4 の変動であった。次いで、ナトリウムの低下が 4 名、血糖値の上昇が 3 名であった。また、Grade 4 の変動として好中球数の減少が 1 名に認められた。ただし、当該被験者で観察された好中球数 0×10^9/L（Day 1092）はアーチファクトと考えられ、その前後（Day 1009 及び Day 1178）の測定値は基準値の範囲内であり、感染症等の有害事象は発現しなかった（参考 5.3.5.4-1 Appendix16-6.3）。

また、臨床検査値関連の有害事象として「高尿酸血症」及び「肝機能検査異常」の発現率が最も高く 1.1/100 人年であった。次いで、「血中ブドウ糖増加」、「血尿」、「蛋白尿」が各 0.8/100 人年であった。

Table 2.3.3.2-9 継続投与期に臨床検査値がベースラインから CTCAE Grade 3 以上変動した被験者数（安全性解析対象集団）

	Total (N=156)	
Parameters	3-grade shift	4-grade shift
Glucose increased	3	0
Sodium decreased	4	0
Uric acid increased	3	5
Potassium decreased	1	0
Aspartate aminotransferase increased	1	0
Absolute neutrophil count decreased	0	1

Grading categories determined using CTCAE version 4.03.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = Number of subjects who entered open-label phase.
Sources: 参考 5.3.5.4-1 Table 14-7.2.2 to Table 14-7.2.10, Table 14-7.2.12, Table 14-7.2.15 to Table 14-7.2.19

8）抗 KHK4827 抗体

本治験では、167 名中 3 名（1.8%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。このうち 1 名（0.6%）はベースライン時に陽性を示し、他の 2 名（1.2%）では KHK4827 投与開始後に陽性となった。これら 2 名の被験者においても抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったのは一過性であり、最終測定時点ではいずれも陰性であった。また、中和抗体はいずれも陰性であった（参考 5.3.5.4-1 Table 14-7.10.1）。

2.4 結論

本治験では、関節症性乾癬患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験を実施し、KHK4827 の安全性及び有効性をプラセボと比較し、更に、KHK4827 を長期投与した際の有効性及び安全性を検討した。本治験では、Week 12 までの評価期でプラセボ、KHK4827 140 mg 又は 280 mg を Q2W SC 投与した。その後の継続投与期では、280 mg を Q2W SC 投与していたが、Week 24 までの成績をまとめた時点（2013 年 5 月）で投与量を 210 mg に変更して投与を継続した。

評価期の有効性について、本治験の主要評価項目である Week 12 における ACR 20 達成割合は、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 36.8%及び 39.3%であり、プラセボ群の 18.2%と比較していずれも有意（$p<0.05$）に高値を示した。また、Week 12 における ACR50/70 達成割合は、140 mg Q2W 群でそれぞれ 14.0%及び 5.3%、280 mg Q2W 群でそれぞれ 14.3%及び 5.4%であり、いずれもプラセボ群のそれぞれ 3.6%及び 0%と比較して高値を示した。更に、Week 12 における DAS28 スコア及び変化量並びに CDAI スコア及び変化量は、いずれもプラセボ群と比較して高値を示した。

継続投与期の有効性について、ACR 20 達成割合は Week 24 以降高値を維持し、Week 156 には 63.1%であった。ACR 50/70 達成割合も同様に継続投与期を通じて高値を維持した。HAQ-DI 及び CRP を含めた ACR 構成項目はいずれも Week 24 以降低下が認められ、継続投与期を通じて低下を維持した。また、CDAI スコア及び DAS 28 スコアも継続投与期を通じて低下を維持した。

評価期の安全性について、KHK4827 群で 112 名中 75 名（67.0%）、プラセボ群で 55 名中 36 名（65.5%）に有害事象が発現し、KHK4827 群で 33 名（29.5%）、プラセボ群で 10 名（18.2%）に副作用が発現した。その他の重篤な有害事象は KHK4827 群で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に発現した。事象別では、KHK4827 140 mg Q2W 群で「腹痛」、280 mg Q2W 群で「胆嚢炎」及び「蜂巣炎」、プラセボ群で「蜂巣炎」が各 1 名に発現し、このうち 280 mg Q2W

群の「蜂巣炎」は副作用とされた。また、治験薬投与中止に至った有害事象が KHK4827 群で 4 名（3.6%）、プラセボ群で 2 名（3.6%）に発現し、KHK4827 群で 3 名（2.7%）、プラセボ群で 1 名（1.8%）に治験薬投与中止に至った副作用が発現した。

継続投与期の安全性について、曝露期間で調整した有害事象の発現率は全体で 465.7/100 人年であり、事象別では「上気道感染」の発現率が最も高く 16.8/100 人年であった。曝露期間で調整した副作用の発現率は 106.4/100 人年であり、事象別では「上気道感染」の発現率が最も高く 8.1/100 人年であった。重症度 Grade 3 以上の有害事象の曝露期間で調整した発現率は 21.3/100 人年であり、事象別では「蜂巣炎」の発現率が最も高く 1.6/100 人年であった。死亡に至った有害事象として、KHK4827 最終投与の 40 日後に「自殺既遂」が 1 名に発現し、副作用とされた。重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率は 12.1/100 人年であり、事象別では「蜂巣炎」及び「冠動脈疾患」の発現率が最も高く各 0.8/100 人年であった。注目すべき有害事象の発現率で最も高かったのは神経系障害関連事象の 26.0/100 人年であった。次いで、口咽頭カンジダ症関連事象が 16.0/100 人年、注射部位反応関連事象が 11.6/100 人年、精神障害関連事象が 9.7/100 人年、過敏症関連事象が 5.8/100 人年、自殺・自傷行為を除く抑うつ関連事象が 4.7/100 人年、重篤な感染症関連事象が 2.6/100 人年、虚血性心疾患関連事象が 1.8/100 人年であった。その他、好中球減少症、虚血性中枢神経系血管疾患、自殺/自傷関連事象の発現率が各 0.3/100 人年であった。また、クローン病関連事象は発現しなかった。

KHK4827 投与開始後 2 名が抗 KHK4827 結合抗体陽性となったが、一過性であり、中和抗体は認められなかった。

以上、有効性評価結果より、KHK4827 140 mg Q2W 及び 280 mg Q2W は関節症性乾癬患者に対してプラセボと比較して有意に高い関節症状及び身体機能改善効果を示すこと、280 mg Q2W / 210 mg Q2W の長期投与で効果が持続することが示唆された。また、安全性評価結果より、KHK4827 を長期投与した際の安全性が確認された。

3 関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験：AMVISION-1（試験番号：20090406）（参考 5.3.5.4-5）

3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	PsA 患者を対象に KHK4827 を反復投与した際の有効性及び安全性、並びに KHK4827 の骨破壊進行に対する効果を検討するランダム化プラセボ対照二重盲検比較第 III 相臨床試験（AMVISION-1）
実施国（施設数）	ポーランド（17）、米国（33）、ロシア（9）、スペイン（6）、チェコ（7）、ハンガリー（6）、スロバキア（4）、英国（5）、メキシコ（5）、スイス（4）、ブルガリア（4）、カナダ（4）、エストニア（2）、イタリア（4）、フランス（6）、ギリシャ（4）、ベルギー（1）
治験期間	2014 年 3 月 6 日～2015 年 10 月 22 日（最後の被験者の受診日） 試験中止決定日：2015 年 6 月 24 日
治験の目的	**主要目的** Week 16 における ACR20 達成被験者割合を指標として、KHK4827（140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W）の有効性をプラセボと比較する。 **主な副次目的** • Week 16 における以下の有効性評価項目を指標に、KHK4827 の効果をプラセボと比較する。 – PASI 75 反応割合 – HAQ-DI 注) – PSI responder 注) 注）治験実施計画書作成時には Week 24 における Van der Heijde modified Total Sharp Score（mTSS）を主な副次評価項目の一つとして設定していた。しかし、試験を早期に中止したため、開鍵前に解析計画書を改訂することによって主な副次評価項目を HAQ-DI 及び PSI responder に変更した。 **その他の副次目的** • Week 24、52、100 における mTSS に対する KHK4827 の効果を評価する。 • その他の評価時点における以下の有効性評価項目を指標に、KHK4827 の効果をプラセボと比較する。 – ACR 20 達成被験者割合 – PASI 75 反応割合 • すべての評価時点における以下の有効性評価項目を指標に、KHK4827 の効果をプラセボと比較する。 – ACR 50 達成被験者割合 – ACR 70 達成被験者割合 – DAS 28-CRP スコア – ACR 構成項目 – 指の炎症 – 腱付着部炎 – PASI 90/100 反応割合 – Body Surface Area（BSA）の改善 – CDAI スコア – Psoriatic Arthritis Response Criteria（PsARC） – Psoriatic Arthritis Disease Activity Score（PASDAS） – Dermatology Life Quality Index（DLQI）

項目	内容
	– Medical Outcomes Health Survey Short Form 36 items version 2（SF-36v2） – BASDAI スコア • 薬物動態を検討する。 • KHK4827 の曝露量－反応性を探索する。 **探索的目的** • 注目すべきパラメータ（炎症マーカー）に対する KHK4827 の効果を探索する。 • KHK4827 自己注射について評価する。 • バイオマーカーの解析のために採血する（オプション）。 • PsA 及び／又は KHK4827 の効果が認められた被験者における疾患遺伝子及び薬剤標的遺伝子多型の影響を検討する（オプション）。 **安全性目的** • PsA 患者に対する KHK4827 の安全性を評価する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、PsA 患者を対象とした、非盲検長期投与期を設けた、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験とした。 本治験では被験者をプラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群に 1：1：1 でランダムに割り付けした後、治験薬を二重盲検下で Day 1、Week 1、2、4 及びその後は 2 週間隔で Week 22 まで SC 投与した（Figure 3.1-1）。投与期間中、Week 16 に有効性の主要評価項目について、評価を実施した。なお、ランダム割付けの際には、体重、生物学的製剤使用歴、地域を層別因子とした。 Week 24 の来院以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 を 2 週間に 1 回 SC 投与した。KHK4827 は、Week 52 までは二重盲検下で投与し、それ以降の長期投与期には非盲検下で最長 Week 166 まで投与することとした。 試験開始後、スポンサーが治験の中止を決定した。早期中止に伴って一部の解析方法を変更し、主要評価実施後に計画されていた中間解析を実施せず、試験終了後に解析を実施した。また、治験薬の自己投与、バイオマーカー、薬理遺伝学、X 線学的評価に関してはデータが得られなかったため、主な副次評価項目から除外された。ただし、試験が早期に中止されたにもかかわらず、十分多くの被験者が登録され、Week 16 の主要評価項目及び主な副次評価項目は適切に評価された。 本治験では、被験者のリスクを最小限に抑えるため、Week 14 以降は効果が不十分な被験者、Week 28 以降は効果が認められない被験者について評価した。効果が不十分な被験者では、2 回目の評価後（Week 16）以降は、KHK4827 と併用によって効果が認められている MTX、スルファサラジン、レフルノミド等の従来の非生物学的 DMARD を投与した。更に、プラセボ群で効果が不十分な被験者では KHK4827 210 mg Q2W 投与に切り替え、効果が認められない被験者では KHK4827 の投与を中止し、ウォッシュアウト期間後に生物学的 DMARD 等の適切な治療に切り替えた。プラセボ群の被験者では、Week 24 以降は盲検下で KHK4827 210 mg Q2W 投与を行った。最初に割り付けられた投与群は、すべての被験者が Week 52 到達又は中止時の来院のいずれか早い方まで、かつ Week 52 までのすべてのデータが得られるまで盲検化した。これは、Week 16 における主要評価及び Week 52 における副次評価実施時に、確実に盲検性を維持するためであった。 約 20%（80～110 名）の被験者で薬物動態検討用の追加採血を 5 回実施した。また、すべての被験者を対象に薬理遺伝学的検査用の採血を実施した。 被験者の安全性は、すべての被験者が盲検解除されるまで、独立 Data Monitoring Committee が安全性データを定期的にレビューし、継続的に評価した。主要心血管イベント（MACE）は独立 Data Monitoring Committee により判定された。

項目	内容
	なお、スポンサーは 2015 年 6 月 24 日にスポンサー都合により本治験を中止することを決定し、2015 年 10 月 22 日の最後の被験者の受診日で中止された。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：630 名 （プラセボ群 210 名、140 mg Q2W 群 210 名、210 mg Q2W 群 210 名） **設定根拠** KHK4827 の 2 用量とプラセボとの多重比較による試験全体のαエラーを両側 5%に抑えるため、主要評価項目及び主な副次評価項目の統計的有意性の評価に逐次的検定手法を用いる。調整済み検出力は、以下の図に示す検定の順序に従って、各評価項目の有意性の条件としてそれに先行する全評価項目の有意性が要求されるような手順で算出する。 本治験では、合計 630 名の被験者を組み入れ、プラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群に割付比 1：1：1 でランダムに割り付ける。当該被験者数は、関節に対する構造的な損傷防止（主な副次評価項目であった Week 24 における mTSS のベースラインからの変化量）における KHK4827 の有効性を適切に評価するために設定された。本治験で設定した被験者数により、Week 24 における mTSS 変化量について、両側有意水準 5%で 210 mg Q2W 群とプラセボ群の差に対する調整済み検出力は 90%を超え、140 mg Q2W 群とプラセボ群の差に対する調整済み検出力は 80%を超える。プラセボ群及び KHK4827 群における mTSS 変化量をそれぞれ 0.35 及び 0、共通の標準偏差を 1 と想定した。プラセボ群及び KHK4827 群の値は、エタネルセプトの公表されている X 線画像データをもとにしており、プラセボ群の一部の被験者では Week 16 以降に効果不十分のため治療方法を変更することを盛り込んでいる。Week 24 における脱落率を 10%と見込む。 プラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群の Week 16 における ACR20 をそれぞれ 18%、45%、45%と見込む。プラセボ群の反応割合は、PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験におけるプラセボ群の Week 12 の値を用い、KHK4827 群の反応割合は同試験における KHK4827 群の Week 16 の値を用いる。本治験で設定した被験者数により、Week 16 における ACR20 について、両側有意水準 5%で KHK4827 群とプラセボ群の差に対する調整済み検出力は 90%を超える。 PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験の結果から、約 60%の被験者で BSA が 3%以上であることが想定される。Week 24 における PASI 75 反応割合はプラセボ群で 10%、KHK4827 群で少なくとも 50%以上と想定する。本治験で設定した被験者数により、Week 16 における PASI 75 反応割合について、両側有意水準 5%で KHK4827 群とプラセボ群の差に対する調整済み検出力は 90%を超える。 ACR20 at Week 16（210 mg vs placebo） ↓ ACR20 at Week 16（140 mg vs placebo） ↓ PASI 75 at Week 16（210 mg vs placebo） ↓ PASI 75 at Week 16（140 mg vs placebo） ↓ mTSS change from baseline at Week 24（210 mg vs placebo） ↓ mTSS change from baseline at Week 24（140 mg vs placebo）

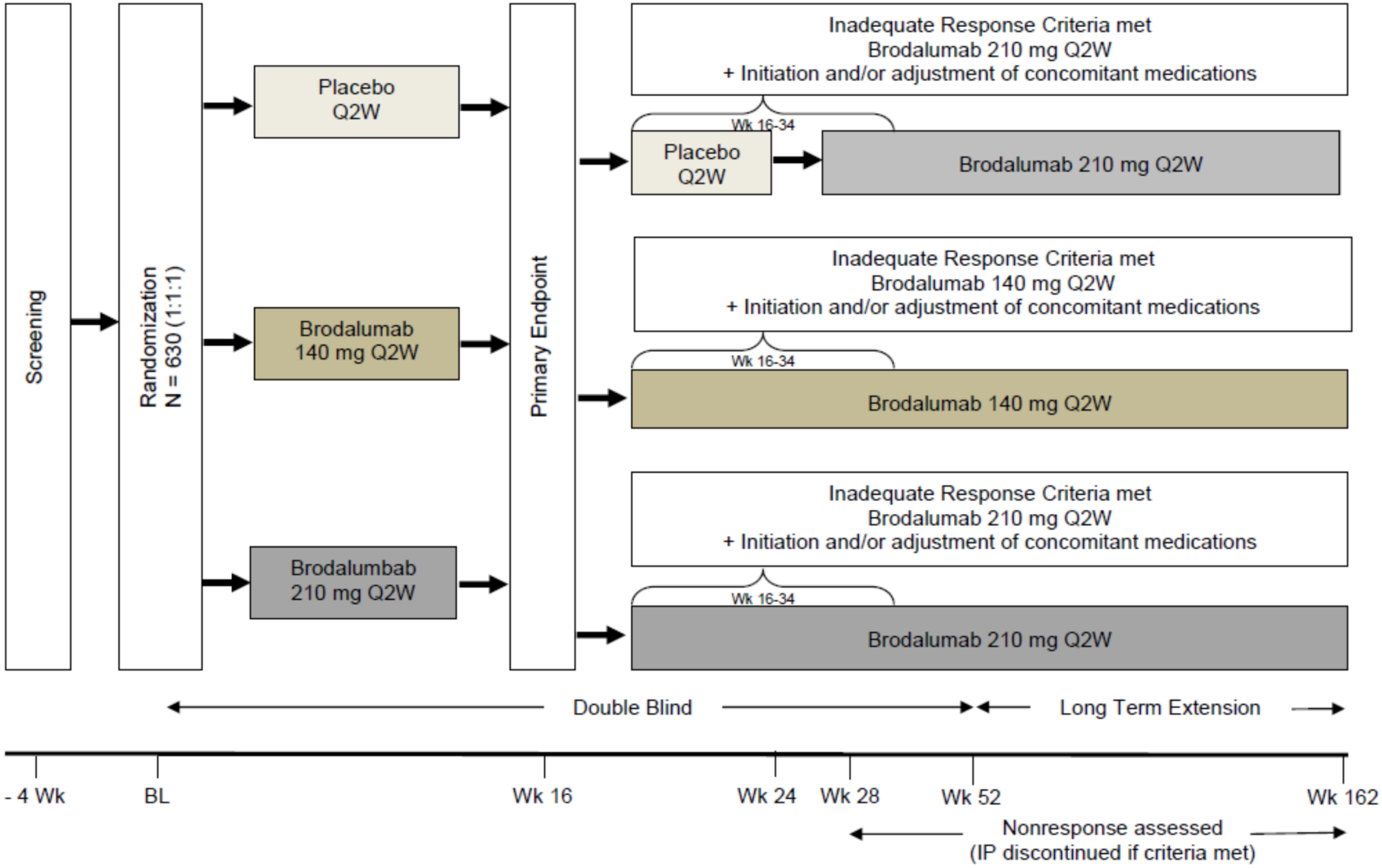
項目	内容
	解析時 • 登録被験者数 478 名（プラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 159 名） • 投与被験者数 475 名（プラセボ群 159 名、140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 158 名） • Full analysis set（FAS）：登録されたすべての被験者 478 名（プラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 159 名） • Primary analysis set：登録された被験者のうち、治験中止までに Week 16 の評価を完了することができた被験者（2015 年 6 月 24 日の 99 日前である 2015 年 3 月 17 日以前に登録された被験者） 361 名（プラセボ群 122 名、140 mg Q2W 群 118 名、210 mg Q2W 群 121 名） • Supportive analysis set：登録された被験者のうち、スポンサーが治験の中止を公表した時までに Week 16 の評価を完了することができた被験者（2015 年 5 月 22 日の 99 日前である 2015 年 2 月 12 日以前に登録された被験者） 309 名（プラセボ群 104 名、140 mg Q2W 群 102 名、210 mg Q2W 群 103 名） • Psoriasis efficacy primary analysis set : 2015 年 6 月 24 日の 99 日前である 2015 年 3 月 17 日以前に登録された被験者のうち、ベースライン時に乾癬の BSA が 3%以上の被験者 245 名（プラセボ群 78 名、140 mg Q2W 群 90 名、210 mg Q2W 群 77 名） • Safety analysis set：登録後、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者 475 名（プラセボ群 159 名、140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 158 名） • Pharmacokinetics analysis set：登録後、治験薬が 1 回以上投与され、薬物濃度が測定されたすべての被験者 392 名（プラセボ群 83 名、140 mg Q2W 群 155 名、210 mg Q2W 群 154 名）
対象被験者	**対象** 本治験は、6 ヵ月以内に PsA と診断され、CASPAR 診断基準に合致する症状を有し、圧痛関節を 3 ヵ所以上、腫脹関節を 3 ヵ所以上有し（遠位指節間関節を除く）、直径 2 ㎝以上の局面型皮疹を 1 ヵ所以上有する、18 歳以上の PsA 患者を対象とした。また、主な選択基準を以下のとおり設定した。 • X 線画像上で手又は足にびらんを有する、若しくは CRP≥1.0 mg/dL の患者 • NSAIDs 及び／又は DMARDs に不耐性歴又は PsA 症状非改善歴を有する患者 • NSAIDs（プレドニゾロンの必要時の使用を含む）を投与されている患者では、治験薬投与開始の 4 週間以上前から用量を変更していない患者 • MTX、スルファサラジン、レフルノミドを 3 ヵ月以上投与されている患者では、治験薬投与開始の 4 週間以上前から用量（MTX：25 mg/週以下、スルファサラジン：3 g/日以下、レフルノミド：20 mg/日以下）を変更していない患者 • 経口副腎皮質ステロイドを投与されている患者では、治験薬投与開始の 4 週間以上前から用量（プレドニゾロン当量で 10 mg/日以下）を変更していない患者
使用薬剤	KHK4827 140 mg/mL（1 シリンジ中に 1.0 mL 又は 0.5 mL 含有する注射液剤） ロット番号 1.0 mL：0010159531、0010177705、0010178454、0010180705、0010183564 0.5 mL：0010155618、0010156197、0010168833、0010168835、0010174703、0010174716、0010177700、0010180709、0010180836、0010183898、0010189194、0010191700、0010199924、0010211780、0010208484、0010212618、0010219310、0010221523、0010232926 プラセボ：KHK4827 と外観上識別不能な KHK4827 を含有しない注射液剤

項目	内容
	ロット番号 0010150347、0010155618、0010156194、0010156197、0010174716、0010177700、0010177705、0010178454、0010180705、0010180709、0010183898、0010212618、0010219310
用法・用量、投与期間	Week 22 まで KHK4827 140、210 mg Q2W 群： それぞれ KHK4827 140、210 mg を Day 1、Week 1、2、4 及びその後は 2 週間隔で Week 22 まで腹部、大腿部又は上腕に SC 投与 プラセボ群： プラセボを Day 1、Week 1、2、4 及びその後は 2 週間隔で Week 22 まで腹部、大腿部又は上腕に SC 投与 Week 24 以降 KHK4827 群： Week 22 までの用量を 2 週に 1 回 SC 投与（Week 25 にプラセボ投与） プラセボ群： KHK4827 210 mg を Week 24、25、26 及びその後は 2 週間隔で SC 投与
評価項目	**主要評価項目** • Week 16 における ACR20 **主な副次評価項目** • Week 16 における PASI 75 反応 • Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 • Week 16 における PSI responder（いずれのスコアとも 1 以下で総スコア 8 以下） **その他の副次評価項目** • Week 24、52 及び 100 における mTSS のベースラインからの変化量 • その他の評価時点における以下の項目 – ACR20 – PASI 75 反応 • すべての評価時点における以下の項目 – ACR50 – ACR70 – ACR 構成項目のベースラインからの変化量 – DAS 28 CRP のベースラインからの変化量 – 指の炎症／腱付着部炎のベースラインからの変化量 – CDAI のベースラインからの変化量 – PsARC – PASI 90 反応 – PASI 100 反応 – ベースラインからの PASI 変化量 – BSA 改善 – SF-36v2 の身体的側面スコアのベースラインからの変化量 – SF-36v2 の精神的側面スコアのベースラインからの変化量 – SF-36v2 の各下位尺度スコアのベースラインからの変化量 – 薬物動態 – BASDAI のベースラインからの変化量 – PASDAS – DLQI **探索的評価項目** • バイオマーカー

項目	内容
	• 遺伝薬理学的パラメータ • 自己注射データ **安全性評価項目** • 有害事象 • 注目すべき事象 • 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） • バイタルサイン • eC-SSRS • PHQ-8 • 抗 KHK4827 抗体
統計手法	主要評価項目の解析はすべての被験者が Week 52 の評価を終了（中止被験者を除く）し、Week 52 又は中止時までのデータを入手した後に実施した。各被験者は実際に投与された群ではなく、割り付けられた群に従って解析した。有効性のすべての解析はそれぞれ解析対象集団を用いて実施した。ランダム化の際に不正確な層別化情報が web 登録システム（IWRS）に入力されていた可能性があるため、層別因子で調整する解析については、以下の一般原則に従った。 • 主たる解析は割付け時の層別因子情報に従い行う • ランダム化された全被験者の 5%以上が 1 つ以上の因子について誤った層別因子の情報が入力された場合、主要評価項目及び主な副次的評価項目について正しい層別因子情報を用いた感度解析を実施する 観察データに関しては、投与群ごとに要約統計量を算出し、二値及びカテゴリカル評価項目に関しては、頻度及び割合を用いて要約した。連続量の評価項目は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値を用いて要約した。 プラセボ対照二重盲検比較期間について統計解析を実施した。KHK4827 群とプラセボ群との差は、点推定値、95%CI、及び必要に応じて p 値を用いて表示した。統計学的検定はいずれも両側検定で実施し、有意水準を 0.05 とした。主要評価項目及び主な副次評価項目については以下に示す逐次的検定手法を用いて多重度調整を行った。また、その他の評価項目及びその他の評価時点の評価については、名目上の p 値を示した。 ACR 20 at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓ PASI 75 at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓ HAQ-DI change from baseline at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓ ACR 20 at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) ↓ PASI 75 at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) ↓ HAQ-DI change from baseline at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) ↓ PSI responder at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓

項目	内容
	PSI responder at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) 本治験では、主要、主要評価後の中間、最終解析が予定されていたが、治験が早期に中止されたことにより、Week 52 の評価終了又は試験中止までのデータをもとにすべての解析を主要評価項目の解析と同時に実施することとした。その他、以下の変更を行った。 • 主な副次評価項目としていた Week 24 における mTSS はデータ不足のため、その他の副次評価項目とした。なお、当該解析はベースラインと Week 24 の mTSS のデータが得られた被験者のみを対象に実施した。 • その他の副次評価項目としていた Week 16 における HAQ-DI 及び PSI responder は主な副次評価項目に変更した。 • 新規の主な副次評価項目を反映し、210 mg Q2W 群の PASI 75 及び HAQ-DI の解析を再優先順位づけするために、逐次的検定の順番を変更した。 • Primary analysis set 及び Supportive analysis set は治験中止の 16 週間以上前にランダム化された被験者を対象とした。 FAS における欠損データの取り扱い方法を変更した。試験の中止によってデータが欠損した被験者では、二値変数はノンレスポンダーと取り扱わず、missing completely at random (MCAR)で補完した。 以下に治験実施計画書で計画された解析方法の要約を示す。 主要評価項目及び主な副次評価項目は、試験全体の α エラーを両側 5%有意水準に抑えるため逐次的検定手法を用いて検定した。 主要評価項目である Week 16 における ACR20 は、ベースライン体重、生物製剤の前治療歴有無及び地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、KHK4827 群とプラセボ群とを比較した。主な副次評価項目である Week 16 における PASI 75 反応についても、グループ化したベースライン値を層別因子として加えて、同様の手法を用いた。 Week 24 における mTSS の平均変化量は、Van der Waerden の正規スコアについてベースライン値の順位と層別因子を含む共分散分析モデルを用いて評価した。 正規分布に従う他の連続量の評価項目は、線型混合効果モデルを用いて評価した。固定効果として治療群、評価時点、治療群と評価時点の交互作用及び層別因子が、共変量としてベースライン値と群ごとのベースライン値がモデルに含まれ、被験者内分散は無構造共分散行列により推定された。正規分布から逸脱する連続量の評価項目については、Van der Waerden 法により変数変換したものを線型混合効果モデルにより評価した。二値変数は Cochran-Mantel-Haenszel 法により解析した。 主要な解析については、二値変数はノンレスポンダーとして補完し、連続量の評価項目は補完しなかった。 すべての連続量の評価項目は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、最小値、最大値、95%CI（ただし安全性検査項目を除く）を用いて要約する。カテゴリカル変数は、頻度と割合を用いて要約した。 安全性データについては、正式な仮説検定を行わないこととした。

Figure 3.1-1　試験デザイン



Brodalmab = KHK4827

3.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3.2-1 に示した。

本試験ではプラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 159 名の合計 478 名が割り付けられた。このうち、プラセボ群 159 名、140 mg Q2W 群 158 名、210 mg Q2W 群 158 名の合計 475 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、Week 16 までにプラセボ群 64 名（39.8%）、140 mg Q2W 群 57 名（36.1%）、210 mg Q2W 群 50 名（31.4%）の合計 171 名（35.8%）が治験薬投与を中止し、プラセボ群 95 名（59.0%）、140 mg Q2W 群 101 名（63.9%）、210 mg Q2W 群 108 名（67.9%）の合計 304 名（63.6%）が Week 16 までの治験薬投与を完了した。

Week 16 までの治験薬投与を完了後、プラセボ群 68 名（42.2%）、140 mg Q2W 群 76 名（48.1%）、210 mg Q2W 群 84 名（52.8%）の合計 228 名（47.7%）が Week 24 まで、プラセボ群 10 名（6.2%）、140 mg Q2W 群 12 名（7.6%）、210 mg Q2W 群 14 名（8.8%）の合計 36 名（7.5%）が Week 52 までの治験薬投与を完了した。

治験薬投与中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の判断が最も多く、Week 16 までに全体で 125 名（26.2%）、Week 24 までに全体で 192 名（40.2%）、Week 24 以降 Week 52 までに全体で 175 名（36.6%）が中止された。その他、Week 52 までに全体で 32 名（6.7%）が被験者の希望、14 名（2.9%）が有害事象により中止された。

また、プラセボ群 121 名（75.2%）、140 mg Q2W 群 132 名（83.5%）、210 mg Q2W 群 136 名（85.5%）の合計 389 名（81.4%）が Week 16 までの治験を完了し、プラセボ群 96 名（59.6%）、140 mg Q2W 群 95 名（60.1%）、210 mg Q2W 群 110 名（69.2%）の合計 301 名（63.0%）が Week 24 までの治験を完了した。Week 24 以降、プラセボ群 87 名（54.0%）、140 mg Q2W 群 85 名（53.8%）、210 mg Q2W 群 98 名（61.6%）の合計 270 名（56.5%）が治験を継続し、プラセボ群 27 名（16.8%）、140 mg Q2W 群 29 名（18.4%）、210 mg Q2W 群 34 名（21.4%）の合計 90 名（18.8%）が Week 52 までの治験を完了した。Week 52 以降、プラセボ群 18 名（11.2%）、140 mg Q2W 群 23 名（14.6%）、210 mg Q2W 群 20 名（12.6%）の合計 61 名（12.8%）が治験を継続していたが、データカットオフまでにすべての被験者が治験を中止した。

治験中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の判断が最も多く、データカットオフまでにプラセボ群 129 名（80.1%）、140 mg Q2W 群 128 名（81.0%）、210 mg Q2W 群 144 名（90.6%）の合計 401 名（83.9%）が中止した。その他、同意撤回が全体で 75 名（15.7%）、追跡中止が 2 名（0.4%）であった。

Table 3.2-1 被験者の内訳

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mgQ2W	210 mgQ2W	
Subjects randomized	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Subjects who were not randomized	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received treatment	159 (98.8)	158 (100.0)	158 (99.4)	475 (99.4)
Subjects who did not receive treatment	2 (1.2)	0 (0)	1 (0.6)	3 (0.6)
Subjects ongoing treatment at week 16	95 (59.0)	101 (63.9)	108 (67.9)	304 (63.6)
Subjects who discontinued treatment during first 16 weeks	64 (39.8)	57 (36.1)	50 (31.4)	171 (35.8)
Adverse event	7 (4.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	10 (2.1)
Decision by sponsor	40 (24.8)	44 (27.8)	41 (25.8)	125 (26.2)
Disease flare	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.0)
Ineligibility determined	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Protocol deviation	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	3 (1.9)	0 (0)	0 (0)	3 (0.6)
Subject request	9 (5.6)	7 (4.4)	6 (3.8)	22 (4.6)
Other	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Subjects ongoing study at week 16	121 (75.2)	132 (83.5)	136 (85.5)	389 (81.4)
Subjects who discontinued study during first 16 weeks	40 (24.8)	26 (16.5)	23 (14.5)	89 (18.6)
Decision by sponsor	20 (12.4)	17 (10.8)	18 (11.3)	55 (11.5)
Lost to follow-up	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Withdrawal of consent from study	19 (11.8)	9 (5.7)	5 (3.1)	33 (6.9)
Subjects ongoing treatment at week 24	68 (42.2)	76 (48.1)	84 (52.8)	228 (47.7)
Subjects who discontinued treatment during first 24 weeks	91 (56.5)	82 (51.9)	74 (46.5)	247 (51.7)
Adverse event	7 (4.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	11 (2.3)
Decision by sponsor	63 (39.1)	65 (41.1)	64 (40.3)	192 (40.2)
Disease flare	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	6 (1.3)
Ineligibility determined	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Protocol deviation	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	3 (1.9)	0 (0)	1 (0.6)	4 (0.8)
Subject request	10 (6.2)	10 (6.3)	6 (3.8)	26 (5.4)
Other	3 (1.9)	0 (0)	0 (0)	3 (0.6)
Subjects who qualified for inadequate response during first 24 weeks	42 (26.1)	10 (6.3)	14 (8.8)	66 (13.8)
Subjects who did not qualify for inadequate response during first 24 weeks	119 (73.9)	148 (93.7)	145 (91.2)	412 (86.2)
Subjects ongoing study at week 24	96 (59.6)	95 (60.1)	110 (69.2)	301 (63.0)
Subjects who discontinued study during first 24 weeks	65 (40.4)	63 (39.9)	49 (30.8)	177 (37.0)
Decision by sponsor	42 (26.1)	45 (28.5)	42 (26.4)	129 (27.0)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	22 (13.7)	17 (10.8)	7 (4.4)	46 (9.6)
Subjects on study after week 24	87 (54.0)	85 (53.8)	98 (61.6)	270 (56.5)
Subjects who were not on study after week 24	74 (46.0)	73 (46.2)	61 (38.4)	208 (43.5)
Decision by sponsor	49 (30.4)	53 (33.5)	53 (33.3)	155 (32.4)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	24 (14.9)	19 (12.0)	8 (5.0)	51 (10.7)
Subjects ongoing treatment at week 52	10 (6.2)	12 (7.6)	14 (8.8)	36 (7.5)
Subjects who discontinued treatment after week 24 and up to week 52	58 (36.0)	64 (40.5)	70 (44.0)	192 (40.2)
Adverse event	0 (0)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.6)
Decision by sponsor	55 (34.2)	55 (34.8)	65 (40.9)	175 (36.6)
Pregnancy	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	5 (1.0)
Subject request	0 (0)	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (1.3)
Other	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	2 (0.4)
Subjects ongoing study at week 52	27 (16.8)	29 (18.4)	34 (21.4)	90 (18.8)
Subjects who discontinued study after week 24 and up to week 52	69 (42.9)	65 (41.1)	74 (46.5)	208 (43.5)
Decision by sponsor	61 (37.9)	56 (35.4)	68 (42.8)	185 (38.7)
Withdrawal of consent from study	8 (5.0)	9 (5.7)	6 (3.8)	23 (4.8)

Table 3.2-1 被験者の内訳 (Continued)

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mgQ2W	210 mgQ2W	
Subjects who qualified for inadequate response after week 24 and up to week 52	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	5 (1.0)
Subjects who did not qualify for inadequate response after week 24 and up to week 52	160 (99.4)	155 (98.1)	158 (99.4)	473 (99.0)
Subjects who qualified for non-response after week 24 and up to week 52	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (3.8)	12 (2.5)
Subjects who did not qualify for non-response after week 24 and up to week 52	158 (98.1)	155 (98.1)	153 (96.2)	466 (97.5)
Subjects ongoing study after week 52	18 (11.2)	23 (14.6)	20 (12.6)	61 (12.8)
Subjects who discontinued study after week 52	18 (11.2)	23 (14.6)	20 (12.6)	61 (12.8)
Decision by sponsor	18 (11.2)	22 (13.9)	18 (11.3)	58 (12.1)
Withdrawal of consent from study	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (0.6)
Subjects still on study at data cut off	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study before data cut off	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Decision by sponsor	129 (80.1)	128 (81.0)	144 (90.6)	401 (83.9)
Lost to follow-up	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	31 (19.3)	29 (18.4)	15 (9.4)	75 (15.7)

Percentages are based on the number of subjects randomized to the respective treatment group.
At week 16 placebo subjects not meeting the criteria for adequate response switch to KHK4827 210 mg. At week 24 all placebo subjects switch to KHK4827 210 mg.
Subjects are considered to have entered into the long-term extension phase if they received at least one dose of investigational product in open long term extension phase.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS を対象に人口統計学的特性及び他の基準値を Table 3.2-2 に示した。

各群の年齢は同様であり、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群の順（以下同様）に、それぞれ 48.1±11.79 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、49.9±12.80 歳、49.1±12.24 歳であった。いずれの投与群でも約 90%が 64 歳以下であり、140 mg Q2W 群の 2 名（1.3%）及び 210 mg Q2W 群の 1 名（0.6%）が 75 歳以上であった。性別に関して、いずれの投与群でも男女の比率はほぼ 1：1 であった。人種別では、それぞれ 152 名（94.4%）、152 名（96.2%）、155 名（97.5%）が白人であった。なお、プラセボ群の 4 名（2.5%）がアジア人であった。

いずれの投与群においても体重、身長、BMI は同様で、それぞれ平均値は 85.31～85.99 kg、168.87～169.74 cm、29.57～30.11 kg/m^2 であった。

PsA と診断されてからの期間はそれぞれ平均値で 8.12～9.40 年であり、各群で同様であった。治療歴に関して、生物学的製剤治療歴を 26.6～28.9%、MTX 治療歴を 68.6～77.2%の被験者は有していた。また、ベースライン時にステロイドが使用されていた被験者が 21.7～24.1%、付着部炎を有していた被験者が 58.5～66.5%、指炎を有していた被験者が 49.1～52.2%であった。

Table 3.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS)

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827		Total (N = 478)
		140 mg Q2W (N = 158)	210 mg Q2W (N = 159)	
Age (years)				
n	161	158	159	478
Mean	48.1	49.9	49.1	49.0
SD	11.79	12.80	12.24	12.28
Median	49.0	51.0	50.0	50.0
Q1, Q3	38.0, 57.0	40.0, 60.0	40.0, 58.0	40.0, 58.0
Min, Max	20, 73	23, 77	20, 75	20, 77

Table 3.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS) (Continued)

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 158)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 159)	Total (N = 478)
Age group (years) - n (%)				
18-64	145 (90.1)	138 (87.3)	144 (90.6)	427 (89.3)
65-74	16 (9.9)	18 (11.4)	14 (8.8)	48 (10.0)
75-84	0 (0)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.6)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Sex - n (%)				
Male	81 (50.3)	78 (49.4)	89 (56.0)	248 (51.9)
Female	80 (49.7)	80 (50.6)	70 (44.0)	230 (48.1)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Race - n (%)				
White	152 (94.4)	152 (96.2)	155 (97.5)	459 (96.0)
Asian	4 (2.5)	0 (0)	0 (0)	4 (0.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	2 (0.4)
Other	5 (3.1)	6 (3.8)	2 (1.3)	13 (2.7)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	11 (6.8)	9 (5.7)	19 (11.9)	39 (8.2)
Not Hispanic or Latino	150 (93.2)	149 (94.3)	140 (88.1)	439 (91.8)
Total	161 (100.0)	158 (100.0)	159 (100.0)	478 (100.0)
Weight (kg)				
n	160	158	159	477
Mean	85.99	85.86	85.31	85.72
Median	85.55	83.50	82.50	84.00
SD	19.146	18.807	18.997	18.947
Q1, Q3	72.25, 96.15	72.00, 97.00	72.50, 94.60	72.50, 96.10
Min, Max	47.0, 147.7	51.0, 145.9	44.5, 148.6	44.5, 148.6
Height (cm)				
n	160	158	158	476
Mean	169.61	168.87	169.74	169.41
Median	170.00	167.95	168.75	169.00
SD	9.037	9.822	10.693	9.857
Q1, Q3	163.00, 176.00	162.00, 176.00	162.56, 178.00	162.56, 177.00
Min, Max	147.3, 192.0	146.0, 193.7	132.0, 194.0	132.0, 194.0
BMI (kg/m^2)				
n	160	158	158	476
Mean	29.87	30.11	29.57	29.85
Median	29.75	29.40	28.31	29.24
SD	6.194	6.048	6.147	6.122
Q1, Q3	24.70, 33.70	25.50, 34.06	25.28, 32.79	25.28, 33.49
Min, Max	17.1, 47.6	18.8, 48.0	16.5, 51.9	16.5, 51.9
Smoker, n (%)				
Current	25 (15.5)	26 (16.5)	31 (19.5)	82 (17.2)
Former	34 (21.1)	34 (21.5)	32 (20.1)	100 (20.9)
Never	102 (63.4)	98 (62.0)	96 (60.4)	296 (61.9)
Duration of PsA (years)-mean (SD)	9.40 (9.29)	8.12 (8.09)	8.24 (8.21)	8.59 (8.55)
Rheumatoid factor negative-n (%)	145 (90.1)	145 (91.8)	142 (89.3)	432 (90.4)
Primary PsA phenotype-polyarticular-n (%)	119 (73.9)	113 (71.5)	121 (76.1)	353 (73.8)
Prior biologic use (%)	44 (27.3)	42 (26.6)	46 (28.9)	132 (27.6)
Prior Methotrexate use (%)	114 (70.8)	122 (77.2)	109 (68.6)	345 (72.2)
Corticosteroid use at baseline-yes (%)	35 (21.7)	38 (24.1)	37 (23.3)	110 (23.0)
Enthesitis-Score>0 at baseline-yes (%)	107 (66.5)	93 (58.9)	93 (58.5)	293 (61.3)
Dactylitis-Score>0 at baseline-yes (%)	84 (52.2)	79 (50.0)	78 (49.1)	241 (50.4)

Percentages are based on the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
Baseline is defined as the last non missing measurement prior to dosing at placebo controlled phase.
BMI = Weight / $(Height/100)^2$.
SD = Standard Deviation; Q1, Q3 = Quartile 1, Quartile 3; Min, Max = Minimum, Maximum
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.1.4.2、 Table 11.1.5、 Table 11.1.6、Table 11.1.7.3

3.3 試験結果

3.3.1 有効性

3.3.1.1 主要評価項目：Week 16 における ACR 20

Week 16 における ACR20 達成被験者数及びその割合を Table 3.3.1.1-1 に示した。

有効性の主要評価項目である Week 16 における ACR 20 達成割合は、140 mg Q2W 群で 39.8%（47/118 名）、210 mg Q2W 群で 51.2%（62/121 名）と、プラセボ群の 13.9%（17/122 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ 25.9%（15.1, 36.7）（p<0.0001）及び 37.3%（26.5, 48.1）（p<0.0001）であり、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意に高い ACR 20 達成割合を示した。

Table 3.3.1.1-1 Week 16 における ACR20 達成被験者及びその割合（NRI）（Primary analysis set）

		KHK4827	
	Placebo（N=122）	140 mg Q2W（N=118）	210 mg Q2W（N=121）
Response rate - n/N1 (%)	17/122 (13.9)	47/118 (39.8)	62/121 (51.2)
Difference in response rate vs. placebo (%)		25.9	37.3
95% CI of difference (%)		(15.1, 36.7)	(26.5, 48.1)
P-value		<.0001	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. The differences are calculated as active treatment minus placebo.
Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg,>100 kg), prior biologic use (yes/no) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe).
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.1.1.1

3.3.1.2 主な副次評価項目

1）Week 16 における PASI 75 反応

Week 16 における PASI 75 反応達成被験者数及びその割合を Table 3.3.1.2-1 に示した。

Week 16 における PASI 75 反応割合は、140 mg Q2W 群で 48.9%（44/90 名）、210 mg Q2W 群で 75.3%（58/77 名）と、プラセボ群の 10.3%（8/78 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%信頼区間）はそれぞれ 38.6%（26.3, 51.0）（p<0.0001）及び 65.1%（53.3, 76.8）（p<0.0001）であり、いずれの KHK4827 群ともプラセボ群との間に有意差が認められた。

Table 3.3.1.2-1 Week 16 における PASI 75 反応達成被験者及びその割合（NRI）（Psoriasis efficacy primary analysis set）

		KHK4827	
	Placebo（N=78）	140 mg Q2W（N=90）	210 mg Q2W（N=77）
Response rate - n/N1 (%)	8/78 (10.3)	44/90 (48.9)	58/77 (75.3)
Difference in response rate vs. placebo (%)		38.6	65.1
95% CI of difference (%)		(26.3, 51.0)	(53.3, 76.8)
P-value		<.0001	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. The differences are calculated as active treatment minus placebo.
Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg,>100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline PASI score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central and Eastern Europe, Western Europe).
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.1.2.1

2）Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を Table 3.3.1.2-2 に示した。

Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−0.399±0.0478、210 mg Q2W 群で−0.469±0.0468 と、プラセボ群の−0.101±0.0484 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値（95%CI））は、それぞれ−0.237（−0.362, −0.112）（p=0.0002）及び−0.368（−0.491, −0.244）（p<0.0001）であった。

Table 3.3.1.2-2 Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（Primary analysis set）

Treatment group	n	Change from Baseline		Comparison with Placebo		
		LS Mean	SE	LS Mean difference	95% CI	P-value
140 mg Q2W (N=118)	98	−0.339	0.0478	−0.237	(−0.362, −0.112)	0.0002
210 mg Q2W (N=121)	106	−0.469	0.0468	−0.368	(−0.491, −0.244)	<0.0001
Placebo (N=122)	93	−0.101	0.0484			

N = number of subjects in treatment group, n = number of subjects with baseline and post-baseline result,
SE = Standard Error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square.
The estimates are calculated as active treatment minus placebo using a linear mixed effects model for repeated measures (MMRM). A reduction indicates a beneficial treatment effect. The model contains visit, treatment, treatment by visit and baseline by visit interaction, baseline and three randomization strata: baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe).
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.1.4.1

3）Week 16 における PSI responder

PSI スコアについて、いずれのスコアとも 1 以下で総スコアが 8 以下の被験者を、PSI responder と定義した。

Week 16 における PSI responder を Table 3.3.1.2-3 に示した。

Week 16 における PSI responder の割合は、140 mg Q2W 群で 45.5%（40/88 名）、210 mg Q2W 群で 49.3%（36/73 名）と、プラセボ群の 8.3%（6/72 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差はそれぞれ 37.1%（p<0.0001）及び 41.0%（p<0.0001）であった。

Table 3.3.1.2-3 Week 16 における PSI responder（NRI）（Psoriasis efficacy primary analysis set）

	Placebo（N=78）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=90）	210 mg Q2W（N=77）
Response rate - n/N1 (%)	6/72 (8.3)	40/88 (45.5)	36/73 (49.3)
Difference in response rate vs. placebo (%)		37.1	41.0
95% CI of difference (%)		(24.9, 49.3)	(27.9, 54.1)
P-value		<.0001	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. Numbers are based upon weekly averages from a daily diary.
The differences are calculated as active treatment minus placebo. Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits. Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline psoriasis symptom inventory score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe) .
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.1.3.1

3.3.1.3 その他の副次評価項目

1）Week 24、52 及び 100 における mTSS のベースラインからの変化量

mTSS のベースラインからの変化量を Table 3.3.1.3-1 に示した。なお、治験を途中で中止したため、Week 100 のデータは得られなかった。

Week 24 における mTSS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、140 mg Q2W 群で 0.34±1.284、210 mg Q2W 群で 0.36±2.467、プラセボ群で 0.82±2.991 であった。

Week 52 における mTSS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、140 mg Q2W 群で 0.50±1.146、210 mg Q2W 群で−0.16±5.949、プラセボ群で 0.82±3.390 であった。

Table 3.3.1.3-1 mTSS のベースラインからの変化量（FAS）

	Result						Change from baseline					
Treatment	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Baseline												
140 mg Q2W (N = 158)	121	21.87	43.298	5.50	0.0	288.6						
210 mg Q2W (N = 159)	126	27.22	57.393	4.50	0.0	437.5						
Placebo (N = 161)	115	26.42	56.168	5.50	0.0	341.0						
Week 24												
140 mg Q2W (N = 158)	96	20.93	42.334	5.00	0.0	287.0	97	0.34	1.284	0.00	−2.5	7.6
210 mg Q2W (N = 159)	104	23.63	45.407	4.75	0.0	212.0	104	0.36	2.467	0.00	−3.5	20.5
Placebo (N = 161)	81	17.72	37.713	4.50	0.0	271.0	82	0.82	2.991	0.00	−3.5	18.0
Week 52												
140 mg Q2W (N = 158)	25	22.18	36.245	9.00	0.0	143.5	25	0.50	1.146	0.00	−1.0	4.5
210 mg Q2W (N = 159)	32	20.33	42.646	4.50	0.0	188.0	32	−0.16	5.949	0.00	−29.0	11.5
Placebo (N = 161)	21	29.38	48.309	7.50	0.0	167.0	22	0.82	3.390	0.00	−4.4	14.0

mTSS = Van der Heijde modified Total Sharp Score
N = number of subjects in treatment group, n = number of subjects with baseline and post-baseline result,
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.4.2.9

2）Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目

Week 16 における ACR、ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約を Table 3.3.1.3-2 に示した。

Week 16 における ACR50 達成割合は、140 mg Q2W 群で 20.3%（24/118 名）、210 mg Q2W 群で 29.8%（36/121 名）と、プラセボ群の 4.1%（5/122 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 16.2%（8.2, 24.3）（p=0.0001）及び 25.7%（16.8, 34.5）（p<0.0001）であった。

Week 16 における ACR70 達成割合は、140 mg Q2W 群で 10.2%（12/118 名）、210 mg Q2W 群で 14.9%（18/121 名）と、プラセボ群の 2.5%（3/122 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 7.7%（1.6, 13.8）（p=0.0126）及び 12.4%（5.5, 19.3）（p=0.0006）であった。

ACR の各構成項目に関し、Week 16 における C 反応性蛋白（CRP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、140 mg Q2W 群で 0.779 mg/mL、210 mg Q2W 群で 0.586 mg/mL と、プラセボ群の 1.104 mg/mL と比較していずれも低値であった。KHK4827 群とプラセボ群の最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.706（p=0.011）及び 0.531（p<0.0001）であった。

Week 16 における ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、140 mg Q2W 群で 0.700 mm/hr、210 mg Q2W 群で 0.654 mm/hr と、プラセボ群の 0.961 mm/hr と比較していずれも低値であった。KHK4827 群とプラセボ群の最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.728（p=0.0106）及び 0.680（p=0.0016）であった。

Week 16 における圧痛関節数（TJC）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−10.82±1.2640、210 mg Q2W 群で−8.765±1.2115 と、プラセボ群の 0.591±1.2844 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−11.41（p<0.0001）及び−9.356（p<0.0001）であった。

Week 16 における腫脹関節数（SJC）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−6.912±0.8698、210 mg Q2W 群で−5.829±0.8343 と、プラセボ群の −0.216±0.8879 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−6.696（p<0.0001）及び−5.613（p<0.0001）であった。

Week 16 における Physician global arthritis activity のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−27.39±2.3369、210 mg Q2W 群で−29.22±2.2903 と、プラセボ群の−8.125±2.3987 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−19.26（p<0.0001）及び−21.10（p<0.0001）であった。

Week 16 における Subject global arthritis activity のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−10.62±2.3911、210 mg Q2W 群で−19.95±2.3332 と、プラセボ群の 2.160±2.4211 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−12.78（p<0.0001）及び−22.11（p<0.0001）であった。

Week 16 における Subject global joint pain のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−7.635±2.3942、210 mg Q2W 群で−16.50±2.3507 と、プラセボ群の 3.919±2.4394 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−11.55（p=0.0003）及び−20.42（p<0.0001）であった。

Week 16 における DAS28CRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−1.201±0.1264、210 mg Q2W 群で−1.405±0.1229 と、プラセボ群の−0.152±0.1282 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−1.049（p<0.0001）及び−1.252（p<0.0001）であった。

Week 16 における BASDAI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−1.049±0.2038、210 mg Q2W 群で−1.777±0.1979 と、プラセボ群の−0.117±0.2066 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−0.931（p=0.0003）及び−1.660（p<0.0001）であった。

Week 16 における CDAI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−13.10±1.2650、210 mg Q2W 群で−13.26±1.2320 と、プラセボ群の−1.319±1.2992 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−11.78（p<0.0001）及び−11.94（p<0.0001）であった。

Week 16 における PsARC 達成割合は、140 mg Q2W 群で 51.7%（61/118 名）、210 mg Q2W 群で 62.8%（76/121 名）と、プラセボ群の 19.7%（24/122 名）と比較していずれも高値であった。

KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 32.0%（20.6, 43.5）（p<0.0001）及び 43.1%（32.0, 54.3）（p<0.0001）であった。

Week 16 における指炎のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−2.981±0.5220、210 mg Q2W 群で−2.851±0.4883 と、プラセボ群の−0.470±0.5358 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−2.511（p<0.001）及び−2.381（p<0.001）であった。

Week 16 における腱付着部炎のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−1.099±0.2243、210 mg Q2W 群で−1.318±0.2316 と、プラセボ群の−0.403±0.2192 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−0.696（p＝0.0155）及び−0.915（p＝0.0020）であった。

Week 16 における PASDAS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.675±01622、210 mg Q2W 群で 4.104±0.1594 と、プラセボ群の 6.133±0.1676 と比較して低値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−1.457（p<0.001）及び−2.029（p<0.001）であった。

Table 3.3.1.3-2 Week 16 における ACR、ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約（Primary analysis set）

Endpoint		Placebo (N=122)	KHK4827	
			140 mg Q2W (N=118)	210 mg Q2W (N=121)
ACR 50[a, b]	Response rate - n/N1 (%)	5/122 (4.1)	24/118 (20.3)	36/121 (29.8)
	Difference in response rate vs. placebo (%)	−	16.2	25.7
	95% CI of difference (%)		(8.2, 24.3)	(16.8, 34.5)
	P-value		0.0001	<0.0001
ACR 70[a, b]	Response rate - n/N1 (%)	3/122 (2.5)	12/118 (10.2)	18/121 (14.9)
	Difference in response rate vs. placebo (%)	−	7.7	12.4
	95% CI of difference (%)		(1.6, 13.8)	(5.5, 19.3)
	P-value		0.0126	0.0006
ACR component				
CRP[c, d]	n	94	98	108
Change from	LS mean	1.104	0.779	0.586
baseline	SE	−	−	−
Comparison	LS mean ratio	−	0.706	0.531
with	95% CI		(0.540, 0.923)	(0.408, 0.691)
placebo	P-value		0.0110	<0.0001
ESR[c, d]	n	92	94	107
Change from	LS mean	0.961	0.700	0.654
baseline	SE	−	−	−
Comparison	LS mean ratio	−	0.728	0.680
with	95% CI		(0.572, 0.928)	(0.537, 0.863)
placebo	P-value		0.0106	0.0016
HAQ-DI[d]	n	93	98	106
Change from	LS mean	−0.101	−0.339	−0.469
baseline	SE	0.0484	0.0478	0.0468
Comparison	LS mean difference	−	−0.237	−0.368
with	95% CI		(−0.362, −0.112)	(−0.491, −0.244)
placebo	P-value		0.0002	<0.0001
TJC[d]	n	93	98	110
Change from	LS mean	0.591	−10.82	−8.765
baseline	SE	1.2844	1.2640	1.2115
Comparison	LS mean difference	−	−11.41	−9.356
with	95% CI		(−14.804, −8.017)	(−12.656, −6.056)
placebo	P-value		<0.0001	<0.0001

Table 3.3.1.3-2 Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約（Primary analysis set） (Continued)

Endpoint		Placebo (N=122)	KHK4827 140 mg Q2W (N=118)	KHK4827 210 mg Q2W (N=121)
SJC[d]	n	93	98	110
Change from baseline	LS mean	−0.216	−6.912	−5.829
	SE	0.8879	0.8698	0.8343
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−6.696	−5.613
	95% CI		(−9.020, −4.372)	(−7.882, −3.345)
	P-value		<0.0001	<0.0001
Physician global arthritis activity[d]	n	92	98	105
Change from baseline	LS mean	−8.125	−27.39	−29.22
	SE	2.3987	2.3369	2.2903
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−19.26	−21.10
	95% CI		(−25.457, −13.067)	(−27.203, −14.994)
	P-value		<0.0001	<0.0001
Subject global arthritis activity[d]	n	93	98	106
Change from baseline	LS mean	2.160	−10.62	−19.95
	SE	2.4211	2.3911	2.3332
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−12.78	−22.11
	95% CI		(−19.050, −6.518)	(−28.285, −15.933)
	P-value		<0.0001	<0.0001
Subject global joint pain[d]	n	93	98	106
Change from baseline	LS mean	3.919	−7.635	−16.50
	SE	2.4394	2.3942	2.3507
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−11.55	−20.42
	95% CI		(−17.828, −5.280)	(−26.632, −14.207)
	P-value		0.0003	<0.0001
DAS28CRP[d]	n	93	98	104
Change from baseline	LS mean	−0.152	−1.201	−1.405
	SE	0.1282	0.1264	0.1229
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−1.049	−1.252
	95% CI		(−1.387, −0.711)	(−1.584, −0.920)
	P-value		<0.0001	<0.0001
BASDAI[d]	n	92	98	106
Change from baseline	LS mean	−0.117	−1.049	−1.777
	SE	0.2066	0.2038	0.1979
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−0.931	−1.660
	95% CI		(−1.431, −0.432)	(−2.151, −1.168)
	P-value		0.0003	<0.0001
CDAI[d]	n	92	98	105
Change from baseline	LS mean	−1.319	−13.10	−13.26
	SE	1.2992	1.2650	1.2320
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−11.78	−11.94
	95% CI		(−15.18, −8.388)	(−15.27, −8.622)
	P-value		<0.0001	<0.0001
PsARC[a, b]	Response rate - n/N1 (%)	24/122 (19.7)	61/118 (51.7)	76/121 (62.8)
	Difference in response rate vs. placebo (%)	−	32.0	43.1
	95% CI of difference (%)		(20.6, 43.5)	(32.0, 54.3)
	P-value		<0.0001	<0.0001
Dactylitis[d]	n	45	50	57
Change from baseline	LS mean	−0.470	−2.981	−2.851
	SE	0.5358	0.5220	0.4883
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−2.511	−2.381
	95% CI		(−3.874, −1.149)	(−3.703, −1.059)
	P-value		<0.001	<0.001

Table 3.3.1.3-2 Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約（Primary analysis set） (Continued)

Endpoint		Placebo (N=122)	KHK4827 140 mg Q2W (N=118)	KHK4827 210 mg Q2W (N=121)
Enthesitis[d]	n	63	60	56
Change from	LS mean	−0.403	−1.099	−1.318
baseline	SE	0.2192	0.2243	0.2316
Comparison	LS mean difference	−	−0.696	−0.915
with	95% CI		(−1.258, −0.134)	(−1.491, −0.340)
placebo	P-value		0.0155	0.0020
PASDAS[d]	n	91	98	102
Change from	LS mean	6.133	4.675	4.104
baseline	SE	0.1676	0.1622	0.1594
Comparison	LS mean difference	−	−1.457	−2.029
with	95% CI		(−1.862, −1.052)	(−2.428, −1.629)
placebo	P-value		<0.001	<0.001

a Non-responder imputation (NRI) was applied following early withdrawal from the study and at missed visits.
b Treatment differences are unadjusted estimates, p statistics are calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight, prior biologic use, and geographic region without adjustment for multiplicity. n = number of responders in analysis
c The ACR components CRP and ESR have been log transformed and therefore show a LS geometric mean and ratio of geometric means. A ratio <1 indicates a beneficial treatment effect.
d Estimates are calculated as active treatment minus placebo using a linear mixed effects model for repeated measures (MMRM). A reduction indicates a beneficial treatment effect. The model contains visit, treatment, treatment-by-visit and baseline-by-visit interaction, baseline, and three randomization strata (baseline weight, prior biologic use, and geographic region). n =number of subjects with baseline and post-baseline result.
ACR = American College of Rheumatology score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28CRP = Disease Activity Score with 28 joint count and CRP; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = HAQ Disability Index; LS = least square; N = number of subjects in treatment group; N1 = number of subjects in analysis; NC = not calculated; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SE = standard error; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; Q2W = every 2 weeks.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.1.4.1、Table 11.2.2.1.1、Table 11.2.2.1.5、Table 11.2.3.1.4、Table 11.2.3.9.6、Table 11.2.3.5.1、Table 11.2.3.7.1、Table 11.2.2.2.7、Table 11.2.3.8.1、Table 11.2.3.10.1、Table 11.2.3.11.1

3）Week 16 における PASI 90/100 反応

Week 16 における PASI 90/100 反応達成被験者数及びその割合を Table 3.3.1.3-3 に示した。

Week 16 における PASI 90 反応割合は、140 mg Q2W 群で 40.0%（36/90 名）、210 mg Q2W 群で 64.9%（50/77 名）と、プラセボ群の 7.7%（6/78 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 32.3%（20.6, 44.0）（p<0.0001）及び 57.2%（45.1, 69.4）（p<0.0001）であった。

Week 16 における PASI 100 反応割合は、140 mg Q2W 群で 20.0%（18/90 名）、210 mg Q2W 群で 48.1%（37/77 名）と、プラセボ群の 3.8%（3/78 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 16.2%（6.9, 25.5）（p＝0.0029）及び 44.2%（32.3, 56.2）（p<0.0001）であった。

Table 3.3.1.3-3 Week 16 における PASI 90/100 反応達成被験者及びその割合（NRI）（Psoriasis efficacy primary analysis set）

	Placebo（N=78）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=90）	210 mg Q2W（N=77）
PASI 90			
Response rate - n/N1 (%)	6/78 (7.7)	36/90 (40.0)	50/77 (64.9)
Difference in response rate vs. placebo (%)		32.3	57.2
95% CI of difference (%)		(20.6, 44.0)	(45.1, 69.4)
P-value		<.0001	<.0001
PASI 100			
Response rate - n/N1 (%)	3/78 (3.8)	18/90 (20.0)	37/77 (48.1)
Difference in response rate vs. placebo (%)		16.2	44.2
95% CI of difference (%)		(6.9, 25.5)	(32.3, 56.2)
P-value		0.0029	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. The differences are calculated as active treatment minus placebo.
Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg,>100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline PASI score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central and Eastern Europe, Western Europe).
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.2.2.1、Table 11.2.2.2.4

4）Week 16 における DLQI responder

DLQI スコアがベースラインより 5 点以上改善した被験者及び DLQI スコアが 0 又は 1 に改善した被験者をそれぞれ DLQI responder と定義した。

Week 16 における DLQI responder 及び割合を Table 3.3.1.3-4 に示した。

Week 16 に DLQI スコアがベースラインより 5 点以上改善した被験者の割合は、140 mg Q2W 群で 38.5%（45/117 名）、210 mg Q2W 群で 44.1%（52/118 名）と、プラセボ群の 14.2%（17/120 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 24.3%（13.5, 35.1）（p<0.0001）及び 29.9%（19.0, 40.8）（p<0.0001）であった。

Week 16 に DLQI スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、140 mg Q2W 群で 40.2%（47/117 名）、210 mg Q2W 群で 60.2%（71/118 名）と、プラセボ群の 19.2%（23/120 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差はそれぞれ 21.0%（9.7, 32.3）（p<0.0001）及び 41.0%（29.7, 52.3）（p<0.0001）であった。

Table 3.3.1.3-4 Week 16 における DLQI responder（NRI）（Primary analysis set）

	Placebo（N=122）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=118）	210 mg Q2W（N=121）
Subjects reaching >5 point improvement in total score			
Response rate - n/N1 (%)	17/120 (14.2)	45/117 (38.5)	52/118 (44.1)
Difference in response rate vs. placebo (%)		24.3	29.9
95% CI of difference (%)		(13.5, 35.1)	(19.0, 40.8)
P-value		<.0001	<.0001
Subjects reaching 0 or 1 total score			
Response rate - n/N1 (%)	23/120 (19.2)	47/117 (40.2)	71/118 (60.2)
Difference in response rate vs. placebo (%)		21.0	41.0
95% CI of difference (%)		(9.7, 32.3)	(29.7, 52.3)
P-value		<.0001	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval.
The differences are calculated as active treatment minus placebo. Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits. Subjects with a missing baseline DLQI score have not been included in the analysis.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline psoriasis symptom inventory score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe).
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.3.4.2、Table 11.2.3.4.3

5）Week 16 における SF-36 v2 スコアの変化量

Week 16 における SF-36 v2 の身体的側面及び精神的側面スコアのベースラインからの変化量を Table 3.3.1.3-5 に示した。

Week 16 における身体的側面スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.715±0.9019、210 mg Q2W 群で 7.503±0.8679 と、プラセボ群の 0.481±0.9084 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値（95%CI））は、それぞれ 4.234（2.027, 6.440）（p=0.0002）及び 7.022（4.849, 9.196）（p<0.0001）であった。

一方、精神的側面スコアのベースラインからの変化量には、KHK4827 群とプラセボ群で差は認められなかった。

Table 3.3.1.3-5 Week 16 における SF-36 v2 の身体的側面及び精神的側面スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（Primary analysis set）

Component Treatment group	n	Change from Baseline		Comparison with Placebo		
		LS Mean	SE	LS Mean difference	95% CI	P-value
SF-36 v2 physical component score						
140 mg Q2W (N=118)	98	4.715	0.9019	4.234	(2.027, 6.440)	0.0002
210 mg Q2W (N=121)	106	7.503	0.8679	7.022	(4.849, 9.196)	<0.0001
Placebo (N=122)	92	0.481	0.9084			
SF-36 v2 mental component score						
140 mg Q2W (N=118)	98	4.400	0.8098	1.858	(−0.146, 3.862)	0.0691
210 mg Q2W (N=121)	106	3.821	0.7863	1.279	(−0.692, 3.250)	0.2027
Placebo (N=122)	92	2.542	0.8214			

N = number of subjects in treatment group, n = number of subjects with baseline and post-baseline result, SE = Standard Error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square.

The estimates are calculated as active treatment minus placebo using a linear mixed effects model for repeated measures (MMRM). An increase indicates a beneficial treatment effect. The model contains visit, treatment, treatment by visit and baseline by visit interaction, baseline and three randomization strata: baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe).

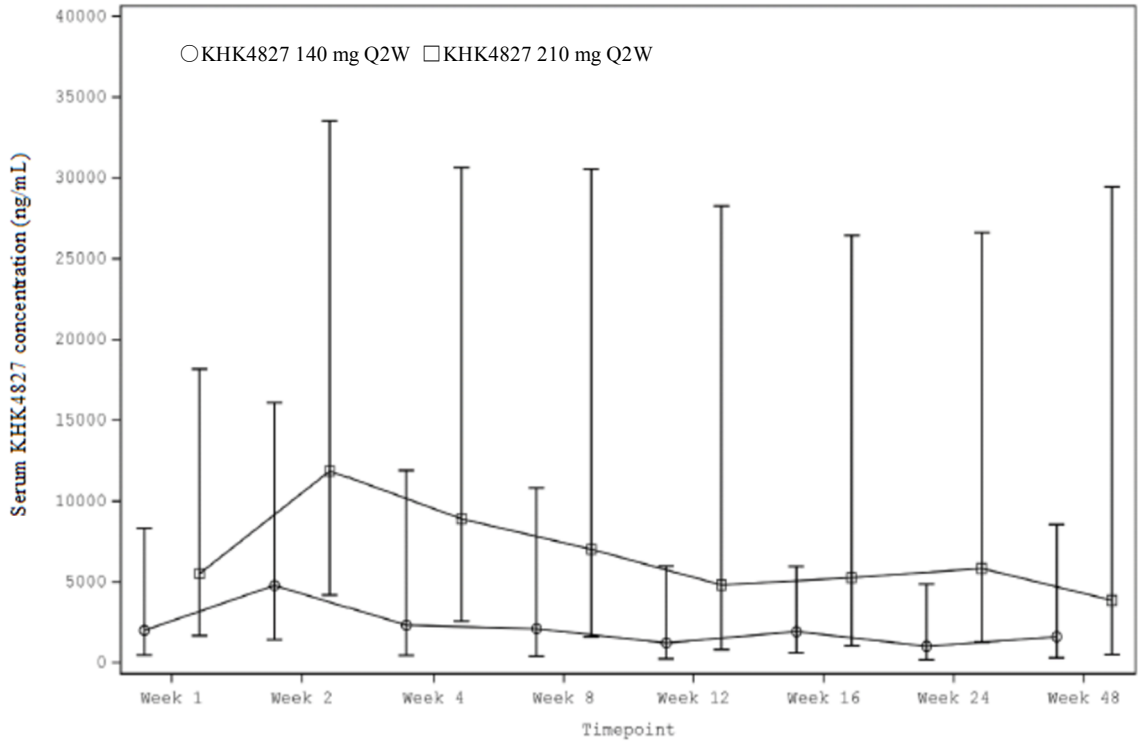
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.2.4.1.1、Table 11.2.4.1.2

3.3.2 薬物動態

KHK4827 群における血清中 KHK4827 トラフ濃度の推移を Figure 3.3.2-1 に示した。

140 mg Q2W における血清中 KHK4827 トラフ濃度の幾何平均値は、Week 1 に 2017 ng/mL となり、Week 2 には 4807 ng/mL に上昇した。その後は、Week 48 まで 1024～2341 ng/mL の範囲で推移した。210 mg Q2W における血清中 KHK4827 トラフ濃度の幾何平均値は、Week 1 に 5528 ng/mL となり、Week 2 には 11870 ng/mL に上昇した。その後、Week 48 まで 3864～8912 ng/mL の範囲で推移した。

Figure 3.3.2-1 血清中 KHK4827 トラフ濃度推移（幾何平均値±標準偏差）（PK analysis set）



被験者数

Week	1	2	4	8	12	16	24	48
140 mg Q2W	129	138	106	51	50	33	29	12
210 mg Q2W	141	140	136	112	107	84	59	19

Source: 参考 5.3.5.4-5 Figure 11.2.5.1.2、Table 11.2. 5.1.1

3.3.3 安全性

3.3.3.1 Week 16 まで

1）有害事象及び副作用の発現状況の要約

本治験の Week 16 までに発現した有害事象及び副作用の要約を Table 3.3.3.1-1 に示した。

KHK4827 群全体で 316 名中 163 名（51.6%）に有害事象が発現し、42 名（13.3%）に副作用が発現した。プラセボ群では 159 名中 71 名（44.7%）に有害事象が発現し、19 名（11.9%）に副作用が発現した。

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

重篤な有害事象は、KHK4827 群全体で 9 名（2.8%）及びプラセボ群で 4 名（2.5%）に発現し、そのうち KHK4827 群の 2 名（0.6%）及びプラセボ群の 1 名（0.6%）に重篤な副作用が発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 3 名（0.9%）及びプラセボ群で 7 名（4.4%）に発現した。そのうち、KHK4827 群全体の 2 名（0.6%）、プラセボ群の 3 名（1.9%）に治験薬投与中止に至った副作用が発現した。

治験薬の休薬に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 39 名（12.3%）及びプラセボ群で 21 名（13.2%）に発現した。そのうち、KHK4827 群全体の 10 名（3.2%）、プラセボ群の 6 名（3.8%）に治験薬の休薬に至った副作用が発現した。

Table 3.3.3.1-1 Week 16 までの有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety analysis set）

	Number (%) of subjects [a]			
		KHK4827		
	Placebo (N = 159)	140mg Q2W (N = 158)	210mg Q2W (N = 158)	All (N = 316)
Any AE	71 (44.7)	79 (50.0)	84 (53.2)	163 (51.6)
Any AE causally related to IP [b]	19 (11.9)	24 (15.2)	18 (11.4)	42 (13.3)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (2.5)	3 (1.9)	6 (3.8)	9 (2.8)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Any AE leading to discontinuation of IP	7 (4.4)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
Any AE leading to discontinuation of IP causally related to IP [b]	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.6)
Any AE leading to interruption of IP	21 (13.2)	19 (12.0)	20 (12.7)	39 (12.3)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	6 (3.8)	8 (5.1)	2 (1.3)	10 (3.2)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.1.1

2）有害事象及び副作用の発現状況

Week 16 までに発現した有害事象を Table 3.3.3.1-2 に示した。

KHK4827 群全体では、有害事象は 316 名中 163 名（51.6%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く 28 名（8.9%）に発現した。次いで、「上気道感染」が 13 名（4.1%）、「頭痛」が 8 名（2.5%）、「高血圧」、「下痢」、「関節痛」が各 7 名（2.2%）、「気管支炎」及び「貧血」が各 5 名（1.6%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 82 名（25.9%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 29 名（9.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 26 名（8.2%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 21 名（6.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 18 名（5.7%）に発現した。

プラセボ群では、有害事象は 159 名中 71 名（44.7%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く 8 名（5.0%）に発現し、次いで「乾癬性関節症」及び「乾癬」が各 5 名（3.1%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 32 名（20.1%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 14 名（8.8%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 12 名（7.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象が 9 名（5.7%）に発現した。

Table 3.3.3.1-2　Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
Subjects with any AE	71	(44.7)	79	(50.0)	84	(53.2)	163	(51.6)
感染症および寄生虫症	32	(20.1)	37	(23.4)	45	(28.5)	82	(25.9)
鼻咽頭炎	8	(5.0)	12	(7.6)	16	(10.1)	28	(8.9)
上気道感染	3	(1.9)	6	(3.8)	7	(4.4)	13	(4.1)
気管支炎	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(1.6)
鼻炎	3	(1.9)	0	(0)	4	(2.5)	4	(1.3)
インフルエンザ	0	(0)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
爪囲炎	0	(0)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
気道感染	1	(0.6)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
尿路感染	3	(1.9)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
ウイルス感染	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
肛門膿瘍	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口角口唇炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
膀胱炎	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
胃腸炎	1	(0.6)	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
消化管感染	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
帯状疱疹	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
ライム病	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口腔カンジダ症	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
中耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
咽頭炎	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
歯髄炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚カンジダ	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
足部白癬	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯膿瘍	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
外陰腟真菌感染	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
カンジダ感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
蜂巣炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
慢性副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
結膜炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

Table 3.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
感染性下痢	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
耳感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚真菌感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
エロモナス性胃腸炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ウイルス性胃腸炎	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
真菌性性器感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
麦粒腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
喉頭炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
下気道感染	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
口腔ヘルペス	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肺炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
膿疱性皮疹	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ウイルス性気道感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
副鼻腔炎	3	(1.9)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
細菌性副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
皮膚細菌感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
皮膚感染	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
歯感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
細菌性上気道感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
腟感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ウイルス性副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
外陰部腟カンジダ症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
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	(1.3)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
外陰部扁平上皮癌	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
基底細胞癌	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
内軟骨腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
悪性黒色腫	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
メラノサイト性母斑	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(3.2)	9	(2.8)
貧血	1	(0.6)	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
鉄欠乏性貧血	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
白血球減少症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
好中球減少症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
リンパ節炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
免疫系障害	2	(1.3)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
複合アレルギー	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
薬物過敏症	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
内分泌障害	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
甲状腺腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
甲状腺機能亢進症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
甲状腺機能低下症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	2	(1.3)	6	(3.8)	3	(1.9)	9	(2.8)
糖尿病	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
高脂血症	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
高トリグリセリド血症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
高尿酸血症	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
脱水	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
痛風	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
高カルシウム血症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
高コレステロール血症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
高カリウム血症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ビタミンD欠乏	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Table 3.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
精神障害	5	(3.1)	6	(3.8)	3	(1.9)	9	(2.8)
激越	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
不眠症	1	(0.6)	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
大うつ病	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
適応障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
不安	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
抑うつ気分	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
うつ病	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
睡眠障害	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
神経系障害	8	(5.0)	11	(7.0)	6	(3.8)	17	(5.4)
頭痛	3	(1.9)	3	(1.9)	5	(3.2)	8	(2.5)
浮動性めまい	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
錯感覚	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
坐骨神経痛	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
味覚消失	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
群発頭痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
嗜眠	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
片頭痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
安静時振戦	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
下肢静止不能症候群	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼障害	2	(1.3)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
流涙増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
水晶体脱臼	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
羞明	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
複視	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
眼痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
霧視	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
耳および迷路障害	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
耳鳴	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
心臓障害	4	(2.5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
心房細動	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
動悸	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
頻脈	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血管障害	6	(3.8)	4	(2.5)	6	(3.8)	10	(3.2)
高血圧	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(3.2)	7	(2.2)
四肢静脈血栓症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
拡張期高血圧	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ほてり	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
低血圧	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
末梢静脈疾患	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(5.7)	5	(3.2)	4	(2.5)	9	(2.8)
口腔咽頭痛	2	(1.3)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
アレルギー性副鼻腔炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
咳嗽	2	(1.3)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
鼻出血	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
喘息	3	(1.9)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
呼吸困難	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
鼻閉	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
呼吸障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
気道うっ血	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
鼻漏	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
上気道の炎症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

Table 3.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
胃腸障害	6	(3.8)	19	(12.0)	10	(6.3)	29	(9.2)
上腹部痛	0	(0)	1	(0.6)	3	(1.9)	4	(1.3)
下痢	3	(1.9)	5	(3.2)	2	(1.3)	7	(2.2)
口内乾燥	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
胃炎	0	(0)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
胃食道逆流性疾患	0	(0)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
悪心	1	(0.6)	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
唾液腺腫大	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
嘔吐	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
腹痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
アフタ性潰瘍	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
根尖肉芽腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
便秘	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
齲歯	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
歯組織の壊死	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
消化不良	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
胃腸の炎症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
歯肉痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
舌炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
鼠径ヘルニア	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
口腔粘膜びらん	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
肝胆道系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
胆石症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	12	(7.5)	12	(7.6)	9	(5.7)	21	(6.6)
紅斑	1	(0.6)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
そう痒症	0	(0)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
脱毛症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
嵌入爪	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
光線過敏性反応	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乾癬	5	(3.1)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
発疹	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
皮膚潰瘍	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
接触性皮膚炎	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
薬疹	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
爪床の炎症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
全身性そう痒症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
斑状皮疹	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
皮膚びらん	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
皮膚亀裂	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
蕁麻疹	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
乾皮症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	14	(8.8)	14	(8.9)	12	(7.6)	26	(8.2)
関節痛	1	(0.6)	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
関節炎	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
滑液嚢腫	1	(0.6)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
筋肉痛	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
頚部痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
変形性関節症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
四肢痛	0	(0)	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
腱炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
背部痛	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
骨痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
椎間板突出	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋拘縮	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋痙縮	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
筋力低下	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

Table 3.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
筋骨格痛	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
骨減少症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
乾癬性関節症	5	(3.1)	3	(1.9)	0	(0)	3	(0.9)
脊椎痛	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
腎および尿路障害	2	(1.3)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
血尿	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腎嚢胞	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腎結石症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
腎機能障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
生殖系および乳房障害	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
乳房痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
卵巣嚢胞	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(4.4)	11	(7.0)	7	(4.4)	18	(5.7)
注射部位反応	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
薬物不耐性	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
疲労	2	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
注射部位紅斑	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
注射部位疼痛	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
局所腫脹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
末梢性浮腫	2	(1.3)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
末梢腫脹	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
適用部位そう痒感	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
無力症	0	(0)	3	(1.9)	0	(0)	3	(0.9)
胸部不快感	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
悪寒	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
顔面浮腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
異物反応	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
注射部位血腫	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
倦怠感	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
医療機器合併症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
浮腫	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
臨床検査	6	(3.8)	3	(1.9)	7	(4.4)	10	(3.2)
血圧上昇	2	(1.3)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
体重増加	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肝酵素上昇	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
好中球数増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
血小板数増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
白血球数増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血中クレアチニン増加	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
血液学的検査異常	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ヘモグロビン減少	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
リンパ球数減少	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血小板数減少	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ビタミン D 減少	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	6	(3.8)	8	(5.1)	9	(5.7)	17	(5.4)
靭帯捻挫	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
節足動物咬傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
眼外傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
転倒	2	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
上腕骨骨折	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
虹彩損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)

Table 3.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 All (N = 316)	
関節損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
角膜破裂	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
裂傷	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
四肢圧挫損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
橈骨骨折	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
動物咬傷	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
挫傷	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
靭帯断裂	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
半月板損傷	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
肉離れ	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
皮膚擦過傷	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
滑膜断裂	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
上肢骨折	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
外科および内科処置	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アクロコルドン切除	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
創傷閉鎖	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
A subject is counted once per preferred term and system organ class.
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.2.2

Week 16 までに発現した副作用を Table 3.3.3.1-3 に示した。

KHK4827 群全体では、副作用は 42 名（13.3%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」及び「紅斑」が最も多く各 4 名（1.3%）に発現した。次いで、「頭痛」が 3 名（0.9%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 16 名（5.1%）に発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 9 名（2.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 8 名（2.5%）に発現した。

プラセボ群では、副作用は 19 名（11.9%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」、「下痢」、「うつ病」が最も多く各 2 名（1.3%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 10 名（6.3%）に発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 4 名（2.5%）に発現した。

Table 3.3.3.1-3 Week 16 までの副作用発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 All (N = 316)	
Subjects with any causally related AE [b]	19	(11.9)	24	(15.2)	18	(11.4)	42	(13.3)
感染症および寄生虫症	10	(6.3)	7	(4.4)	9	(5.7)	16	(5.1)
気管支炎	1	(0.6)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
鼻咽頭炎	2	(1.3)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
口角口唇炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
帯状疱疹	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
気道感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
鼻炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
尿路感染	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
外陰腟真菌感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚真菌感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

Table 3.3.3.1-3 Week 16 までの副作用発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
エロモナス性胃腸炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
喉頭炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
下気道感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
口腔カンジダ症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
口腔ヘルペス	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肺炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
膿疱性皮疹	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ウイルス性気道感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
歯膿瘍	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
上気道感染	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
腟感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ウイルス性副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血液およびリンパ系障害	0	(0)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
白血球減少症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
好中球減少症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
貧血	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
リンパ節炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
免疫系障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
薬物過敏症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
精神障害	2	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
激越	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
抑うつ気分	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
うつ病	2	(1.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
睡眠障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
神経系障害	2	(1.3)	4	(2.5)	2	(1.3)	6	(1.9)
頭痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
味覚消失	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
浮動性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
嗜眠	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼障害	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
流涙増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
羞明	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
眼痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
心臓障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
動悸	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血管障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
高血圧	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
咳嗽	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
胃腸障害	2	(1.3)	6	(3.8)	0	(0)	6	(1.9)
腹痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
下痢	2	(1.3)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
消化不良	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
舌炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
悪心	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
口腔粘膜びらん	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	4	(2.5)	7	(4.4)	2	(1.3)	9	(2.8)
紅斑	0	(0)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
薬疹	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
爪床の炎症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
そう痒症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
全身性そう痒症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
乾癬	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Table 3.3.3.1-3 Week 16 までの副作用発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 All (N = 316)	
発疹	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
斑状皮疹	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
乾皮症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
関節痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
四肢痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0)	5	(3.2)	3	(1.9)	8	(2.5)
注射部位反応	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
注射部位紅斑	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
注射部位疼痛	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
末梢腫脹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
適用部位そう痒感	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
無力症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
胸部不快感	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
悪寒	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
倦怠感	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.9)	4	(1.3)
肝酵素上昇	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
好中球数増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
血小板数増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
体重増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
白血球数増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
血小板数減少	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[b] Causally related to any treatment, as assessed by the investigator.
A subject is counted once per preferred term and system organ class. A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class. Only terms with at least one AE causally related to study treatment are presented.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.3.2

3）重症度別有害事象発現状況

Week 16 までの重症度別有害事象の発現状況及び重症度 Grade 3 の有害事象の発現状況を Table 3.3.3.1-4 に示した。

KHK4827 群では、重症度が Grade 3 の有害事象は 22 名（7.0%）に発現した。事象別では「血圧上昇」が 2 名（0.6%）に発現した。その他複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

プラセボ群では、重症度が Grade 3 の有害事象は 12 名（7.5%）に発現した。事象別では「乾癬性関節症」が 2 名（1.3%）に発現した。その他複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

Table 3.3.3.1-4 Week 16 までの重症度別有害事象の発現状況及び重症度 Grade 3 の有害事象の発現状況（Safety analysis set）

PT	Number (%) of subjects [a]			
	Placebo (N = 159)	KHK4827		
		140 mg Q2W (N = 158)	210 mg Q2W (N = 158)	All (N = 316)
Any AE (total)	71 (44.7)	79 (50.0)	84 (53.2)	163 (51.6)
Grade 1	15 (9.4)	24 (15.2)	21 (13.3)	45 (14.2)
Grade 2	44 (27.7)	45 (28.5)	51 (32.3)	96 (30.4)
Grade 3	12 (7.5)	10 (6.3)	12 (7.6)	22 (7.0)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	2 (0.6)
気管支炎	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
ウイルス感染	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
尿路性敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
外陰部扁平上皮癌	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
不眠症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
大うつ病	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
浮動性めまい	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
坐骨神経痛	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
水晶体脱臼	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
四肢静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
胆石症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
関節痛	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
関節炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋痙縮	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
筋力低下	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
乾癬性関節症	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
滑液嚢腫	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
医療機器合併症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
眼外傷	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
損傷	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
虹彩損傷	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
角膜破裂	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
四肢圧挫損傷	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
半月板損傷	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
慢性副鼻腔炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下気道感染	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気道感染	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性黒色腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸の炎症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乾癬	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚びらん	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
椎間板突出	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ビタミン D 減少	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by international order for system organ class, alphabetically for preferred term and then by CTCAE grade.
[a] Subjects with AEs are counted once for each system organ class / preferred term / CTC grade.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.3.5

4）死亡に至った有害事象

Week 16 までに死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

Week 16 までに発現した重篤な有害事象を Table 3.3.3.1-5 に示した。

KHK4827 群では、重篤な有害事象は 9 名（2.8%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く 3 名（0.9%）に発現し、次いで「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 2 名（0.6%）に発現した。

プラセボ群では、重篤な有害事象は 4 名（2.5%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く 2 名（1.3%）に発現した。

Table 3.3.3.1-5 Week 16 までの重篤な有害事象の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 158)		210 mg Q2W (N = 158)		All (N = 316)	
Subjects with any SAE	4	(2.5)	3	(1.9)	6	(3.8)	9	(2.8)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
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）	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
外陰部扁平上皮癌	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
悪性黒色腫	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
精神障害	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
大うつ病	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
うつ病	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
神経系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
浮動性めまい	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼障害	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
水晶体脱臼	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肝胆道系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
胆石症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.3)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
関節炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
滑液嚢腫	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
椎間板突出	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋力低下	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
乾癬性関節症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.6)
眼外傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
虹彩損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
角膜破裂	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with any SAE, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety analysis set within each treatment group.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.1.2

Week 16 までに発現した重篤な副作用を Table 3.3.3.1-6 に示した。

KHK4827 群では、重篤な副作用は 2 名（0.6%）に発現した。事象別では、「尿路性敗血症」及び「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」が各 1 名（0.3%）に発現した。

プラセボ群では、重篤な副作用として「うつ病」が 1 名（0.6%）に発現した。

Table 3.3.3.1-6 Week 16 までの重篤な副作用の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 159)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 158)		KHK4827 All (N = 316)	
Subjects with any causally related SAE	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
精神障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
うつ病	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with any SAE, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210mg for preferred term.
Subjects with multiple causally related SAEs are counted once for each system organ class / preferred term
Percentages are based on the number of subjects in the Safety analysis set within each treatment group.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.2.1

6）治験薬投与中止に至った有害事象

Week 16 までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象を Table 3.3.3.1-7 に示した。

KHK4827 群では、治験薬投与中止に至った有害事象は 3 名（0.9%）に発現した。事象別では、「大うつ病」、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」、「そう痒症」が各 1 名（0.3%）に発現した。

プラセボ群では、治験薬投与中止に至った有害事象は 7 名（4.4%）に発現した。事象別では、「乾癬性関節症」が最も多く 2 名（1.3%）に発現した。

Table 3.3.3.1-7 Week 16 までの治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]			
	Placebo (N = 159)	KHK4827 140 mg Q2W (N = 158)	KHK4827 210 mg Q2W (N = 158)	KHK4827 All (N = 316)
Subjects with any AE leading to discontinuation [b]	7 (4.4)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性黒色腫	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
免疫系障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
薬物過敏症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
うつ病	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
大うつ病	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.6)
薬疹	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乾癬性関節症	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
卵巣嚢胞	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety analysis set within each treatment group.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.5.1

6）臨床検査及びバイタルサイン

KHK4827 140 mg Q2W 群で 158 名中 7 名（4.4%）、210 mg Q2W 群で 158 名中 11 名（7.0%）において好中球数が基準範囲の下限未満に低下し、プラセボ群では 159 名中 2 名（1.3%）が低下した（参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.7.6）。210 mg Q2W 群の 1 名に有害事象として Grade 2 の「好中球減少症」が発現したが、当該事象により感染症が発症することはなかった。また、KHK4827 群ではほとんどの被験者で好中球数に変動は認められなかった。140 mg Q2W 群の 4 名（2.5%）及び 210 mg Q2W 群の 8 名（5.1%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 1 に変動し、それぞれ 3 名（1.9%）及び 2 名（1.3%）が Grade 2 に変動した。更に、210 mg Q2W 群の 1 名で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 4 に変動した（参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.7.3.1）。

血液生化学検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3.3.3.2 治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

1）有害事象及び副作用の発現状況の要約

本治験の治験期間中に KHK4827 が投与された被験者に発現した有害事象及び副作用の要約を Table 3.3.3.2-1 示した。

治験期間中 396 名に KHK4827 が投与（曝露量 196.11 人年）され、有害事象が 647 件（329.9/100 人年）、副作用が 130 件（66.3/100 人年）発現した。

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

重篤な有害事象が 32 件（16.3/100 人年）、重篤な副作用が 5 件（2.5/100 人年）発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象が 7 件（3.6/100 人年）、治験薬投与中止に至った副作用が 3 件（1.5/100 人年）発現した。

治験薬の休薬に至った有害事象が 112 件（57.1/100 人年）、治験薬の休薬に至った副作用が 24 件（12.2/100 人年）発現した。

Table 3.3.3.2-1 KHK4827 投与被験者における有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety analysis set）

	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
Any AE	102 (372.4)	297 (357.6)	248 (289.5)	647 (329.9)
Any AE causally related to IP [b]	22 (80.3)	55 (66.2)	53 (61.9)	130 (66.3)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	10 (36.5)	8 (9.6)	14 (16.3)	32 (16.3)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (3.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	5 (2.5)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0)	6 (7.2)	1 (1.2)	7 (3.6)
Any AE leading to discontinuation of IP causally related to IP [b]	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
Any AE leading to interruption of IP	27 (98.6)	44 (53.0)	41 (47.9)	112 (57.1)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	5 (18.3)	11 (13.2)	8 (9.3)	24 (12.2)

[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Subjects with multiple events in the same category are counted more than once in that category. Subjects with events in more than one category are counted more than once in each of those categories.
Subjects randomized to Placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.1.3

2）有害事象及び副作用の発現状況

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した有害事象を Table 3.3.3.2-2 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 647 件（329.9/100 人年）の有害事象が発現した。

事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 59 件（30.1/100 人年）発現した。次いで、「上気道感染」が 26 件（13.3/100 人年）、「高血圧」が 14 件（7.1/100 人年）、「気管支炎」及び「関節痛」が各 13 件（6.6/100 人年）、「頭痛」及び「注射部位紅斑」が各 10 件（5.1/100 人年）、「下痢」が 9 件（4.6/100 人年）、「副鼻腔炎」、「咽頭炎」、「坐骨神経痛」が各 8 件（4.1/100 人年）発現した。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 211 件（107.6/100 人年）発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 55 件（28.0/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 52 件（26.5/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 41 件（20.9/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 40 件（20.4/100 人年）発現した。

Table 3.3.3.2-2　KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
All AEs	102 (372.4)	297 (357.6)	248 (289.5)	647 (329.9)
感染症および寄生虫症	34 (124.1)	85 (102.3)	92 (107.4)	211 (107.6)
鼻咽頭炎	7 (25.6)	28 (33.7)	24 (28.0)	59 (30.1)
上気道感染	8 (29.2)	9 (10.8)	9 (10.5)	26 (13.3)
気管支炎	2 (7.3)	5 (6.0)	6 (7.0)	13 (6.6)
鼻炎	1 (3.7)	0 (0)	5 (5.8)	6 (3.1)
口腔ヘルペス	0 (0)	0 (0)	3 (3.5)	3 (1.5)
口角口唇炎	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
膀胱炎	0 (0)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.0)
耳感染	0 (0)	3 (3.6)	2 (2.3)	5 (2.5)
皮膚真菌感染	0 (0)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.0)
インフルエンザ	2 (7.3)	1 (1.2)	2 (2.3)	5 (2.5)
口腔カンジダ症	1 (3.7)	0 (0)	2 (2.3)	3 (1.5)
爪囲炎	0 (0)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.0)
気道感染	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
副鼻腔炎	3 (11.0)	3 (3.6)	2 (2.3)	8 (4.1)
皮下組織膿瘍	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
ウイルス感染	1 (3.7)	1 (1.2)	2 (2.3)	4 (2.0)
外陰腟真菌感染	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
肛門膿瘍	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
蜂巣炎	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
結膜炎	0 (0)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.5)
丹毒	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
胃腸炎	0 (0)	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (2.0)
消化管感染	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
帯状疱疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
ライム病	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
口腔感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
中耳炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
咽頭炎	3 (11.0)	4 (4.8)	1 (1.2)	8 (4.1)
歯髄炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
皮膚カンジダ	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
足部白癬	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)

Table 3.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
扁桃炎	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
歯膿瘍	1 (3.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (2.0)
尿路性敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
慢性扁桃炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚結核	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
憩室炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
真菌性性器感染	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ヘリコバクター性胃炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
麦粒腫	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
喉頭炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
ウイルス性喉頭炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
膿疱性皮疹	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚感染	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
細菌性上気道感染	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腟感染	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	0 (0)	1 (1.2)	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）	1 (3.7)	4 (4.8)	3 (3.5)	8 (4.1)
メラノサイト性母斑	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
外陰部扁平上皮癌	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
基底細胞癌	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
内軟骨腫	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
脂漏性角化症	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	3 (11.0)	6 (7.2)	6 (7.0)	15 (7.6)
貧血	0 (0)	4 (4.8)	2 (2.3)	6 (3.1)
鉄欠乏性貧血	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
白血球減少症	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
好中球減少症	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
リンパ節炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
リンパ節症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
小球性貧血	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
免疫系障害	2 (7.3)	0 (0)	2 (2.3)	4 (2.0)
複合アレルギー	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
節足動物咬傷アレルギー	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
過敏症	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
内分泌障害	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
甲状腺腫	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
甲状腺機能亢進症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (7.3)	13 (15.7)	8 (9.3)	23 (11.7)
糖尿病	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
高コレステロール血症	0 (0)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.5)
高血糖	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
高脂血症	0 (0)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.5)
高トリグリセリド血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
高尿酸血症	1 (3.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (2.0)
空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
2 型糖尿病	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
電解質失調	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
フルクトース不耐症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)

Table 3.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
痛風	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
高カルシウム血症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
高カリウム血症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ラクトース不耐性	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
精神障害	2 (7.3)	11 (13.2)	4 (4.7)	17 (8.7)
激越	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
情動障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
不眠症	0 (0)	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (2.0)
悪夢	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
怒り	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
不安	1 (3.7)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
歯ぎしり	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
抑うつ気分	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
うつ病	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
睡眠障害	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
神経系障害	5 (18.3)	20 (24.1)	11 (12.8)	36 (18.4)
頭痛	1 (3.7)	4 (4.8)	5 (5.8)	10 (5.1)
坐骨神経痛	2 (7.3)	3 (3.6)	3 (3.5)	8 (4.1)
浮動性めまい	0 (0)	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (2.0)
半盲	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
味覚消失	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
手根管症候群	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
嗜眠	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
片頭痛	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
下肢静止不能症候群	1 (3.7)	2 (2.4)	0 (0)	3 (1.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
一過性脳虚血発作	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
眼障害	1 (3.7)	2 (2.4)	4 (4.7)	7 (3.6)
白内障	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
流涙増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
水晶体脱臼	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
羞明	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
眼痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
虹彩毛様体炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ぶどう膜炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (1.5)
耳鳴	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
耳痛	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
回転性めまい	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
心臓障害	1 (3.7)	0 (0)	2 (2.3)	3 (1.5)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
冠動脈疾患	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
心房細動	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血管障害	3 (11.0)	4 (4.8)	12 (14.0)	19 (9.7)
高血圧	2 (7.3)	2 (2.4)	10 (11.7)	14 (7.1)
血腫	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
四肢静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
低血圧	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
血管炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

Table 3.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (18.3)	11 (13.2)	9 (10.5)	25 (12.7)
咳嗽	1 (3.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	5 (2.5)
口腔咽頭痛	1 (3.7)	1 (1.2)	2 (2.3)	4 (2.0)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
カタル	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
鼻中隔弯曲	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
喘息	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸困難	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
鼻閉	2 (7.3)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
気道うっ血	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
鼻漏	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
上気道の炎症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
胃腸障害	8 (29.2)	34 (40.9)	13 (15.2)	55 (28.0)
上腹部痛	0 (0)	1 (1.2)	3 (3.5)	4 (2.0)
下痢	2 (7.3)	5 (6.0)	2 (2.3)	9 (4.6)
歯嚢胞	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
胃炎	2 (7.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.5)
胃食道逆流性疾患	2 (7.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.5)
吐血	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
悪心	0 (0)	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (2.0)
唾液腺腫大	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
腹痛	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
下腹部痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腹部圧痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
根尖肉芽腫	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
便秘	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
歯組織の壊死	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
消化不良	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
歯肉痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
舌炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
舌痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
血便排泄	1 (3.7)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
鼠径ヘルニア	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
口腔粘膜びらん	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
口腔粘膜紅斑	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
胆石症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (14.6)	23 (27.7)	14 (16.3)	41 (20.9)
皮膚乾燥	1 (3.7)	0 (0)	2 (2.3)	3 (1.5)
紅斑	0 (0)	3 (3.6)	2 (2.3)	5 (2.5)
そう痒症	0 (0)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.0)
脱毛症	0 (0)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.5)
嵌入爪	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
光線過敏性反応	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
乾癬	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
膿疱性乾癬	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
発疹	0 (0)	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (2.0)

Table 3.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
そう痒性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
皮膚潰瘍	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
光線性口唇炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮脂欠乏症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
貨幣状湿疹	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
爪床の炎症	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
瘢痕痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚亀裂	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚壊死	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
乾皮症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	9 (32.9)	29 (34.9)	14 (16.3)	52 (26.5)
関節痛	0 (0)	9 (10.8)	4 (4.7)	13 (6.6)
筋肉痛	0 (0)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.5)
滑液嚢腫	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
関節炎	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
頚部痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
変形性関節症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
四肢痛	1 (3.7)	4 (4.8)	1 (1.2)	6 (3.1)
乾癬性関節症	1 (3.7)	5 (6.0)	1 (1.2)	7 (3.6)
腱炎	1 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (1.5)
背部痛	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
滑液包炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
軟骨疾患	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
指炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
筋拘縮	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
筋痙縮	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (3.7)	2 (2.4)	0 (0)	3 (1.5)
滑膜障害	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
腱痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (3.7)	1 (1.2)	3 (3.5)	5 (2.5)
排尿困難	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
血尿	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
腎嚢胞	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
尿失禁	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (3.7)	3 (3.6)	4 (4.7)	8 (4.1)
子宮留水症	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
子宮内膜増殖症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
卵巣嚢胞	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
無月経	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
良性前立腺肥大症	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
前立腺炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (29.2)	20 (24.1)	12 (14.0)	40 (20.4)
注射部位紅斑	7 (25.6)	1 (1.2)	2 (2.3)	10 (5.1)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
薬物不耐性	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
疲労	0 (0)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.5)
炎症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
注射部位疼痛	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)

Table 3.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
局所腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
倦怠感	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
末梢腫脹	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
適用部位そう痒感	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
無力症	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	3 (1.5)
胸部不快感	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
悪寒	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
顔面浮腫	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
異物反応	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
注射部位血腫	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
注射部位そう痒感	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
医療機器合併症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
小結節	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
発熱	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
臨床検査	5 (18.3)	10 (12.0)	17 (19.8)	32 (16.3)
体重増加	0 (0)	1 (1.2)	5 (5.8)	6 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.3)	2 (2.4)	3 (3.5)	7 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	0 (0)	3 (3.5)	4 (2.0)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
血中コレステロール増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
高比重リポ蛋白減少	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
肝機能検査異常	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
レンサ球菌検査陽性	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
ビタミン D 減少	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
体重減少	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	6 (21.9)	15 (18.1)	15 (17.5)	36 (18.4)
靱帯捻挫	0 (0)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.5)
節足動物咬傷	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
眼外傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
転倒	2 (7.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.5)
上腕骨骨折	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
虹彩損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
関節損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
角膜破裂	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
裂傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
四肢圧挫損傷	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
橈骨骨折	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
皮膚擦過傷	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
創傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
動物咬傷	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
第 2 度熱傷	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
挫傷	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
手骨折	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
半月板損傷	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)

Table 3.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
肉離れ	1 (3.7)	2 (2.4)	0 (0)	3 (1.5)
脊椎骨折	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腱断裂	1 (3.7)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
外科および内科処置	0 (0)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.0)
アクロコルドン切除	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
バニオン手術	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
骨病変部切除	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
抜歯	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)

Number of AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.2.4

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した副作用を Table 3.3.3.2-3 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 130 件（66.3/100 人年）の副作用が発現した。

事象別では、「注射部位紅斑」及び「鼻咽頭炎」が最も多く各 9 件（4.6/100 人年）発現した。次いで、「上気道感染」が 8 件（4.1/100 人年）、「紅斑」が 4 件（2.0/100 人年）、「気管支炎」、「頭痛」、「体重増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 件（1.5/100 人年）発現した。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 47 件（24.0/100 人年）発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 20 件（10.2/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 15 件（7.6/100 人年）、「臨床検査」に属する事象が 11 件（5.6/100 人年）、「胃腸障害」に属する事象が 8 件（4.1/100 人年）発現した。

Table 3.3.3.2-3 KHK4827 投与被験者における副作用発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
All causally related AEs [b]	22 (80.3)	55 (66.2)	53 (61.9)	130 (66.3)
感染症および寄生虫症	10 (36.5)	17 (20.5)	20 (23.3)	47 (24.0)
口角口唇炎	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
気管支炎	1 (3.7)	0 (0)	2 (2.3)	3 (1.5)
鼻咽頭炎	1 (3.7)	6 (7.2)	2 (2.3)	9 (4.6)
耳感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
丹毒	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
帯状疱疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
口腔カンジダ症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
気道感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
皮下組織膿瘍	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
扁桃炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)

Table 3.3.3.2-3 KHK4827 投与被験者における副作用発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
尿路性敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚真菌感染	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
麦粒腫	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
喉頭炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
膿疱性皮疹	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
歯膿瘍	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
上気道感染	5 (18.3)	3 (3.6)	0 (0)	8 (4.1)
腟感染	0 (0)	1 (1.2)	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）	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
メラノサイト性母斑	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
脂漏性角化症	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.0)
白血球減少症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
好中球減少症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
貧血	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
リンパ節炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
免疫系障害	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
過敏症	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
精神障害	0 (0)	4 (4.8)	2 (2.3)	6 (3.1)
激越	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
悪夢	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
不安	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
抑うつ気分	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
うつ病	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
睡眠障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
神経系障害	0 (0)	4 (4.8)	2 (2.3)	6 (3.1)
頭痛	0 (0)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.5)
味覚消失	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
浮動性めまい	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
嗜眠	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
眼障害	0 (0)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.5)
流涙増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
羞明	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
眼痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	3 (3.5)	3 (1.5)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
胃腸障害	0 (0)	7 (8.4)	1 (1.2)	8 (4.1)
吐血	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
腹痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
下痢	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
消化不良	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
舌炎	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
悪心	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
口腔粘膜びらん	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)

Table 3.3.3.2-3 KHK4827 投与被験者における副作用発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr 196.11) (N = 396)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7)	10 (12.0)	4 (4.7)	15 (7.6)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
紅斑	0 (0)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.0)
脱毛症	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
皮膚炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
爪床の炎症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
発疹	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
瘢痕痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
乾皮症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
四肢痛	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
卵巣嚢胞	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (29.2)	6 (7.2)	6 (7.0)	20 (10.2)
注射部位紅斑	7 (25.6)	0 (0)	2 (2.3)	9 (4.6)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
注射部位疼痛	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.0)
末梢腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
適用部位そう痒感	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
無力症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
胸部不快感	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
悪寒	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
注射部位そう痒感	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
倦怠感	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
臨床検査	1 (3.7)	3 (3.6)	7 (8.2)	11 (5.6)
体重増加	0 (0)	0 (0)	3 (3.5)	3 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.5)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
肝機能検査異常	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
体重減少	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
皮膚擦過傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)

Number of causally related AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of causally related AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Causally related to any treatment, as assessed by the investigator.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.3.4

3）重症度別有害事象及び副作用発現状況

治験期間中、KHK4827 投与被験者では重症度が Grade 4 の有害事象として、「高血糖」が 1 件（0.5/100 人年）発現した（参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.3.7）が、治験薬との因果関係は否定された。また、最重症度が Grade 3 の有害事象が 60 件（30.6/100 人年）発現した。

4）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）重篤な有害事象

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した重篤な有害事象を Table 3.3.3.2-4 に示し、重篤な副作用を Table 3.3.3.2-5 に示した。また、重篤な有害事象の一覧を Table 3.3.3.2-6 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 32 件（16.3/100 人年）の重篤な有害事象が発現した。事象別では、「関節炎」が 2 件（1.0/100 人年）発現した。その他、複数件発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が最も多く 7 件（3.6/100 人年）発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 3 件（1.5/100 人年）発現した。

また、治験期間中、KHK4827 投与被験者では 5 件（2.5/100 人年）の重篤な副作用が発現した。事象別では、「丹毒」、「尿路性敗血症」、「うつ病」、「皮膚炎」、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」が各 1 件（0.5/100 人年）発現した。

Table 3.3.3.2-4 KHK4827 投与被験者における重篤な有害事象発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
All SAEs	10 (36.5)	8 (9.6)	14 (16.3)	32 (16.3)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
丹毒	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
尿路性敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
外陰部扁平上皮癌	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
精神障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
うつ病	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
神経系障害	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
浮動性めまい	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
眼障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
水晶体脱臼	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
心臓障害	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
心房細動	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血管障害	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
血管炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
鼻中隔弯曲	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
胆石症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (7.3)	1 (1.2)	0 (0)	3 (1.5)
皮膚炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚壊死	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

Table 3.3.3.2-4 KHK4827 投与被験者における重篤な有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
筋骨格系および結合組織障害	3 (11.0)	2 (2.4)	2 (2.3)	7 (3.6)
関節炎	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.0)
滑液嚢腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
軟骨疾患	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
筋力低下	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
乾癬性関節症	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
滑膜障害	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
子宮留水症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.3)	1 (1.2)	4 (4.7)	7 (3.6)
眼外傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
虹彩損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
角膜破裂	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
節足動物咬傷	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
脊椎骨折	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
腱断裂	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)

Number of SAEs, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
[a] Number of SAEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.1.4

Table 3.3.3.2-5 KHK4827 投与被験者における重篤な副作用発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)	140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)	210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)	All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)
All causally related SAEs	1 (3.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	5 (2.5)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.0)
丹毒	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
尿路性敗血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (0.5)
精神障害	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
うつ病	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.0)
皮膚炎	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.5)

Number of causally related SAEs, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of causally related SAEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.2.3

Table 3.3.3.2-6 KHK4827 投与被験者における重篤な有害事象の一覧

被験者番号	性別	年齢	有害事象名（MedDRA version 18.1. PT） 医師記載名	発現日 (Day)	Grade 転帰	治験薬 処置	因果関係
40613004002	M	29	腱断裂 Traumatic rupture distal quadricps tendon left leg.	242	3 回復	なし	関連なし
40625005002	F	65	節足動物咬傷 Insect bite of feet, legs and trunk	240	3 未回復	休薬	関連なし
			皮膚炎 Feet legs and trunk skin inflammation	240	3 未回復	休薬	関連あり
			皮膚壊死 Skin necrosis	240	3 未回復	休薬	関連なし
			血管炎 Mimicking angiitis not confirmed by biopsy	240	3 未回復	休薬	関連なし
40648001003	M	53	心房細動 Paroxysmal atrial fibrillation	339	3 回復	なし	関連なし
40648018018	M	39	関節炎 Excudative gonarthritis (left side)	233	3 回復	休薬	関連なし
			軟骨疾患 Chondropathy stage 2	233	3 回復	休薬	関連なし
			滑膜障害 Overgrowth of synovium	233	3 回復	休薬	関連なし
40666088001	F	49	労作性呼吸困難 Dyspnea on exertion	162	3 回復	なし	関連なし
40621004001	F	50	脊椎骨折 Fracture vertebral	184	3 回復	休薬	関連なし
40648012011	F	49	筋力低下 Muscle weakness	110	3 未回復	休薬	関連なし
			乾癬性関節症 Increasing severity of psoriatic arthritis	21	3 未回復	なし	関連なし
			浮動性めまい The severity of dizziness	110	3 未回復	休薬	関連なし
40648017011	M	60	胆石症 Gallbladder stone	106	3 回復	休薬	関連なし
40651008003	F	35	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 Hypersensitivity syndrome	99	2 回復	中止	関連あり
40660003001	F	52	うつ病 Severe depression according to the PHQ-8	171	2 未回復	中止	関連あり
40666007002	F	64	一過性脳虚血発作 Transient ischemic attack	303	3 回復	なし	関連なし
40627004003	F	38	水晶体脱臼 Dislocation of the lens	103	3 回復	休薬	関連なし
			眼外傷 Blunt injury to the left eye	103	3 回復	休薬	関連なし
			虹彩損傷 Iris laceration	103	3 回復	休薬	関連なし
			角膜破裂 Corneal rupture	103	3 回復	休薬	関連なし
40629001001	F	54	滑液嚢腫 Baker’s cyst worsening	59	3 回復	なし	関連なし
40633004004	M	55	尿路性敗血症 Urosepsis	23	3 回復	なし	関連あり
40648006008	M	55	急性心筋梗塞 Myocardial infarction of front wall stemi	161	3 回復	なし	関連なし
40648011001	F	58	子宮平滑筋腫 Uterine fibroid	295	3 回復	なし	関連なし
			子宮留水症 Fluid in the uterus	295	3 回復	なし	関連なし
40648012004	M	37	鼻中隔弯曲 Nasal septum deviation	287	3 回復	休薬	関連なし
40648021017	F	57	損傷 Injury NOS	57	3 回復	なし	関連なし
40651008002	F	51	丹毒 Erysipelas	187	3 回復	休薬	関連あり
40665006002	F	48	関節炎 Arthritis flare up	17	3 回復	休薬	関連なし
40666060002	F	64	外陰部扁平上皮癌 Squamos cell carcinoma of vulva in situ	38	3 回復	休薬	関連なし

Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.2.5

6）治験薬投与中止に至った有害事象

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した治験薬投与中止に至った有害事象を Table 3.3.3.2-7 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 7 件（3.6/100 人年）の治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。

事象別では、「うつ病」、「腹痛」、「消化不良」、「舌痛」、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」、「そう痒症」、「乾癬性関節症」が各 1 件（0.5/100 人年）発現した。

SOC 別では、「胃腸障害」に属する事象が最も多く 3 件（1.5/100 人年）発現し、次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 2 件（1.0/100 人年）発現した。

Table 3.3.3.2-7　KHK4827 投与被験者における治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
All AEs leading to discontinuation [b]	0	(0)	6	(7.2)	1	(1.2)	7	(3.6)
精神障害	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
うつ病	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
胃腸障害	0	(0)	3	(3.6)	0	(0)	3	(1.5)
腹痛	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
消化不良	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
舌痛	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
そう痒症	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
乾癬性関節症	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)

Number of AEs leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs leading to discontinuation of IP divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of brodalumab.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj_yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.5.3

7）注目すべき有害事象

治験期間中にKHK4827投与被験者に発現した注目すべき有害事象をTable 3.3.3.2-8に示した。

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象の発現率で最も高かったのは感染症及び寄生虫症関連事象の 107.6/100 人年であった。次いで、神経系障害関連事象が 18.4/100 人年、過敏症関連事象が 17.8/100 人年、中咽頭カンジダ症関連事象が 9.7/100 人年、注射部位反応関連事象及び精神障害関連事象が各 8.7/100 人年、真菌感染症関連事象が 6.6/100 人年であった。なお、クローン病関連事象及び自殺/自傷関連事象は発現しなかった。

感染症及び寄生虫症関連事象の中で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、30.1/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 13.3/100 人年、「気管支炎」が 6.6/100 人年、「副鼻腔炎」が 4.1/100 人年であった。また、重篤な感染症関連事象として、「丹毒」及び「尿路性敗血症」が各 1 件（0.5/100 人年）発現した。

神経系障害関連事象の中で「頭痛」の発現率が最も高く 5.1/100 人年であった。次いで、「坐

骨神経痛」が 4.1/100 人年、「浮動性めまい」が 2.0/100 人年であった。

過敏症関連事象の中で「紅斑」の発現率が最も高く 2.5/100 人年であった。次いで、「発疹」及び「そう痒症」が各 2.0/100 人年、「結膜炎」及び「接触性皮膚炎」が各 1.5/100 人年であった。

中咽頭カンジダ症関連事象の中で「咽頭炎」の発現率が最も高く 4.1/100 人年であった。次いで、「口腔カンジダ症」が 1.5/100 人年、「口角口唇炎」が 1.0/100 人年であった。

注射部位反応関連事象の中で「注射部位紅斑」の発現率が最も高く 5.1/100 人年であった。次いで、「注射部位反応」、「注射部位疼痛」、「注射部位血腫」が各 1.0/100 人年であった。

精神障害関連事象の中で「不眠症」の発現率が最も高く 2.0/100 人年であった。次いで、「不安」、「抑うつ気分」、「うつ病」、「睡眠障害」が各 1.0/100 人年であった。

真菌感染症関連事象の中で「皮膚真菌感染」の発現率が最も高く 2.0/100 人年であった。次いで、「口腔カンジダ症」が 1.5/100 人年、「外陰膣真菌感染」が 1.0/100 人年であった。

その他、好中球減少症関連事象として「好中球減少症」及び「白血球減少症」の発現率が各 1.0/100 人年であった。

Table 3.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set）

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
Crohns Disease	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Depression (excl suicide and self injury)	0	(0)	4	(4.8)	0	(0)	4	(2.0)
抑うつ気分	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
うつ病	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
Fungal infectious disorders	1	(3.7)	4	(4.8)	8	(9.3)	13	(6.6)
皮膚真菌感染	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
口腔カンジダ症	1	(3.7)	0	(0)	2	(2.3)	3	(1.5)
外陰膣真菌感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
皮膚カンジダ	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
足部白癬	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
真菌性性器感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
外陰部膣カンジダ症	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Hypersensitivity	4	(14.6)	19	(22.9)	12	(14.0)	36	(17.8)
結膜炎	0	(0)	2	(2.4)	1	(1.2)	3	(1.5)
膿疱性皮疹	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
複合アレルギー 過敏症	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
過敏症	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
アレルギー性副鼻腔炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
アレルギー性鼻炎	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
喘息	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
紅斑	0	(0)	3	(3.6)	2	(2.3)	5	(2.5)
そう痒症	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
光線過敏性反応	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
発疹	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
そう痒性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
皮膚炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
接触性皮膚炎	0	(0)	3	(3.6)	0	(0)	3	(1.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
貨幣状湿疹	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚壊死	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
顔面浮腫	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)

Table 3.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
Infections and infestations	34	(124.1)	85	(102.3)	92	(107.4)	211	(107.6)
鼻咽頭炎	7	(25.6)	28	(33.7)	24	(28.0)	59	(30.1)
上気道感染	8	(29.2)	9	(10.8)	9	(10.5)	26	(13.3)
気管支炎	2	(7.3)	5	(6.0)	6	(7.0)	13	(6.6)
鼻炎	1	(3.7)	0	(0)	5	(5.8)	6	(3.1)
口腔ヘルペス	0	(0)	0	(0)	3	(3.5)	3	(1.5)
口角口唇炎	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
膀胱炎	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
耳感染	0	(0)	3	(3.6)	2	(2.3)	5	(2.5)
皮膚真菌感染	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
インフルエンザ	2	(7.3)	1	(1.2)	2	(2.3)	5	(2.5)
口腔カンジダ症	1	(3.7)	0	(0)	2	(2.3)	3	(1.5)
爪囲炎	0	(0)	2	(2.4)	2	(2.3)	4	(2.0)
気道感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
副鼻腔炎	3	(11.0)	3	(3.6)	2	(2.3)	8	(4.1)
皮下組織膿瘍	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
尿路感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
ウイルス感染	1	(3.7)	1	(1.2)	2	(2.3)	4	(2.0)
外陰腟真菌感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
肛門膿瘍	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
蜂巣炎	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
結膜炎	0	(0)	2	(2.4)	1	(1.2)	3	(1.5)
丹毒	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
胃腸炎	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
消化管感染	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
帯状疱疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
ライム病	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
口腔感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
中耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
咽頭炎	3	(11.0)	4	(4.8)	1	(1.2)	8	(4.1)
歯髄炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
ウイルス性気道感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
皮膚カンジダ	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
足部白癬	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
扁桃炎	1	(3.7)	0	(0)	1	(1.2)	2	(1.0)
歯膿瘍	1	(3.7)	2	(2.4)	1	(1.2)	4	(2.0)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
慢性扁桃炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
細菌性結膜炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚結核	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
憩室炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	(0)	3	(3.6)	0	(0)	3	(1.5)
真菌性性器感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
ヘリコバクター性胃炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
麦粒腫	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
喉頭炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
ウイルス性喉頭炎	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
膿疱性皮疹	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
皮膚感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
上気道感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
腟感染	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)

Table 3.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
Injection site reactions	8	(29.2)	4	(4.8)	5	(5.9)	17	(8.7)
注射部位紅斑	7	(25.6)	1	(1.2)	2	(2.3)	10	(5.1)
注射部位反応	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
注射部位疼痛	0	(0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.0)
注射部位血腫	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
注射部位そう痒感	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
Ischaemic cerebrovascular conditions	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
一過性脳虚血発作	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Ischaemic heart disease	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
急性心筋梗塞	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
冠動脈疾患	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
Nervous system disorders	5	(18.3)	20	(24.1)	11	(12.8)	36	(18.4)
頭痛	1	(3.7)	4	(4.8)	5	(5.8)	10	(5.1)
坐骨神経痛	2	(7.3)	3	(3.6)	3	(3.5)	8	(4.1)
浮動性めまい	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
半盲	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
錯感覚	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
味覚消失	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
手根管症候群	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
感覚鈍麻	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
嗜眠	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
片頭痛	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
下肢静止不能症候群	1	(3.7)	2	(2.4)	0	(0)	3	(1.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
一過性脳虚血発作	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Neutropenia	2	(7.3)	0	(0)	2	(2.3)	4	(2.0)
白血球減少症	1	(3.7)	0	(0)	1	(1.2)	2	(1.0)
好中球減少症	1	(3.7)	0	(0)	1	(1.2)	2	(1.0)
Oropharyngeal candidiasis	6	(18.3)	9	(10.8)	5	(5.8)	19	(9.7)
口角口唇炎	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
口腔カンジダ症	1	(3.7)	0	(0)	2	(2.3)	3	(1.5)
咽頭炎	3	(11.0)	4	(4.8)	1	(1.2)	8	(4.1)
アフタ性潰瘍	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
舌炎	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
舌痛	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
口腔粘膜びらん	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
口腔粘膜紅斑	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
Psychiatric disorders	2	(7.3)	11	(13.2)	4	(4.7)	17	(8.7)
激越	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
情動障害	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
不眠症	0	(0)	3	(3.6)	1	(1.2)	4	(2.0)
悪夢	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
怒り	1	(3.7)	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)
不安	1	(3.7)	1	(1.2)	0	(0)	2	(1.0)
歯ぎしり	0	(0)	1	(1.2)	0	(0)	1	(0.5)
抑うつ気分	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
うつ病	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
睡眠障害	0	(0)	2	(2.4)	0	(0)	2	(1.0)
Serious infectious episode	0	(0)	0	(0)	2	(2.3)	2	(1.0)
丹毒	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)
尿路性敗血症	0	(0)	0	(0)	1	(1.2)	1	(0.5)

Table 3.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 27.39) (N = 80)		140 mg Q2W (Subj·yr = 83.06) (N = 158)		210 mg Q2W (Subj·yr = 85.66) (N = 158)		All (Subj·yr = 196.11) (N = 396)	
Suicide and self-injury	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Number of AEs, sorted alphabetically by events of interest and sorted on international order for system organ class and descending frequency for preferred term based on the KHK4827 210mg dose.
[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100. Subj_yr = Total subject years of exposure toKHK4827. N = Number of subjects exposed to KHK4827.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. A system organ class can be found under multiple events of interest. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
MedDRA version 18.1
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.2.4.3

8）抗 KHK4827 抗体

本治験における抗 KHK4827 抗体産生状況の要約を Table 3.3.3.2-9 に示した。

本治験では、463 名中 6 名（1.3%）（KHK4827 群 5 名及びプラセボ群 1 名）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であったが、中和抗体はいずれも陰性であった。このうち 5 名（1.1%）はベースライン時に陽性を示した。ベースライン時に陰性（またはデータ未収得）であり、ベースライン後に陽性となった被験者が 210 mg Q2W 群で 2 名認められた。ただし、これら 2 名の被験者においても抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったのは一過性であり、最終測定時点ではいずれも陰性であった。

Table 3.3.3.2-9 抗 KHK4827 抗体産生状況の要約（Antibody analysis set）

	Number (%) of subjects							
	Placebo (N = 153)		KHK4827					
			140mg Q2W (N = 157)		210mg Q2W (N = 153)		All (N = 463)	
Subjects with an on-study result [a]	153	(100.0)	157	(100.0)	153	(100.0)	463	(100.0)
Binding antibody positive at anytime	1	(0.7)	1	(0.6)	4	(2.6)	6	(1.3)
Neutralizing antibody positive at anytime	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a result at baseline	153	(100.0)	155	(98.7)	152	(99.3)	460	(99.4)
Binding antibody positive at or before baseline	1	(0.7)	1	(0.6)	3	(2.0)	5	(1.1)
Neutralizing antibody positive at or before baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a post-baseline result	101	(66.0)	104	(66.2)	115	(75.2)	320	(69.1)
Developing binding antibody positive post-baseline with negative/no baseline	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.4)
Transient [b]	0	(0)	0	(0)	2	(1.3)	2	(0.4)
Developing neutralizing antibody positive post-baseline with negative/no baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Transient [b]	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

N = Number of subjects who were randomized, received at least 1 dose of investigational product and had at least 1 evaluable antibody test.
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent.
[b] Positive post-baseline result followed by a negative result at the subject last timepoint tested.
Percentages are based on the number of subjects in the antibody analysis set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.8.3

3.4 結論

本治験では、PsA 患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験を実施し、KHK4827 の安全性及び有効性をプラセボと比較し、更に、KHK4827 を長期投与した際の有効性及び安全性を検討した。本治験では、プラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群に 1：1：1 でランダムに割付けした後、治験薬を二重盲検下で Week 22 まで SC

投与した。投与期間中、Week 16 に有効性の主要評価項目について、評価を実施した。Week 24 の来院以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 を 2 週間に 1 回 SC 投与した。KHK4827 は、Week 52 までは二重盲検下で投与し、それ以降の長期投与期には非盲検下で最長 Week 166 まで投与することとした。試験開始後、スポンサーが治験の中止を決定したため、主要評価実施後に計画されていた中間解析を実施せず、試験終了後に解析を実施した。ただし、試験が早期に中止されたにもかかわらず、十分多くの被験者が登録され、Week 16 の主要評価項目及び主な副次評価項目は適切に評価された。

有効性について、本治験の主要評価項目である Week 16 における ACR 20 達成割合は、KHK4827 140 mg Q2W 群で 39.8%、210 mg Q2W 群で 51.2%であり、プラセボ群の 13.9%と比較していずれも有意（$p<0.0001$）に高値を示した。主な副次評価項目である Week 16 における PASI 75 反応割合、Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量、Week 16 における PSI responder の割合のいずれについても、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意な値を示した。その他、Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目に関して、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して、ACR 50 達成割合、ACR 70 達成割合、PsARC 達成割合は高値を示し、CRP、ESR、TJC、SJC、Physician global arthritis activity、Subject global arthritis activity、DAS28CRP、BASDAI、CDAI、指炎、腱付着部炎、PASDAS に大きな改善が認められた。更に、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して、DLQI responder の割合、SF-36 v2 の身体的側面のベースラインからの変化量がいずれも高値を示し、QOL の改善が認められた。

安全性について、本治験では死亡に至った有害事象及び自殺/自傷関連事象は発現しなかった。Week 16 までの有害事象発現状況の比較において、KHK4827 群とプラセボ群で有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った副作用、治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の休薬に至った副作用の発現割合に顕著な違いは認められなかった。治験期間中、KHK4827 投与被験者における安全性について、特に問題となるような有害事象は発現せず、これまでに実施した尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験、PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験における安全性プロファイルと違いは認められなかった。また、注目すべき有害事象の発現状況についても、これまでに実施した臨床試験と同様であった。

薬物動態について、PsA 患者における KHK4827 の薬物動態プロファイルはこれまでに実施した臨床試験で得られた結果と同様に、標的依存的な消失を示すモノクローナル抗体に典型的な非線形動態を示した。

抗 KHK4827 抗体について、KHK4827 投与開始後 2 名で結合抗体が陽性となったものの、中和抗体はいずれも陰性であった。

以上、有効性評価結果より、KHK4827 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W は PsA 患者に対してプラセボと比較して有意に高い関節症状及び身体機能改善効果を示すことが示された。また、安全性評価結果より、KHK4827 の安全性が確認された。これらのことから、KHK4827 が PsA の新たな治療薬となる可能性が示唆された。

4 関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験：AMVISION-2（試験番号：20110144）（参考 5.3.5.4-6）

4.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	PsA 患者における KHK4827 の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照比較第 III 相試験（AMVISION-2）
実施国（施設数）	ポーランド（19）、米国（28）、ロシア（10）、カナダ（7）、ドイツ（4）、ハンガリー（5）、ラトビア（3）、メキシコ（3）、フランス（5）、ギリシャ（5）
治験期間	2014 年 3 月 24 日～2015 年 10 月 1 日（最後の被験者の受診日） 試験中止決定日：2015 年 6 月 24 日
治験の目的	**主要目的** Week 16 における ACR20 達成被験者割合を指標として、KHK4827（140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W）の有効性をプラセボと比較する。 **主な副次目的** • Week 16 における以下の有効性評価項目を指標に、KHK4827 の効果をプラセボと比較する。 – PASI 75 反応割合 – HAQ-DI – PSI responder **その他の副次目的** • その他の評価時点における以下の有効性評価項目を指標に、KHK4827 の効果をプラセボと比較する。 – ACR 20 達成被験者割合 – PASI 75 反応割合 – HAQ-DI – PSI responder • すべての評価時点における以下の有効性評価項目を指標に、KHK4827 の効果をプラセボと比較する。 – ACR 50 達成被験者割合 – ACR 70 達成被験者割合 – DAS 28CRP スコア – ACR 構成項目 – 指炎 – 腱付着部炎 – PASI 90/100 反応割合 – BSA の改善 – CDAI スコア – PsARC – PASDAS – DLQI – SF-36v2 – WPAI – BASDAI スコア – Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）スコア • 薬物動態を検討する。 • KHK4827 の曝露量－反応性を探索する。 **探索的目的** • 注目すべきパラメータ（炎症マーカー）に対する KHK4827 の効果を探索

項目	内容
	する。 • KHK4827 自己注射について評価する。 • バイオマーカーを解析する（オプション）。 • PsA 及び／又は KHK4827 の効果が認められた被験者における疾患遺伝子及び薬剤標的遺伝子の多型の影響を検討する（オプション）。 **安全性目的** • PsA 患者に対する KHK4827 の安全性を評価する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、PsA 患者を対象とした、非盲検長期投与期を設けた、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験とした。 本治験では被験者をプラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群に 1：1：1 でランダムに割付けした後、治験薬を二重盲検下で Day 1、Week 1、2、4 及びその後は 2 週間隔で Week 22 まで SC 投与した（Figure 4.1-1）。投与期間中、Week 16 に有効性の主要評価項目について、評価を実施した。なお、ランダム割付けの際には、体重、生物学的製剤使用歴、地域を層別因子とした。 Week 24 の来院以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 を 2 週間に 1 回 SC 投与した。KHK4827 は、Week 52 までは二重盲検下で投与し、それ以降の長期投与期には非盲検下で最長 Week 166 まで投与することとした。 本治験では、被験者のリスクを最小限に抑えるため、Week 14 以降は効果が不十分な被験者、Week 28 以降は効果が認められない被験者について評価した。効果が不十分な被験者では、2 回目の評価後（Week 16）以降は、KHK4827 と併用によって効果が認められている MTX、スルファサラジン、レフルノミド等の従来の非生物学的 DMARD を投与した。更に、プラセボ群で効果が不十分な被験者では KHK4827 210 mg Q2W 投与に切り替え、効果が認められない被験者では KHK4827 の投与を中止し、ウォッシュアウト期間後に生物学的 DMARD 等の適切な治療に切り替えた。プラセボ群の被験者では、Week 24 以降は盲検下で KHK4827 210 mg Q2W 投与を行った。最初に割り付けられた投与群は、すべての被験者が Week 52 到達又は中止時の来院のいずれか早い方まで、かつ Week 52 までのすべてのデータが得られるまで盲検化した。これは、Week 16 における主要評価及び Week 52 における副次評価実施時に、確実に盲検性を維持するためであった。 約 15%（70～80 名）の被験者で薬物動態検討用の追加採血を 5 回実施した。また、同意の得られた被験者すべてを対象に薬理遺伝学的検査用の採血を実施した。 被験者の安全性は、すべての被験者が盲検解除されるまで、独立 Data Monitoring Committee が安全性データを定期的にレビューし、継続的に評価した。主要心血管イベント（MACE）は独立 Data Monitoring Committee により判定された。 なお、スポンサーは 2015 年 6 月 24 日にスポンサー都合により本治験を中止することを決定し、2015 年 10 月 1 日の最後の被験者の受診日で中止された。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：495 名 （プラセボ群 165 名、140 mg Q2W 群 165 名、210 mg Q2W 群 165 名） **設定根拠** KHK4827 の 2 用量とプラセボとの多重比較による試験全体の α エラーを両側 5%に抑えるため、主要評価項目及び主な副次評価項目の統計的有意性の評価に逐次的検定手法を用いた。調整済み検出力は、以下の図に示す検定の順序に従って、各評価項目の有意性の条件としてそれに先行する全評価項目の有意性が要求されるような手順で算出した。

項目	内容
	本治験では、合計 495 名の被験者を組み入れ、プラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群に割付比 1 : 1 : 1 でランダムに割り付けることとした。 設定した被験者数の前提として、プラセボ群及び 2 つの KHK4827 群の Week 16 における ACR20 反応割合がそれぞれ 18%及び 45%以上と想定した。プラセボ群の反応割合は、PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験におけるプラセボ群の Week 12 の値を用い、KHK4827 群の反応割合は同試験における KHK4827 群の Week 16 の値を用いた。本治験で設定した被験者数により、Week 16 における ACR20 について、両側有意水準 5%で KHK4827 群とプラセボ群の差に対する調整済み検出力は 90%を超える。 PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験の結果から、BSA が 3%以上であった約 60%の被験者で、PASI 75 反応及び PSI 反応が評価された。PASI 75 反応割合はプラセボ群で 10%、KHK4827 群で 50%以上と想定し、PSI 反応割合はプラセボ群で 20%及び KHK4827 群で 55%以上と想定した。これらの反応割合は、乾癬患者を対象とした第 II 相試験の結果をもとにした。本治験で設定した被験者数により、Week 16 における PASI 75 反応割合について、両側有意水準 5%で KHK4827 群とプラセボ群の差に対する調整済み検出力は 90%を超え、また PSI 反応割合については、両側有意水準 5%で調整済み検出力は 90%になる。 PsA 患者を対象とした第 II 相試験結果に基づき、Week 16 における HAQ-DI のベースラインからの変化量は 0.2 前後（標準偏差 0.5）と想定した。Week 16 における脱落率は 6%、被験者内相関は 0.6 とした。本治験で設定した被験者数により、Week 16 における HAQ-DI のベースラインからの変化量について、両側有意水準 5%で KHK4827 群とプラセボ群の差に対する調整済み検出力は 90%を超える。 ACR20 at Week 16（210 mg vs placebo） ↓ ACR20 at Week 16（140 mg vs placebo） ↓ PASI 75 at Week 16（210 mg vs placebo） ↓ PASI 75 at Week 16（140 mg vs placebo） ↓ HAQ-DI change from baseline at Week 16（210 mg vs placebo） ↓ HAQ-DI change from baseline at Week 16（140 mg vs placebo） ↓ Psoriasis Symptom Inventory responder definition at Week 16（210 mg vs placebo） ↓ Psoriasis Symptom Inventory responder definition at Week 16（140 mg vs placebo） **解析時** • 登録被験者数 484 名（プラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 160 名、210 mg Q2W 群 163 名） • 投与被験者数 484 名（プラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 160 名、210 mg Q2W 群 163 名） • Full analysis set（FAS）：登録されたすべての被験者 484 名（プラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 160 名、210 mg Q2W 群 163 名） • Primary analysis set：登録された被験者のうち、治験中止までに Week 16 の評価を完了することができた被験者（2015 年 6 月 24 日の 99 日前である 2015 年 3 月 17 日以前に登録された被験者） 433 名（プラセボ群 146 名、140 mg Q2W 群 141 名、210 mg Q2W 群 146 名）

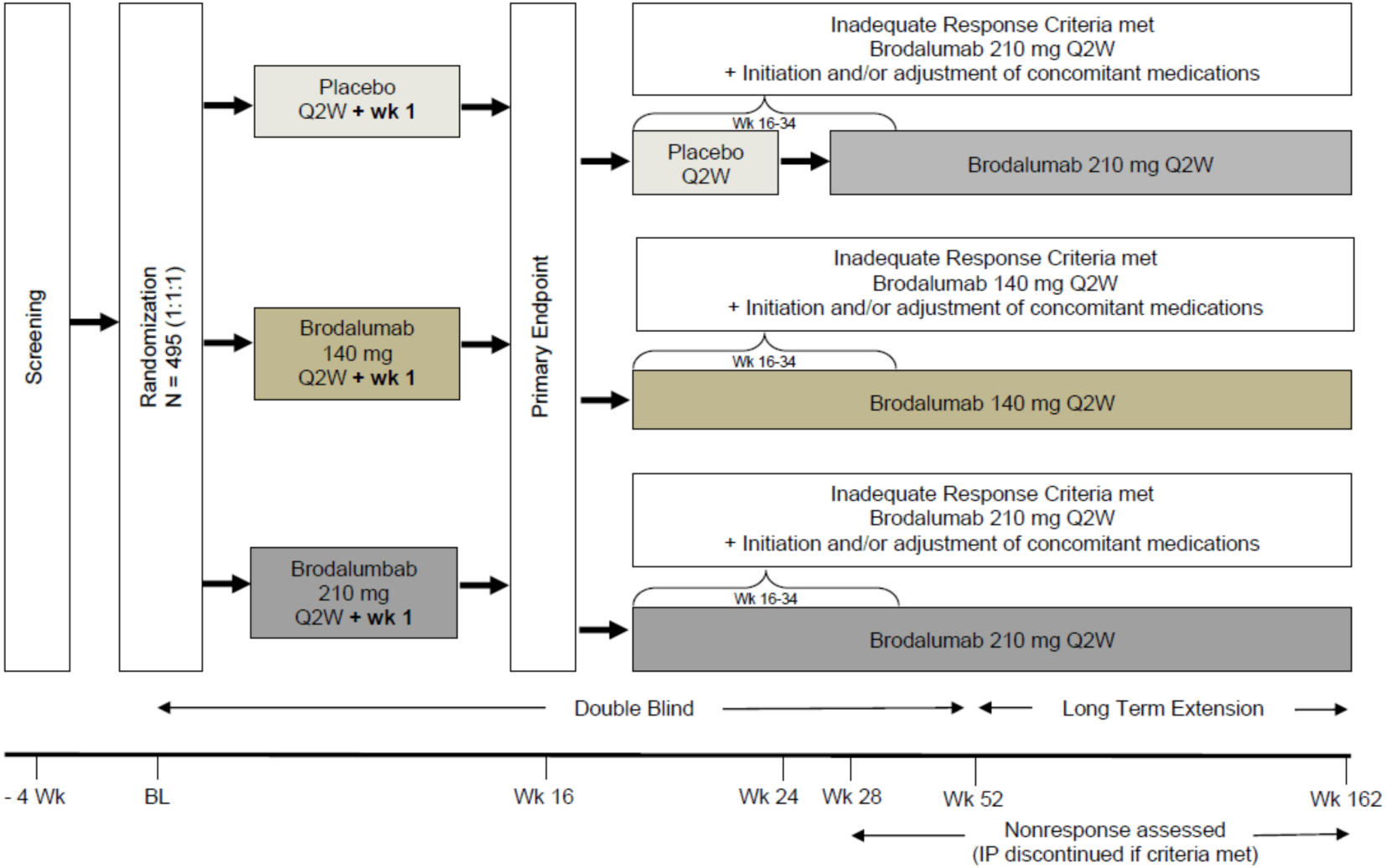
項目	内容
	• Supportive analysis set：登録された被験者のうち、スポンサーが治験の中止を公表した時までに Week 16 の評価を完了することができた被験者（2015 年 5 月 22 日の 99 日前である 2015 年 2 月 12 日以前に登録された被験者） 408 名（プラセボ群 136 名、140 mg Q2W 群 134 名、210 mg Q2W 群 138 名） • Psoriasis efficacy primary analysis set : 2015 年 6 月 24 日の 99 日前である 2015 年 3 月 17 日以前に登録された被験者のうち、ベースライン時に乾癬の BSA が 3%以上の被験者 306 名（プラセボ群 108 名、140 mg Q2W 群 92 名、210 mg Q2W 群 106 名） • Safety analysis set：登録後、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者 484 名（プラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 160 名、210 mg Q2W 群 163 名） • Pharmacokinetics analysis set：登録後、治験薬が 1 回以上投与され、薬物濃度が測定されたすべての被験者 420 名（プラセボ群 105 名、140 mg Q2W 群 155 名、210 mg Q2W 群 160 名）
対象被験者	対象 本治験は 6 ヵ月以内に PsA と診断され、CASPAR 診断基準に合致する症状を有し、圧痛関節を 3 ヵ所以上、腫脹関節を 3 ヵ所以上有し（遠位指節間関節を除く）、直径 2 cm 以上の局面型皮疹を 1 ヵ所以上有する、18 歳以上の PsA 患者を対象とした。また、主な選択基準を以下のとおり設定した。 • NSAIDs 及び／又は DMARDs に不耐性歴又は PsA 症状非改善歴を有する患者 • NSAIDs（プレドニゾロンの必要時の使用を含む）を投与されている患者では、治験薬投与開始の 4 週間以上前から用量を変更していない患者 • MTX、スルファサラジン、レフルノミドを 3 ヵ月以上投与されている患者では、治験薬投与開始の 4 週間以上前から用量（MTX：25 mg/週以下、スルファサラジン：3 g/日以下、レフルノミド：20 mg/日以下）を変更していない患者 • 経口副腎皮質ステロイドを投与されている患者では、治験薬投与開始の 4 週間以上前から用量（プレドニゾロン当量で 10 mg/日以下）を変更していない患者
使用薬剤	KHK4827 140 mg/mL（1 シリンジ中に 1.0 mL 又は 0.5 mL 含有する注射液剤） ロット番号：0010111478、0010150347、0010155618、0010156197、0010168833、0010168835、0010174716、0010177700、0010177705、0010178454、0010180709、0010183564、0010183898、0010183900、0010189194、0010191700、0010195397、0010201804、0010205777、0010211780、0010212618、0010212621、0010221523 プラセボ：KHK4827 と外観上識別不能な KHK4827 を含有しない注射液剤
用法・用量、投与期間	Week 22 まで KHK4827 140、210 mg Q2W 群： それぞれ KHK4827 140、210 mg を Day 1、Week 1、2、4 及びその後は 2 週間隔で Week 22 まで腹部、大腿部又は上腕に SC 投与 プラセボ群： プラセボを Day 1、Week 1、2、4 及びその後は 2 週間隔で Week 22 まで腹部、大腿部又は上腕に SC 投与 Week 24 以降 KHK4827 群： Week 22 までの用量を 2 週に 1 回 SC 投与（Week 25 にプラセボ投与） プラセボ群： KHK4827 210 mg を Week 24、25、26 及びその後は 2 週間隔で SC 投与

項目	内容
評価項目	**主要評価項目** • Week 16 における ACR20 **主な副次評価項目** • Week 16 における PASI 75 反応 • Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 • Week 16 における PSI responder（いずれのスコアとも 1 以下で総スコア 8 以下） **その他の副次評価項目** • その他の評価時点における以下の項目 – ACR20 – HAQ-DI のベースラインからの変化 – PASI 75 反応 – PSI 反応 • すべての評価時点における以下の項目 – ACR50 – ACR70 – ACR 構成項目のベースラインからの変化量 – DAS 28 CRP のベースラインからの変化量 – 指炎／腱付着部炎のベースラインからの変化量 – CDAI のベースラインからの変化量 – PsARC – PASI 90 反応 – PASI 100 反応 – ベースラインからの PASI 変化量 – BSA 改善 – DLQI のベースラインからの変化 – SF-36 v2 の身体的側面スコアのベースラインからの変化 – SF-36 v2 の精神的側面スコアのベースラインからの変化 – SF-36 v2 の各下位尺度スコアのベースラインからの変化 – WPAI のベースラインからの変化 – BASDAI のベースラインからの変化 – NAPSI – PASDAS – 薬物動態 **探索的評価項目** • バイオマーカー • 遺伝薬理学的パラメータ • 自己注射データ **安全性評価項目** • 有害事象 • 注目すべき事象 • 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） • バイタルサイン • eC-SSRS • PHQ-8 • 抗 KHK4827 抗体

項目	内容
統計手法	本治験では、主要、主要評価後の中間、最終解析が予定されていたが、治験が早期に中止されたことにより、Week 52 の評価終了又は試験中止までのデータをもとにすべての解析を主要評価項目の解析と同時に実施することとした。 主要評価項目の解析はすべての被験者が Week 52 の評価を終了（中止被験者を除く）し、Week 52 又は中止時までのデータを入手した後に実施した。各被験者は実際に投与された群ではなく、割り付けられた群に従って解析した。有効性のすべての解析はそれぞれ解析対象集団を用いて実施した。ランダム化の際に不正確な層別化情報が IWRS に入力されていた可能性があるため、層別因子で調整した解析については、以下の一般原則に従った。 • 主たる解析は割付け時の層別因子情報に従い行う • ランダム化された全被験者の 5%以上が 1 つ以上の因子について誤った層別因子の情報が入力された場合、主要評価項目及び主な副次的評価項目について正しい層別因子情報を用いた感度解析を実施する 観察データに関しては、投与群ごとに要約統計量を算出し、二値及びカテゴリカル評価項目に関しては、頻度及び割合を用いて要約した。連続量の評価項目は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値を用いて要約した。各評価日に得られた有効性データについて、PSI のように日々のデータとして得られたものは 7 日間の平均値を用いた。 プラセボ対照二重盲検比較期間について統計解析を実施した。KHK4827 群とプラセボ群との差は、点推定値、95%CI、及び必要に応じて p 値を用いて表示した。統計学的検定はいずれも両側検定で実施し、有意水準を 0.05 とした。主要評価項目及び主な副次評価項目については以下に示す逐次的検定手法を用いて多重度調整を行った。また、その他の評価項目及びその他の評価時点の評価については、名目上の p 値を示した。 ACR 20 at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓ PASI 75 at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓ HAQ-DI change from baseline at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓ ACR 20 at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) ↓ PASI 75 at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) ↓ HAQ-DI change from baseline at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) ↓ PSI responder at Week 16 (210 mg Q2W vs placebo) ↓ PSI responder at Week 16 (140 mg Q2W vs placebo) 統計解析のためにデータを対数変換した場合、逆変換したデータに関する要約統計量には、幾何平均値及び変動係数を含めた。ベースラインからの log 変化に

項目	内容
	ついては、ベースラインからの変化を計算する前に生データを対応変換して行った。例えば、ベースライン値が 10 であり、Week 16 の値が 5 である場合、ベースラインからの対数変化は log(10)-log(5)又は log(10/5)となる。 ACR 及び PsARC 関連評価項目は、ベースライン時の体重、生物学的使用歴、及び地域で調整した層別 CMH 法を用いて解析した。連続量から二値化された二値変数は、ベースライン測定値で層別化（>中央値、≤中央値）した。欠測値は、primary analysis set における NRI 法によって補完した。 正規分布に従う他の連続量の評価項目は、線型混合効果モデルを用いて評価した。固定効果として治療群、評価時点、治療群と評価時点の交互作用及び層別因子が、共変量としてベースライン値と群ごとのベースライン値がモデルに含まれ、被験者内分散は無構造共分散行列により推定された。正規分布から逸脱する連続量の評価項目については、Van der Waerden 法により変数変換したものを線型混合効果モデルにより評価した。二値変数は Cochran-Mantel-Haenszel 法により解析した。 主要評価項目である Week 16 における ACR20 は、ベースライン体重（(≤100 kg、>100 kg）、生物学的製剤の前治療歴有無及び地域（North and Latin America、Central/Eastern Europe、Western Europe/Australia）を層別因子とした CMH 法を用いて、群間比較した。欠測値は NRI 法によって補完した。また、supportive analysis set 及び per-protocol set を対象に感度分析を行った。

Figure 4.1-1　試験デザイン



Brodalumab = KHK4827

4.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4.2-1 に示した。

本試験ではプラセボ群 161 名、140 mg Q2W 群 160 名、210 mg Q2W 群 163 名の合計 484 名がランダムに割り付けられ、割り付けられたすべての被験者に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、Week 16 までにプラセボ群 28 名（17.4%）、140 mg Q2W 群 27 名（16.9%）、210 mg Q2W 群 32 名（19.6%）の合計 87 名（18.0%）が治験薬投与を中止し、プラセボ群 133 名（82.6%）、140 mg Q2W 群 133 名（83.1%）、210 mg Q2W 群 131 名（80.4%）の合計 397 名（82.0%）が Week 16 までの治験薬投与を完了した。

Week 16 までの治験薬投与を完了後、プラセボ群 98 名（60.9%）、140 mg Q2W 群 106 名（66.3%）、210 mg Q2W 群 99 名（60.7%）の合計 303 名（62.6%）が Week 24 まで、プラセボ群 18 名（11.2%）、140 mg Q2W 群 22 名（13.8%）、210 mg Q2W 群 16 名（9.8%）の合計 56 名（11.6%）が Week 52 までの治験薬投与を完了した。

治験薬投与中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の判断が最も多く、Week 16 までに全体で 63 名（13.0%）、Week 24 までに全体で 149 名（30.8%）、Week 24 以降 Week 52 までに全体で 222 名（45.9%）が当該理由で中止した。

また、プラセボ群 146 名（90.7%）、140 mg Q2W 群 152 名（95.0%）、210 mg Q2W 群 149 名（91.4%）の合計 447 名（92.4%）が Week 16 までの治験を完了し、プラセボ群 129 名（80.1%）、140 mg Q2W 群 134 名（83.8%）、210 mg Q2W 群 129 名（79.1%）の合計 392 名（81.0%）が Week 24 までの治験を完了した。Week 24 以降、プラセボ群 123 名（76.4%）、140 mg Q2W 群 128 名（80.0%）、210 mg Q2W 群 126 名（77.3%）の合計 377 名（77.9%）が治験を継続し、プラセボ群 41 名（25.5%）、140 mg Q2W 群 45 名（28.1%）、210 mg Q2W 群 40 名（24.5%）の合計 126 名（26.0%）が Week 52 までの治験を完了した。Week 52 以降、プラセボ群 27 名（16.8%）、140 mg Q2W 群 33 名（20.6%）、210 mg Q2W 群 30 名（18.4%）の合計 90 名（18.6%）が治験を継続していたが、データカットオフまでにすべての被験者が治験を中止した。

治験中止理由として、いずれの投与群でも治験依頼者の判断が最も多く、データカットオフまでにプラセボ群 133 名（82.6%）、140 mg Q2W 群 143 名（89.4%）、210 mg Q2W 群 133 名（81.6%）の合計 409 名（84.5%）が当該理由で中止した。その他、同意撤回が全体で 67 名（13.8%）、追跡中止が 8 名（1.7%）であった。

Table 4.2-1 被験者の内訳

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mg Q2W	210 mg Q2W	
Subjects randomized	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Subjects who were not randomized	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received treatment	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Subjects who did not receive treatment	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects ongoing treatment at week 16	133 (82.6)	133 (83.1)	131 (80.4)	397 (82.0)
Subjects who discontinued treatment during first 16 weeks	28 (17.4)	27 (16.9)	32 (19.6)	87 (18.0)
Adverse event	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (0.8)
Decision by sponsor	20 (12.4)	20 (12.5)	23 (14.1)	63 (13.0)
Disease flare	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Ineligibility determined	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Lost to follow-up	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.4)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Subject request	6 (3.7)	2 (1.3)	5 (3.1)	13 (2.7)
Other	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Subjects ongoing study at week 16	146 (90.7)	152 (95.0)	149 (91.4)	447 (92.4)
Subjects who discontinued study during first 16 weeks	15 (9.3)	8 (5.0)	14 (8.6)	37 (7.6)
Decision by sponsor	4 (2.5)	4 (2.5)	10 (6.1)	18 (3.7)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Withdrawal of consent from study	11 (6.8)	3 (1.9)	4 (2.5)	18 (3.7)
Subjects ongoing treatment at week 24	98 (60.9)	106 (66.3)	99 (60.7)	303 (62.6)
Subjects who discontinued treatment during first 24 weeks	63 (39.1)	54 (33.8)	64 (39.3)	181 (37.4)
Adverse event	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (0.8)
Decision by sponsor	50 (31.1)	46 (28.8)	53 (32.5)	149 (30.8)
Disease flare	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0)	4 (0.8)
Ineligibility determined	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	3 (0.6)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Subject request	8 (5.0)	2 (1.3)	7 (4.3)	17 (3.5)
Other	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Subjects ongoing study at week 24	129 (80.1)	134 (83.8)	129 (79.1)	392 (81.0)
Subjects who discontinued study during first 24 weeks	32 (19.9)	26 (16.3)	34 (20.9)	92 (19.0)
Decision by sponsor	17 (10.6)	21 (13.1)	23 (14.1)	61 (12.6)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Withdrawal of consent from study	14 (8.7)	3 (1.9)	10 (6.1)	27 (5.6)
Subjects who qualified for inadequate response during first 24 weeks	48 (29.8)	25 (15.6)	17 (10.4)	90 (18.6)
Subjects who did not qualify for inadequate response during first 24 weeks	113 (70.2)	135 (84.4)	146 (89.6)	394 (81.4)
Subjects on study after week 24	123 (76.4)	128 (80.0)	126 (77.3)	377 (77.9)
Subjects who were not on study after week 24	38 (23.6)	32 (20.0)	37 (22.7)	107 (22.1)
Decision by sponsor	22 (13.7)	26 (16.3)	25 (15.3)	73 (15.1)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (0.8)
Withdrawal of consent from study	15 (9.3)	4 (2.5)	11 (6.7)	30 (6.2)
Subjects ongoing treatment at week 52	18 (11.2)	22 (13.8)	16 (9.8)	56 (11.6)
Subjects who discontinued treatment after week 24 and up to week 52	80 (49.7)	84 (52.5)	83 (50.9)	247 (51.0)
Adverse event	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Decision by sponsor	76 (47.2)	74 (46.3)	72 (44.2)	222 (45.9)
Disease flare	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.8)	6 (1.2)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.8)	6 (1.2)
Subject request	2 (1.2)	5 (3.1)	4 (2.5)	11 (2.3)
Subjects ongoing study at week 52	41 (25.5)	45 (28.1)	40 (24.5)	126 (26.0)
Subjects who discontinued study after week 24 and up to week 52	88 (54.7)	87 (54.4)	89 (54.6)	264 (54.5)
Decision by sponsor	79 (49.1)	77 (48.1)	75 (46.0)	231 (47.7)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	9 (5.6)	10 (6.3)	12 (7.4)	31 (6.4)

Table 4.2-1 被験者の内訳 (Continued)

Subject disposition	Placebo	KHK4827		Total
		140 mg Q2W	210 mg Q2W	
Subjects who qualified for inadequate response after week 24 and up to week 52	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	6 (1.2)
Subjects who did not qualify for inadequate response after week 24 and up to week 52	158 (98.1)	158 (98.8)	162 (99.4)	478 (98.8)
Subjects who qualified for non-response after week 24 and up to week 52	2 (1.2)	3 (1.9)	5 (3.1)	10 (2.1)
Subjects who did not qualify for non-response after week 24 and up to week 52	159 (98.8)	157 (98.1)	158 (96.9)	474 (97.9)
Subjects ongoing study after week 52	27 (16.8)	33 (20.6)	30 (18.4)	90 (18.6)
Subjects who discontinued study after week 52	27 (16.8)	33 (20.6)	30 (18.4)	90 (18.6)
Decision by sponsor	25 (15.5)	33 (20.6)	25 (15.3)	83 (17.1)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	2 (1.2)	0 (0)	3 (1.8)	5 (1.0)
Subjects still on study at data cut off	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study before data cut off	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Decision by sponsor	133 (82.6)	143 (89.4)	133 (81.6)	409 (84.5)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (3.1)	8 (1.7)
Withdrawal of consent from study	27 (16.8)	15 (9.4)	25 (15.3)	67 (13.8)

Percentages are based on the number of subjects randomized to the respective treatment group.
At week 16 placebo subjects not meeting the criteria for adequate response switch to KHK4827 210 mg. At week 24 all placebo subjects switch to KHK4827 210 mg.
Subjects are considered to have entered into the long-term extension phase if they received at least one dose of investigational product in open long term extension phase.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS を対象に人口統計学的特性及び他の基準値を Table 4.2-2 に示した。

各群の年齢は同様であり、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群の順（以下同様）に、それぞれ 48.3±12.97 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、47.4±12.80 歳、47.0±12.57 歳であった。いずれの投与群でも約 90%が 64 歳以下であり、プラセボ群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群の各 2 名（1.2%、1.3%、1.2%）が 75 歳以上であった。性別に関して、いずれの投与群でも男女の比率はほぼ 1 : 1 であった。人種別では、各群とも白人が最も多くそれぞれ 154 名（95.7%）、150 名（93.8%）、159 名（97.5%）であった。なお、プラセボ群の 1 名（0.6%）がアジア人であった。

いずれの投与群においても体重、身長、BMI は同様で、それぞれ平均値は 85.21～86.51 kg、169.69～169.94 cm、29.55～30.06 kg/m^2 であった。

治療歴に関して、生物学的製剤治療歴を 33.8～36.0%、MTX 治療歴を 65.2～75.0%は有していた。また、ベースライン時にステロイドが使用されていた被験者が 11.8～19.4%、付着部炎を有していた被験者が 57.5～62.7%、指炎を有していた被験者が 37.5～47.8%であった。

Table 4.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS)

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827		Total (N = 484)
		140 mg Q2W (N = 160)	210 mg Q2W (N = 163)	
Age (years)				
n	161	160	163	484
Mean	48.3	47.4	47.0	47.5
SD	12.97	12.80	12.57	12.76
Median	49.0	48.0	45.0	48.0
Q1, Q3	39.0, 59.0	38.0, 57.0	39.0, 56.0	39.0, 57.0
Min, Max	18, 76	22, 80	19, 79	18, 80

Table 4.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS) (Continued)

Demographic characteristics	Placebo (N = 161)	KHK4827		Total (N = 484)
		140 mg Q2W (N = 160)	210 mg Q2W (N = 163)	
Age group (years) - n (%)				
18-64	150 (93.2)	146 (91.3)	150 (92.0)	446 (92.1)
65-74	9 (5.6)	12 (7.5)	11 (6.7)	32 (6.6)
75-84	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)	6 (1.2)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Sex - n (%)				
Male	76 (47.2)	80 (50.0)	79 (48.5)	235 (48.6)
Female	85 (52.8)	80 (50.0)	84 (51.5)	249 (51.4)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Race - n (%)				
White	154 (95.7)	150 (93.8)	159 (97.5)	463 (95.7)
Black or African American	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)
Asian	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
American Indian or Alaska Native	3 (1.9)	5 (3.1)	2 (1.2)	10 (2.1)
Other	3 (1.9)	4 (2.5)	2 (1.2)	9 (1.9)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	9 (5.6)	7 (4.4)	10 (6.1)	26 (5.4)
Not Hispanic or Latino	152 (94.4)	153 (95.6)	153 (93.9)	458 (94.6)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Weight (kg)				
n	161	160	163	484
Mean	86.51	85.21	85.27	85.66
Median	86.00	83.20	82.50	84.00
SD	19.788	19.820	21.592	20.390
Q1, Q3	72.10, 96.00	70.00, 97.70	69.00, 98.50	70.00, 96.91
Min, Max	48.0, 147.7	45.0, 143.3	46.2, 151.8	45.0, 151.8
Height (cm)				
n	161	160	163	484
Mean	169.69	169.94	169.77	169.80
Median	169.00	170.00	170.00	170.00
SD	9.283	9.654	9.736	9.541
Q1, Q3	163.50, 176.00	162.78, 178.00	162.56, 178.00	163.00, 177.65
Min, Max	143.0, 198.0	147.3, 190.5	149.5, 195.0	143.0, 198.0
BMI (kg/m^2)				
n	161	160	163	484
Mean	30.06	29.59	29.55	29.73
Median	29.08	28.49	28.41	28.65
SD	6.693	6.952	6.998	6.872
Q1, Q3	25.37, 34.25	24.91, 33.12	24.21, 33.64	24.72, 33.77
Min, Max	17.8, 57.8	16.7, 55.5	17.8, 53.6	16.7, 57.8
Smoker, n (%)				
Current	28 (17.4)	29 (18.1)	25 (15.3)	82 (16.9)
Former	26 (16.1)	31 (19.4)	34 (20.9)	91 (18.8)
Never	107 (66.5)	100 (62.5)	104 (63.8)	311 (64.3)
Total	161 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	484 (100.0)
Prior biologic use (%)	58 (36.0)	54 (33.8)	56 (34.4)	168 (34.7)
Prior Methotrexate use (%)	105 (65.2)	120 (75.0)	110 (67.5)	335 (69.2)
Corticosteroid use at baseline-yes (%)	19 (11.8)	31 (19.4)	31 (19.0)	81 (26.7)
Enthesitis-Score>0 at baseline-yes (%)	101 (62.7)	92 (57.5)	100 (61.3)	293 (60.5)
Dactylitis-Score>0 at baseline-yes (%)	77 (47.8)	60 (37.5)	71 (43.6)	208 (43.0)

Percentages are based on the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
Baseline is defined as the last non missing measurement prior to dosing at placebo controlled phase.
BMI = Weight / $(Height/100)^2$.
SD = Standard Deviation; Q1, Q3 = Quartile 1, Quartile 3; Min, Max = Minimum, Maximum
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.1.4.2、Table 11.1.5、Table 11.1.6

4.3 試験結果

4.3.1 有効性

4.3.1.1 主要評価項目：Week 16 における ACR 20

Week 16 における ACR20 達成被験者数及びその割合を Table 4.3.1.1-1 に示した。

有効性の主要評価項目である Week 16 における ACR20 達成割合は、140 mg Q2W 群で 48.9%（69/141 名）、210 mg Q2W 群で 41.8%（61/146 名）と、プラセボ群の 24.7%（36/146 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 24.3%（13.5, 35.1）（p<0.0001）及び 17.1%（6.5, 27.7）（p=0.0019）であり、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意に高い ACR 20 達成割合を示した。

Table 4.3.1.1-1 Week 16 における ACR20 達成被験者及びその割合（NRI）（Primary analysis set）

		KHK4827	
	Placebo（N=146）	140 mg Q2W（N=141）	210 mg Q2W（N=146）
Response rate - n/N1 (%)	36/146 (24.7)	69/141 (48.9)	61/146 (41.8)
Difference in response rate vs. placebo (%)		24.3	17.1
95% CI of difference (%)		(13.5, 35.1)	(6.5, 27.7)
P-value		<.0001	0.0019

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. The differences are calculated as active treatment minus placebo.
Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg,>100 kg), prior biologic use (yes/no) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe/Australia).
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.1.1.1

4.3.1.2 主な副次評価項目

1）Week 16 における PASI 75 反応

Week 16 における PASI 75 反応達成被験者数及びその割合を Table 4.3.1.2-1 に示した。

Week 16 における PASI 75 反応割合は、140 mg Q2W 群で 50.0%（46/92 名）、210 mg Q2W 群で 65.1%（69/106 名）と、プラセボ群の 10.2%（11/108 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 39.8%（28.1, 51.5）（p<0.0001）及び 54.9%（44.2, 65.6）（p<0.0001）であり、いずれの KHK4827 群ともプラセボ群との間に有意差が認められた。

Table 4.3.1.2-1 Week 16 における PASI 75 反応達成被験者及びその割合（NRI）（Psoriasis efficacy primary analysis set）

		KHK4827	
	Placebo（N=108）	140 mg Q2W（N=92）	210 mg Q2W（N=106）
Response rate - n/N1 (%)	11/108 (10.2)	46/92 (50.0)	69/106 (65.1)
Difference in response rate vs. placebo (%)		39.8	54.9
95% CI of difference (%)		(28.1, 51.5)	(44.2, 65.6)
P-value		<.0001	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. The differences are calculated as active treatment minus placebo.
Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg,>100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline PASI score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central and Eastern Europe, Western Europe/Australia).
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.1.2.1

2）Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を Table 4.3.1.2-2 に示した。

Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−0.308±0.0433、210 mg Q2W 群で−0.336±0.0431 と、プラセボ群の−0.167±0.0426 と比較していずれも改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値（95%CI））は、それぞれ−0.141（−0.249, −0.032）（p=0.0112）及び−0.169（−0.278, −0.061）（p=0.0023）であった。

Table 4.3.1.2-2 Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（Primary analysis set）

Treatment group	n	Change from Baseline		Comparison with Placebo		
		LS Mean	SE	LS Mean difference	95% CI	P-value
140 mg Q2W (N=141)	132	−0.308	0.0433	−0.141	(−0.249, −0.032)	0.0112
210 mg Q2W (N=146)	127	−0.336	0.0431	−0.169	(−0.278, −0.061)	0.0023
Placebo (N=146)	134	−0.167	0.0426			

N = number of subjects in treatment group, n = number of subjects with baseline and post-baseline result,
SE = Standard Error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square.
The estimates are calculated as active treatment minus placebo using a linear mixed effects model for repeated measures (MMRM). A reduction indicates a beneficial treatment effect. The model contains visit, treatment, treatment by visit and baseline by visit interaction, baseline and three randomization strata: baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe/Australia).
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.1.4.1

3）Week 16 における PSI responder

PSI スコアについて、いずれのスコアとも 1 以下で総スコアが 8 以下の被験者を、PSI responder と定義した。

Week 16 における PSI responder を Table 4.3.1.2-3 に示した。

Week 16 における PSI responder 割合は、140 mg Q2W 群で 36.6%（30/82 名）、210 mg Q2W 群で 53.5%（53/99 名）と、プラセボ群の 10.6%（11/104 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差はそれぞれ 26.0%（p=0.0003）及び 43.0%（p<0.0001）であった。

Table 4.3.1.2-3 Week 16 における PSI responder（NRI）（Psoriasis efficacy primary analysis set）

	Placebo（N=108）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=92）	210 mg Q2W（N=106）
Response rate - n/N1 (%)	11/104 (10.6)	30/82 (36.6)	53/99 (53.5)
Difference in response rate vs. placebo (%)		26.0	43.0
95% CI of difference (%)		(14.0, 38.0)	(31.5, 54.4)
P-value		0.0003	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. Numbers are based upon weekly averages from a daily diary.
The differences are calculated as active treatment minus placebo. Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits. Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline psoriasis symptom inventory score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe/Australia).
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.1.3.1

4.3.1.3 その他の副次評価項目

1）Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目

Week 16 における ACR、ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約を Table 4.3.1.3-1 に示した。

Week 16 における ACR50 達成割合は、140 mg Q2W 群で 27.7%（39/141 名）、210 mg Q2W 群で 22.6%（33/146 名）と、プラセボ群の 8.9%（13/146 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 18.8%（10.0, 27.5）（p<0.0001）及び 13.7%（5.5, 21.9）（p=0.0016）であった。

Week 16 における ACR70 達成割合は、140 mg Q2W 群で 12.8%（18/141 名）、210 mg Q2W 群で 10.3%（15/146 名）と、プラセボ群の 3.4%（5/146 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 9.3%（3.1, 15.6）（p=0.0038）及び 6.8%（1.1, 12.6）（p=0.0181）であった。

ACR の各構成項目に関し、Week 16 における CRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、140 mg Q2W 群で 0.960 mg/mL、210 mg Q2W 群で 0.828 mg/mL と、プラセボ群の 1.132 mg/mL と比較していずれも低値であった。KHK4827 群とプラセボ群の最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.848（p=0.1464）及び 0.731（p=0.0062）であった。

Week 16 における ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、140 mg Q2W 群で 0.780 mm/hr、210 mg Q2W 群で 0.739 mm/hr と、プラセボ群の 0.995 mm/hr と比較していずれも低値であった。KHK4827 群とプラセボ群の最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.784（p=0.0907）及び 0.743（p=0.0407）であった。

Week 16 における TJC のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−7.596±1.0841、210 mg Q2W 群で−7.987±1.0803 と、プラセボ群の−3.570±1.0656 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−4.026（p=0.0045）及び−4.416（p=0.0019）であった。

Week 16 における SJC のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−6.569±0.6726、210 mg Q2W 群で−6.157±0.6687 と、プラセボ群の−2.454±0.6601 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−4.115（p<0.0001）及び−3.704（p<0.0001）であった。

Week 16 における Physician global arthritis activity のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−23.88±2.2099、210 mg Q2W 群で−26.88±2.1775 と、プラセボ群の−11.45±2.1523 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−12.42（p<0.0001）及び−15.42（p<0.0001）であった。

Week 16 における Subject global arthritis activity のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−12.33±2.1507、210 mg Q2W 群で−14.05±2.1458 と、プラセボ群の−1.472±2.1119 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−10.86（p<0.0001）及び−12.58（p<0.0001）であった。

Week 16 における Subject global joint pain のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−9.816±2.1865、210 mg Q2W 群で−11.13±2.1804 と、プラセボ群の 0.273±2.1495 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−10.09（p=0.0003）及び−11.40（p<0.0001）であった。

Week 16 における DAS28CRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−1.179±0.1080、210 mg Q2W 群で−1.147±0.1801 と、プラセボ群の−0.332±0.1061 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−0.847（p<0.0001）及び−0.815（p<0.0001）であった。

Week 16 における BASDAI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−1.113±0.1738、210 mg Q2W 群で−1.337±0.1739 と、プラセボ群の−0.340±0.1694 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−0.773（p=0.0002）及び−0.997（p<0.0001）であった。

Week 16 における CDAI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−12.11±1.0939、210 mg Q2W 群で−11.90±1.0764 と、プラセボ群の−4.443±1.0628 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−7.671（p<0.0001）及び−7.457（p<0.0001）であった。

Week 16 における PsARC 達成割合は、140 mg Q2W 群で 59.6%（84/141 名）、210 mg Q2W 群で 59.6%（87/146 名）と、プラセボ群の 34.9%（51/146 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 24.6%（13.4, 35.8）（p<0.0001）及び 24.7%（13.6, 35.8）（p<0.0001）であった。

Week 16 における指炎のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−3.158±0.4783、210 mg Q2W 群で−2.857±0.4219 と、プラセボ群の−1.156±0.4303 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−2.002（p<0.0001）及び−1.701（p=0.0012）であった。

Week 16 における腱付着部炎のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で−1.283±0.2065、210 mg Q2W 群で−1.106±0.1981 と、プラセボ群の−0.760±0.1999 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−0.523（p＝0.0461）及び−0.346（p＝0.1705）であった。

Week 16 における PASDAS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.361±0.1480、210 mg Q2W 群で 4.098±0.1464 と、プラセボ群の 5.442±0.1440 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値）は、それぞれ−1.081（p<0.0001）及び−1.345（p<0.0001）であった。

Table 4.3.1.3-1 Week 16 における ACR、ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約（Primary analysis set）

Endpoint		Placebo (N=146)	KHK4827	
			140 mg Q2W (N=141)	210 mg Q2W (N=146)
ACR 50[a, b]	Response rate − n/N1 (%)	13/146 (8.9)	39/141 (27.7)	33/146 (22.6)
	Difference in response rate vs. placebo (%)	−	18.8	13.7
	95% CI of difference (%)		(10.0, 27.5)	(5.5, 21.9)
	P-value		<.0001	0.0016
ACR 70[a, b]	Response rate − n/N1 (%)	5/146 (3.4)	18/141 (12.8)	15/146 (10.3)
	Difference in response rate vs. placebo (%)	−	9.3	6.8
	95% CI of difference (%)		(3.1, 15.6)	(1.1, 12.6)
	P-value		0.0038	0.0181

Table 4.3.1.3-1 Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約（Primary analysis set） (Continued)

Endpoint		Placebo (N=146)	KHK4827 140 mg Q2W (N=141)	KHK4827 210 mg Q2W (N=146)
ACR component				
CRP[c, d]	n	134	131	129
Change from baseline	LS mean	1.132	0.960	0.828
	SE	−	−	−
Comparison with placebo	LS mean ratio	−	0.848	0.731
	95% CI		(0.678, 1.060)	(0.585, 0.914)
	P-value		0.1464	0.0062
ESR[c, d]	n	128	128	124
Change from baseline	LS mean	0.995	0.780	0.739
	SE	−	−	−
Comparison with placebo	LS mean ratio	−	0.784	0.743
	95% CI		(0.591, 1.040)	(0.560, 0.987)
	P-value		0.0907	0.0407
HAQ-DI[d]	n	134	132	127
Change from baseline	LS mean	−0.167	−0.308	−0.336
	SE	0.0426	0.0433	0.0431
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−0.141	−0.169
	95% CI		(−0.249, −0.032)	(−0.278, −0.061)
	P-value		0.0112	0.0023
TJC[d]	n	135	131	130
Change from baseline	LS mean	−3.570	−7.596	−7.987
	SE	1.0656	1.0841	1.0803
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−4.026	−4.416
	95% CI		(−6.799, −1.252)	(−7.198, −1.635)
	P-value		0.0045	0.0019
SJC[d]	n	135	131	130
Change from baseline	LS mean	−2.454	−6.569	−6.157
	SE	0.6601	0.6726	0.6687
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−4.115	−3.704
	95% CI		(−5.841, −2.390)	(−5.425, −1.982)
	P-value		<0.0001	<0.0001
Physician global arthritis activity[d]	n	131	128	127
Change from baseline	LS mean	−11.45	−23.88	−26.88
	SE	2.1523	2.2099	2.1775
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−12.42	−15.42
	95% CI		(−18.032, −6.815)	(−21.004, −9.844)
	P-value		<0.0001	<0.0001
Subject global arthritis activity[d]	n	134	132	127
Change from baseline	LS mean	−1.472	−12.33	−14.05
	SE	2.1119	2.1507	2.1458
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−10.86	−12.58
	95% CI		(−16.249, −5.461)	(−17.986, −7.166)
	P-value		<0.0001	<0.0001
Subject global joint pain[d]	n	134	132	127
Change from baseline	LS mean	0.273	−9.816	−11.13
	SE	2.1495	2.1865	2.1804
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−10.09	−11.40
	95% CI		(−15.582, −4.596)	(−16.900, −5.895)
	P-value		0.0003	<0.0001

Table 4.3.1.3-1 Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目の要約（Primary analysis set） (Continued)

Endpoint		Placebo (N=141)	KHK4827 140 mg Q2W (N=146)	KHK4827 210 mg Q2W (N=146)
DAS28CRP[d]	n	133	131	126
Change from baseline	LS mean	−0.332	−1.179	−1.147
	SE	0.1061	0.1080	0.1801
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−0.847	−0.815
	95% CI		(−1.125,−0.569)	(−1.093,−0.537)
	P-value		<0.0001	<0.0001
BASDAI[d]	n	134	132	127
Change from baseline	LS mean	−0.340	−1.113	−1.337
	SE	0.1694	0.1738	0.1739
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−0.773	−0.997
	95% CI		(−1.177,−0.369)	(−1.404,−0.591)
	P-value		0.0002	<0.0001
CDAI[d]	n	132	128	127
Change from baseline	LS mean	−4.443	−12.11	−11.90
	SE	1.0628	1.0939	1.0764
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−7.671	−7.457
	95% CI		(−10.459,−4.883)	(−10.228,−4.686)
	P-value		<0.0001	<0.0001
PsARC[a, b]	Response rate − n/N1 (%)	51/146 (34.9)	84/141 (59.6)	87/146 (59.6)
	Difference in response rate vs. placebo (%)	−	24.6	24.7
	95% CI of difference (%)		(13.4, 35.8)	(13.6, 35.8)
	P-value		<.0001	<.0001
Dactylitis[d]	n	65	48	63
Change from baseline	LS mean	−1.156	−3.158	−2.857
	SE	0.4303	0.4783	0.4219
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−2.002	−1.701
	95% CI		(−3.086,−0.917)	(−2.717,−0.684)
	P-value		<0.001	0.0012
Enthesitis[d]	n	81	72	81
Change from baseline	LS mean	−0.760	−1.283	−1.106
	SE	0.1999	0.2065	0.1981
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−0.523	−0.346
	95% CI		(−1.037,−0.009)	(−0.842, 0.150)
	P-value		0.0461	0.1705
PASDAS[d]	n	128	128	126
Change from baseline	LS mean	5.442	4.361	4.098
	SE	0.1440	0.1480	0.1464
Comparison with placebo	LS mean difference	−	−1.081	−1.345
	95% CI		(−1.428,−0.734)	(−1.691,−0.998)
	P-value		<0.001	<0.001

a Non-responder imputation (NRI) was applied following early withdrawal from the study and at missed visits.

b The nominal p-value (comparison of treatment versus placebo) was calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (≤100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no), and geographic region (North and Latin American, Central/Eastern Europe, Western Europe/Australia). The treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates. n = number of responders in analysis.

c The ACR components CRP and ESR have been log transformed and therefore show a LS geometric mean and ratio of geometric means. A ratio <1 indicates a beneficial treatment effect.

d Estimates are calculated as active treatment minus placebo using a linear mixed effects model for repeated measures (MMRM). A reduction indicates a beneficial treatment effect. The model contains visit, treatment, treatment-by-visit and baseline-by-visit interaction, baseline, and three randomization strata (baseline weight, prior biologic use, and geographic region). n =number of subjects with baseline and post-baseline result.

ACR = American College of Rheumatology score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28CRP = Disease Activity Score with 28 joint count and CRP; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = HAQ Disability Index; LS = least square; N = number of subjects in treatment group; N1 = number of subjects in analysis; NC = not calculated; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SE = standard error; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; Q2W = every 2 weeks.

Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.1.4.1、Table 11.2.2.1.1、Table 11.2.2.1.5、Table 11.2.3.1.4、Table 11.2.3.9.6、Table 11.2.3.5.1、Table 11.2.3.7.1、Table 11.2.2.2.7、Table 11.2.3.8.1、Table 11.2.3.10.1、Table 11.2.3.11.1

2）Week 16 における PASI 90/100 反応

Week 16 における PASI 90/100 反応達成被験者数及びその割合を Table 4.3.1.3-2 に示した。

Week 16 における PASI 90 反応割合は、140 mg Q2W 群で 34.8%（32/92 名）、210 mg Q2W 群で 46.2%（49/106 名）と、プラセボ群の 5.6%（6/108 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 29.2%（18.6, 39.9）（p<0.0001）及び 40.7%（30.2, 51.1）（p<0.0001）であった。

Week 16 における PASI 100 反応割合は、140 mg Q2W 群で 19.6%（18/92 名）、210 mg Q2W 群で 34.0%（36/106 名）と、プラセボ群の 3.7%（4/108 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 15.9%（7.0, 24.7）（p＝0.0006）及び 30.3%（20.6, 40.0）（p<0.0001）であった。

Table 4.3.1.3-2 Week 16 における PASI 90/100 反応達成被験者及びその割合（NRI）（Psoriasis efficacy primary analysis set）

	Placebo（N=108）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=92）	210 mg Q2W (N=106)
PASI 90			
Response rate - n/N1 (%)	6/108 (5.6)	32/92 (34.8)	49/106 (46.2)
Difference in response rate vs. placebo (%)		29.2	40.7
95% CI of difference (%)		(18.6, 39.9)	(30.2, 51.1)
P-value		<.0001	<.0001
PASI 100			
Response rate - n/N1 (%)	4/108 (3.7)	18/92 (19.6)	36/106 (34.0)
Difference in response rate vs. placebo (%)		15.9	30.3
95% CI of difference (%)		(7.0, 24.7)	(20.6, 40.0)
P-value		0.0006	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval. The differences are calculated as active treatment minus placebo.
Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg,>100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline PASI score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central and Eastern Europe, Western Europe/Australia).
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.2.2.1、Table 11.2.2.2.4

3）Week 16 における DLQI responder

DLQI スコアがベースラインより 5 点以上改善した被験者及び DLQI スコアが 0 又は 1 に改善した被験者をそれぞれ DLQI responder と定義した。

Week 16 における DLQI responder 及び割合を Table 4.3.1.3-3 に示した。

Week 16 に DLQI スコアがベースラインより 5 点以上改善した被験者の割合は、140 mg Q2W 群で 44.0%（62/141 名）、210 mg Q2W 群で 46.9%（68/145 名）と、プラセボ群の 26.2%（38/145 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 17.8%（6.9, 28.6）（p=0.0002）及び 20.7%（9.9, 31.5）（p<0.0001）であった。

Week 16 に DLQI スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、140 mg Q2W 群で 45.4%（64/141 名）、210 mg Q2W 群で 51.7%（75/145 名）と、プラセボ群の 17.9%（26/145 名）と比較していずれも高値であった。KHK4827 群とプラセボ群との差（95%CI）はそれぞれ 27.5%（17.1, 37.8）（p<0.0001）及び 33.8%（23.5, 44.0）（p<0.0001）であった。

Table 4.3.1.3-3 Week 16 における DLQI responder（NRI）（Primary analysis set）

	Placebo（N=146）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=141）	210 mg Q2W（N=146）
Subjects reaching >5 point improvement in total score			
Response rate - n/N1 (%)	38/145 (26.2)	62/141 (44.0)	68/145 (46.9)
Difference in response rate vs. placebo (%)		17.8	20.7
95% CI of difference (%)		(6.9, 28.6)	(9.9, 31.5)
P-value		0.0002	<.0001
Subjects reaching 0 or 1 total score			
Response rate - n/N1 (%)	26/145 (17.9)	64/141 (45.4)	75/145 (51.7)
Difference in response rate vs. placebo (%)		27.5	33.8
95% CI of difference (%)		(17.1, 37.8)	(23.5, 44.0)
P-value		<.0001	<.0001

N = number of subjects in treatment group, N1 = number of subjects in analysis, n = number of responders in analysis,
CI = Confidence Interval.
The differences are calculated as active treatment minus placebo. Non-responder imputation (NRI) has been applied following early withdrawal from study and at missed visits. Subjects with a missing baseline DLQI score have not been included in the analysis.
Treatment differences and 95% CIs are unadjusted estimates, p-values are calculated using a Mantel-Haenszel approach stratified by baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no), baseline DLQI score (<=median, >median) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe).
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.3.4.2、Table 11.2.3.4.3

4）Week 16 における SF-36 v2 スコアの変化量

Week 16 における SF-36 v2 の身体的側面及び精神的側面スコアのベースラインからの変化量を Table 4.3.1.3-4 に示した。

Week 16 における身体的側面スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.632±0.7183、210 mg Q2W 群で 4.887±0.7156 と、プラセボ群の 1.313±0.6958 と比較していずれも大きな改善が認められた。KHK4827 群とプラセボ群との差（最小二乗平均値（95%CI））は、それぞれ 3.320（1.654, 4.986）（p=0.0001）及び 3.574（1.900, 5.248）（p<0.0001）であった。

Week 16 における精神的側面スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、210 mg Q2W 群で 5.919±0.7315 と、プラセボ群の 3.869±0.7123 と比較して大きな改善が認められ、両群の差（最小二乗平均値（95%CI））は 2.050（0.322, 3.778）（p=0.0202）であった。一方、140 mg Q2W 群とプラセボ群で差は認められなかった。

Table 4.3.1.3-4 Week 16 における SF-36 v2 の身体的側面及び精神的側面スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（Primary analysis set）

Component Treatment group	n	Change from Baseline		Comparison with Placebo		
		LS Mean	SE	LS Mean difference	95% CI	P-value
SF-36 v2 physical component score						
140 mg Q2W (N=141)	132	4.632	0.7183	3.320	(1.654, 4.986)	0.0001
210 mg Q2W (N=146)	127	4.887	0.7156	3.574	(1.900, 5.248)	<0.0001
Placebo (N=146)	134	1.313	0.6958			
SF-36 v2 mental component score						
140 mg Q2W (N=141)	132	5.050	0.7319	1.181	(−0.542, 2.903)	0.1786
210 mg Q2W (N=146)	127	5.919	0.7315	2.050	(0.322, 3.778)	0.0202
Placebo (N=146)	134	3.869	0.7123			

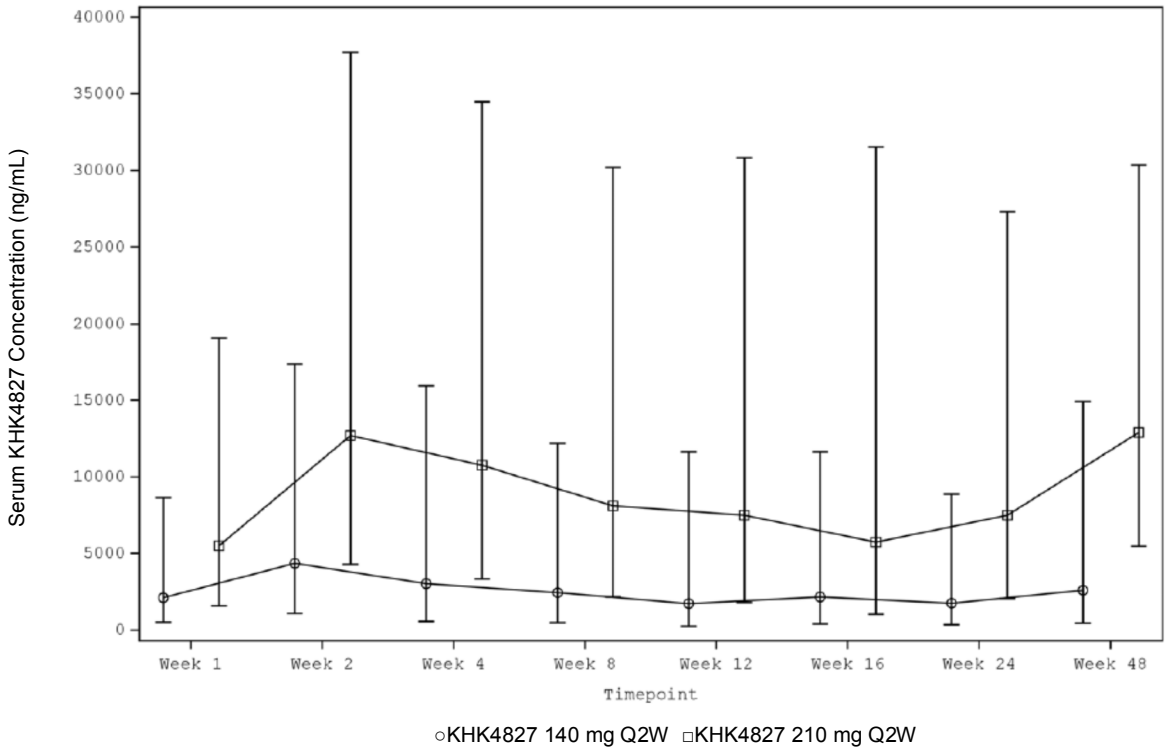
N = number of subjects in treatment group, n = number of subjects with baseline and post-baseline result, SE = Standard Error,
CI = Confidence Interval, LS = Least Square.
The estimates are calculated as active treatment minus placebo using a linear mixed effects model for repeated measures (MMRM). An increase indicates a beneficial treatment effect. The model contains visit, treatment, treatment by visit and baseline by visit interaction, baseline and three randomization strata: baseline weight (<=100 kg, >100 kg), prior biologic use (yes/no) and geographic region (North and Latin America, Central/Eastern Europe, Western Europe/Australia).
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.2.4.1.1、Table 11.2.4.1.2

4.3.2 薬物動態

KHK4827 群における血清中 KHK4827 トラフ濃度の推移を Figure 4.3.2-1 に示した。

140 mg Q2W における血清中 KHK4827 トラフ濃度の幾何平均値は、Week 1 に 2118 ng/mL となり、Week 2 には 4369 ng/mL に上昇した。その後は、Week 48 まで 1746～3026 ng/mL の範囲で推移した。210 mg Q2W における血清中 KHK4827 トラフ濃度の幾何平均値は、Week 1 に 5507 ng/mL となり、Week 2 には 12700 ng/mL に上昇した。その後は、Week 48 まで 5746～12890 ng/mL の範囲で推移した。

Figure 4.3.2-1 血清中 KHK4827 トラフ濃度推移（幾何平均値±標準偏差）（PK analysis set）



被験者数

Week	1	2	4	8	12	16	24	48
140 mg Q2W	128	140	109	75	72	68	64	26
210 mg Q2W	141	146	136	121	107	101	83	28

Source: 参考 5.3.5.4-6 Figure 11.2.5.1.2、Table 11.2.5.1.1

4.3.3 安全性

4.3.3.1 Week 16 まで

1）有害事象及び副作用の発現状況の要約

本治験の Week 16 までに発現した有害事象及び副作用の要約を Table 4.3.3.1-1 に示した。

KHK4827 群全体で 323 名中 176 名（54.5%）に有害事象が発現し、58 名（18.0%）に副作用が発現した。プラセボ群では 161 名中 103 名（64.0%）に有害事象が発現し、43 名（26.7%）に副作用が発現した。

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

重篤な有害事象は、KHK4827 群全体で 8 名（2.5%）及びプラセボ群で 5 名（3.1%）に発現し、そのうち KHK4827 群の 2 名（0.6%）及びプラセボ群の 1 名（0.6%）に重篤な副作用が発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 4 名（1.2%）に発現し、そのうち 3 名（0.9%）に治験薬投与中止に至った副作用が発現した。プラセボ群では、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 29 名（9.0%）及びプラセボ群で 20 名（12.4%）に発現した。そのうち、KHK4827 群全体の 8 名（2.5%）、プラセボ群の 8 名（5.0%）に治験薬の休薬に至った副作用が発現した。

Table 4.3.3.1-1 Week 16 までの有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety analysis set）

	Number (%) of subjects [a]			
		KHK4827		
	Placebo (N = 161)	140mg Q2W (N = 160)	210mg Q2W (N = 163)	All (N = 323)
Any AE	103 (64.0)	85 (53.1)	91 (55.8)	176 (54.5)
Any AE causally related to IP [b]	43 (26.7)	28 (17.5)	30 (18.4)	58 (18.0)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	5 (3.1)	3 (1.9)	5 (3.1)	8 (2.5)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Any AE leading to discontinuation of IP causally related to IP [b]	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
Any AE leading to interruption of IP	20 (12.4)	11 (6.9)	18 (11.0)	29 (9.0)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	8 (5.0)	2 (1.3)	6 (3.7)	8 (2.5)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.1.1

2）有害事象及び副作用の発現状況

Week 16 までに発現した有害事象を Table 4.3.3.1-2 に示した。

KHK4827 群全体では、有害事象は 323 名中 176 名（54.5%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」が最も多く 22 名（6.8%）に発現した。次いで、「下痢」が 16 名（5.0%）、「上気道感染」が 11 名（3.4%）、「尿路感染」及び「関節痛」が各 8 名（2.5%）、「高血圧」及び「乾癬性関節症」が各 7 名（2.2%）、「悪心」が 6 名（1.9%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 89 名（27.6%）に発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 37 名（11.5%）、「胃腸障害」に属する事象が 32 名（9.9%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 28 名（8.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 24 名（7.4%）に発現した。

プラセボ群では、有害事象は 161 名中 103 名（64.0%）に発現した。事象別では「上気道感染」が最も多く 15 名（9.3%）に発現した。次いで、「鼻咽頭炎」が 12 名（7.5%）、「下痢」が 10 名（6.2%）、「気管支炎」が 7（4.3%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 59 名（36.6%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 25 名（15.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 20 名（12.4%）、「神経系障害」に属する事象が 16 名（9.9%）、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が各 14 名（8.7%）に発現した。

Table 4.3.3.1-2　Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
Subjects with any AE	103	(64.0)	85	(53.1)	91	(55.8)	176	(54.5)
感染症および寄生虫症	59	(36.6)	38	(23.8)	51	(31.3)	89	(27.6)
鼻咽頭炎	12	(7.5)	7	(4.4)	15	(9.2)	22	(6.8)
副鼻腔炎	2	(1.2)	0	(0)	5	(3.1)	5	(1.5)
上気道感染	15	(9.3)	6	(3.8)	5	(3.1)	11	(3.4)
尿路感染	2	(1.2)	4	(2.5)	4	(2.5)	8	(2.5)
気管支炎	7	(4.3)	2	(1.3)	3	(1.8)	5	(1.5)
胃腸炎	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.8)	4	(1.2)
咽頭炎	5	(3.1)	2	(1.3)	3	(1.8)	5	(1.5)
耳感染	1	(0.6)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
喉頭炎	2	(1.2)	2	(1.3)	2	(1.2)	4	(1.2)
口腔ヘルペス	0	(0)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(0.9)
ダニ皮膚炎	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
蜂巣炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
結膜炎	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
膀胱炎	2	(1.2)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
ウイルス性胃炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
ウイルス性胃腸炎	2	(1.2)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯肉炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
ヘルペス性皮膚炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
インフルエンザ	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
下気道感染	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
口腔カンジダ症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
外耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
中耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
耳下腺炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯髄炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
膿疱性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
鼻炎	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
皮膚感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)

Table 4.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
軟部組織感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
癜風	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯膿瘍	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
歯感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
気管炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口腔膿瘍	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
カンジダ感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ウイルス性結膜炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
毛包炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ウイルス性消化管感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
単純ヘルペス	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
帯状疱疹	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
迷路炎	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
限局性感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
爪囲炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
細菌性咽頭炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肺炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
扁桃炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
細菌性扁桃炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
結核	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
尿道炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
腟感染	3	(1.9)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
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	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼瞼乳頭腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害	0	(0)	4	(2.5)	5	(3.1)	9	(2.9)
貧血	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
白血球増加症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
白血球減少症	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
リンパ球減少症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
好中球減少症	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
リンパ系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
免疫系障害	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(0.9)
薬物過敏症	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
季節性アレルギー	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
過敏症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
内分泌障害	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
甲状腺機能低下症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
甲状腺腫	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	7	(4.3)	6	(3.8)	4	(2.5)	10	(3.1)
脱水	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
高コレステロール血症	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
痛風	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
低カリウム血症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
栄養障害	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
食欲減退	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
糖尿病	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
耐糖能障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
高血糖	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
高脂血症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
高トリグリセリド血症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
高尿酸血症	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
2 型糖尿病	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

Table 4.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
精神障害	8	(5.0)	5	(3.1)	2	(1.2)	7	(2.2)
うつ病	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
睡眠障害	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
抑うつ気分を伴う適応障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
不安	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
燃え尽き症候群	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
抑うつ気分	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
せっかち	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
不眠症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
気分変化	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
自殺念慮	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
神経系障害	16	(9.9)	9	(5.6)	10	(6.1)	19	(5.9)
感覚鈍麻	2	(1.2)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
片頭痛	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
頭痛	5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.5)
肋間神経痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
神経痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
多発ニューロパチー	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
坐骨神経痛	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
失神	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
振戦	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
無嗅覚	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
頚動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
手根管症候群	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
浮動性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
体位性めまい	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
錯感覚	3	(1.9)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
神経根障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
眼障害	2	(1.2)	6	(3.8)	3	(1.8)	9	(2.8)
眼瞼炎	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
眼痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
眼そう痒症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
眼瞼痙攣	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
白内障	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼乾燥	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼のアレルギー	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
緑内障	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
ぶどう膜炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
霧視	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
硝子体変性	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.8)	4	(1.2)
回転性めまい	1	(0.6)	0	(0)	3	(1.8)	3	(0.9)
耳異常感覚	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
迷路性回転性めまい	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
心臓障害	3	(1.9)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ドレスラー症候群	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
心筋梗塞	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
動悸	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血管障害	6	(3.7)	5	(3.1)	5	(3.1)	10	(3.1)
血腫	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
高血圧	4	(2.5)	5	(3.1)	2	(1.2)	7	(2.2)
血圧変動	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
動脈硬化症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ほてり	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Table 4.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(4.3)	7	(4.4)	10	(6.1)	17	(5.3)
咳嗽	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(1.5)
鼻出血	0	(0)	0	(0)	3	(1.8)	3	(0.9)
カタル	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
口腔咽頭痛	3	(1.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
ラ音	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
副鼻腔うっ血	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
喘息	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
呼吸困難	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
労作性呼吸困難	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
鼻閉	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
副鼻腔不快感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
湿性咳嗽	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃腸障害	25	(15.5)	12	(7.5)	20	(12.3)	32	(9.9)
下痢	10	(6.2)	5	(3.1)	11	(6.7)	16	(5.0)
悪心	6	(3.7)	2	(1.3)	4	(2.5)	6	(1.9)
腹痛	3	(1.9)	0	(0)	3	(1.8)	3	(0.9)
嘔吐	6	(3.7)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
腹部ヘルニア	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
上腹部痛	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
アフタ性潰瘍	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
潰瘍性大腸炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
便秘	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口内乾燥	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	4	(2.5)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
臍ヘルニア	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腹部圧痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
消化不良	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
変色便	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
痔出血	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
食道潰瘍	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
直腸出血	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
唾液腺障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
肝胆道系障害	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肝損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	14	(8.7)	10	(6.3)	18	(11.0)	28	(8.7)
発疹	2	(1.2)	2	(1.3)	3	(1.8)	5	(1.5)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
そう痒症	4	(2.5)	2	(1.3)	2	(1.2)	4	(1.2)
褥瘡性潰瘍	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
接触性皮膚炎	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
皮膚乾燥	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
異汗性湿疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
過角化	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
間擦疹	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
乾癬	3	(1.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
斑状皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
線状出血	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
蕁麻疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
湿疹	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
滴状乾癬	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
多汗症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
白斑症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
皮膚疼痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
丘疹	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

Table 4.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
皮膚病変	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚腫瘤	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋骨格系および結合組織障害	20	(12.4)	17	(10.6)	20	(12.3)	37	(11.5)
関節痛	5	(3.1)	4	(2.5)	4	(2.5)	8	(2.5)
乾癬性関節症	3	(1.9)	4	(2.5)	3	(1.8)	7	(2.2)
関節炎	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(0.9)
背部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(0.9)
脊椎痛	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
骨痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
滑液包炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
椎間板変性症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋痙縮	2	(1.2)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋骨格痛	3	(1.9)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋肉痛	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
頚部痛	0	(0)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
四肢痛	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
線維筋痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
椎間板突出	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
関節腫脹	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
四肢不快感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
変形性関節症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
顎痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
シェーグレン症候群	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
顎関節症候群	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	2	(1.2)	2	(1.3)	3	(1.8)	5	(1.5)
排尿困難	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腎下垂症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
多尿	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
糖尿病性腎症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
腎炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
腎嚢胞	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
妊娠	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
乳房痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
性交困難	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(8.7)	12	(7.5)	12	(7.4)	24	(7.4)
インフルエンザ様疾患	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
浮腫	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
適用部位内出血	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
疲労	3	(1.9)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
びくびく感	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
炎症	0	(0)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
注射部位内出血	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
注射部位反応	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
末梢性浮腫	3	(1.9)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
発熱	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
適用部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
無力症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胸痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
薬物不耐性	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
粘膜疹	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
注射部位紅斑	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
注射部位疼痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
注射部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Table 4.3.3.1-2 Week 16 までの有害事象発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
倦怠感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
小結節	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
末梢腫脹	3	(1.9)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
臨床検査	13	(8.1)	7	(4.4)	6	(3.7)	13	(4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.2)	2	(1.3)	2	(1.2)	4	(1.2)
血中コレステロール増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
血中ブドウ糖増加	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
血圧上昇	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肝機能検査異常	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.9)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
血中カリウム増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
肝酵素上昇	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
リンパ球数増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
乳房撮影異常	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
単球数増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
好中球数減少	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
血小板数減少	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
甲状腺スキャン異常	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
体重減少	3	(1.9)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
白血球数減少	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
尿中白血球陽性	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	7	(4.3)	6	(3.8)	10	(6.1)	16	(5.0)
挫傷	0	(0)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(0.9)
裂傷	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
靭帯捻挫	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
肉離れ	1	(0.6)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
節足動物咬傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
節足動物刺傷	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腓骨骨折	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚擦過傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯牙破折	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
動物による引っかき傷	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼挫傷	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
顔面損傷	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
転倒	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
足骨折	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
四肢損傷	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
処置による疼痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
交通事故	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
表在性異物	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
創傷	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
外科および内科処置	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
人工流産	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
バニオン手術	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
抜歯	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
社会環境	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯科補てつ物使用者	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
A subject is counted once per preferred term and system organ class.
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.2.2

Week 16 までに発現した副作用を Table 4.3.3.1-3 に示した。

KHK4827 群全体では、副作用は 58 名（18.0%）に発現した。事象別では「鼻咽頭炎」及び「下痢」が最も多く各 4 名（1.2%）に発現した。次いで、「発疹」が 3 名（0.9%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 21 名（6.5%）に発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 11 名（3.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 9 名（2.8%）に発現した。

プラセボ群では、副作用は 43 名（26.7%）に発現した。事象別では「上気道感染」が最も多く 7 名（4.3%）に発現した。次いで、「鼻咽頭炎」が 5 名（3.1%）、「下痢」及び「悪心」が各 3 名（1.9%）に発現した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 23 名（14.3%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 8 名（5.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 7 名（4.3%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 6 名（3.7%）に発現した。

Table 4.3.3.1-3 Week 16 までの副作用発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
Subjects with any causally related AE [b]	43	(26.7)	28	(17.5)	30	(18.4)	58	(18.0)
感染症および寄生虫症	23	(14.3)	8	(5.0)	13	(8.0)	21	(6.5)
鼻咽頭炎	5	(3.1)	1	(0.6)	3	(1.8)	4	(1.2)
ダニ皮膚炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
結膜炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
胃腸炎	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
ヘルペス性皮膚炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
喉頭炎	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
中耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
耳下腺炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
咽頭炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
膿疱性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
軟部組織感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
上気道感染	7	(4.3)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
尿路感染	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口腔膿瘍	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
気管支炎	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
カンジダ感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
耳感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
単純ヘルペス	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
帯状疱疹	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
インフルエンザ	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
限局性感染	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
口腔ヘルペス	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
肺炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
気道感染	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
副鼻腔炎	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
細菌性扁桃炎	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
歯膿瘍	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
腟感染	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害	0	(0)	1	(0.6)	4	(2.5)	5	(1.5)
貧血	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
白血球減少症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
リンパ球減少症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
好中球減少症	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)

Table 4.3.3.1-3 Week 16 までの副作用発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
代謝および栄養障害	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
食欲減退	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
２型糖尿病	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
精神障害	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
うつ病	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
気分変化	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
睡眠障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
神経系障害	3	(1.9)	5	(3.1)	0	(0)	5	(1.5)
無嗅覚	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
浮動性めまい	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
体位性めまい	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
頭痛	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
坐骨神経痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
振戦	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
眼障害	0	(0)	2	(1.3)	0	(0)	2	(0.6)
眼瞼炎	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
眼乾燥	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
回転性めまい	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
迷路性回転性めまい	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
心臓障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
動悸	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血管障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
高血圧	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(1.8)	5	(1.5)
咳嗽	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
鼻出血	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
鼻閉	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
副鼻腔不快感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃腸障害	8	(5.0)	6	(3.8)	2	(1.2)	8	(2.5)
下痢	3	(1.9)	2	(1.3)	2	(1.2)	4	(1.2)
腹痛	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
上腹部痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
アフタ性潰瘍	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
悪心	3	(1.9)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
食道潰瘍	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
唾液腺障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
嘔吐	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肝胆道系障害	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
肝損傷	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	6	(3.7)	3	(1.9)	8	(4.9)	11	(3.4)
発疹	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(0.9)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚乾燥	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
異汗性湿疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
そう痒症	2	(1.2)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
斑状皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
蕁麻疹	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乾癬	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚病変	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

Table 4.3.3.1-3 Week 16 までの副作用発現状況（Safety analysis set） (Continued)

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 160)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 163)		KHK4827 All (N = 323)	
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.9)	2	(1.3)	2	(1.2)	4	(1.2)
関節炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋肉痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乾癬性関節症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
筋痙縮	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋骨格痛	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(4.3)	6	(3.8)	3	(1.8)	9	(2.8)
疲労	2	(1.2)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
注射部位反応	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
適用部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
無力症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
炎症	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
注射部位紅斑	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
注射部位疼痛	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
注射部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
小結節	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
末梢腫脹	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
臨床検査	3	(1.9)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血中ブドウ糖増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
好中球数減少	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
血小板数減少	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
白血球数減少	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[b] Causally related to any treatment, as assessed by the investigator.
A subject is counted once per preferred term and system organ class. A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class. Only terms with at least one AE causally related to study treatment are presented.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.3.2

3）重症度別有害事象発現状況

Week 16 までの重症度別有害事象の発現状況及び重症度 Grade 3 以上の有害事象の発現状況を Table 4.3.3.1-4 に示した。

KHK4827 群では、重症度が Grade 3 の有害事象は 16 名（5.0%）に発現した。事象別では「関節炎」及び「乾癬性関節症」が各 2 名（0.6%）に発現した。その他複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

プラセボ群では、重症度が Grade 4 の有害事象として、「心筋梗塞」が 1 名（0.6%）に発現した。また、最重症度が Grade 3 の有害事象は 9 名（5.6%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

Table 4.3.3.1-4 Week 16 までの重症度別有害事象の発現状況及び重症度 Grade 3 以上の有害事象の発現状況（Safety analysis set）

Maximum CTCAE grade PT	Number (%) of subjects [a]			
	Placebo (N = 161)	KHK4827		
		140 mg Q2W (N = 160)	210 mg Q2W (N = 163)	All (N = 323)
Any AE (total)	103 (64.0)	85 (53.1)	91 (55.8)	176 (54.5)
Grade 1	33 (20.5)	25 (15.6)	32 (19.6)	57 (17.6)
Grade 2	60 (37.3)	54 (33.8)	49 (30.1)	103 (31.9)
Grade 3	9 (5.6)	6 (3.8)	10 (6.1)	16 (5.0)
関節炎	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (0.6)
乾癬性関節症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血圧上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脱水	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
炎症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
白血球増加症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
神経痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脊椎痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
振戦	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高血圧	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
脳血管発作	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
注射部位疼痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
四肢損傷	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
発疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
関節痛	1 (0.6)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0
頚動脈狭窄	1 (0.6)	0	0	0
うつ病	1 (0.6)	0	0	0
耳感染	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.6)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.6)	0	0	0
肺炎	1 (0.6)	0	0	0
Grade 4	1 (0.6)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.6)	0	0	0

Number (%) of subjects with AEs, sorted by international order for system organ class, alphabetically for preferred term and then by CTCAE grade.
[a] Subjects with AEs are counted once for each system organ class / preferred term / CTC grade.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.3.5

4）死亡に至った有害事象

Week 16 までに死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）その他の重篤な有害事象

Week 16 までに発現した重篤な有害事象を Table 4.3.3.1-5 に示した。

KHK4827 群では、重篤な有害事象は 8 名（2.5%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象は認められなかった。SOC 別では、「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く各 2 名（0.6%）に発現した。

プラセボ群では、重篤な有害事象は 5 名（3.1%）に発現した。事象別では、複数の被験者に発現した事象として「心筋梗塞」が 2 名（1.2%）に認められた。SOC 別では、「心臓障害」に属する事象が最も多く 2 名（1.2%）に発現した。

Table 4.3.3.1-5 Week 16 までの重篤な有害事象の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827					
			140 mg Q2W (N = 160)		210 mg Q2W (N = 163)		All (N = 323)	
Subjects with any SAE	5	(3.1)	3	(1.9)	5	(3.1)	8	(2.5)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
軟部組織感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
神経系障害	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
振戦	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
頚動脈狭窄	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
脳血管発作	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
心臓障害	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
ドレスラー症候群	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
心筋梗塞	2	(1.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃腸障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
痔出血	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
白斑症	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
滑液包炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乾癬性関節症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腓骨骨折	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
外科および内科処置	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
人工流産	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with any SAE, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety analysis set within each treatment group.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.4.1.2

Week 16 までに発現した重篤な副作用を Table 4.3.3.1-6 に示した。

KHK4827 群では、重篤な副作用は 2 名（0.6%）に発現した。事象別では、「皮膚感染」、「軟部組織感染」、「脳血管発作」が各 1 名（0.3%）に発現した。

プラセボ群では、重篤な副作用として 1 名（0.6%）に「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が発現した。

Table 4.3.3.1-6 Week 16 までの重篤な副作用の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 160)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 163)		KHK4827 All (N = 323)	
Subjects with any causally related SAE	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
軟部組織感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
神経系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

[a] Number (%) of subjects with a causally related SAE, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
Subjects with multiple causally related SAEs are counted once for each system organ class / preferred term
Percentages are based on the number of subjects in the Safety analysis set within each treatment group.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.4.2.1

6）治験薬投与中止に至った有害事象

Week 16 までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象を Table 4.3.3.1-7 に示した。

KHK4827 群では、治験薬投与中止に至った有害事象は 4 名（1.2%）に発現した。事象別では、「軟部組織感染」、「脳血管発作」、「関節炎」、「筋肉痛」、「乾癬性関節症」、「熱感」が各 1 名（0.3%）に発現した。

プラセボ群では、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

Table 4.3.3.1-7 Week 16 までの治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number (%) of subjects [a]							
	Placebo (N = 161)		KHK4827 140 mg Q2W (N = 160)		KHK4827 210 mg Q2W (N = 163)		KHK4827 All (N = 323)	
Subjects with any AE leading to discontinuation [b]	0	(0)	1	(0.6)	3	(1.3)	4	(1.2)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
軟部組織感染	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
神経系障害	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	2	(1.2)	2	(0.6)
関節炎	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋肉痛	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
乾癬性関節症	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(0.6)	1	(0.3)

[a] Number (%) of subjects with an AE leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety analysis set within each treatment group.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.5.1

7）臨床検査及びバイタルサイン

Week 16 までの血液学的パラメータについて、KHK4827 群とプラセボ群では、同様の推移を示した。ただし、KHK4827 140 mg Q2W 群では 160 名中 22 名（13.8%）と、210 mg Q2W 群の

163 名中 13 名（8.0%）及びプラセボ群の 161 名中 17 名（10.6%）と比較して、好中球数が基準範囲の下限未満に低下した被験者の割合が若干高かった（参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.7.6）。また、140 mg Q2W 群では 36 名（22.5%）、210 mg Q2W 群では 38 名（23.3%）と、プラセボ群の 26 名（16.1%）と比較して、好中球数が基準範囲の上限超に上昇した被験者の割合が若干高かった（参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.7.6）。

210 mg Q2W 群の 1 名に有害事象として Grade 3 の「好中球減少症」が発現した。140 mg Q2W 群の 14 名（8.8%）及び 210 mg Q2W 群の 9 名（5.6%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 1 に変動し、それぞれ 5 名（3.1%）及び 3 名（1.9%）が Grade 2 に変動した。更に、140 mg Q2W 群の 1 名（0.6%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 3 に変動した（参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.7.3.1）。なお、プラセボ群では、10 名（6.3%）で、好中球数がベースライン時の Grade 0 から投与後に Grade 1 に変動し、1 名（0.6%）で Grade 2 に変動した。

血液生化学検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

4.3.3.2 治験期間全体（KHK4827 投与被験者）

1）有害事象及び副作用の発現状況の要約

本治験の治験期間中に KHK4827 が投与された被験者に発現した有害事象及び副作用の要約を Table 4.3.3.2-1 示した。

治験期間中 431 名に KHK4827 が投与（曝露量 247.99 人年）され、990 件（399.2/100 人年）の有害事象及び 187 件（75.4/100 人年）の副作用が発現した。

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

重篤な有害事象が 15 件（6.0/100 人年）、重篤な副作用が 5 件（2.0/100 人年）発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象が 6 件（2.4/100 人年）、治験薬投与中止に至った副作用が 5 件（2.0/100 人年）発現した。

治験薬の休薬に至った有害事象が 100 件（40.3/100 人年）、治験薬の休薬に至った副作用が 31 件（12.5/100 人年）発現した。

Table 4.3.3.2-1 KHK4827 投与被験者における有害事象及び副作用発現状況の要約（Safety analysis set）

	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
Any AE	206 (490.0)	396 (376.9)	388 (384.6)	990 (399.2)
Any AE causally related to IP [b]	40 (95.2)	88 (83.8)	59 (58.5)	187 (75.4)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any AE with outcome = death causally related to IP [b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (9.5)	8 (7.6)	3 (3.0)	15 (6.0)
Any SAE (including events with outcome = death) causally related to IP [b]	1 (2.4)	4 (3.8)	0 (0)	5 (2.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0)	3 (2.9)	3 (3.0)	6 (2.4)
Any AE leading to discontinuation of causally related to IP [b]	0 (0)	2 (1.9)	3 (3.0)	5 (2.0)
Any AE leading to interruption of IP	20 (47.6)	43 (40.9)	37 (36.7)	100 (40.3)
Any AE leading to interruption of IP causally related to IP [b]	9 (21.4)	12 (11.4)	10 (9.9)	31 (12.5)

[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Causally related to any treatment as assessed by the investigator.
Subjects with multiple events in the same category are counted more than once in that category. Subjects with events in more than one category are counted more than once in each of those categories.
Subjects randomized to Placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj-yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.1.3

2）有害事象及び副作用の発現状況

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した有害事象を Table 4.3.3.2-2 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 990 件（399.2/100 人年）の有害事象が発現した。

事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 52 件（21.0/100 人年）発現した。次いで、「上気道感染」が 34 件（13.7/100 人年）、「下痢」が 23 件（9.3/100 人年）、「悪心」が 19 件（7.7/100 人年）、「挫傷」が 16 件（6.5/100 人年）、「乾癬性関節症」及び「頭痛」が各 15 件（6.0/100 人年）、「副鼻腔炎」、「尿路感染」、「口腔咽頭痛」、「関節痛」が各 14 件（5.6/100 人年）、「咽頭炎」が 13 件（5.2/100 人年）発現した。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 258 件（104.0/100 人年）発現した。次いで、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 122 件（49.2/100 人年）、「胃腸障害」に属する事象が 100 件（40.3/100 人年）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 72 件（29.0/100 人年）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 69 件（27.8/100 人年）発現した。

Table 4.3.3.2-2　KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All AEs	206 (490.0)	396 (376.9)	388 (384.6)	990 (399.2)
感染症および寄生虫症	47 (111.8)	96 (91.4)	115 (114.0)	258 (104.0)
鼻咽頭炎	7 (16.7)	17 (16.2)	28 (27.8)	52 (21.0)
上気道感染	2 (4.8)	16 (15.2)	16 (15.9)	34 (13.7)
副鼻腔炎	2 (4.8)	2 (1.9)	10 (9.9)	14 (5.6)
口腔ヘルペス	0 (0)	3 (2.9)	6 (5.9)	9 (3.6)
気管支炎	2 (4.8)	4 (3.8)	5 (5.0)	11 (4.4)
尿路感染	1 (2.4)	8 (7.6)	5 (5.0)	14 (5.6)
咽頭炎	4 (9.5)	5 (4.8)	4 (4.0)	13 (5.2)
胃腸炎	2 (4.8)	1 (1.0)	3 (3.0)	6 (2.4)
鼻炎	2 (4.8)	2 (1.9)	3 (3.0)	7 (2.8)
結膜炎	1 (2.4)	3 (2.9)	2 (2.0)	6 (2.4)
耳感染	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.4)	0 (0)	2 (2.0)	3 (1.2)
インフルエンザ	3 (7.1)	2 (1.9)	2 (2.0)	7 (2.8)
喉頭炎	3 (7.1)	4 (3.8)	2 (2.0)	9 (3.6)
下気道感染	0 (0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.6)
歯膿瘍	0 (0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.6)
歯感染	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
ダニ皮膚炎	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
カンジダ感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
蜂巣炎	0 (0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.6)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
細菌性眼感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
ウイルス性胃炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
歯肉炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
ヘルペス性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
爪真菌症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
外耳炎	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
中耳炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
耳下腺炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
扁桃周囲膿瘍	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
歯髄炎	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)

Table 4.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
膿疱性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
癜風	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
気管炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
口腔膿瘍	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
慢性扁桃炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
ウイルス性結膜炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
毛包炎	0 (0)	4 (3.8)	0 (0)	4 (1.6)
ウイルス性消化管感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
手足口病	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
ヘリコバクター感染	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
単純ヘルペス	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
帯状疱疹	3 (7.1)	0 (0)	0 (0)	3 (1.2)
潜伏結核	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
限局性感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
肺感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
真菌性乳腺炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
爪囲炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
細菌性咽頭炎	2 (4.8)	1 (1.0)	0 (0)	3 (1.2)
気道感染	1 (2.4)	2 (1.9)	0 (0)	3 (1.2)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
足部白癬	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.8)
扁桃炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
尿道炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
ウイルス感染	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
外陰腟真菌感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (4.8)	3 (2.9)	0 (0)	5 (2.0)
眼瞼乳頭腫	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
メラノサイト性母斑	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
眼部新生物	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
甲状腺新生物	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	6 (5.7)	6 (5.9)	12 (4.8)
白血球減少症	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.2)
貧血	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
白血球増加症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
リンパ球減少症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
好中球減少症	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
鉄欠乏性貧血	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
リンパ節症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
リンパ系障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (2.4)	4 (3.8)	2 (2.0)	7 (2.8)
季節性アレルギー	0 (0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.0)
薬物過敏症	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
内分泌障害	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
甲状腺腫	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
甲状腺機能低下症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (4.8)	9 (8.6)	14 (13.9)	25 (10.1)
痛風	0 (0)	0 (0)	5 (5.0)	5 (2.0)
高コレステロール血症	0 (0)	0 (0)	3 (3.0)	3 (1.2)
脱水	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
高トリグリセリド血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
低カリウム血症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)

Table 4.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
栄養障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
ビタミン D 欠乏	1 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.2)
糖尿病	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
高血糖	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
高脂血症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
高尿酸血症	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
低血糖	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
2 型糖尿病	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
ビタミン B12 欠乏	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
精神障害	2 (4.8)	9 (8.6)	6 (5.9)	17 (6.9)
うつ病	1 (2.4)	3 (2.9)	2 (2.0)	6 (2.4)
睡眠障害	0 (0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.6)
不安	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
注意欠陥多動性障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
錯乱状態	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
不眠症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
気分変化	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
神経過敏	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
自殺念慮	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
神経系障害	13 (30.9)	18 (17.1)	21 (20.8)	52 (21.0)
頭痛	5 (11.9)	5 (4.8)	5 (5.0)	15 (6.0)
片頭痛	0 (0)	0 (0)	4 (4.0)	4 (1.6)
感覚鈍麻	1 (2.4)	2 (1.9)	3 (3.0)	6 (2.4)
神経痛	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
坐骨神経痛	1 (2.4)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (1.6)
浮動性めまい	1 (2.4)	3 (2.9)	1 (1.0)	5 (2.0)
神経圧迫	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
多発ニューロパチー	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
失神	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
振戦	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
味覚消失	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
無嗅覚	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
灼熱感	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
手根管症候群	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
脳血管発作	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
意識消失	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
パーキンソン病	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
足根管症候群	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
声帯不全麻痺	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
眼障害	6 (14.3)	14 (13.3)	6 (5.9)	26 (10.5)
視力障害	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
眼瞼炎	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
眼痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
眼そう痒症	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
フックス症候群	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
アレルギー性眼瞼炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
白内障	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
霰粒腫	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
結膜充血	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
眼乾燥	1 (2.4)	2 (1.9)	0 (0)	3 (1.2)
眼のアレルギー	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
眼刺激	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
緑内障	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
ぶどう膜炎	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)

Table 4.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
視力低下	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
硝子体変性	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
硝子体浮遊物	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
耳および迷路障害	4 (9.5)	4 (3.8)	5 (5.0)	13 (5.2)
回転性めまい	1 (2.4)	0 (0)	3 (3.0)	4 (1.6)
耳垢栓塞	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
外耳の炎症	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
耳痛	1 (2.4)	3 (2.9)	0 (0)	4 (1.6)
耳鳴	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
迷路性回転性めまい	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
頻脈	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
第一度房室ブロック	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
血管障害	4 (9.5)	9 (8.6)	8 (7.9)	21 (8.5)
高血圧	1 (2.4)	7 (6.7)	4 (4.0)	12 (4.8)
血腫	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
大動脈硬化症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
血圧変動	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
動脈硬化症	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
コントロール不良の血圧	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
リンパ浮腫	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
末梢静脈疾患	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
静脈瘤	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (45.2)	24 (22.8)	20 (19.8)	63 (25.4)
咳嗽	5 (11.9)	2 (1.9)	5 (5.0)	12 (4.8)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	3 (3.0)	3 (1.2)
口腔咽頭痛	6 (14.3)	5 (4.8)	3 (3.0)	14 (5.6)
発声障害	1 (2.4)	0 (0)	2 (2.0)	3 (1.2)
副鼻腔うっ血	1 (2.4)	7 (6.7)	2 (2.0)	10 (4.0)
喘息	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
カタル	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
ラ音	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
鼻閉	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
鼻浮腫	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
副鼻腔分泌過多	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
咽頭の炎症	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
肺肉芽腫	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
肺高血圧症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
気道うっ血	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
咽喉病変	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
上気道の炎症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
声帯萎縮	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
あくび	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
胃腸障害	21 (50.0)	37 (35.2)	42 (41.6)	100 (40.3)
下痢	4 (9.5)	6 (5.7)	13 (12.9)	23 (9.3)
悪心	4 (9.5)	8 (7.6)	7 (6.9)	19 (7.7)
腹痛	1 (2.4)	0 (0)	4 (4.0)	5 (2.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	2 (1.9)	4 (4.0)	6 (2.4)
上腹部痛	2 (4.8)	4 (3.8)	2 (2.0)	8 (3.2)
潰瘍性大腸炎	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
口内乾燥	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.2)
嘔吐	1 (2.4)	3 (2.9)	2 (2.0)	6 (2.4)

Table 4.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
便秘	1 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.2)
放屁	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
血栓性痔核	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
歯痛	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
腸憩室	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
消化不良	3 (7.1)	1 (1.0)	0 (0)	4 (1.6)
嚥下障害	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
胃腸毛細血管拡張症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
歯肉萎縮	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.8)
痔出血	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
痔核	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
食道潰瘍	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
食道炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
口腔内不快感	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
直腸出血	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
唾液腺障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
肝胆道系障害	2 (4.8)	0 (0)	2 (2.0)	4 (1.6)
肝損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
胆石症	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	10 (23.8)	30 (28.6)	29 (28.7)	69 (27.8)
発疹	1 (2.4)	3 (2.9)	6 (5.9)	10 (4.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	4 (4.0)	4 (1.6)
皮膚乾燥	0 (0)	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (2.4)
間擦疹	0 (0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.6)
そう痒症	2 (4.8)	3 (2.9)	2 (2.0)	7 (2.8)
乾癬	1 (2.4)	5 (4.8)	2 (2.0)	8 (3.2)
褥瘡性潰瘍	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
皮膚炎	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
異汗性湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
紅斑	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
過角化	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
光線過敏性反応	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
斑状皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
酒さ	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
線状出血	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
脱毛症	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
無汗症	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
水疱	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
接触性皮膚炎	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
びまん性脱毛症	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
皮膚疼痛	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
丘疹	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
皮膚病変	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
顔面腫脹	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
乾皮症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)

Table 4.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
筋骨格系および結合組織障害	27 (64.2)	45 (42.8)	50 (49.6)	122 (49.2)
乾癬性関節症	0 (0)	7 (6.7)	8 (7.9)	15 (6.0)
脊椎痛	1 (2.4)	0 (0)	8 (7.9)	9 (3.6)
関節痛	3 (7.1)	6 (5.7)	5 (5.0)	14 (5.6)
筋骨格痛	2 (4.8)	2 (1.9)	4 (4.0)	8 (3.2)
背部痛	5 (11.9)	4 (3.8)	3 (3.0)	12 (4.8)
骨痛	0 (0)	0 (0)	3 (3.0)	3 (1.2)
関節炎	3 (7.1)	2 (1.9)	2 (2.0)	7 (2.8)
骨壊死	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
四肢痛	2 (4.8)	2 (1.9)	2 (2.0)	6 (2.4)
滑液包炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
椎間板変性症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
椎間板突出	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
顎骨嚢胞	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
関節可動域低下	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
筋痙縮	4 (9.5)	4 (3.8)	1 (1.0)	9 (3.6)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
筋骨格不快感	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
筋骨格硬直	2 (4.8)	0 (0)	1 (1.0)	3 (1.2)
筋肉痛	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
肋間筋肉痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
頚部痛	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
変形性関節症	1 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.2)
足変形	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
単径部痛	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
椎間板障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
関節腫脹	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
骨粗鬆症性骨折	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
顎痛	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
足底筋膜炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
シェーグレン症候群	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
変形性脊椎症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
顎関節症候群	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
腱鞘炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0 (0)	4 (3.8)	5 (5.0)	9 (3.6)
排尿困難	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
腎結石症	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
腎下垂症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
多尿	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
腎不全	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
糖尿病性腎症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
腎嚢胞	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
妊娠	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0 (0)	3 (2.9)	0 (0)	3 (1.2)
月経困難症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
性交困難	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
陰部そう痒症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (38.1)	23 (21.9)	16 (15.9)	55 (22.2)
末梢性浮腫	2 (4.8)	2 (1.9)	3 (3.0)	7 (2.8)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.2)
浮腫	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
発熱	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.2)

Table 4.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
適用部位内出血	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
疲労	3 (7.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (2.0)
熱感	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
びくびく感	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
炎症	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
注射部位内出血	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
注射部位反応	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
胸痛	4 (9.5)	1 (1.0)	0 (0)	5 (2.0)
嚢胞	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
薬物不耐性	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
粘膜疹	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
注射部位紅斑	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
注射部位疼痛	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
注射部位そう痒感	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
注射部位腫脹	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
腫瘤	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
小結節	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
疼痛	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.8)
末梢腫脹	3 (7.1)	3 (2.9)	0 (0)	6 (2.4)
温度変化不耐症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
臨床検査	9 (21.4)	23 (21.9)	14 (13.9)	46 (18.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	4 (3.8)	2 (2.0)	7 (2.8)
血圧上昇	1 (2.4)	2 (1.9)	2 (2.0)	5 (2.0)
ビタミン D 減少	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
体重増加	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
血中コレステロール増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
好中球数増加	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
白血球数増加	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	2 (1.9)	0 (0)	3 (1.2)
血中ブドウ糖減少	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
結腸内視鏡検査	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
心拍数増加	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
肝酵素異常	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
脂質異常	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
リンパ球数減少	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.8)
好中球数減少	0 (0)	3 (2.9)	0 (0)	3 (1.2)
甲状腺スキャン異常	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
白血球数減少	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
尿中白血球陽性	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	20 (47.6)	29 (27.6)	23 (22.8)	72 (29.0)
挫傷	5 (11.9)	7 (6.7)	4 (4.0)	16 (6.5)
靭帯捻挫	3 (7.1)	0 (0)	4 (4.0)	7 (2.8)
裂傷	1 (2.4)	0 (0)	3 (3.0)	4 (1.6)
節足動物咬傷	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.2)
転倒	2 (4.8)	2 (1.9)	2 (2.0)	6 (2.4)
肉離れ	2 (4.8)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (2.0)

Table 4.3.3.2-2 KHK4827 投与被験者における有害事象発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
節足動物刺傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
腓骨骨折	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
関節損傷	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
皮膚擦過傷	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
歯牙破折	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
手首関節骨折	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
動物による引っかき傷	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
足関節部骨折	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
脳振盪	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
眼挫傷	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
眼外傷	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
足骨折	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
上腕骨骨折	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
関節包断裂	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.8)
四肢損傷	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
腰椎骨折	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
半月板損傷	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
外傷後疼痛	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
処置による疼痛	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
交通事故	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
胸骨骨折	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
熱傷	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
創傷	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
外科および内科処置	1 (2.4)	2 (1.9)	2 (2.0)	5 (2.0)
腫瘤切除	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
抜歯	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
人工流産	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
バニオン手術	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
社会環境	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
歯科補てつ物使用者	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)

Number of AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.2.4

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した副作用を Table 4.3.3.2-3 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 187 件（75.4/100 人年）の副作用が発現した。

事象別では、「上気道感染」が最も多く 9 件（3.6/100 人年）発現した。次いで、「鼻咽頭炎」が 8 件（3.2/100 人年）、「下痢」、「悪心」、「皮膚乾燥」が各 5 件（2.0/100 人年）発現した。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 58 件（23.4/100 人年）発現した。次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 23 件（9.3/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 19 件（7.7/100 人年）、「胃腸障害」に属する事象が 18 件（7.3/100 人年）、「臨床検査」に属する事象が 17 件（6.9/100 人年）発現した。

Table 4.3.3.2-3 KHK4827 投与被験者における副作用発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All causally related AEs [b]	40 (95.2)	88 (83.8)	59 (58.5)	187 (75.4)
感染症および寄生虫症	14 (33.3)	20 (19.0)	24 (23.8)	58 (23.4)
鼻咽頭炎	1 (2.4)	1 (1.0)	6 (5.9)	8 (3.2)
上気道感染	1 (2.4)	3 (2.9)	5 (5.0)	9 (3.6)
ダニ皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
結膜炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
胃腸炎	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
ヘルペス性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
喉頭炎	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
中耳炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
耳下腺炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
咽頭炎	2 (4.8)	0 (0)	1 (1.0)	3 (1.2)
膿疱性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
副鼻腔炎	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
歯感染	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
尿路感染	0 (0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.2)
口腔膿瘍	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
帯状疱疹	3 (7.1)	0 (0)	0 (0)	3 (1.2)
インフルエンザ	3 (7.1)	1 (1.0)	0 (0)	4 (1.6)
潜伏結核	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
限局性感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
下気道感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
気道感染	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
歯膿瘍	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
外陰腟真菌感染	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
メラノサイト性母斑	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	1 (1.0)	5 (5.0)	6 (2.4)
白血球減少症	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
貧血	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
リンパ球減少症	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
好中球減少症	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
代謝および栄養障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
2 型糖尿病	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
精神障害	0 (0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.6)
うつ病	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
気分変化	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
睡眠障害	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
神経系障害	3 (7.1)	9 (8.6)	0 (0)	12 (4.8)
味覚消失	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
無嗅覚	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
脳血管発作	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
浮動性めまい	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
頭痛	2 (4.8)	2 (1.9)	0 (0)	4 (1.6)
感覚鈍麻	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
多発ニューロパチー	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
足根管症候群	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
声帯不全麻痺	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)

Table 4.3.3.2-3 KHK4827 投与被験者における副作用発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
眼障害	4 (9.5)	3 (2.9)	0 (0)	7 (2.8)
眼瞼炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
霰粒腫	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
結膜充血	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
眼乾燥	1 (2.4)	2 (1.9)	0 (0)	3 (1.2)
眼そう痒症	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.2)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
外耳の炎症	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
迷路性回転性めまい	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.5)	2 (1.9)	4 (4.0)	10 (4.0)
咳嗽	2 (4.8)	0 (0)	2 (2.0)	4 (1.6)
発声障害	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
鼻閉	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
声帯萎縮	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
胃腸障害	4 (9.5)	12 (11.4)	2 (2.0)	18 (7.3)
下痢	1 (2.4)	2 (1.9)	2 (2.0)	5 (2.0)
アフタ性潰瘍	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
口内乾燥	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
嚥下障害	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
放屁	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
悪心	1 (2.4)	4 (3.8)	0 (0)	5 (2.0)
食道潰瘍	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
唾液腺障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
嘔吐	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
肝損傷	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	12 (11.4)	10 (9.9)	23 (9.3)
発疹	0 (0)	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (1.6)
アレルギー性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
皮膚乾燥	0 (0)	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.0)
異汗性湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
紅斑	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
そう痒症	1 (2.4)	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.8)
斑状皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
皮膚炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
乾癬	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
皮膚病変	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
乾皮症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	4 (3.8)	3 (3.0)	7 (2.8)
関節炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
乾癬性関節症	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
筋痙縮	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
足底筋膜炎	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)

Table 4.3.3.2-3 KHK4827 投与被験者における副作用発現状況（Safety analysis set）(Continued)

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (14.3)	9 (8.6)	4 (4.0)	19 (7.7)
疲労	2 (4.8)	0 (0)	1 (1.0)	3 (1.2)
熱感	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
注射部位反応	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.8)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
炎症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
注射部位紅斑	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
注射部位疼痛	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
注射部位そう痒感	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
小結節	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
疼痛	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	2 (0.8)
末梢腫脹	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
臨床検査	3 (7.1)	10 (9.5)	4 (4.0)	17 (6.9)
体重増加	0 (0)	0 (0)	2 (2.0)	2 (0.8)
好中球数増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
白血球数増加	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
血圧上昇	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
心拍数増加	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
肝酵素異常	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
好中球数減少	0 (0)	3 (2.9)	0 (0)	3 (1.2)
白血球数減少	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)

Number of causally related AEs, sorted on international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of causally related AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Causally related to any treatment, as assessed by the investigator.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.3.4

3）重症度別有害事象及び副作用発現状況

治験期間中、KHK4827 投与被験者では重症度が Grade 4 の有害事象として、「坐骨神経痛」が 1 件（0.4/100 人年）発現した（参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.3.7）が、治験薬との因果関係は否定された。また、最重症度が Grade 3 の有害事象が 53 件（21.4/100 人年）発現した。

4）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5）重篤な有害事象

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した重篤な有害事象を Table 4.3.3.2-4 に示し、重篤な副作用を Table 4.3.3.2-5 に示した。また、重篤な有害事象の一覧を Table 4.3.3.2-6 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 15 件（6.0/100 人年）の重篤な有害事象が発現した。いずれの事象も各 1 件（0.4/100 人年）発現した。SOC 別では、「傷害、中毒および処置合併症」

に属する事象が最も多く 4 件（1.6/100 人年）発現した。次いで、「神経系障害」に属する事象が 3 件（1.2/100 人年）発現した。

また、治験期間中、KHK4827 投与被験者では 5 件（2.0/100 人年）の重篤な副作用が発現した。事象別では、「ブドウ球菌性菌血症」、「扁桃炎」、「脳血管発作」、「乾癬」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 件（0.4/100 人年）発現した。

Table 4.3.3.2-4 KHK4827 投与被験者における重篤な有害事象発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All SAEs	4 (9.5)	8 (7.6)	3 (3.0)	15 (6.0)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.2)
振戦	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
脳血管発作	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
胃腸障害	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)
上腹部痛	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
痔出血	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
乾癬	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
滑液包炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
臨床検査	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.6)
腓骨骨折	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
脳振盪	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
上腕骨骨折	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
交通事故	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
外科および内科処置	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
人工流産	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)

Number of SAEs, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
Subjects with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
[a] Number of SAEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.4.1.4

Table 4.3.3.2-5 KHK4827 投与被験者における重篤な副作用発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All causally related SAEs	1 (2.4)	4 (3.8)	0 (0)	5 (2.0)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
神経系障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
脳血管発作	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
乾癬	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
臨床検査	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)

Number of causally related SAEs, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of causally related SAEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj·yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.4.2.3

Table 4.3.3.2-6 KHK4827 投与被験者における重篤な有害事象の一覧

被験者番号	性別	年齢	有害事象名（MedDRA version 18.1. PT） 医師記載名	発現日 (Day)	Grade 転帰	治験薬処置	因果関係
14425010001	F	62	坐骨神経痛 Right lombosciatica	208	4 回復	休薬	関連なし
14448017002	M	29	脳振盪 Concussion with no loss of consciousness	382	3 回復	なし	関連なし
			上腕骨骨折 Humerus fracture	382	3 未回復	なし	関連なし
14466080003	F	25	扁桃炎 Tonsillitis	202	3 回復	休薬	関連あり
14416009004	F	75	交通事故 Car accident	252	3 回復	なし	関連なし
14425007002	M	48	脳血管発作 Stroke	66	3 未回復	中止	関連あり
14427004001	F	53	ブドウ球菌性菌血症 Bacteremia due to staphylococcus epidermidis	197	3 回復	休薬	関連あり
			乾癬 Psoriasis flare-up	194	3 回復	休薬	関連あり
14448002002	F	56	痔出血 Hemorrhoidal bleeding	107	2 回復	なし	関連なし
14451006008	F	27	人工流産 Termination of pregnancy	97	2 回復	なし	関連なし
14466059003	F	62	上腹部痛 Epigastric pain	225	1 回復	休薬	関連なし
14466081005	F	65	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Elevated ALT levels	143	1 回復	休薬	関連あり
14416012007	M	64	腓骨骨折 Accidental fractured right fibula	58	2 回復	なし	関連なし
14426006009	M	36	滑液包炎 Elbow bursitis	56	2 回復	なし	関連なし
14466036001	F	79	振戦 Tremorous activity- unconfirmed seizure	106	3 回復	休薬	関連なし

Source: 参考 5.3.5.4-5 Table 11.3.4.2.5

6）治験薬投与中止に至った有害事象

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した治験薬投与中止に至った有害事象を Table 4.3.3.2-7 に示した。

治験期間中、KHK4827 投与被験者では 6 件（2.4/100 人年）の治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。

事象別では、「潜伏結核」、「脳血管発作」、「関節炎」、「筋肉痛」、「乾癬性関節症」、「熱感」が各 1 件（0.4/100 人年）発現した。

SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が最も多く 3 件（1.2/100 人年）発現した。

Table 4.3.3.2-7　KHK4827 投与被験者における治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況（Safety analysis set）

SOC PT	Number of events (event rate per 100 subj years) [a]			
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)	140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)	210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)	ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)
All AEs leading to discontinuation [b]	0 (0)	3 (2.9)	3 (3.0)	6 (2.4)
感染症および寄生虫症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
潜伏結核	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
神経系障害	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
脳血管発作	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.2)
関節炎	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
乾癬性関節症	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)
熱感	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.4)

Number of AEs leading to discontinuation of IP, sorted by international order for system organ class and descending frequency of KHK4827 210 mg for preferred term.
[a] Number of AEs leading to discontinuation of IP divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100.
[b] Action taken, IP permanently stopped.
Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of brodalumab.
N = Number of subjects exposed to KHK4827. Subj_yr = Total subject years of exposure to KHK4827.
MedDRA version 18.1.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.5.3

7）注目すべき有害事象

治験期間中にKHK4827投与被験者に発現した注目すべき有害事象をTable 4.3.3.2-8に示した。

治験期間中に KHK4827 投与被験者に発現した注目すべき有害事象の発現率で最も高かったのは感染症及び寄生虫症関連事象の 104.0/100 人年であった。次いで、過敏症関連事象が 22.6/100 人年、神経系障害関連事象が 21.0/100 人年、中咽頭カンジダ症関連事象が 9.3/100 人年、精神障害関連事象が 6.9/100 人年、注射部位反応関連事象、真菌感染症、好中球減少症関連事象が各 4.0/100 人年であった。なお、クローン病関連事象及び虚血性心疾患関連事象は発現しなかった。

感染症及び寄生虫症関連事象の中で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、21.0/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 13.7/100 人年、「副鼻腔炎」及び「尿路感染」が各 5.6/100 人年、「咽頭炎」が 5.2/100 人年であった。また、重篤な感染症関連事象として、「ブドウ球菌性菌血症」及び「扁桃炎」が各 1 件（0.4/100 人年）発現した。

過敏症関連事象の中で「発疹」の発現率が最も高く 4.0/100 人年であった。次いで、「そう痒症」が 2.8/100 人年、「結膜炎」が 2.4/100 人年、「季節性アレルギー」が 2.0/100 人年であった。

神経系障害関連事象の中で「頭痛」の発現率が最も高く 6.0/100 人年であった。次いで、「感覚鈍麻」が 2.4/100 人年、「浮動性めまい」が 2.0/100 人年であった。

中咽頭カンジダ症関連事象の中で「咽頭炎」の発現率が最も高く 5.2/100 人年であった。次いで、「アフタ性潰瘍」が 1.2/100 人年、「口腔カンジダ症」及び「咽頭の炎症」が各 0.8/100 人年であった。

精神障害関連事象の中で「うつ病」の発現率が最も高く 2.4/100 人年であり、次いで「睡眠障害」が 1.6/100 人年であった。

注射部位反応関連事象の中で、「注射部位反応」、「注射部位紅斑」、「注射部位疼痛」、「注射部位そう痒感」が複数件発現し、発現率は各 0.8/100 人年であった。

真菌感染症関連事象の中で、「口腔カンジダ症」及び「足部白癬」が複数件発現し、発現率は各 0.8/100 人年であった。

その他、好中球減少症関連事象として「白血球減少症」及び「好中球数減少」の発現率が各 1.2/100 人年、「好中球減少症」及び「白血球数減少」の発現率が各 0.8/100 人年であった。

また、自殺/自傷関連事象として「自殺念慮」が 1 件（0.4/100 人年）発現した。当該事象は KHK4827 140 mg Q2W 群の 35 歳の白人女性で、Day 9 に発現した Grade 1 の事象である（参考 5.3.5.4-6 Appendix 12.2.7.1）。事象発現後も治験薬の投与を継続したが、再発しなかった。当該被験者は、C-SSRS で「積極的な自殺念慮 - 自殺方法の考えあり（計画はなし）。実行する意思なし」と回答した（参考 5.3.5.4-6 Appendix 12.2.10.2）。.

Table 4.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set）

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)		ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)	
Crohns Disease	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Depression (excl suicide and self injury)	1	(2.4)	4	(3.8)	2	(2.0)	7	(2.8)
うつ病	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
気分変化	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Fungal infectious disorders	4	(9.5)	2	(1.9)	4	(4.0)	10	(4.0)
カンジダ感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
爪真菌症	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
癜風	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
真菌性乳腺炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
足部白癬	2	(4.8)	0	(0)	0	(0)	2	(0.8)
外陰部腟カンジダ症	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
外陰腟真菌感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Hypersensitivity	7	(16.7)	24	(22.8)	25	(24.8)	56	(22.6)
結膜炎	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
膿疱性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
季節性アレルギー	0	(0)	3	(2.9)	2	(2.0)	5	(2.0)
薬物過敏症	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
アレルギー性眼瞼炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
眼のアレルギー	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
喘息	0	(0)	2	(1.9)	1	(1.0)	3	(1.2)
アレルギー性鼻炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
発疹	1	(2.4)	3	(2.9)	6	(5.9)	10	(4.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0)	0	(0)	4	(4.0)	4	(1.6)
そう痒症	2	(4.8)	3	(2.9)	2	(2.0)	7	(2.8)
皮膚炎	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)

Table 4.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)		ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)	
湿疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
紅斑	0	(0)	2	(1.9)	1	(1.0)	3	(1.2)
光線過敏性反応	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
斑状皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
蕁麻疹	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
水疱	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
接触性皮膚炎	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
顔面腫脹	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Infections and infestations	47	(111.8)	96	(91.4)	115	(114.0)	258	(104.0)
鼻咽頭炎	7	(16.7)	17	(16.2)	28	(27.8)	52	(21.0)
上気道感染	2	(4.8)	16	(15.2)	16	(15.9)	34	(13.7)
副鼻腔炎	2	(4.8)	2	(1.9)	10	(9.9)	14	(5.6)
口腔ヘルペス	0	(0)	3	(2.9)	6	(5.9)	9	(3.6)
気管支炎	2	(4.8)	4	(3.8)	5	(5.0)	11	(4.4)
尿路感染	1	(2.4)	8	(7.6)	5	(5.0)	14	(5.6)
咽頭炎	4	(9.5)	5	(4.8)	4	(4.0)	13	(5.2)
胃腸炎	2	(4.8)	1	(1.0)	3	(3.0)	6	(2.4)
鼻炎	2	(4.8)	2	(1.9)	3	(3.0)	7	(2.8)
結膜炎	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
耳感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.0)	2	(0.8)
ウイルス性胃腸炎	1	(2.4)	0	(0)	2	(2.0)	3	(1.2)
インフルエンザ	3	(7.1)	2	(1.9)	2	(2.0)	7	(2.8)
喉頭炎	3	(7.1)	4	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.6)
下気道感染	0	(0)	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(1.6)
歯膿瘍	0	(0)	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(1.6)
歯感染	0	(0)	0	(0)	2	(2.0)	2	(0.8)
ダニ皮膚炎	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
カンジダ感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
蜂巣炎	0	(0)	3	(2.9)	1	(1.0)	4	(1.6)
膀胱炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
細菌性眼感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
ウイルス性胃炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
歯肉炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
ヘルペス性皮膚炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
爪真菌症	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
外耳炎	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
中耳炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
耳下腺炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
扁桃周囲膿瘍	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
歯髄炎	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
膿疱性皮疹	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
癜風	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
気管炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔膿瘍	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
慢性扁桃炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
ウイルス性結膜炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
毛包炎	0	(0)	4	(3.8)	0	(0)	4	(1.6)
ウイルス性消化管感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
手足口病	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
ヘリコバクター感染	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
単純ヘルペス	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)

Table 4.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)		ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)	
帯状疱疹	3	(7.1)	0	(0)	0	(0)	3	(1.2)
潜伏結核	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
限局性感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
肺感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
真菌性乳腺炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
爪囲炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
細菌性咽頭炎	2	(4.8)	1	(1.0)	0	(0)	3	(1.2)
気道感染	1	(2.4)	2	(1.9)	0	(0)	3	(1.2)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
足部白癬	2	(4.8)	0	(0)	0	(0)	2	(0.8)
扁桃炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
尿道炎	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
ウイルス感染	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
外陰部腟カンジダ症	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
外陰腟真菌感染	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Injection site reactions	2	(4.8)	6	(5.7)	2	(2.0)	10	(4.0)
注射部位内出血	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
注射部位反応	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
注射部位紅斑	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)
注射部位疼痛	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)
注射部位そう痒感	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
注射部位腫脹	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Ischaemic cerebrovascular conditions	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
脳血管発作	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Ischaemic heart disease	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Nervous system disorders	13	(30.9)	18	(17.1)	21	(20.8)	52	(21.0)
頭痛	5	(11.9)	5	(4.8)	5	(5.0)	15	(6.0)
片頭痛	0	(0)	0	(0)	4	(4.0)	4	(1.6)
感覚鈍麻	1	(2.4)	2	(1.9)	3	(3.0)	6	(2.4)
神経痛	0	(0)	0	(0)	2	(2.0)	2	(0.8)
坐骨神経痛	1	(2.4)	1	(1.0)	2	(2.0)	4	(1.6)
浮動性めまい	1	(2.4)	3	(2.9)	1	(1.0)	5	(2.0)
神経圧迫	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
多発ニューロパチー	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
失神	1	(2.4)	0	(0)	1	(1.0)	2	(0.8)
振戦	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
味覚消失	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
無嗅覚	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
灼熱感	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
手根管症候群	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)
脳血管発作	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
意識消失	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
パーキンソン病	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
足根管症候群	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
声帯不全麻痺	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Neutropenia	0	(0)	7	(6.7)	3	(3.0)	10	(4.0)
白血球減少症	0	(0)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.2)
好中球減少症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
好中球数減少	0	(0)	3	(2.9)	0	(0)	3	(1.2)
白血球数減少	0	(0)	2	(1.9)	0	(0)	2	(0.8)

Table 4.3.3.2-8 KHK4827 投与被験者における注目すべき有害事象の発現状況（Safety analysis set） (Continued)

Adverse Events of Interest PT	Number of events (event rate per 100 subject years)[a]							
	210 mg Q2W following Placebo (Subj·yr = 42.04) (N = 108)		140 mg Q2W (Subj·yr = 105.05) (N = 160)		210 mg Q2W (Subj·yr = 100.90) (N = 163)		ALL (Subj·yr = 247.99) (N = 431)	
Oropharyngeal candidiasis	6	(14.3)	9	(8.6)	8	(7.9)	23	(9.3)
咽頭炎	4	(9.5)	5	(4.8)	4	(4.0)	13	(5.2)
カンジダ感染	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
歯肉炎	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	0	(0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.8)
咽頭の炎症	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
アフタ性潰瘍	0	(0)	2	(1.9)	1	(1.0)	3	(1.2)
嚥下障害	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Psychiatric disorders	2	(4.8)	9	(8.6)	6	(5.9)	17	(6.9)
うつ病	1	(2.4)	3	(2.9)	2	(2.0)	6	(2.4)
睡眠障害	0	(0)	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(1.6)
不安	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
注意欠陥多動性障害	0	(0)	0	(0)	1	(1.0)	1	(0.4)
錯乱状態	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
不眠症	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
気分変化	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
神経過敏	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
自殺念慮	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
Serious infectious episode	1	(2.4)	1	(1.0)	0	(0)	2	(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
扁桃炎	1	(2.4)	0	(0)	0	(0)	1	(0.4)
Suicide and self-injury	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)
自殺念慮	0	(0)	1	(1.0)	0	(0)	1	(0.4)

Number of AEs, sorted alphabetically by events of interest and sorted on international order for system organ class and descending frequency for preferred term based on the KHK4827 210mg dose.

[a] Number of AEs divided by the total duration of treatment across all subjects in given group, multiplied by 100. Subj_yr = Total subject years of exposure toKHK4827. N = Number of subjects exposed to KHK4827.

Subjects who have multiple events in a system organ class/preferred term are counted multiple times. A system organ class can be found under multiple events of interest. Subjects randomized to placebo are included from the point of their first dose of KHK4827.

MedDRA version 18.1

Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.2.4.3

8）抗 KHK4827 抗体

本治験における抗 KHK4827 抗体産生状況の要約を Table 4.3.3.2-9 に示した。

本治験では、プラセボ群の 1 名で抗 KHK4827 結合抗体がベースライン後に一過性に陽性であったが、中和抗体は陰性であった。

Table 4.3.3.2-9 抗 KHK4827 抗体産生状況の要約（Antibody analysis set）

	Number (%) of subjects							
	Placebo (N = 160)		KHK4827					
			140mg Q2W (N = 158)		210mg Q2W (N = 161)		Total (N = 479)	
Subjects with an on-study result [a]	160	(100.0)	158	(100.0)	161	(100.0)	479	(100.0)
Binding antibody positive at anytime	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	1	(0.2)
Neutralizing antibody positive at anytime	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a result at baseline	159	(99.4)	156	(98.7)	159	(98.8)	474	(99.0)
Binding antibody positive at or before baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Neutralizing antibody positive at or before baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Subjects with a post-baseline result	133	(83.1)	130	(82.3)	138	(85.7)	401	(83.7)
Developing binding antibody positive post-baseline with negative/no baseline	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	1	(0.2)
Transient [b]	1	(0.6)	0	(0)	0	(0)	1	(0.2)
Developing neutralizing antibody positive post-baseline with negative/no baseline	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Transient [b]	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

N = Number of subjects who were randomized, received at least 1 dose of investigational product and had at least 1 evaluable antibody test.
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent.
[b] Positive post-baseline result followed by a negative result at the subject last timepoint tested.
Percentages are based on the number of subjects in the antibody analysis set within each treatment group.
Source: 参考 5.3.5.4-6 Table 11.3.8.3

4.4 結論

本治験では、PsA 患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験を実施し、KHK4827 の安全性及び有効性をプラセボと比較し、更に、KHK4827 を長期投与した際の有効性及び安全性を検討した。本治験では、プラセボ群、KHK4827 140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群に 1：1：1 でランダムに割付けした後、治験薬を二重盲検下で Week 22 まで SC 投与した。投与期間中、Week 16 に有効性の主要評価項目について、評価を実施した。Week 24 の来院以降、プラセボ群の被験者には KHK4827 210 mg、KHK4827 群の被験者には継続して KHK4827 を 2 週間に 1 回 SC 投与した。KHK4827 は、Week 52 までは二重盲検下で投与し、それ以降の長期投与期には非盲検下で最長 Week 166 まで投与することとした。試験開始後、スポンサーが治験の中止を決定したため、主要評価実施後に計画されていた中間解析を実施せず、試験終了後に解析を実施した。ただし、試験が早期に中止されたにもかかわらず、十分多くの被験者が登録され、Week 16 の主要評価項目及び主な副次評価項目は適切に評価された。

有効性について、本治験の主要評価項目である Week 16 における ACR 20 達成割合のプラセボ群との差は、KHK4827 140 mg Q2W 群で 24.3%（p<0.0001）、210 mg Q2W 群で 17.1%（p=0.0019）であり、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意に高値を示した。主な副次評価項目である Week 16 における PASI 75 反応割合、Week 16 における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量、Week 16 における PSI responder の割合のいずれについても、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意な値を示した。その他、Week 16 における ACR の各構成項目及び他の関節症状関連評価項目に関して、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して、ACR50 達成割合、ACR70 達成割合、PsARC 達成割合は高値を示し、CSR、ESR、TJC、SJC、Physician global arthritis activity、Subject global arthritis activity、DAS28CRP、BASDAI、CDAI、指炎、腱付着部炎、PASDAS に大きな改善が認められた。更に、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して、DLQI responder の割合、SF-36 v2 の身体的側面及び精神的側面スコアのベースラインからの変化量がいずれも高値を示し、QOL の改善が認められた。

安全性について、本治験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。自殺／自傷関連事象は「自殺念慮」が 1 名に認められたものの、自殺企図及び行動は発現しなかった。Week 16 までの有害事象発現状況の比較において、KHK4827 群とプラセボ群で有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った副作用、治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の休薬に至った副作用の発現割合に顕著な違いは認められなかった。治験期間中に KHK4827 投与被験者における安全性について、特に問題となるような有害事象は発現せず、以前の尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験、PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験における安全性プロファイルと違いは認められなかった。また、注目すべき有害事象の発現状況についても、以前の臨床試験と同様であった。

薬物動態について、PsA 患者における KHK4827 の薬物動態プロファイルは以前の臨床試験で得られた結果と同様に、標的依存的な消失を示すモノクローナル抗体に典型的な非線形動態を示した。

抗 KHK4827 抗体について、KHK4827 投与開始後に結合抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

以上、有効性評価結果より、KHK4827 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W は PsA 患者に対してプラセボと比較して有意に高い関節症状及び身体機能改善効果を示すことが示された。また、安全性評価結果より、KHK4827 の安全性が確認された。これらのことから、KHK4827 が PsA の新たな治療薬となる可能性が示唆された。