ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.7.4 臨床的安全性

大正製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.2 有害事象 22
2.7.4.2.1 有害事象の解析 22
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 83
2.7.4.3 臨床検査値の評価 83
2.7.4.4 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 86
2.7.4.4.1 バイタルサイン 86
2.7.4.4.2 体重 87
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
2.7.4.5.1 内因性要因 88
2.7.4.5.2 外因性要因 93
2.7.4.5.3 薬物相互作用 97
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 97
2.7.4.5.5 過量投与 98
2.7.4.5.6 薬物乱用 98
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 98
2.7.4.5.8 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 98
2.7.4.5.9 自己投与 98
2.7.4.6 市販後データ 101
2.7.4.7 付録 101
2.7.4.8 参考文献 144

表

表 2.7.4-1 臨床試験一覧 11
表 2.7.4-2 統合解析の試験構成 12
表 2.7.4-3 臨床検査項目（3000-JA 試験、3001-JA 試験） 13
表 2.7.4-4 臨床検査項目（2001-JA 試験、2003-WW 試験） 13
表 2.7.4-5 注目すべき有害事象のカテゴリー定義 15
表 2.7.4-6 曝露状況（3000-JA 試験：治療期 A） 16
表 2.7.4-7 曝露状況（3000-JA 試験：52 週） 17
表 2.7.4-8 曝露状況（3001-JA 試験：24 週） 17

表 2.7.4-9 曝露状況（3001-JA 試験：52 週） 18
表 2.7.4-10 曝露状況（2001-JA 試験） 18
表 2.7.4-11 人口統計学的特性及びその他の特性（日本人患者統合：24 週） 20
表 2.7.4-12 人口統計学的特性及びその他の特性（長期安全性統合：24 週） 22
表 2.7.4-13 いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（日本人患者統合：24 週） 23
表 2.7.4-14 いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（長期安全性統合：24 週） 25
表 2.7.4-15 いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の有害事象（日本人患者統合：52 週） 26
表 2.7.4-16 いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の有害事象（長期安全性統合：52 週） 31
表 2.7.4-17 いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の副作用（日本人患者統合：24 週） 34
表 2.7.4-18 いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の副作用（長期安全性統合：24 週） 36
表 2.7.4-19 いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の副作用（日本人患者統合：52 週） 37
表 2.7.4-20 いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の副作用（長期安全性統合：52 週） 39
表 2.7.4-21 重症度別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：24 週） 40
表 2.7.4-22 本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度 （日本人患者統合：24 週） 41
表 2.7.4-23 重症度別の副作用の発現頻度（日本人患者統合：24 週） 41
表 2.7.4-24 重症度別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：24 週） 42
表 2.7.4-25 本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度 （長期安全性統合：24 週） 42
表 2.7.4-26 重症度別の副作用の発現頻度（長期安全性統合：24 週） 42
表 2.7.4-27 重症度別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：52 週） 43
表 2.7.4-28 本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度 （日本人患者統合：52 週） 44
表 2.7.4-29 重症度別の副作用の発現頻度（日本人患者統合：52 週） 44
表 2.7.4-30 重症度別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：52 週） 45
表 2.7.4-31 本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度 （長期安全性統合：52 週） 45
表 2.7.4-32 重症度別の副作用の発現頻度（長期安全性統合：52 週） 46
表 2.7.4-33 発現時期別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：24 週） 46
表 2.7.4-34 本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度 （日本人患者統合：24 週） 47
表 2.7.4-35 発現時期別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：24 週） 47

表 2.7.4-36　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度　（長期安全性統合：24 週）　48
表 2.7.4-37　発現時期別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　49
表 2.7.4-38　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度　（日本人患者統合：52 週）　49
表 2.7.4-39　発現時期別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：52 週）　50
表 2.7.4-40　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度　（長期安全性統合：52 週）　51
表 2.7.4-41　死亡例の一覧（3000-JA 試験：治療期 A）　51
表 2.7.4-42　死亡例の一覧（2000-WW 試験）　52
表 2.7.4-43　重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　53
表 2.7.4-44　重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　54
表 2.7.4-45　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3000-JA 試験：治療期 A）　56
表 2.7.4-46　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3000-JA 試験：52 週）　57
表 2.7.4-47　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3001-JA 試験：24 週）　58
表 2.7.4-48　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3001-JA 試験：52 週）　59
表 2.7.4-49　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（2001-JA 試験）　60
表 2.7.4-50　中止に至った有害事象の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　61
表 2.7.4-51　中止に至った有害事象の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　64
表 2.7.4-52　重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　68
表 2.7.4-53　重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　69
表 2.7.4-54　結核の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　70
表 2.7.4-55　結核の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　70
表 2.7.4-56　全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　72
表 2.7.4-57　全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　72
表 2.7.4-58　間質性肺疾患の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　74
表 2.7.4-59　間質性肺疾患の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　74
表 2.7.4-60　肝機能検査値異常の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　76
表 2.7.4-61　肝機能検査値異常の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　76
表 2.7.4-62　注射部位反応の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　77
表 2.7.4-63　注射部位反応の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　78
表 2.7.4-64　悪性腫瘍の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　79
表 2.7.4-65　悪性腫瘍の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　79
表 2.7.4-66　乾癬の発現頻度（日本人患者統合：24 週）　81
表 2.7.4-67　乾癬の発現頻度（日本人患者統合：52 週）　81

表 2.7.4-68 B 型肝炎の再活性化の発現頻度（日本人患者統合：24 週）.....82
表 2.7.4-69 B 型肝炎の再活性化の発現頻度（日本人患者統合：52 週）.....82
表 2.7.4-70 臨床検査値の推移（長期安全性統合：24 週）.....84
表 2.7.4-71 臨床検査値の推移（長期安全性統合：52 週）.....85
表 2.7.4-72 バイタルサインの推移（長期安全性統合：24 週）.....86
表 2.7.4-73 バイタルサインの推移（長期安全性統合：52 週）.....87
表 2.7.4-74 体重及び BMI の推移（長期安全性統合：24 週）.....87
表 2.7.4-75 体重及び BMI の推移（長期安全性統合：52 週）.....88
表 2.7.4-76 被験者背景別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）.....88
表 2.7.4-77 被験者背景別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）.....89
表 2.7.4-78 被験者背景別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）.....89
表 2.7.4-79 被験者背景別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）.....90
表 2.7.4-80 ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）.....91
表 2.7.4-81 ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）.....91
表 2.7.4-82 ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）.....91
表 2.7.4-83 ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）.....91
表 2.7.4-84 NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）.....92
表 2.7.4-85 NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）.....92
表 2.7.4-86 NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）.....92
表 2.7.4-87 NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）.....93
表 2.7.4-88 MTX 併用別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A、3001-JA 試験：24 週）.....94
表 2.7.4-89 MTX 用量別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）.....94
表 2.7.4-90 MTX 併用別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週、3001-JA 試験：52 週）.....94
表 2.7.4-91 MTX 用量別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）.....95
表 2.7.4-92 生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験別の有害事象の発現頻度 （3000-JA 試験：治療期 A）.....95
表 2.7.4-93 csDMARDs の併用別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）.....96
表 2.7.4-94 生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験別の有害事象の発現頻度 （3000-JA 試験：52 週）.....96
表 2.7.4-95 csDMARDs の併用別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）.....96
表 2.7.4-96 副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）.....97
表 2.7.4-97 副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）.....97

表 2.7.4-98 副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52週） 97
表 2.7.4-99 副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52週） 97
表 2.7.4-100 自己投与前後 12 週間の有害事象（3002-JA 試験） 99
表 2.7.4-101 自己投与前後 12 週間の副作用（3002-JA 試験） 100
表 2.7.4-102 全ての有害事象（日本人患者統合：24 週） 102
表 2.7.4-103 全ての副作用（日本人患者統合：24 週） 114
表 2.7.4-104 本剤群の全ての有害事象（日本人患者統合：52 週） 120
表 2.7.4-105 本剤群の全ての副作用（日本人患者統合：52 週） 136

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗オゾラリズマブ抗体）
BL-ADA	baseline ADA	薬物投与前に検出された ADA（pre-existing ADA と同義）
BMI	body mass index	体格指数
csDMARDs	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EE	early escape	早期離脱
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HLT	high level term	MedDRA 高位語
KL-6	Krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese version	MedDRA 日本語版
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NAb	neutralizing ADA	中和抗体（抗オゾラリズマブ中和抗体）
PFS	prefilled syringes	プレフィルドシリンジ
PT	preferred term	MedDRA 基本語
Q4W	quaque (every) 4 weeks	4 週間隔投与
Q8W	quaque (every) 8 weeks	8 週間隔投与
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
TB-ADA	treatment-boosted ADA	薬物投与後に抗体価が増加した ADA
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TI-ADA	treatment-induced ADA	薬物投与によって発生した ADA
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

試験略名一覧

試験略名	試験名（試験番号）
1000-US 試験	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy subjects（3242K1-1000-US）
1001-JA 試験	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy Japanese male subjects（3242K1-1001-JA）
2000-WW 試験	A seamless, phase 1/2, multiple ascending dose, proof of concept study of ATN-103 administered to subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate（3242K1-2000-WW）
2001-JA 試験	A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy of ATN-103 administered to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate（3242K1-2001-JA）
2003-WW 試験	An open-label, extension study to assess the long term safety and tolerability of ATN-103 in subjects with rheumatoid arthritis（3242K1-2003-WW）
3000-JA 試験	メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（TS152-3000-JA）
3001-JA 試験	メトトレキサート非併用の関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の第Ⅲ相臨床試験（TS152-3001-JA）
3002-JA 試験	関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の継続長期試験（TS152-3002-JA）

用語の定義

用語	定義
ATN-103	ワイス社におけるオゾラリズマブの開発コード
開始時	治験薬初回投与以前に行われ、それに最も近い評価・観察・検査の実施時期
治療期 A	3000-JA 試験の来院 2（0 週）の治験薬投与以降、来院 12（24 週）の検査・観察終了までの期間 ただし、EE 基準に該当する場合は、「来院 2（0 週）の治験薬投与以降、EE 移行時（20 週）の検査・観察終了までの期間」
治療期 B	3000-JA 試験の来院 12（24 週）の検査・観察終了より後で、事後検査の検査・観察終了までの期間 ただし、EE 基準に該当する場合は、「EE 移行時（20 週）の検査・観察終了より後で、事後検査の検査・観察終了までの期間」
日本人患者統合(24 週)	日本人 RA 患者を対象とした全ての試験［2001-JA 試験、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）、3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は 24 週投与時まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週投与時まで）のカットオフデータを使用した
長期安全性統合(24 週)	日本人 RA 患者を対象とし、投与期間を 52 週間とした試験［3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は 24 週投与時まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週投与時まで）のカットオフデータを使用した
日本人患者統合(52 週)	日本人 RA 患者を対象とした全ての試験［2001-JA 試験、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）、3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は試験終了時の成績として 52 週投与データを使用した
長期安全性統合(52 週)	日本人 RA 患者を対象とし、投与期間を 52 週間とした試験［3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成される統合解析 3000-JA 試験、3001-JA 試験は試験終了時の成績として 52 週投与データを使用した

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

本剤の安全性は、日本人 RA 患者を対象とした 3 試験（2001-JA 試験、3000-JA 試験、3001-JA 試験）を用いて評価した。本剤の長期安全性に関しては、投与期間を 52 週間と設定した 2 試験（3000-JA 試験、3001-JA 試験）を用いて評価した（表 2.7.4-1）。なお、3002-JA 試験の中間解析成績を用いて、自己投与による安全性への影響を検討した。

統合解析集団として「日本人患者統合」及び「長期安全性統合」の 2 種類を設定し、ともに 24 週時点及び 52 週投与終了時の解析を行った。日本人患者統合は日本人 RA 患者を対象とした全ての試験［2001-JA 試験、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）、3000-JA 試験、3001-JA 試験］で構成したが、2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）の安全性は参考情報として掲載しており、本剤群合計には含まれるが、用量群別の評価には使用しなかった。長期安全性統合は投与期間を 52 週間とした 2 試験（3000-JA 試験、3001-JA 試験）で構成した（表 2.7.4-2）。

なお、注目すべき有害事象の検討には、上記の日本人 RA 患者試験のほかに、外国人 RA 患者を対象とした 2000-WW 試験及び 2003-WW 試験（2000-WW 試験からの継続例）も用いた（表 2.7.4-1）。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の投与期間は 52 週間であるが、申請時は 24 週投与時まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週投与時まで）のカットオフデータを用い、申請後に 52 週投与データを追加提出することとした。

なお、国内で実施中の継続長期試験（3002-JA 試験）にて、自己投与可能な市販用プレフィルドシリンジ（PFS）製剤を用いて、自己投与による安全性への影響を検討し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日でカットオフしたデータを用いた中間解析の成績を申請後に追加提出した。

表 2.7.4-1　臨床試験一覧

試験略名	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	投与 例数	対象	投与期間
第Ⅰ/Ⅱ相試験 （2001-JA） 【評価資料】	反復投与時（MTX 併用下）の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、有効性、投与間隔（4 週間隔、8 週間隔）の比較	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増、 並行群間、 多施設共同	4 週間隔投与： 本剤 10、30、80 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与 8 週間隔投与： 本剤 10、80 mg 又はプラセボを 8 週間に 1 回皮下投与	60	MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者 （日本人）	16 週間
第Ⅱ/Ⅲ相試験 （3000-JA） 【評価資料】	治療期 A： MTX 併用下の有効性、用量設定、安全性、薬物動態 治療期 B： 長期投与時の安全性、有効性、薬物動態	治療期 A： 無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 並行群間、 多施設共同 治療期 B： 非盲検、 多施設共同	治療期 A： 本剤 30、80 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与 16 週時点で圧痛関節数及び腫脹関節数の 0 週からの改善が 20%未満の場合（early escape；EE）、20 週で治療期 B に移行し、プラセボ投与例は本剤 30 mg 投与、本剤 30 mg 投与例は本剤 80 mg 投与に変更 治療期 B： 治療期 A で本剤 30 又は 80 mg 投与例は同用量を継続して 4 週間に 1 回皮下投与。プラセボ投与例は本剤 30 又は 80 mg に再割り付けして 4 週間に 1 回皮下投与	381	MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者 （日本人）	治療期 A： 24 週間 [a] 治療期 B： 28 週間 [b]
第Ⅲ相試験 （3001-JA） 【評価資料】	MTX 非併用下の安全性、有効性、薬物動態	無作為化、 非盲検、 多施設共同	本剤 30 又は 80 mg を 4 週間に 1 回皮下投与	140	MTX 非併用の関節リウマチ患者 （日本人）	52 週間
第Ⅱ相継続長期試験 （2003-WW） 【参考資料】	前試験 [c] からの継続長期投与時の安全性、忍容性	非盲検、 継続投与、 多施設共同	開始用量として本剤 10 mg を 4 週間に 1 回皮下投与。治験薬投与開始から 12 週間は、被験者の疾患活動性及び安全性に基づき、治験責任医師の判断により本剤 30 又は 80 mg への増量を可能とし、増量後の安全性に問題がみられた場合は減量も可。12 週以降は用量変更不可。なお、本試験実施中に得られた海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）の結果では本剤 10 mg の有効性が認められなかったことから、本剤 10 mg 投与例の用量は 30 又は 80 mg に変更。	266	前試験 [c] を完了した関節リウマチ患者 （外国人、日本人）	48 週間
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 （2000-WW） 【参考資料】	反復投与時（MTX 併用下）の安全性、有効性、忍容性、薬物動態、薬力学、投与間隔（4 週間隔、8 週間隔）の比較	無作為化、 層別割付け、 二重盲検、 プラセボ対照、 用量漸増、 並行群間、 アダプティブ	4 週間隔投与： 本剤 10、30、80 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与 8 週間隔投与： 本剤 10 又は 80 mg を 8 週間に 1 回皮下投与	253	MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者 （外国人）	16 週間

a：EE の場合は 20 週間
b：EE の場合は 32 週間
c：前試験は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）又は第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）

表 2.7.4-2　統合解析の試験構成

統合解析	試験構成	投与期間	資料番号
日本人患者統合（24 週）	2001-JA 試験	16 週間	5.3.5.1-1
	2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）	48 週間	5.3.5.2-1
	3000-JA 試験	24 週間 [a]	5.3.5.1-2
	3001-JA 試験	24 週間 [a]	5.3.5.2-2
長期安全性統合（24 週）	3000-JA 試験	24 週間 [a]	5.3.5.1-2
	3001-JA 試験	24 週間 [a]	5.3.5.2-2
日本人患者統合（52 週）	2001-JA 試験	16 週間	5.3.5.1-1
	2003-WW 試験（2001-JA 試験からの継続例）	48 週間	5.3.5.2-1
	3000-JA 試験	52 週間	5.3.5.1-4
	3001-JA 試験	52 週間	5.3.5.2-4
長期安全性統合（52 週）	3000-JA 試験	52 週間	5.3.5.1-4
	3001-JA 試験	52 週間	5.3.5.2-4

a：申請時は 24 週投与時まで（3000-JA 試験の EE 移行例は 20 週投与時まで）のカットオフデータを用い、申請後に 52 週投与データを追加提出

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

(1)　有害事象

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では、有害事象を「治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病、又はその徴候（臨床検査値などの異常を含む）をいい、治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義した。重症度は軽度、中等度、高度の 3 段階で判断した。治験薬との因果関係は、治験薬が PFS 製剤であるため、治験薬（注射剤）の薬剤部分及び機器部分のそれぞれについて「関連あり」又は「関連なし」の 2 分類で判断した。治験薬の薬剤部分との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。

2001-JA 試験では、有害事象の調査期間は同意取得時から事後検査（20 週時）までとし、TEAE の定義は「治験薬の初回投与から最終投与後 7 週の間に新たに発現した又は投与開始前よりも悪化した事象」とした。2003-WW 試験では、有害事象の調査期間は同意取得時から事後検査（最終投与後 8 週）までとし、TEAE の定義は「治験薬の初回投与から最終投与後 30 日の間に新たに発現した又は投与開始前よりも悪化した事象」とした。2001-JA 試験及び 2003-WW 試験ともに、重症度は軽度、中等度、高度、生命を脅かすの 4 段階で判断した。治験薬との因果関係は「関連あり」又は「関連なし」の 2 分類で判断し、治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。

(2)　注射部位反応

本剤は皮下注射用製剤であり、皮下投与時の安全性を評価するため、注射部位反応について調査した。3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では、注射部位反応を「治験薬投与後 4 時間以内に注射部位に発現し持続した全ての反応、又は治験薬投与後 4 時間以上経過した後に注射部位に発現した全ての反応」と定義した。ただし、皮下注射手技に起因する症状（注射による局所外傷など）は除いた。治験責任医師又は治験分担医師は、治験中に発現した有害事象が注射部位反応に該当す

るかどうかを判断した。2001-JA 試験及び 2003-WW 試験では、有害事象とは別の独立した調査項目として設定した。

(3)　臨床検査及びその他の検査

日本人 RA 患者を対象とした試験のいずれも、臨床検査、バイタルサイン［血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、体温、呼吸数（2003-WW 試験のみ）］、体重、身体所見（2001-JA 試験及び 2003-WW 試験のみ）を評価項目とした。各試験の臨床検査項目の詳細を表 2.7.4-3 及び表 2.7.4-4 に示した。

表 2.7.4-3　臨床検査項目（3000-JA 試験、3001-JA 試験）

血液学検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数
生化学検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、乳酸デヒドロゲナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、血糖、尿酸、総コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、電解質（Na、K、Cl、Ca、P）、KL-6
尿検査	蛋白、糖、潜血、pH、沈渣
内分泌学検査[a]	HCG 定量（血清）[b]、HCG 定性（尿）[c]
ウイルス学検査	HBs 抗原[b]、HBc 抗体[b]、HBs 抗体[b]、HBV-DNA 定量[d]、HCV 抗体[b]、HCV-RNA 定量[e]
免疫血清学検査[b]	β-D-グルカン、抗核抗体、二本鎖 DNA 抗体定量、抗カルジオリピン抗体
微生物学検査[b]	結核菌インターフェロン-γ 測定

a：妊娠可能な女性の被験者のみ実施
b：観察期（-4 週）のみ実施
c：治療期（0 週及び 4 週以降の全ての評価・観察時期）に実施
d：観察期（-4 週）で HBs 抗原は陰性で、HBc 抗体及び HBs 抗体（又はいずれか）が陽性の場合、医師判断により HBV-DNA 定量を実施。観察期（-4 週）で HBV-DNA 定量を実施した被験者は、治療期（4 週以降の全ての評価・観察時期）にて HBV-DNA 定量を実施
e：観察期（-4 週）で HCV 抗体が陽性の場合、医師判断により HCV-RNA 定量を実施。観察期（-4 週）で HCV-RNA 定量を実施した被験者は、治療期（4 週以降の全ての評価・観察時期）にて HCV-RNA 定量を実施

表 2.7.4-4　臨床検査項目（2001-JA 試験、2003-WW 試験）

血液学検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数
生化学検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、電解質（Na、K、Cl、Ca、P）、重炭酸イオン[a]
尿検査	蛋白、糖、潜血、pH、沈渣（必要な場合）、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、比重
内分泌学検査[b]	HCG 定量（血清）[c]、HCG 定性（尿）[d]
ウイルス学検査[e]	HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体
免疫血清学検査	抗核抗体、二本鎖 DNA 抗体定量、抗カルジオリピン抗体

a：2003-WW 試験のみ実施
b：妊娠可能な女性の被験者のみ実施
c：2001-JA 試験のスクリーニング期、16、20 週、中止時のみ実施
d：2001-JA 試験では 0、4、8、12 週、2003-WW 試験では全ての評価・観察時期に実施
e：2001-JA 試験のスクリーニング期のみ実施

2.7.4.1.1.3 解析方法

(1) 解析対象集団

安全性の評価対象は、全ての試験で安全性解析対象集団とした。3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では、治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に安全性評価項目又は免疫原性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団と定義した。2001-JA 試験及び 2003-WW 試験では、治験薬が 1 回でも投与された被験者を対象とした集団と定義した。

(2) 有害事象の集計

有害事象の集計に用いた MedDRA のバージョンは、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験では 22.1、2001-JA 試験では 13.0、2003-WW 試験では 15.0 とした。また、2 種類の統合解析（「日本人患者統合」及び「長期安全性統合」それぞれの 24 週時点及び 52 週投与終了時）はいずれも 22.1 に揃えて集計した。

統合解析では、2001-JA 試験及び 2003-WW 試験の有害事象及び注射部位反応について、3000-JA 試験及び 3001-JA 試験と同じ定義を適用して集計した。また、重症度については、2001-JA 試験及び 2003-WW 試験での「生命を脅かす」を「高度」に含め、軽度、中等度、高度の 3 段階とした。

日本人患者統合（52 週）及び長期安全性統合（52 週）における本剤 P/30 mg 群及び P/80 mg 群（治療期 A でプラセボを投与し治療期 B で 30 mg 又は 80 mg を投与した群）の有害事象の集計は、本剤投与後に発現した事象（悪化を含む）のみを対象とした。

(3) 注目すべき有害事象の集計方法

既存の TNF 阻害薬では、特徴的な副作用のプロファイルが明らかとなっており、本剤でもそれらの副作用プロファイルを参考に注目すべき 13 種類の有害事象カテゴリーを設定し検討した（表 2.7.4-5）。

表 2.7.4-5　注目すべき有害事象のカテゴリー定義

注目すべき有害事象	定義
重篤な感染症（結核を除く）	①かつ②を満たす事象のうち、「PT に『結核』を含む事象」を除いた事象 ①SOC [感染症および寄生虫症] の事象 ②抗菌薬／抗真菌薬／抗ウイルス薬の注射投与あり、若しくは治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した事象
結核	PT に「結核」を含む事象
脱髄疾患	SMQ [脱髄] の事象
重篤なアレルギー反応	①又は②を満たす事象 ①SOC [免疫系障害] の事象、かつ治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した事象 ②PT に「アナフィラキシー」を含む事象
重篤な血液障害	①又は②、かつ治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した事象 ①SOC [血液およびリンパ系障害] の事象 ②SOC [臨床検査] のうち、HLT [赤血球検査]、HLT [白血球検査]、HLT [血小板検査] の事象
全身性エリテマトーデス及びループス様症候群	PT に「lupus」を含む事象
間質性肺疾患	SMQ [間質性肺疾患] のうち、PT に「間質性肺炎」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「胞隔炎」、「肺線維症」のいずれかを含む事象、及び PT [器質化肺炎]
肝機能検査値異常	PT [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常] PT [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加] PT [アラニンアミノトランスフェラーゼ異常] PT [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加] PT [肝機能異常] PT [肝機能検査異常] PT [肝機能検査値上昇]
注射部位反応	治験責任医師又は治験分担医師が「注射部位反応に該当」と判断した事象
悪性腫瘍	SMQ [悪性腫瘍] の事象
乾癬	PT に「乾癬」を含む事象
B 型肝炎の再活性化	PT [B 型肝炎 DNA 増加] PT [B 型肝炎 DNA 測定陽性] PT [B 型肝炎再活性化]
うっ血性心不全	SMQ [心不全] のうち PT に「不全」を含む事象

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

安全性評価対象のいずれの試験でも、治験薬投与の遵守状況は良好であった。

長期安全性統合（24 週）では、本剤群 446 例（本剤 30 mg 群 246 例、本剤 80 mg 群 200 例）のうち、本剤が 24 週（6 カ月）を超えて投与された被験者数は 387 例（本剤 30 mg 群 216 例、本剤 80 mg 群 171 例）であった。

長期安全性統合（52 週）では、本剤群 513 例（本剤 P/30 mg 群 44 例、本剤 P/80 mg 群 23 例、本剤 30 mg 群 237 例、本剤 30/80 mg 群 9 例、本剤 80 mg 群 200 例）のうち、本剤が 52 週（12 カ月）を超えて投与された被験者数は 271 例（本剤 30 mg 群 145 例、本剤 30/80 mg 群 4 例、本剤 80 mg 群 122 例）であった（表 2.7.4-39）。

2.7.4.1.2.1　3000-JA 試験

3000-JA 試験の治療期 A では治験薬を 6 回投与することとした。なお、3000-JA 試験の治療期 A では、治験薬の効果がみられない場合（圧痛関節数及び腫脹関節数の 0 週から 16 週への変化量が、0 週に対してそれぞれ 20%未満）、20 週時に治療期 B に移行することとしたが（EE）、EE に該当したのはプラセボ群 21 例、本剤 30 mg 群 9 例、本剤 80 mg 群 11 例であった（2.7.6　表 2.7.6.4-3）。

治験薬の投与回数は、6 回がプラセボ群 58.7%（44/75 例）、本剤 30 mg 群 83.6%（127/152 例）、本剤 80 mg 群 80.5%（124/154 例）、5 回がプラセボ群 30.7%（23/75 例）、本剤 30 mg 群 13.2%（20/152 例）、本剤 80 mg 群 12.3%（19/154 例）であり、いずれの投与群でも 5 回以上投与された被験者が多かった（表 2.7.4-6）。

3000-JA 試験の治験薬投与回数は全 13 回であった。治療期 A 中にプラセボ又は 30 mg 投与下で EE 基準に該当した被験者は治療期 B で 20 週時から用量を変更し（P/30 mg 群、30/80 mg 群）、プラセボ投与下で治療期 A を完了した被験者は治療期 B で 30 mg 群又は 80 mg 群に再割付された（P/30 mg 群、P/80 mg 群）。80 mg 群の EE 該当例は治療期 B での投与群は変更しなかった。

本剤の投与回数が 13 回中 13 回であった被験者の割合は 30 mg 群 77.6%（111/143 例）、80 mg 群 78.6%（121/154 例）であった（表 2.7.4-7）。

表 2.7.4-6　曝露状況（3000-JA 試験：治療期 A）

		プラセボ (N=75)	本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)
投与回数	1	2 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.6)
	2	3 (4.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
	3	1 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
	4	2 (2.7)	0	4 (2.6)
	5	23 (30.7)	20 (13.2)	19 (12.3)
	6	44 (58.7)	127 (83.6)	124 (80.5)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-3a から引用

表 2.7.4-7　曝露状況（3000-JA 試験：52 週）

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	**P/80 mg (N=23)**	**30 mg (N=143)**	**30/80 mg (N=9)**	**80 mg (N=154)**
投与回数	1	0	0	1 (0.7)	0	4 (2.6)
	2	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	3	0	0	3 (2.1)	0	2 (1.3)
	4	0	0	0	0	2 (1.3)
	5	0	0	5 (3.5)	0	1 (0.6)
	6	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	0
	7	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	8	0	0	0	0	1 (0.6)
	9	0	0	4 (2.8)	1 (11.1)	0
	10	0	0	0	1 (11.1)	2 (1.3)
	11	0	2 (8.7)	1 (0.7)	0	3 (1.9)
	12	3 (6.8)	0	14 (9.8)	1 (11.1)	16 (10.4)
	13	39 (88.6)	21 (91.3)	111 (77.6)	6 (66.7)	121 (78.6)

例数（%）
プラセボ投与のみで治療期 A に治験を中止した症例（N=8）の結果は不記載
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-3b から引用

2.7.4.1.2.2　3001-JA 試験

3001-JA 試験では 24 週までに治験薬を 6 回投与することとした。治験薬の投与回数は、6 回が本剤 30 mg 群 89.4%（84/94 例）、本剤 80 mg 群 80.4%（37/46 例）、5 回が本剤 30 mg 群 4.3%（4/94 例）、本剤 80 mg 群 2.2%（1/46 例）であり、いずれの投与群でも 5 回以上投与された被験者が多かった（表 2.7.4-8）。

3001-JA 試験の治験薬投与回数は全 13 回であった。本剤の投与回数が 13 回中 13 回であった被験者の割合は 30 mg 群 70.2%（66/94 例）、80 mg 群 65.2%（30/46 例）であった（表 2.7.4-9）。

表 2.7.4-8　曝露状況（3001-JA 試験：24 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	**80 mg (N=46)**
投与回数	1	2 (2.1)	1 (2.2)
	2	1 (1.1)	0
	3	2 (2.1)	6 (13.0)
	4	1 (1.1)	1 (2.2)
	5	4 (4.3)	1 (2.2)
	6	84 (89.4)	37 (80.4)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-3a から引用

表 2.7.4-9　曝露状況（3001-JA 試験：52 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	**80 mg (N=46)**
投与回数	1	2 (2.1)	1 (2.2)
	2	1 (1.1)	0
	3	2 (2.1)	6 (13.0)
	4	1 (1.1)	1 (2.2)
	5	2 (2.1)	0
	6	5 (5.3)	0
	7	2 (2.1)	1 (2.2)
	8	2 (2.1)	0
	9	1 (1.1)	2 (4.3)
	10	4 (4.3)	2 (4.3)
	11	4 (4.3)	1 (2.2)
	12	2 (2.1)	2 (4.3)
	13	66 (70.2)	30 (65.2)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-3b から引用

2.7.4.1.2.3　2001-JA 試験

2001-JA 試験では治験薬を 4 回（本剤 Q4W 投与群）又は 2 回（本剤 Q8W 投与群）投与することとした。治験薬の投与回数は、本剤 Q4W 投与群では全例で 4 回、本剤 Q8W 投与群では各群 10 例中 9 例が 2 回であった（表 2.7.4-10）。

表 2.7.4-10　曝露状況（2001-JA 試験）

		プラセボ [a] (N=10)	本剤				
			10 mg Q4W (N=10)	**30 mg Q4W (N=10)**	**80 mg Q4W (N=10)**	**10 mg Q8W (N=10)**	**80 mg Q8W (N=10)**
1 回以上投与した例数		10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
最終投与時期 [b]	ベースライン	1 (10.00)	0	0	0	1 (10.00)	1 (10.00)
	8 週（Day 56）	5 (50.00)	0	0	0	9 (90.00)	9 (90.00)
	12 週（Day 84）	4 (40.00)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	0	0
投与回数	N	10	10	10	10	10	10
	平均値	2.80	4.00	4.00	4.00	1.90	1.90
	標準偏差	1.14	0.00	0.00	0.00	0.32	0.32
	最小値	1.00	4.00	4.00	4.00	1.00	1.00
	最大値	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00
	中央値	2.50	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：プラセボ群 10 例のうち、Q4W 投与は 6 例、Q8W 投与は 4 例
b：Q4W の最終投与時期は 12 週（Day 84）、Q8W の最終投与時期は 8 週（Day 56）
2001-JA（5.3.5.1-1）Supportive Table 15.8 から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人患者統合（24 週）の本剤 30 mg Q4W 群（256 例）及び本剤 80 mg Q4W 群（210 例）については、女性は本剤 30 mg Q4W 群 186 例（72.7%）、本剤 80 mg Q4W 群 170 例（81.0%）であった。年齢の平均値は本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群ともに 55.9 歳であった。体重の平均値は本剤 30 mg Q4W 群 59.52 kg、本剤 80 mg Q4W 群 58.05 kg であった。RA の罹病期間の平均値は本剤 30 mg Q4W 群 6.9 年、本剤 80 mg Q4W 群 8.4 年であった（表 2.7.4-11）。

長期安全性統合（24 週）の本剤 30 mg 群（246 例）及び本剤 80 mg 群（200 例）については、女性は本剤 30 mg 群 176 例（71.5%）、本剤 80 mg 群 163 例（81.5%）であった。年齢の平均値は本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群ともに 56.0 歳であった。体重の平均値は本剤 30 mg 群 59.93 kg、本剤 80 mg 群 57.98 kg であった。RA の罹病期間の平均値は本剤 30 mg 群 6.9 年、本剤 80 mg 群 8.3 年であった（表 2.7.4-12）。

表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びその他の特性（日本人患者統合：24 週）

項目			プラセボ (N=85)	本剤						合計 (N=636)
				10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	
性別	カテゴリー	男性	19 (22.4)	1 (10.0)	70 (27.3)	40 (19.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	7 (12.7)	139 (21.9)
		女性	66 (77.6)	9 (90.0)	186 (72.7)	170 (81.0)	9 (90.0)	9 (90.0)	48 (87.3)	497 (78.1)
年齢（歳）	カテゴリー	＜65	61 (71.8)	6 (60.0)	187 (73.0)	153 (72.9)	8 (80.0)	8 (80.0)	43 (78.2)	466 (73.3)
		65≦	24 (28.2)	4 (40.0)	69 (27.0)	57 (27.1)	2 (20.0)	2 (20.0)	12 (21.8)	170 (26.7)
	基本統計量	平均値±標準偏差	55.1±12.0	56.5±10.8	55.9±11.7	55.9±11.3	54.4±15.1	52.9±11.2	54.6±11.3	55.6±11.6
		中央値	57.0	55.0	56.0	57.0	58.0	51.5	56.0	56.0
		最小値～最大値	24～75	39～70	21～84	25～81	30～73	38～71	30～73	21～84
体重（kg）	カテゴリー	＜40.0	3 (3.5)	0	7 (2.7)	4 (1.9)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	16 (2.5)
		40.0≦、＜50.0	20 (23.5)	2 (20.0)	55 (21.5)	50 (23.8)	3 (30.0)	4 (40.0)	21 (38.2)	155 (24.4)
		50.0≦、＜60.0	32 (37.6)	4 (40.0)	84 (32.8)	77 (36.7)	3 (30.0)	2 (20.0)	17 (30.9)	219 (34.4)
		60.0≦、＜70.0	19 (22.4)	2 (20.0)	58 (22.7)	42 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	9 (16.4)	134 (21.1)
		70.0≦	11 (12.9)	2 (20.0)	52 (20.3)	37 (17.6)	2 (20.0)	1 (10.0)	7 (12.7)	112 (17.6)
	基本統計量	平均値±標準偏差	57.74±13.03	56.50±10.60	59.52±13.44	58.05±11.92	56.60±11.42	51.60±11.93	55.02±11.15	58.19±12.65
		中央値	55.00	53.00	57.00	56.00	53.50	49.00	53.00	56.00
		最小値～最大値	38.0～102.0	41.0～74.0	35.0～106.0	36.0～112.0	43.0～75.0	39.0～72.0	37.0～84.0	35.0～112.0
BMI	カテゴリー	＜18.5	8 (9.4)	1 (10.0)	25 (9.8)	18 (8.6)	0	3 (30.0)	6 (10.9)	61 (9.6)
		18.5≦、＜25.0	56 (65.9)	6 (60.0)	162 (63.3)	131 (62.4)	8 (80.0)	5 (50.0)	37 (67.3)	405 (63.7)
		25.0≦、＜30.0	15 (17.6)	2 (20.0)	48 (18.8)	47 (22.4)	1 (10.0)	2 (20.0)	8 (14.5)	123 (19.3)
		30.0≦	6 (7.1)	1 (10.0)	21 (8.2)	14 (6.7)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	47 (7.4)
	基本統計量	平均値±標準偏差	23.10±4.92	23.27±3.72	23.31±4.97	23.02±3.91	22.98±3.65	21.34±3.39	22.65±3.73	23.09±4.47
		中央値	22.20	22.95	22.20	22.20	22.50	21.75	21.80	22.20
		最小値～最大値	16.4～41.3	17.1～30.0	16.0～59.7	16.2～38.2	19.1～31.6	16.9～26.4	16.7～31.2	16.0～59.7
人種	カテゴリー	アジア人（日本人）	85 (100.0)	10 (100.0)	256 (100.0)	210 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	55 (100.0)	636 (100.0)

項目			プラセボ (N=85)	本剤						合計 (N=636)
				10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	
罹病期間（年）	カテゴリー	＜1	6 (7.1)	3 (30.0)	28 (10.9)	22 (10.5)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	64 (10.1)
		1≦、＜3	22 (25.9)	2 (20.0)	63 (24.6)	39 (18.6)	3 (30.0)	4 (40.0)	13 (23.6)	146 (23.0)
		3≦、＜5	10 (11.8)	1 (10.0)	28 (10.9)	24 (11.4)	2 (20.0)	2 (20.0)	11 (20.0)	78 (12.3)
		5≦、＜10	20 (23.5)	0	64 (25.0)	49 (23.3)	2 (20.0)	2 (20.0)	10 (18.2)	147 (23.1)
		10≦	27 (31.8)	4 (40.0)	73 (28.5)	76 (36.2)	2 (20.0)	2 (20.0)	17 (30.9)	201 (31.6)
	基本統計量	平均値±標準偏差	7.6±7.3	7.0±7.3	6.9±6.8	8.4±8.2	6.4±6.4	6.8±6.7	7.8±7.0	7.6±7.4
		中央値	6.0	3.3	5.0	6.0	4.5	4.1	4.7	5.0
		最小値～最大値	0～37	1～22	0～31	0～43	1～21	1～20	1～25	0～43

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.1-1a から引用

表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びその他の特性（長期安全性統合：24 週）

項目			プラセボ (N=75)	本剤		合計 (N=521)
				30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	
性別	カテゴリー	男性	18 (24.0)	70 (28.5)	37 (18.5)	125 (24.0)
		女性	57 (76.0)	176 (71.5)	163 (81.5)	396 (76.0)
年齢（歳）	カテゴリー	＜65	56 (74.7)	178 (72.4)	144 (72.0)	378 (72.6)
		65≦	19 (25.3)	68 (27.6)	56 (28.0)	143 (27.4)
	基本統計量	平均値±標準偏差	54.3±12.1	56.0±11.7	56.0±11.4	55.8±11.7
		中央値	55.0	56.0	57.0	56.0
		最小値～最大値	24～75	21～84	25～81	21～84
体重（kg）	カテゴリー	＜40.0	3 (4.0)	6 (2.4)	4 (2.0)	13 (2.5)
		40.0≦、＜50.0	16 (21.3)	50 (20.3)	47 (23.5)	113 (21.7)
		50.0≦、＜60.0	27 (36.0)	81 (32.9)	74 (37.0)	182 (34.9)
		60.0≦、＜70.0	18 (24.0)	57 (23.2)	40 (20.0)	115 (22.1)
		70.0≦	11 (14.7)	52 (21.1)	35 (17.5)	98 (18.8)
	基本統計量	平均値±標準偏差	58.49±13.52	59.93±13.49	57.98±11.82	58.98±12.89
		中央値	56.00	58.00	56.00	57.00
		最小値～最大値	38.0～102.0	35.0～106.0	36.0～112.0	35.0～112.0
BMI	カテゴリー	＜18.5	8 (10.7)	24 (9.8)	18 (9.0)	50 (9.6)
		18.5≦、＜25.0	48 (64.0)	154 (62.6)	124 (62.0)	326 (62.6)
		25.0≦、＜30.0	13 (17.3)	48 (19.5)	45 (22.5)	106 (20.3)
		30.0≦	6 (8.0)	20 (8.1)	13 (6.5)	39 (7.5)
	基本統計量	平均値±標準偏差	23.16±5.17	23.40±4.98	22.99±3.91	23.21±4.63
		中央値	22.20	22.30	22.20	22.20
		最小値～最大値	16.4～41.3	16.0～59.7	16.2～38.2	16.0～59.7
人種	カテゴリー	アジア人（日本人）	75 (100.0)	246 (100.0)	200 (100.0)	521 (100.0)
罹病期間（年）	カテゴリー	＜1	5 (6.7)	28 (11.4)	21 (10.5)	54 (10.4)
		1≦、＜3	19 (25.3)	60 (24.4)	38 (19.0)	117 (22.5)
		3≦、＜5	9 (12.0)	27 (11.0)	22 (11.0)	58 (11.1)
		5≦、＜10	18 (24.0)	61 (24.8)	47 (23.5)	126 (24.2)
		10≦	24 (32.0)	70 (28.5)	72 (36.0)	166 (31.9)
	基本統計量	平均値±標準偏差	7.6±7.4	6.9±6.8	8.3±8.3	7.5±7.5
		中央値	6.0	5.0	6.0	6.0
		最小値～最大値	0～37	0～31	0～43	0～43

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.1-3a から引用

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

(1)　有害事象

1）　日本人患者統合（24 週）

日本人患者統合（24 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 76.2%（195/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 73.8%（155/210 例）、本剤群合計 75.9%（418/551 例）であった（表 2.7.4-13）。本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）にていずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-13 に示した。このうち、本剤群合計で 3%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（16.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.3%）、上気道感染（5.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.7%）、湿疹（4.2%）、肝機能異常（4.0%）、口内炎（3.8%）、挫傷（3.3%）であった。日本人患者統合での全ての有害事象を表 2.7.4-102 に示した。

表 2.7.4-13　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
全ての有害事象	54 (63.5)	3 (30.0)	195 (76.2)	155 (73.8)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	418 (75.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	4 (1.6)	2 (1.0)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	10 (1.8)
貧血	0	0	3 (1.2)	1 (0.5)	0	0	3 (5.5)	7 (1.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
耳および迷路障害	3 (3.5)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	3 (3.5)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	11 (12.9)	0	31 (12.1)	22 (10.5)	3 (30.0)	1 (10.0)	16 (29.1)	73 (13.2)
腹部不快感	2 (2.4)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
上腹部痛	1 (1.2)	0	3 (1.2)	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
便秘	2 (2.4)	0	2 (0.8)	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
齲歯	3 (3.5)	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	0	5 (9.1)	13 (2.4)
下痢	0	0	7 (2.7)	5 (2.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	16 (2.9)
消化不良	0	0	1 (0.4)	0	1 (10.0)	0	0	2 (0.4)
悪心	0	0	3 (1.2)	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	9 (1.6)
口内炎	6 (7.1)	0	11 (4.3)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	21 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
注射部位内出血	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	9 (3.5)	10 (4.8)	0	0	3 (5.5)	22 (4.0)
肝機能異常	1 (1.2)	0	9 (3.5)	10 (4.8)	0	0	3 (5.5)	22 (4.0)
感染症および寄生虫症	29 (34.1)	1 (10.0)	86 (33.6)	62 (29.5)	4 (40.0)	4 (40.0)	27 (49.1)	184 (33.4)
気管支炎	4 (4.7)	0	9 (3.5)	4 (1.9)	0	2 (20.0)	0	15 (2.7)
蜂巣炎	0	0	5 (2.0)	1 (0.5)	0	0	0	6 (1.1)
結膜炎	2 (2.4)	0	6 (2.3)	0	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
膀胱炎	1 (1.2)	0	0	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	6 (1.1)
胃腸炎	0	0	7 (2.7)	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	11 (2.0)
インフルエンザ	1 (1.2)	0	5 (2.0)	5 (2.4)	0	0	0	10 (1.8)
上咽頭炎	16 (18.8)	1 (10.0)	39 (15.2)	34 (16.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	13 (23.6)	89 (16.2)
歯周炎	1 (1.2)	0	2 (0.8)	5 (2.4)	0	0	0	7 (1.3)
百日咳	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.4)
咽頭炎	2 (2.4)	0	8 (3.1)	2 (1.0)	2 (20.0)	0	4 (7.3)	16 (2.9)
肺炎	2 (2.4)	0	4 (1.6)	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
鼻炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
足部白癬	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
扁桃炎	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
上気道感染	5 (5.9)	0	12 (4.7)	8 (3.8)	0	1 (10.0)	7 (12.7)	28 (5.1)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.4)
感染性腸炎	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	4 (0.7)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.5)	0	9 (3.5)	6 (2.9)	2 (20.0)	0	4 (7.3)	21 (3.8)
肋骨骨折	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
挫傷	2 (2.4)	0	8 (3.1)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	18 (3.3)
眼外傷	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
臨床検査	4 (4.7)	2 (20.0)	23 (9.0)	20 (9.5)	1 (10.0)	2 (20.0)	10 (18.2)	58 (10.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	1 (10.0)	13 (5.1)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	29 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	1 (10.0)	12 (4.7)	9 (4.3)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	26 (4.7)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.7)
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
白血球数減少	0	0	5 (2.0)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	7 (1.3)
細胞マーカー増加	0	0	3 (1.2)	10 (4.8)	0	0	0	13 (2.4)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.9)
肝機能検査値上昇	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4)	0	6 (2.3)	5 (2.4)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	14 (2.5)
背部痛	2 (2.4)	0	6 (2.3)	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.4)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
神経系障害	5 (5.9)	0	7 (2.7)	3 (1.4)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	14 (2.5)
浮動性めまい	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
頭痛	3 (3.5)	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	11 (2.0)
精神障害	0	0	2 (0.8)	2 (1.0)	0	0	3 (5.5)	7 (1.3)
不眠症	0	0	2 (0.8)	2 (1.0)	0	0	3 (5.5)	7 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	0	7 (2.7)	8 (3.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (7.3)	22 (4.0)
咳嗽	1 (1.2)	0	5 (2.0)	5 (2.4)	0	2 (20.0)	0	12 (2.2)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
声帯肥厚	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.1)	0	24 (9.4)	13 (6.2)	3 (30.0)	3 (30.0)	9 (16.4)	52 (9.4)
接触皮膚炎	0	0	4 (1.6)	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	10 (1.8)
湿疹	3 (3.5)	0	11 (4.3)	7 (3.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	23 (4.2)
汗疹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
そう痒症	2 (2.4)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
発疹	1 (1.2)	0	7 (2.7)	2 (1.0)	0	2 (20.0)	4 (7.3)	15 (2.7)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
血管障害	2 (2.4)	0	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	7 (1.3)
高血圧	2 (2.4)	0	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	7 (1.3)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-1a、Table 4.2.1.4-1a から引用

2）　長期安全性統合（24 週）

長期安全性統合（24 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 75.6%（186/246 例）、本剤 80 mg 群 74.0%（148/200 例）、本剤群合計 74.9%（334/446 例）であった（表 2.7.4-14）。本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

長期安全性統合（24 週）にていずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-14 に示した。このうち、本剤群合計で 3%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（16.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.5%）、肝機能異常（4.3%）、上気道感染（4.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.0%）、湿疹（4.0%）、口内炎（3.1%）であった。

表 2.7.4-14　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（長期安全性統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=75)	本剤		
		30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	合計 (N=446)
全ての有害事象	47 (62.7)	186 (75.6)	148 (74.0)	334 (74.9)
耳および迷路障害	3 (4.0)	0	4 (2.0)	4 (0.9)
耳鳴	3 (4.0)	0	0	0
回転性めまい	0	0	4 (2.0)	4 (0.9)
胃腸障害	11 (14.7)	26 (10.6)	21 (10.5)	47 (10.5)
腹部不快感	2 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)
便秘	2 (2.7)	2 (0.8)	4 (2.0)	6 (1.3)
齲歯	3 (4.0)	5 (2.0)	3 (1.5)	8 (1.8)
下痢	0	6 (2.4)	5 (2.5)	11 (2.5)
悪心	0	3 (1.2)	4 (2.0)	7 (1.6)
口内炎	6 (8.0)	10 (4.1)	4 (2.0)	14 (3.1)
肝胆道系障害	1 (1.3)	9 (3.7)	10 (5.0)	19 (4.3)
肝機能異常	1 (1.3)	9 (3.7)	10 (5.0)	19 (4.3)
感染症および寄生虫症	24 (32.0)	77 (31.3)	62 (31.0)	139 (31.2)
気管支炎	4 (5.3)	9 (3.7)	4 (2.0)	13 (2.9)
蜂巣炎	0	5 (2.0)	1 (0.5)	6 (1.3)
結膜炎	2 (2.7)	6 (2.4)	0	6 (1.3)
膀胱炎	1 (1.3)	0	4 (2.0)	4 (0.9)
胃腸炎	0	7 (2.8)	2 (1.0)	9 (2.0)
インフルエンザ	1 (1.3)	5 (2.0)	5 (2.5)	10 (2.2)
上咽頭炎	15 (20.0)	39 (15.9)	33 (16.5)	72 (16.1)
歯周炎	0	2 (0.8)	5 (2.5)	7 (1.6)
咽頭炎	0	7 (2.8)	2 (1.0)	9 (2.0)
肺炎	2 (2.7)	4 (1.6)	2 (1.0)	6 (1.3)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	4 (2.0)	5 (1.1)
上気道感染	3 (4.0)	10 (4.1)	8 (4.0)	18 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7)	8 (3.3)	8 (4.0)	16 (3.6)
靭帯捻挫	0	1 (0.4)	4 (2.0)	5 (1.1)
挫傷	2 (2.7)	7 (2.8)	5 (2.5)	12 (2.7)
臨床検査	4 (5.3)	22 (8.9)	17 (8.5)	39 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	13 (5.3)	7 (3.5)	20 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	12 (4.9)	6 (3.0)	18 (4.0)
白血球数減少	0	5 (2.0)	1 (0.5)	6 (1.3)
細胞マーカー増加	0	3 (1.2)	10 (5.0)	13 (2.9)
肝機能検査値上昇	2 (2.7)	1 (0.4)	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=75)	本剤		
		30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	合計 (N=446)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.7)	6 (2.4)	5 (2.5)	11 (2.5)
背部痛	2 (2.7)	6 (2.4)	5 (2.5)	11 (2.5)
神経系障害	3 (4.0)	3 (1.2)	3 (1.5)	6 (1.3)
頭痛	3 (4.0)	3 (1.2)	3 (1.5)	6 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	5 (2.0)	4 (2.0)	9 (2.0)
咳嗽	1 (1.3)	5 (2.0)	4 (2.0)	9 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.3)	18 (7.3)	9 (4.5)	27 (6.1)
湿疹	3 (4.0)	11 (4.5)	7 (3.5)	18 (4.0)
発疹	1 (1.3)	7 (2.8)	2 (1.0)	9 (2.0)
血管障害	2 (2.7)	1 (0.4)	3 (1.5)	4 (0.9)
高血圧	2 (2.7)	1 (0.4)	3 (1.5)	4 (0.9)

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-13a、Table 4.2.1.4-13a から引用

3)　日本人患者統合（52 週）

日本人患者統合（52 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 86.6%（214/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 89.0%（187/210 例）、本剤群合計 85.4%（528/618 例）であった（表 2.7.4-15）。本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）にていずれかの本剤群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-15 に示した。このうち、本剤群合計で 5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（25.1%）、湿疹（7.0%）、上気道感染（6.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.8%）、口内炎（5.8%）、肝機能異常（5.2%）、気管支炎（5.2%）、齲歯（5.0%）であった。日本人患者統合（52 週）での全ての有害事象を表 2.7.4-104 に示した。

表 2.7.4-15　いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の有害事象（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
全ての有害事象	32 (72.7)	19 (82.6)	3 (30.0)	214 (86.6)	8 (88.9)	187 (89.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	528 (85.4)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	0	0	9 (3.6)	0	8 (3.8)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	22 (3.6)
貧血	1 (2.3)	0	0	4 (1.6)	0	6 (2.9)	0	0	3 (5.5)	14 (2.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (10.0)	0	0	8 (1.3)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	6 (2.9)	0	0	0	6 (1.0)
回転性めまい	0	0	0	0	0	6 (2.9)	0	0	0	6 (1.0)
眼障害	3 (6.8)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	7 (3.3)	0	0	3 (5.5)	22 (3.6)
霰粒腫	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.3)	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
ドライアイ	1 (2.3)	0	0	5 (2.0)	0	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	11 (1.8)
眼脂	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
胃腸障害	9 (20.5)	6 (26.1)	0	65 (26.3)	4 (44.4)	53 (25.2)	3 (30.0)	1 (10.0)	17 (30.9)	158 (25.6)
腹部不快感	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	11 (1.8)
腹痛	1 (2.3)	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
上腹部痛	0	0	0	6 (2.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
口角口唇炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
口唇炎	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
便秘	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (1.6)	1 (11.1)	6 (2.9)	0	0	2 (3.6)	15 (2.4)
齲歯	0	2 (8.7)	0	15 (6.1)	0	9 (4.3)	0	0	5 (9.1)	31 (5.0)
下痢	1 (2.3)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	12 (5.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	26 (4.2)
消化不良	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
腸炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
胃食道逆流性疾患	2 (4.5)	0	0	6 (2.4)	1 (11.1)	5 (2.4)	0	0	0	14 (2.3)
痔核	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
悪心	1 (2.3)	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	8 (3.8)	0	0	2 (3.6)	17 (2.8)
歯周病	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	1 (11.1)	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
口内炎	1 (2.3)	4 (17.4)	0	13 (5.3)	2 (22.2)	11 (5.2)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	36 (5.8)
大腸ポリープ	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
弛緩歯	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	2 (8.7)	0	9 (3.6)	0	6 (2.9)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	20 (3.2)
注射部位内出血	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
倦怠感	0	1 (4.3)	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	0	7 (1.1)
発熱	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
体調不良	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
小結節	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	3 (6.8)	4 (17.4)	0	14 (5.7)	1 (11.1)	13 (6.2)	0	0	4 (7.3)	39 (6.3)
肝嚢胞	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
肝機能異常	3 (6.8)	2 (8.7)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	12 (5.7)	0	0	3 (5.5)	32 (5.2)
脂肪肝	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
胆嚢ポリープ	0	2 (8.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)
免疫系障害	2 (4.5)	0	0	1 (0.4)	0	6 (2.9)	0	0	1 (1.8)	10 (1.6)
季節性アレルギー	2 (4.5)	0	0	1 (0.4)	0	6 (2.9)	0	0	1 (1.8)	10 (1.6)
感染症および寄生虫症	23 (52.3)	11 (47.8)	1 (10.0)	128 (51.8)	7 (77.8)	120 (57.1)	4 (40.0)	4 (40.0)	27 (49.1)	325 (52.6)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
気管支炎	4 (9.1)	1 (4.3)	0	16 (6.5)	0	9 (4.3)	0	2 (20.0)	0	32 (5.2)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	0	8 (1.3)
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	0	10 (4.0)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	14 (2.3)
膀胱炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	9 (1.5)
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	7 (2.8)	2 (22.2)	6 (2.9)	0	0	2 (3.6)	18 (2.9)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	4 (1.9)	0	0	0	7 (1.1)
帯状疱疹	0	0	0	6 (2.4)	0	6 (2.9)	0	0	1 (1.8)	13 (2.1)
麦粒腫	0	0	0	6 (2.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	7 (1.1)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	6 (2.4)	1 (11.1)	9 (4.3)	0	0	0	17 (2.8)
上咽頭炎	9 (20.5)	5 (21.7)	1 (10.0)	62 (25.1)	4 (44.4)	59 (28.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	13 (23.6)	155 (25.1)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
口腔カンジダ症	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
歯周炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	10 (4.8)	0	0	0	15 (2.4)
百日咳	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
咽頭炎	3 (6.8)	1 (4.3)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	8 (3.8)	2 (20.0)	0	4 (7.3)	30 (4.9)
肺炎	0	0	0	7 (2.8)	0	7 (3.3)	0	0	2 (3.6)	16 (2.6)
鼻炎	0	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	7 (1.1)
副鼻腔炎	0	0	0	2 (0.8)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
足部白癬	0	2 (8.7)	0	6 (2.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	12 (1.9)
扁桃炎	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	9 (1.5)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	17 (6.9)	0	15 (7.1)	0	1 (10.0)	7 (12.7)	41 (6.6)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.3)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	1 (11.1)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	6 (1.0)
白癬感染	1 (2.3)	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.8)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
口腔ヘルペス	2 (4.5)	0	0	7 (2.8)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	15 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (13.6)	3 (13.0)	0	29 (11.7)	4 (44.4)	23 (11.0)	2 (20.0)	0	6 (10.9)	73 (11.8)
足関節部骨折	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
節足動物刺傷	1 (2.3)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	0	9 (1.5)
凍瘡	0	0	0	4 (1.6)	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
靭帯捻挫	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	1 (11.1)	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	13 (2.1)
肋骨骨折	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	1 (10.0)	0	0	5 (0.8)
腱断裂	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
脛骨骨折	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
挫傷	0	0	0	12 (4.9)	2 (22.2)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	29 (4.7)
創傷	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
熱傷	0	0	0	2 (0.8)	1 (11.1)	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
眼外傷	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	2 (0.3)
上肢骨折	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
熱中症	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.8)
臨床検査	7 (15.9)	4 (17.4)	2 (20.0)	35 (14.2)	1 (11.1)	37 (17.6)	1 (10.0)	2 (20.0)	10 (18.2)	99 (16.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	15 (6.1)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	40 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	14 (5.7)	1 (11.1)	14 (6.7)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	36 (5.8)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	0	6 (1.0)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
白血球数減少	0	2 (8.7)	0	7 (2.8)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	13 (2.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.5)	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	8 (1.3)
肝酵素上昇	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
細胞マーカー増加	4 (9.1)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	17 (8.1)	0	0	0	30 (4.9)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.8)
代謝および栄養障害	0	2 (8.7)	0	5 (2.0)	0	4 (1.9)	0	0	0	11 (1.8)
糖尿病	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	4 (1.9)	0	0	0	8 (1.3)
高脂血症	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.4)	2 (8.7)	0	21 (8.5)	3 (33.3)	20 (9.5)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	54 (8.7)
関節痛	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (0.6)
背部痛	2 (4.5)	1 (4.3)	0	11 (4.5)	0	10 (4.8)	0	0	2 (3.6)	26 (4.2)
変形性関節症	0	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	4 (1.9)	0	0	0	6 (1.0)
骨粗鬆症	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	6 (1.0)
滑液嚢腫	1 (2.3)	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	4 (0.6)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
腱炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (0.3)
椎間板突出	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	5 (0.8)
脊椎すべり症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
四肢腫瘤	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.3)	1 (4.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
脂漏性角化症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
神経系障害	5 (11.4)	2 (8.7)	0	15 (6.1)	0	8 (3.8)	0	1 (10.0)	4 (7.3)	35 (5.7)
浮動性めまい	1 (2.3)	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	8 (1.3)
頭痛	3 (6.8)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	4 (1.9)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	20 (3.2)
失神寸前の状態	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
坐骨神経痛	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	6 (1.0)
精神障害	0	0	0	3 (1.2)	0	5 (2.4)	0	0	3 (5.5)	11 (1.8)
不眠症	0	0	0	3 (1.2)	0	5 (2.4)	0	0	3 (5.5)	11 (1.8)
腎および尿路障害	2 (4.5)	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	6 (1.0)
緊張性膀胱	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
頻尿	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
腎機能障害	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.8)	5 (21.7)	0	25 (10.1)	0	18 (8.6)	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (9.1)	59 (9.5)
喘息	0	1 (4.3)	0	7 (2.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	9 (1.5)
慢性気管支炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
咳嗽	1 (2.3)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	12 (5.7)	0	2 (20.0)	0	24 (3.9)
間質性肺疾患	0	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	10 (1.6)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	7 (1.1)
声帯肥厚	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	1 (4.3)	0	4 (1.6)	0	3 (1.4)	0	0	0	8 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (18.2)	4 (17.4)	0	48 (19.4)	3 (33.3)	34 (16.2)	3 (30.0)	3 (30.0)	12 (21.8)	115 (18.6)
水疱	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
皮膚炎	0	0	0	4 (1.6)	1 (11.1)	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
接触皮膚炎	1 (2.3)	0	0	9 (3.6)	0	5 (2.4)	0	0	3 (5.5)	18 (2.9)
湿疹	3 (6.8)	0	0	17 (6.9)	3 (33.3)	15 (7.1)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	43 (7.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0	7 (1.1)
貨幣状湿疹	0	0	0	2 (0.8)	1 (11.1)	0	0	0	0	3 (0.5)
紅斑	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
過角化	1 (2.3)	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
汗疹	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	5 (0.8)
掌蹠角皮症	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (2.3)	0	0	10 (4.0)	0	4 (1.9)	0	2 (20.0)	4 (7.3)	21 (3.4)
皮膚剥脱	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
瘢痕そう痒感	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
機械性蕁麻疹	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血管障害	2 (4.5)	2 (8.7)	0	3 (1.2)	0	5 (2.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	15 (2.4)
高血圧	1 (2.3)	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	5 (2.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	13 (2.1)
静脈炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
大動脈硬化症	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-1-1b、Table 4.2.1.1-1-2b、Table 4.2.1.4-1-1b、Table 4.2.1.4-1-2b から引用

4） 長期安全性統合（52 週）

長期安全性統合（52 週）での有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 86.5%（205/237 例）、本剤 80 mg 群 90.0%（180/200 例）、本剤群合計 86.5%（444/513 例）であった（表 2.7.4-16）。本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

長期安全性統合（52 週）にていずれかの本剤群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-16 に示した。このうち、本剤群合計で 5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（26.9%）、湿疹（7.4%）、上気道感染（6.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.0%）、気管支炎（5.8%）、細胞マーカー増加（5.8%）、口内炎（5.7%）、肝機能異常（5.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.5%）、齲歯（5.1%）であった。

表 2.7.4-16　いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の有害事象（長期安全性統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
全ての有害事象	32 (72.7)	19 (82.6)	205 (86.5)	8 (88.9)	180 (90.0)	444 (86.5)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	0	9 (3.8)	0	8 (4.0)	18 (3.5)
貧血	1 (2.3)	0	4 (1.7)	0	6 (3.0)	11 (2.1)
鉄欠乏性貧血	0	0	5 (2.1)	0	2 (1.0)	7 (1.4)
耳および迷路障害	0	0	0	0	6 (3.0)	6 (1.2)
回転性めまい	0	0	0	0	6 (3.0)	6 (1.2)
眼障害	3 (6.8)	1 (4.3)	8 (3.4)	0	7 (3.5)	19 (3.7)
霰粒腫	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.3)	4 (1.7)	0	2 (1.0)	7 (1.4)
ドライアイ	1 (2.3)	0	5 (2.1)	0	4 (2.0)	10 (1.9)
眼脂	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	9 (20.5)	6 (26.1)	64 (27.0)	4 (44.4)	52 (26.0)	135 (26.3)
腹部不快感	2 (4.5)	0	5 (2.1)	0	3 (1.5)	10 (1.9)
腹痛	1 (2.3)	1 (4.3)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	5 (1.0)
上腹部痛	0	0	6 (2.5)	0	5 (2.5)	11 (2.1)
口角口唇炎	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	4 (0.8)
口唇炎	1 (2.3)	0	0	0	2 (1.0)	3 (0.6)
便秘	1 (2.3)	1 (4.3)	4 (1.7)	1 (11.1)	6 (3.0)	13 (2.5)
齲歯	0	2 (8.7)	15 (6.3)	0	9 (4.5)	26 (5.1)
下痢	1 (2.3)	1 (4.3)	7 (3.0)	0	12 (6.0)	21 (4.1)
腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	1 (0.5)	3 (0.6)
胃食道逆流性疾患	2 (4.5)	0	6 (2.5)	1 (11.1)	5 (2.5)	14 (2.7)
痔核	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.2)
悪心	1 (2.3)	1 (4.3)	5 (2.1)	0	8 (4.0)	15 (2.9)
歯周病	0	1 (4.3)	1 (0.4)	1 (11.1)	2 (1.0)	5 (1.0)
口内炎	1 (2.3)	4 (17.4)	12 (5.1)	2 (22.2)	10 (5.0)	29 (5.7)
嘔吐	0	0	3 (1.3)	0	4 (2.0)	7 (1.4)
大腸ポリープ	1 (2.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	4 (0.8)
弛緩歯	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	2 (8.7)	9 (3.8)	0	4 (2.0)	16 (3.1)
倦怠感	0	1 (4.3)	4 (1.7)	0	2 (1.0)	7 (1.4)
発熱	0	0	5 (2.1)	0	2 (1.0)	7 (1.4)
体調不良	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
小結節	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	3 (6.8)	4 (17.4)	14 (5.9)	1 (11.1)	13 (6.5)	35 (6.8)
肝嚢胞	0	1 (4.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	3 (0.6)
肝機能異常	3 (6.8)	2 (8.7)	11 (4.6)	1 (11.1)	12 (6.0)	29 (5.7)
脂肪肝	0	1 (4.3)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	4 (0.8)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
胆嚢ポリープ	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (0.4)
免疫系障害	2 (4.5)	0	1 (0.4)	0	6 (3.0)	9 (1.8)
季節性アレルギー	2 (4.5)	0	1 (0.4)	0	6 (3.0)	9 (1.8)
感染症および寄生虫症	23 (52.3)	11 (47.8)	123 (51.9)	7 (77.8)	117 (58.5)	281 (54.8)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
気管支炎	4 (9.1)	1 (4.3)	16 (6.8)	0	9 (4.5)	30 (5.8)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	5 (2.1)	0	1 (0.5)	8 (1.6)
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	10 (4.2)	0	2 (1.0)	12 (2.3)
膀胱炎	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	5 (2.5)	7 (1.4)
胃腸炎	0	1 (4.3)	7 (3.0)	2 (22.2)	6 (3.0)	16 (3.1)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (4.3)	2 (0.8)	0	4 (2.0)	7 (1.4)
帯状疱疹	0	0	6 (2.5)	0	6 (3.0)	12 (2.3)
麦粒腫	0	0	6 (2.5)	0	1 (0.5)	7 (1.4)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	6 (2.5)	1 (11.1)	9 (4.5)	17 (3.3)
上咽頭炎	9 (20.5)	5 (21.7)	62 (26.2)	4 (44.4)	58 (29.0)	138 (26.9)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	3 (0.6)
口腔カンジダ症	1 (2.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	4 (0.8)
歯周炎	1 (2.3)	1 (4.3)	3 (1.3)	0	10 (5.0)	15 (2.9)
咽頭炎	3 (6.8)	1 (4.3)	10 (4.2)	1 (11.1)	8 (4.0)	23 (4.5)
肺炎	0	0	7 (3.0)	0	7 (3.5)	14 (2.7)
鼻炎	0	0	1 (0.4)	0	4 (2.0)	5 (1.0)
副鼻腔炎	0	0	2 (0.8)	0	5 (2.5)	7 (1.4)
足部白癬	0	2 (8.7)	6 (2.5)	0	1 (0.5)	9 (1.8)
扁桃炎	0	0	5 (2.1)	0	2 (1.0)	7 (1.4)
上気道感染	1 (2.3)	0	15 (6.3)	0	15 (7.5)	31 (6.0)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	1 (0.4)	1 (11.1)	1 (0.5)	4 (0.8)
白癬感染	1 (2.3)	1 (4.3)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	5 (1.0)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	2 (4.5)	0	7 (3.0)	0	4 (2.0)	13 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	6 (13.6)	3 (13.0)	28 (11.8)	4 (44.4)	23 (11.5)	64 (12.5)
足関節部骨折	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
節足動物刺傷	1 (2.3)	0	5 (2.1)	0	3 (1.5)	9 (1.8)
凍瘡	0	0	4 (1.7)	1 (11.1)	0	5 (1.0)
靭帯捻挫	2 (4.5)	0	5 (2.1)	1 (11.1)	4 (2.0)	12 (2.3)
肋骨骨折	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	4 (0.8)
腱断裂	0	1 (4.3)	0	0	2 (1.0)	3 (0.6)
脛骨骨折	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
挫傷	0	0	11 (4.6)	2 (22.2)	10 (5.0)	23 (4.5)
創傷	1 (2.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	4 (0.8)
熱傷	0	0	2 (0.8)	1 (11.1)	2 (1.0)	5 (1.0)
眼外傷	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.2)
上肢骨折	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
熱中症	0	1 (4.3)	3 (1.3)	0	1 (0.5)	5 (1.0)
臨床検査	7 (15.9)	4 (17.4)	35 (14.8)	1 (11.1)	34 (17.0)	81 (15.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	15 (6.3)	1 (11.1)	13 (6.5)	31 (6.0)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	14 (5.9)	1 (11.1)	11 (5.5)	28 (5.5)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	3 (1.3)	0	3 (1.5)	7 (1.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	5 (2.1)	0	1 (0.5)	6 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	3 (1.3)	0	3 (1.5)	7 (1.4)
白血球数減少	0	2 (8.7)	7 (3.0)	0	3 (1.5)	12 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.5)	1 (4.3)	3 (1.3)	0	2 (1.0)	8 (1.6)
肝酵素上昇	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
細胞マーカー増加	4 (9.1)	1 (4.3)	8 (3.4)	0	17 (8.5)	30 (5.8)
代謝および栄養障害	0	2 (8.7)	5 (2.1)	0	4 (2.0)	11 (2.1)
糖尿病	0	1 (4.3)	3 (1.3)	0	4 (2.0)	8 (1.6)
高脂血症	0	1 (4.3)	3 (1.3)	0	0	4 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.4)	2 (8.7)	21 (8.9)	3 (33.3)	19 (9.5)	50 (9.7)
関節痛	0	1 (4.3)	3 (1.3)	0	0	4 (0.8)
背部痛	2 (4.5)	1 (4.3)	11 (4.6)	0	10 (5.0)	24 (4.7)
変形性関節症	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	4 (2.0)	6 (1.2)
骨粗鬆症	1 (2.3)	0	3 (1.3)	0	2 (1.0)	6 (1.2)
滑液嚢腫	1 (2.3)	1 (4.3)	2 (0.8)	0	0	4 (0.8)
腱炎	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	0	2 (0.4)
椎間板突出	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	3 (1.5)	5 (1.0)
脊椎すべり症	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
四肢腫瘤	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.3)	1 (4.3)	0	0	2 (1.0)	4 (0.8)
脂漏性角化症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	1 (4.3)	0	0	2 (1.0)	3 (0.6)
神経系障害	5 (11.4)	2 (8.7)	13 (5.5)	0	8 (4.0)	28 (5.5)
浮動性めまい	1 (2.3)	0	4 (1.7)	0	1 (0.5)	6 (1.2)
頭痛	3 (6.8)	1 (4.3)	7 (3.0)	0	4 (2.0)	15 (2.9)
失神寸前の状態	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
坐骨神経痛	0	1 (4.3)	3 (1.3)	0	2 (1.0)	6 (1.2)
精神障害	0	0	3 (1.3)	0	5 (2.5)	8 (1.6)
不眠症	0	0	3 (1.3)	0	5 (2.5)	8 (1.6)
腎および尿路障害	2 (4.5)	1 (4.3)	1 (0.4)	0	2 (1.0)	6 (1.2)
緊張性膀胱	0	1 (4.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	3 (0.6)
頻尿	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
腎機能障害	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.8)	5 (21.7)	25 (10.5)	0	17 (8.5)	50 (9.7)
喘息	0	1 (4.3)	7 (3.0)	0	1 (0.5)	9 (1.8)
慢性気管支炎	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
咳嗽	1 (2.3)	1 (4.3)	8 (3.4)	0	11 (5.5)	21 (4.1)
間質性肺疾患	0	1 (4.3)	5 (2.1)	0	2 (1.0)	8 (1.6)
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (0.4)	0	2 (1.0)	5 (1.0)
口腔咽頭痛	0	1 (4.3)	4 (1.7)	0	3 (1.5)	8 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (18.2)	4 (17.4)	44 (18.6)	3 (33.3)	31 (15.5)	90 (17.5)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
水疱	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
皮膚炎	0	0	4 (1.7)	1 (11.1)	2 (1.0)	7 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	3 (0.6)
接触皮膚炎	1 (2.3)	0	9 (3.8)	0	4 (2.0)	14 (2.7)
湿疹	3 (6.8)	0	17 (7.2)	3 (33.3)	15 (7.5)	38 (7.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	5 (2.1)	0	2 (1.0)	7 (1.4)
貨幣状湿疹	0	0	2 (0.8)	1 (11.1)	0	3 (0.6)
紅斑	1 (2.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	4 (0.8)
過角化	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	4 (0.8)
掌蹠角皮症	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (2.3)	0	10 (4.2)	0	4 (2.0)	15 (2.9)
皮膚剥脱	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
瘢痕そう痒感	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
機械性蕁麻疹	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
血管障害	2 (4.5)	2 (8.7)	3 (1.3)	0	5 (2.5)	12 (2.3)
高血圧	1 (2.3)	1 (4.3)	3 (1.3)	0	5 (2.5)	10 (1.9)
静脈炎	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
大動脈硬化症	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-13b、Table 4.2.1.4-13b から引用

(2)　副作用

1)　日本人患者統合（24 週）

日本人患者統合（24 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 31.6%（81/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 28.1%（59/210 例）、本剤群合計 36.8%（203/551 例）であった（表 2.7.4-17）。本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）のいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4-17 に示した。このうち、本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は、上咽頭炎（7.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.7%）、上気道感染（2.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4%）、肝機能異常（2.0%）であった。日本人患者統合での全ての副作用を表 2.7.4-103 に示した。

表 2.7.4-17　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の副作用（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
全ての副作用	19 (22.4)	3 (30.0)	81 (31.6)	59 (28.1)	8 (80.0)	6 (60.0)	46 (83.6)	203 (36.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (1.2)	0	3 (1.2)	5 (2.4)	3 (30.0)	0	6 (10.9)	17 (3.1)
便秘	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
下痢	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	1 (1.8)	5 (0.9)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
消化不良	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
口内炎	1 (1.2)	0	1 (0.4)	4 (1.9)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	9 (1.6)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	11 (2.0)
肝機能異常	1 (1.2)	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	11 (2.0)
感染症および寄生虫症	12 (14.1)	1 (10.0)	35 (13.7)	17 (8.1)	4 (40.0)	4 (40.0)	24 (43.6)	85 (15.4)
気管支炎	2 (2.4)	0	6 (2.3)	1 (0.5)	0	2 (20.0)	0	9 (1.6)
結膜炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
胃腸炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
上咽頭炎	6 (7.1)	1 (10.0)	14 (5.5)	11 (5.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (21.8)	40 (7.3)
百日咳	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.4)
咽頭炎	2 (2.4)	0	4 (1.6)	0	2 (20.0)	0	3 (5.5)	9 (1.6)
肺炎	2 (2.4)	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
足部白癬	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)
扁桃炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
上気道感染	1 (1.2)	0	5 (2.0)	2 (1.0)	0	1 (10.0)	6 (10.9)	14 (2.5)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.4)
感染性腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
臨床検査	1 (1.2)	2 (20.0)	5 (2.0)	12 (5.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	10 (18.2)	31 (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (10.0)	3 (1.2)	6 (2.9)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	15 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (10.0)	3 (1.2)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	13 (2.4)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.7)
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
細胞マーカー増加	0	0	2 (0.8)	6 (2.9)	0	0	0	8 (1.5)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (1.2)	0	3 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	8 (1.5)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
頭痛	1 (1.2)	0	3 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	7 (1.3)
精神障害	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
不眠症	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0	2 (0.8)	3 (1.4)	0	1 (10.0)	4 (7.3)	10 (1.8)
咳嗽	1 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0	2 (0.8)	2 (1.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (3.6)	11 (2.0)
湿疹	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	7 (1.3)
発疹	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
高血圧	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)

例数（%）

Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-2a、Table 4.2.1.4-2a から引用

2）　長期安全性統合（24 週）

長期安全性統合（24 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg 群 29.3%（72/246 例）、本剤 80 mg 群 26.5%（53/200 例）、本剤群合計 28.0%（125/446 例）であった（表 2.7.4-18）。本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

長期安全性統合（24 週）のいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4-18 に示した。このうち、本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は上咽頭炎（5.4%）であった。

表 2.7.4-18　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の副作用（長期安全性統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=75)	本剤		
		30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	合計 (N=446)
全ての副作用	14 (18.7)	72 (29.3)	53 (26.5)	125 (28.0)
肝胆道系障害	1 (1.3)	5 (2.0)	3 (1.5)	8 (1.8)
肝機能異常	1 (1.3)	5 (2.0)	3 (1.5)	8 (1.8)
感染症および寄生虫症	8 (10.7)	22 (8.9)	11 (5.5)	33 (7.4)
気管支炎	2 (2.7)	6 (2.4)	1 (0.5)	7 (1.6)
上咽頭炎	5 (6.7)	14 (5.7)	10 (5.0)	24 (5.4)
肺炎	2 (2.7)	4 (1.6)	1 (0.5)	5 (1.1)
臨床検査	0	2 (0.8)	6 (3.0)	8 (1.8)
細胞マーカー増加	0	2 (0.8)	6 (3.0)	8 (1.8)

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-14a、Table 4.2.1.4-14a から引用

3）　日本人患者統合（52 週）

日本人患者統合（52 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 43.3%（107/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 43.3%（91/210 例）、本剤群合計 47.2%（292/618 例）であった（表 2.7.4-19）。本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）のいずれかの本剤群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4-19 に示した。このうち、本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は、上咽頭炎（9.7%）、上気道感染（3.7%）、細胞マーカー増加（3.2%）、気管支炎（2.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6%）、咽頭炎（2.4%）、肝機能異常（2.1%）、肺炎（2.1%）であった。日本人患者統合（52 週）での全ての副作用を表 2.7.4-105 に示した。

表 2.7.4-19 いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の副作用（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
全ての副作用	19 (43.2)	9 (39.1)	3 (30.0)	107 (43.3)	3 (33.3)	91 (43.3)	8 (80.0)	6 (60.0)	46 (83.6)	292 (47.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	0	0	2 (0.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	0	0	2 (0.3)
胃腸障害	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	11 (5.2)	3 (30.0)	0	6 (10.9)	24 (3.9)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
下痢	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	1 (10.0)	0	1 (1.8)	7 (1.1)
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
歯周病	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
口内炎	0	0	0	1 (0.4)	0	7 (3.3)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	12 (1.9)
肝胆道系障害	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	13 (2.1)
肝機能異常	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	13 (2.1)
感染症および寄生虫症	11 (25.0)	7 (30.4)	1 (10.0)	58 (23.5)	3 (33.3)	46 (21.9)	4 (40.0)	4 (40.0)	24 (43.6)	158 (25.6)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
気管支炎	3 (6.8)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	3 (1.4)	0	2 (20.0)	0	18 (2.9)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	7 (1.1)
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	2 (3.6)	5 (0.8)
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	2 (22.2)	0	0	0	2 (3.6)	6 (1.0)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
帯状疱疹	0	0	0	5 (2.0)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	11 (1.8)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
上咽頭炎	4 (9.1)	2 (8.7)	1 (10.0)	22 (8.9)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (21.8)	60 (9.7)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
歯周炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
百日咳	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
咽頭炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (1.6)	1 (11.1)	3 (1.4)	2 (20.0)	0	3 (5.5)	15 (2.4)
肺炎	0	0	0	6 (2.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
足部白癬	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	7 (1.1)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	5 (0.8)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	8 (3.2)	0	7 (3.3)	0	1 (10.0)	6 (10.9)	23 (3.7)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.3)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	4 (0.6)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (2.3)	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	0	7 (1.1)
臨床検査	5 (11.4)	2 (8.7)	2 (20.0)	15 (6.1)	0	20 (9.5)	1 (10.0)	1 (10.0)	10 (18.2)	56 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	7 (3.3)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	18 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	6 (2.9)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	16 (2.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.6)
胸部X線異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
白血球数減少	0	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
細胞マーカー増加	3 (6.8)	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	11 (5.2)	0	0	0	20 (3.2)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
神経系障害	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	9 (1.5)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
頭痛	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	8 (1.3)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0	0	5 (2.0)	0	4 (1.9)	0	1 (10.0)	4 (7.3)	15 (2.4)
咳嗽	1 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.4)	0	1 (10.0)	0	5 (0.8)
間質性肺疾患	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	8 (1.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (1.6)	0	5 (2.4)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (3.6)	18 (2.9)
湿疹	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	9 (1.5)
過角化	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
そう痒症	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
発疹	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	4 (0.6)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-2-1b、Table 4.2.1.1-2-2b、Table 4.2.1.4-2-1b、Table 4.2.1.4-2-2b から引用

4） 長期安全性統合（52 週）

長期安全性統合（52 週）での副作用の発現頻度は、本剤 30 mg 群 41.4%（98/237 例）、本剤 80 mg 群 42.5%（85/200 例）、本剤群合計 41.7%（214/513 例）であった（表 2.7.4-20）。本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で発現頻度の違いは認められなかった。

長期安全性統合（52 週）のいずれかの本剤群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4-20 に示した。このうち、本剤群合計で 2%以上に発現した副作用は上咽頭炎（8.6%）、細胞マーカー増加（3.9%）、気管支炎（3.1%）、上気道感染（2.9%）、肺炎（2.1%）であった。

表 2.7.4-20　いずれかの本剤群で発現頻度が 2%以上の副作用（長期安全性統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
全ての副作用	19 (43.2)	9 (39.1)	98 (41.4)	3 (33.3)	85 (42.5)	214 (41.7)
胃腸障害	0	1 (4.3)	1 (0.4)	0	7 (3.5)	9 (1.8)
歯周病	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
口内炎	0	0	1 (0.4)	0	6 (3.0)	7 (1.4)
肝胆道系障害	2 (4.5)	0	5 (2.1)	0	3 (1.5)	10 (1.9)
肝機能異常	2 (4.5)	0	5 (2.1)	0	3 (1.5)	10 (1.9)
感染症および寄生虫症	11 (25.0)	7 (30.4)	54 (22.8)	3 (33.3)	44 (22.0)	119 (23.2)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
気管支炎	3 (6.8)	1 (4.3)	9 (3.8)	0	3 (1.5)	16 (3.1)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	4 (1.7)	0	1 (0.5)	7 (1.4)
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
膀胱炎	0	0	0	0	4 (2.0)	4 (0.8)
胃腸炎	0	1 (4.3)	1 (0.4)	2 (22.2)	0	4 (0.8)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (4.3)	1 (0.4)	0	2 (1.0)	4 (0.8)
帯状疱疹	0	0	5 (2.1)	0	5 (2.5)	10 (1.9)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
上咽頭炎	4 (9.1)	2 (8.7)	22 (9.3)	1 (11.1)	15 (7.5)	44 (8.6)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
咽頭炎	1 (2.3)	1 (4.3)	3 (1.3)	1 (11.1)	3 (1.5)	9 (1.8)
肺炎	0	0	6 (2.5)	0	5 (2.5)	11 (2.1)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	0	4 (2.0)	5 (1.0)
足部白癬	0	1 (4.3)	2 (0.8)	0	1 (0.5)	4 (0.8)
上気道感染	1 (2.3)	0	7 (3.0)	0	7 (3.5)	15 (2.9)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (2.3)	0	4 (1.7)	0	1 (0.5)	6 (1.2)
臨床検査	5 (11.4)	2 (8.7)	15 (6.3)	0	17 (8.5)	39 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	4 (1.7)	0	4 (2.0)	9 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	4 (1.7)	0	3 (1.5)	8 (1.6)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	3 (1.3)	0	3 (1.5)	7 (1.4)
白血球数減少	0	1 (4.3)	5 (2.1)	0	1 (0.5)	7 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)
細胞マーカー増加	3 (6.8)	1 (4.3)	5 (2.1)	0	11 (5.5)	20 (3.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0	5 (2.1)	0	3 (1.5)	9 (1.8)
咳嗽	1 (2.3)	0	0	0	2 (1.0)	3 (0.6)
間質性肺疾患	0	0	5 (2.1)	0	1 (0.5)	6 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (4.3)	0	0	1 (0.5)	3 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
過角化	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.4)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-14b、Table 4.2.1.4-14b から引用

(3)　有害事象の重症度

1)　日本人患者統合（24 週）

日本人患者統合（24 週）での有害事象の重症度は、「軽度」が本剤 30 mg Q4W 群 67.2%（172/256 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 67.6%（142/210 例）、「中等度」が本剤 30 mg Q4W 群 22.7%（58/256 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 21.4%（45/210 例）、「高度」が本剤 30 mg Q4W 群 1.6%（4/256 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 3.3%（7/210 例）であった（表 2.7.4-21）。有害事象の重症度について、本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群の用量間で違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計での有害事象の重症度は、「軽度」が 69.3%（382/551 例）、「中等度」が 20.1%（111/551 例）、「高度」が 2.9%（16/551 例）であり、多くの有害事象は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-21）。「高度」の有害事象は、間質性肺疾患（3 例）、骨盤骨折、肺腺癌、大腸ポリープ、播種性結核、腎膿瘍、卵巣癌、子宮癌、小脳出血、蜂巣炎、リウマチ肺、21 トリソミー、肺炎、腓骨骨折、脛骨骨折、パートナーの妊娠、医療機器位置異常（以上各 1 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.1-3a）。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度を表 2.7.4-22 に示した。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計での副作用の重症度は、「軽度」が 31.6%（174/551 例）、「中等度」が 8.3%（46/551 例）、「高度」が 1.3%（7/551 例）であり、多くの副作用は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-23）。

表 2.7.4-21　重症度別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

重症度	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
軽度	49 (57.6)	3 (30.0)	172 (67.2)	142 (67.6)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	382 (69.3)
中等度	8 (9.4)	0	58 (22.7)	45 (21.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (10.9)	111 (20.1)
高度	2 (2.4)	0	4 (1.6)	7 (3.3)	0	0	5 (9.1)	16 (2.9)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-3a から引用

表 2.7.4-22　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度
（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=551)	重症度		
		軽度 (N=551)	中等度 (N=551)	高度 (N=551)
口内炎	21 (3.8)	20 (3.6)	1 (0.2)	0
肝機能異常	22 (4.0)	19 (3.4)	3 (0.5)	0
上咽頭炎	89 (16.2)	76 (13.8)	13 (2.4)	0
上気道感染	28 (5.1)	27 (4.9)	1 (0.2)	0
挫傷	18 (3.3)	14 (2.5)	4 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (5.3)	24 (4.4)	5 (0.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (4.7)	22 (4.0)	4 (0.7)	0
湿疹	23 (4.2)	20 (3.6)	3 (0.5)	0

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-1a、Table 4.2.1.1-3a から引用

表 2.7.4-23　重症度別の副作用の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

重症度	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
軽度	16 (18.8)	3 (30.0)	65 (25.4)	47 (22.4)	8 (80.0)	6 (60.0)	45 (81.8)	174 (31.6)
中等度	2 (2.4)	0	22 (8.6)	17 (8.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (9.1)	46 (8.3)
高度	2 (2.4)	0	1 (0.4)	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-4a から引用

2）　長期安全性統合（24 週）

長期安全性統合（24 週）での有害事象の重症度は、「軽度」が本剤 30 mg 群 66.7%（164/246 例）及び本剤 80 mg 群 67.5%（135/200 例）、「中等度」が本剤 30 mg 群 22.8%（56/246 例）及び本剤 80 mg 群 22.5%（45/200 例）、「高度」が本剤 30 mg 群 1.6%（4/246 例）及び本剤 80 mg 群 3.5%（7/200 例）であった（表 2.7.4-24）。有害事象の重症度について、本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で違いは認められなかった。

長期安全性統合（24 週）の本剤群合計での有害事象の重症度は、「軽度」が 67.0%（299/446 例）、「中等度」が 22.6%（101/446 例）、「高度」が 2.5%（11/446 例）であり、多くの有害事象は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-24）。「高度」の有害事象は、間質性肺疾患（2 例）、骨盤骨折、肺腺癌、大腸ポリープ、播種性結核、腎膿瘍、卵巣癌、子宮癌、小脳出血、蜂巣炎、リウマチ肺（以上各 1 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.1-15a）。

長期安全性統合（24 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度を表 2.7.4-25 に示した。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。

長期安全性統合（24 週）の本剤群合計での副作用の重症度は、「軽度」が 22.2%（99/446 例）、「中等度」が 8.3%（37/446 例）、「高度」が 1.1%（5/446 例）であり、多くの副作用は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-26）。

表 2.7.4-24　重症度別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：24 週）

重症度	プラセボ (N=75)	本剤		
		30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	合計 (N=446)
軽度	42 (56.0)	164 (66.7)	135 (67.5)	299 (67.0)
中等度	8 (10.7)	56 (22.8)	45 (22.5)	101 (22.6)
高度	2 (2.7)	4 (1.6)	7 (3.5)	11 (2.5)

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-15a から引用

表 2.7.4-25　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度（長期安全性統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=446)	重症度		
		軽度 (N=446)	中等度 (N=446)	高度 (N=446)
口内炎	14 (3.1)	13 (2.9)	1 (0.2)	0
肝機能異常	19 (4.3)	17 (3.8)	2 (0.4)	0
上咽頭炎	72 (16.1)	59 (13.2)	13 (2.9)	0
上気道感染	18 (4.0)	17 (3.8)	1 (0.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (4.5)	15 (3.4)	5 (1.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.0)	14 (3.1)	4 (0.9)	0
湿疹	18 (4.0)	15 (3.4)	3 (0.7)	0

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-13a、Table 4.2.1.1-15a から引用

表 2.7.4-26　重症度別の副作用の発現頻度（長期安全性統合：24 週）

重症度	プラセボ (N=75)	本剤		
		30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	合計 (N=446)
軽度	11 (14.7)	58 (23.6)	41 (20.5)	99 (22.2)
中等度	2 (2.7)	20 (8.1)	17 (8.5)	37 (8.3)
高度	2 (2.7)	1 (0.4)	4 (2.0)	5 (1.1)

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-16a から引用

3）　日本人患者統合（52 週）

日本人患者統合（52 週）での有害事象の重症度は、「軽度」が本剤 30 mg Q4W 群 79.4%（196/247 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 81.4%（171/210 例）、「中等度」が本剤 30 mg Q4W 群 32.4%（80/247 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 35.2%（74/210 例）、「高度」が本剤 30 mg Q4W 群 4.9%（12/247 例）

及び本剤 80 mg Q4W 群 6.7%（14/210 例）であった（表 2.7.4-27）。有害事象の重症度について、本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群の用量間で違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での有害事象の重症度は、「軽度」が 79.4%（491/618 例）、「中等度」が 28.2%（174/618 例）、「高度」が 5.0%（31/618 例）であり、多くの有害事象は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-27）。「高度」の有害事象は、間質性肺疾患（4 例）、肺炎（2 例）、21 トリソミー、大腸ポリープ、蜂巣炎、播種性結核、E 型肝炎、腎盂腎炎、腎膿瘍、細菌性胸膜感染、腓骨骨折、くも膜下出血、滑膜断裂、脛骨骨折、尺骨骨折、骨盤骨折、糖尿病、低カリウム血症、低ナトリウム血症、食欲減退、全身性エリテマトーデス、椎間板突出、ループス様症候群、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺腺癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、小脳出血、腎不全、リウマチ肺、多形紅斑、パートナーの妊娠、医療機器位置異常（以上各 1 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.1-3b）。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度を表 2.7.4-28 に示した。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での副作用の重症度は、「軽度」が 39.5%（244/618 例）、「中等度」が 12.1%（75/618 例）、「高度」が 2.1%（13/618 例）であり、多くの副作用は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-29）。

表 2.7.4-27　重症度別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

重症度	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
軽度	31 (70.5)	19 (82.6)	3 (30.0)	196 (79.4)	6 (66.7)	171 (81.4)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	491 (79.4)
中等度	4 (9.1)	3 (13.0)	0	80 (32.4)	5 (55.6)	74 (35.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (10.9)	174 (28.2)
高度	0	0	0	12 (4.9)	0	14 (6.7)	0	0	5 (9.1)	31 (5.0)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-3b から引用

表 2.7.4-28　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度
（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=618)	重症度		
		軽度 (N=618)	中等度 (N=618)	高度 (N=618)
齲歯	31 (5.0)	26 (4.2)	5 (0.8)	0
下痢	26 (4.2)	24 (3.9)	2 (0.3)	0
口内炎	36 (5.8)	33 (5.3)	3 (0.5)	0
肝機能異常	32 (5.2)	27 (4.4)	5 (0.8)	0
気管支炎	32 (5.2)	21 (3.4)	11 (1.8)	0
上咽頭炎	155 (25.1)	127 (20.6)	28 (4.5)	0
咽頭炎	30 (4.9)	26 (4.2)	4 (0.6)	0
上気道感染	41 (6.6)	38 (6.1)	3 (0.5)	0
挫傷	29 (4.7)	23 (3.7)	6 (1.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	40 (6.5)	34 (5.5)	6 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (5.8)	31 (5.0)	5 (0.8)	0
細胞マーカー増加	30 (4.9)	29 (4.7)	1 (0.2)	0
背部痛	26 (4.2)	21 (3.4)	5 (0.8)	0
頭痛	20 (3.2)	20 (3.2)	0	0
咳嗽	24 (3.9)	21 (3.4)	3 (0.5)	0
湿疹	43 (7.0)	33 (5.3)	10 (1.6)	0
発疹	21 (3.4)	19 (3.1)	2 (0.3)	0

例数（%）
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-1-1b、Table 4.2.1.1-1-2b、Table 4.2.1.1-3b から引用

表 2.7.4-29　重症度別の副作用の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

重症度	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
軽度	16 (36.4)	8 (34.8)	3 (30.0)	84 (34.0)	1 (11.1)	73 (34.8)	8 (80.0)	6 (60.0)	45 (81.8)	244 (39.5)
中等度	3 (6.8)	1 (4.3)	0	34 (13.8)	2 (22.2)	28 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (9.1)	75 (12.1)
高度	0	0	0	4 (1.6)	0	7 (3.3)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-4b から引用

4）　長期安全性統合（52 週）

長期安全性統合（52 週）での有害事象の重症度は、「軽度」が本剤 30 mg 群 79.3%（188/237 例）及び本剤 80 mg 群 82.0%（164/200 例）、「中等度」が本剤 30 mg 群 32.9%（78/237 例）及び本剤 80 mg 群 37.0%（74/200 例）、「高度」が本剤 30 mg 群 5.1%（12/237 例）及び本剤 80 mg 群 7.0%（14/200 例）であった（表 2.7.4-30）。有害事象の重症度について、本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で違いは認められなかった。

長期安全性統合（52 週）の本剤群合計での有害事象の重症度は、「軽度」が 79.5%（408/513 例）、「中等度」が 32.0%（164/513 例）、「高度」が 5.1%（26/513 例）であり、多くの有害事

象は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-30）。「高度」の有害事象は、間質性肺疾患（3 例）、大腸ポリープ、蜂巣炎、播種性結核、E 型肝炎、肺炎、腎盂腎炎、腎膿瘍、細菌性胸膜感染、くも膜下出血、滑膜断裂、尺骨骨折、骨盤骨折、糖尿病、低カリウム血症、低ナトリウム血症、食欲減退、全身性エリテマトーデス、椎間板突出、ループス様症候群、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺腺癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、小脳出血、腎不全、リウマチ肺、多形紅斑（以上各 1 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.1-15b）。

長期安全性統合（52 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度を表 2.7.4-31 に示した。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。

長期安全性統合（52 週）の本剤群合計での副作用の重症度は、「軽度」が 32.9%（169/513 例）、「中等度」が 12.9%（66/513 例）、「高度」が 2.1%（11/513 例）であり、多くの副作用は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-32）。

表 2.7.4-30　重症度別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：52 週）

重症度	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
軽度	31 (70.5)	19 (82.6)	188 (79.3)	6 (66.7)	164 (82.0)	408 (79.5)
中等度	4 (9.1)	3 (13.0)	78 (32.9)	5 (55.6)	74 (37.0)	164 (32.0)
高度	0	0	12 (5.1)	0	14 (7.0)	26 (5.1)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-15b から引用

表 2.7.4-31　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の重症度別の発現頻度
（長期安全性統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=513)	本剤		
		軽度 (N=513)	中等度 (N=513)	高度 (N=513)
齲歯	26 (5.1)	21 (4.1)	5 (1.0)	0
下痢	21 (4.1)	19 (3.7)	2 (0.4)	0
口内炎	29 (5.7)	26 (5.1)	3 (0.6)	0
肝機能異常	29 (5.7)	25 (4.9)	4 (0.8)	0
気管支炎	30 (5.8)	19 (3.7)	11 (2.1)	0
胃腸炎	16 (3.1)	10 (1.9)	6 (1.2)	0
インフルエンザ	17 (3.3)	11 (2.1)	6 (1.2)	0
上咽頭炎	138 (26.9)	110 (21.4)	28 (5.5)	0
咽頭炎	23 (4.5)	19 (3.7)	4 (0.8)	0
上気道感染	31 (6.0)	28 (5.5)	3 (0.6)	0
挫傷	23 (4.5)	17 (3.3)	6 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (6.0)	25 (4.9)	6 (1.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (5.5)	23 (4.5)	5 (1.0)	0
細胞マーカー増加	30 (5.8)	29 (5.7)	1 (0.2)	0
背部痛	24 (4.7)	19 (3.7)	5 (1.0)	0
咳嗽	21 (4.1)	18 (3.5)	3 (0.6)	0
湿疹	38 (7.4)	28 (5.5)	10 (1.9)	0

例数（%）

統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-13b、Table 4.2.1.1-15b から引用

表 2.7.4-32　重症度別の副作用の発現頻度（長期安全性統合：52 週）

重症度	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
軽度	16 (36.4)	8 (34.8)	77 (32.5)	1 (11.1)	67 (33.5)	169 (32.9)
中等度	3 (6.8)	1 (4.3)	32 (13.5)	2 (22.2)	28 (14.0)	66 (12.9)
高度	0	0	4 (1.7)	0	7 (3.5)	11 (2.1)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-16b から引用

(4)　有害事象の発現時期

1）　日本人患者統合（24 週）

日本人患者統合（24 週）での有害事象の発現時期は、「3 カ月以下」が本剤 30 mg Q4W 群 52.0%（133/256 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 57.1%（120/210 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が本剤 30 mg Q4W 群 54.9%（134/244 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 49.5%（94/190 例）であった（表 2.7.4-33）。有害事象の発現時期について、本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群の用量間で違いは認められなかった。

本剤群合計での発現時期は、「3 カ月以下」が 54.8%（302/551 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が 52.3%（259/495 例）、「6 カ月超、9 カ月以下」が 37.3%（19/51 例）、「9 カ月超、12 カ月以下」が 56.0%（28/50 例）、「12 カ月超」が 47.1%（16/34 例）であり、有害事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった（表 2.7.4-33）。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期を表 2.7.4-34 に示した。いずれの有害事象についても、発現時期に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4-33　発現時期別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

発現時期	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
3 カ月以下	41/85 (48.2)	2/10 (20.0)	133/256 (52.0)	120/210 (57.1)	8/10 (80.0)	7/10 (70.0)	32/55 (58.2)	302/551 (54.8)
3 カ月超、6 カ月以下	32/70 (45.7)	1/7 (14.3)	134/244 (54.9)	94/190 (49.5)	-	-	30/54 (55.6)	259/495 (52.3)
6 カ月超、9 カ月以下	-	-	-	-	-	-	19/51 (37.3)	19/51 (37.3)
9 カ月超、12 カ月以下	-	-	-	-	-	-	28/50 (56.0)	28/50 (56.0)
12 カ月超	-	-	-	-	-	-	16/34 (47.1)	16/34 (47.1)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-5a から引用

表 2.7.4-34　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度
（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=551)	発現時期				
		3 カ月以下 (N=551)	3 カ月超、6 カ月以下 (N=495)	6 カ月超、9 カ月以下 (N=51)	9 カ月超、12 カ月以下 (N=50)	12 カ月超 (N=34)
口内炎	21 (3.8)	13 (2.4)	6 (1.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.9)
肝機能異常	22 (4.0)	10 (1.8)	11 (2.2)	0	1 (2.0)	0
上咽頭炎	89 (16.2)	53 (9.6)	40 (8.1)	3 (5.9)	3 (6.0)	0
上気道感染	28 (5.1)	19 (3.4)	11 (2.2)	1 (2.0)	4 (8.0)	0
挫傷	18 (3.3)	7 (1.3)	9 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (5.3)	18 (3.3)	11 (2.2)	2 (3.9)	0	1 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (4.7)	16 (2.9)	10 (2.0)	1 (2.0)	0	0
湿疹	23 (4.2)	10 (1.8)	12 (2.4)	0	1 (2.0)	1 (2.9)

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-1a、Table 4.2.1.1-5a から引用

2）　長期安全性統合（24 週）

長期安全性統合（24 週）での有害事象の発現時期は、「3 カ月以下」が本剤 30 mg 群 51.2%（126/246 例）及び本剤 80 mg 群 56.5%（113/200 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が本剤 30 mg 群 55.1%（130/236 例）及び本剤 80 mg 群 49.5%（92/186 例）であった（表 2.7.4-35）。有害事象の発現時期について、本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で違いは認められなかった。

本剤群合計での発現時期は、「3 カ月以下」が 53.6%（239/446 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が 52.6%（222/422 例）であり、有害事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった（表 2.7.4-35）。

長期安全性統合（24 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期を表 2.7.4-36 に示した。いずれの有害事象についても、発現時期に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4-35　発現時期別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：24 週）

発現時期	プラセボ (N=75)	本剤		
		30 mg (N=246)	80 mg (N=200)	合計 (N=446)
3 カ月以下	34/75 (45.3)	126/246 (51.2)	113/200 (56.5)	239/446 (53.6)
3 カ月超、6 カ月以下	32/69 (46.4)	130/236 (55.1)	92/186 (49.5)	222/422 (52.6)

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-17a から引用

表 2.7.4-36　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度
（長期安全性統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=446)	発現時期	
		3 カ月以下 (N=446)	3 カ月超、6 カ月以下 (N=422)
口内炎	14 (3.1)	11 (2.5)	3 (0.7)
肝機能異常	19 (4.3)	9 (2.0)	10 (2.4)
上咽頭炎	72 (16.1)	46 (10.3)	33 (7.8)
上気道感染	18 (4.0)	12 (2.7)	9 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (4.5)	12 (2.7)	9 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.0)	11 (2.5)	8 (1.9)
湿疹	18 (4.0)	7 (1.6)	12 (2.8)

例数（%）
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-13a、Table 4.2.1.1-17a から引用

3）　日本人患者統合（52 週）

日本人患者統合（52 週）での有害事象の発現時期は、「3 カ月以下」が本剤 30 mg Q4W 群 51.8%（128/247 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 57.1%（120/210 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が本剤 30 mg Q4W 群 55.3%（130/235 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 51.6%（98/190 例）、「6 カ月超、9 カ月以下」が本剤 30 mg Q4W 群 45.1%（96/213 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 48.1%（87/181 例）、「9 カ月超、12 カ月以下」が本剤 30 mg Q4W 群 49.3%（99/201 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 53.1%（94/177 例）、「12 カ月超」が本剤 30 mg Q4W 群 36.6%（53/145 例）及び本剤 80 mg Q4W 群 34.4%（42/122 例）であった（表 2.7.4-37）。有害事象の発現時期について、本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群の用量間で違いは認められなかった。

本剤群合計での発現時期は、「3 カ月以下」が 54.2%（335/618 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が 54.5%（305/560 例）、「6 カ月超、9 カ月以下」が 45.0%（227/505 例）、「9 カ月超、12 カ月以下」が 52.2%（227/435 例）、「12 カ月超」が 36.7%（112/305 例）であり、有害事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった（表 2.7.4-37）。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期を表 2.7.4-38 に示した。いずれの有害事象についても、発現時期に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4-37　発現時期別の有害事象の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

発現時期	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
3 カ月以下	19/44 (43.2)	14/23 (60.9)	2/10 (20.0)	128/247 (51.8)	5/9 (55.6)	120/210 (57.1)	8/10 (80.0)	7/10 (70.0)	32/55 (58.2)	335/618 (54.2)
3 カ月超、6 カ月以下	27/42 (64.3)	15/23 (65.2)	1/7 (14.3)	130/235 (55.3)	4/9 (44.4)	98/190 (51.6)	-	-	30/54 (55.6)	305/560 (54.5)
6 カ月超、9 カ月以下	13/36 (36.1)	8/15 (53.3)	-	96/213 (45.1)	4/9 (44.4)	87/181 (48.1)	-	-	19/51 (37.3)	227/505 (45.0)
9 カ月超、12 カ月以下	0	0	-	99/201 (49.3)	6/7 (85.7)	94/177 (53.1)	-	-	28/50 (56.0)	227/435 (52.2)
12 カ月超	0	0	-	53/145 (36.6)	1/4 (25.0)	42/122 (34.4)	-	-	16/34 (47.1)	112/305 (36.7)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-5b から引用

表 2.7.4-38　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度
（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=618)	発現時期				
		3 カ月以下 (N=618)	3 カ月超、6 カ月以下 (N=560)	6 カ月超、9 カ月以下 (N=505)	9 カ月超、12 カ月以下 (N=435)	12 カ月超 (N=305)
齲歯	31 (5.0)	11 (1.8)	3 (0.5)	13 (2.6)	3 (0.7)	3 (1.0)
下痢	26 (4.2)	10 (1.6)	6 (1.1)	7 (1.4)	4 (0.9)	2 (0.7)
口内炎	36 (5.8)	17 (2.8)	10 (1.8)	5 (1.0)	2 (0.5)	5 (1.6)
肝機能異常	32 (5.2)	12 (1.9)	12 (2.1)	6 (1.2)	4 (0.9)	0
気管支炎	32 (5.2)	10 (1.6)	10 (1.8)	9 (1.8)	6 (1.4)	1 (0.3)
上咽頭炎	155 (25.1)	57 (9.2)	49 (8.8)	38 (7.5)	39 (9.0)	16 (5.2)
咽頭炎	30 (4.9)	8 (1.3)	8 (1.4)	6 (1.2)	8 (1.8)	5 (1.6)
上気道感染	41 (6.6)	20 (3.2)	12 (2.1)	7 (1.4)	10 (2.3)	3 (1.0)
挫傷	29 (4.7)	7 (1.1)	9 (1.6)	7 (1.4)	5 (1.1)	3 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	40 (6.5)	19 (3.1)	12 (2.1)	5 (1.0)	7 (1.6)	5 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (5.8)	17 (2.8)	11 (2.0)	4 (0.8)	7 (1.6)	2 (0.7)
細胞マーカー増加	30 (4.9)	8 (1.3)	8 (1.4)	6 (1.2)	7 (1.6)	2 (0.7)
背部痛	26 (4.2)	4 (0.6)	9 (1.6)	5 (1.0)	9 (2.1)	1 (0.3)
頭痛	20 (3.2)	9 (1.5)	6 (1.1)	5 (1.0)	2 (0.5)	0
咳嗽	24 (3.9)	7 (1.1)	7 (1.3)	4 (0.8)	6 (1.4)	1 (0.3)
湿疹	43 (7.0)	11 (1.8)	15 (2.7)	7 (1.4)	10 (2.3)	7 (2.3)
発疹	21 (3.4)	8 (1.3)	7 (1.3)	3 (0.6)	8 (1.8)	0

例数（%）
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-1-2b、Table 4.2.1.1-5b から引用

4）　長期安全性統合（52 週）

長期安全性統合（52 週）での有害事象の発現時期は、「3 カ月以下」が本剤 30 mg 群 51.1%（121/237 例）及び本剤 80 mg 群 56.5%（113/200 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が本剤 30 mg 群 55.5%（126/227 例）及び本剤 80 mg 群 51.6%（96/186 例）,「6 カ月超、9 カ月以下」が本剤 30 mg 群 45.1%（96/213 例）及び本剤 80 mg 群 48.1%（87/181 例）、「9 カ月超、12 カ月以下」が本剤 30 mg 群 49.3%（99/201 例）及び本剤 80 mg 群 53.1%（94/177 例）、「12 カ月超」が本剤 30 mg 群 36.6%（53/145 例）及び本剤 80 mg 群 34.4%（42/122 例）であった（表 2.7.4-39）。有害事象の発現時期について、本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群の用量間で違いは認められなかった。

本剤群合計での発現時期は、「3 カ月以下」が 53.0%（272/513 例）、「3 カ月超、6 カ月以下」が 55.0%（268/487 例）、「6 カ月超、9 カ月以下」が 45.8%（208/454 例）、「9 カ月超、12 カ月以下」が 51.7%（199/385 例）、「12 カ月超」が 35.4%（96/271 例）であり、有害事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった（表 2.7.4-39）。

長期安全性統合（52 週）の本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期を表 2.7.4-40 に示した。いずれの有害事象についても、発現時期に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4-39　発現時期別の有害事象の発現頻度（長期安全性統合：52 週）

発現時期	本剤					
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	30 mg Q4W (N=237)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=200)	合計 (N=513)
3 カ月以下	19/44 (43.2)	14/23 (60.9)	121/237 (51.1)	5/9 (55.6)	113/200 (56.5)	272/513 (53.0)
3 カ月超、6 カ月以下	27/42 (64.3)	15/23 (65.2)	126/227 (55.5)	4/9 (44.4)	96/186 (51.6)	268/487 (55.0)
6 カ月超、9 カ月以下	13/36 (36.1)	8/15 (53.3)	96/213 (45.1)	4/9 (44.4)	87/181 (48.1)	208/454 (45.8)
9 カ月超、12 カ月以下	0	0	99/201 (49.3)	6/7 (85.7)	94/177 (53.1)	199/385 (51.7)
12 カ月超	0	0	53/145 (36.6)	1/4 (25.0)	42/122 (34.4)	96/271 (35.4)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-13b、Table 4.2.1.1-17b から引用

表 2.7.4-40　本剤群合計で 3%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現頻度

（長期安全性統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 基本語	本剤群合計 (N=513)	発現時期				
		3 カ月以下 (N=513)	3 カ月超、6 カ月以下 (N=487)	6 カ月超、9 カ月以下 (N=454)	9 カ月超、12 カ月以下 (N=385)	12 カ月超 (N=271)
齲歯	26 (5.1)	9 (1.8)	2 (0.4)	11 (2.4)	3 (0.8)	3 (1.1)
下痢	21 (4.1)	7 (1.4)	5 (1.0)	7 (1.5)	3 (0.8)	2 (0.7)
口内炎	29 (5.7)	15 (2.9)	7 (1.4)	4 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.5)
肝機能異常	29 (5.7)	11 (2.1)	11 (2.3)	6 (1.3)	3 (0.8)	0
気管支炎	30 (5.8)	8 (1.6)	10 (2.1)	9 (2.0)	6 (1.6)	1 (0.4)
胃腸炎	16 (3.1)	4 (0.8)	7 (1.4)	0	5 (1.3)	1 (0.4)
インフルエンザ	17 (3.3)	7 (1.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	4 (1.0)	0
上咽頭炎	138 (26.9)	50 (9.7)	42 (8.6)	35 (7.7)	36 (9.4)	16 (5.9)
咽頭炎	23 (4.5)	5 (1.0)	7 (1.4)	6 (1.3)	7 (1.8)	3 (1.1)
上気道感染	31 (6.0)	13 (2.5)	10 (2.1)	6 (1.3)	6 (1.6)	3 (1.1)
挫傷	23 (4.5)	4 (0.8)	8 (1.6)	6 (1.3)	4 (1.0)	3 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (6.0)	13 (2.5)	10 (2.1)	3 (0.7)	7 (1.8)	4 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (5.5)	12 (2.3)	9 (1.8)	3 (0.7)	7 (1.8)	2 (0.7)
細胞マーカー増加	30 (5.8)	8 (1.6)	8 (1.6)	6 (1.3)	7 (1.8)	2 (0.7)
背部痛	24 (4.7)	4 (0.8)	8 (1.6)	5 (1.1)	8 (2.1)	1 (0.4)
咳嗽	21 (4.1)	4 (0.8)	7 (1.4)	4 (0.9)	6 (1.6)	1 (0.4)
湿疹	38 (7.4)	8 (1.6)	15 (3.1)	7 (1.5)	9 (2.3)	6 (2.2)

例数（%）

統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-13b、Table 4.2.1.1-17b から引用

2.7.4.2.1.2　死亡

日本人患者での死亡例は、3000-JA 試験で本剤 80 mg 群の 1 例にみられた（表 2.7.4-41）。5[redacted] 歳男性に播種性結核（医師報告用語：粟粒結核）が発現した。被験者は Day 82 に緊急搬送され入院し、抗酸菌塗抹検査にて結核が疑われ、その後粟粒結核と診断された。Day 105 に死亡に至った。治験薬との因果関係は、治験薬投与後に発症しているため関連ありと判断された。

なお、外国人患者では、2000-WW 試験の本剤 10 mg Q4W 群で自殺既遂（医師報告用語：自殺死）が 6[redacted] 歳の白人女性にみられた（表 2.7.4-42）。当該被験者は長期のうつ病の合併症及び自殺企図の既往歴があり、Day 114 に銃自殺により死亡した。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.4-41　死亡例の一覧（3000-JA 試験：治療期 A）

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT[a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬の因果関係
本剤 80 mg								
[redacted]	5[redacted] 歳男性 日本人	播種性結核	粟粒結核	Day 82 24 日	高度	中止	死亡	関連あり

a：MedDRA/J ver 22.1

統合解析①（5.3.5.3-1）Listing 5-7a、3000-JA（5.3.5.1-2）Listing 16.2.4.1a から引用

表 2.7.4-42　死亡例の一覧（2000-WW 試験）

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 （MedDRA/J PT[a]）	有害事象 （医師報告用語）	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
本剤 10 mg Q4W								
[redacted]	6[redacted]歳女性 白人	自殺既遂	自殺死	Day 114 1 日	高度	変更なし	死亡	関連なし

Q4W：4 週間隔投与
a：MedDRA/J ver 22.1
統合解析①（5.3.5.3-1）Listing 5-4a、2000-WW（5.3.5.1-3）Supportive Table 15.32、Subject Demography And Baseline Characteristics から引用

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　日本人患者

日本人患者統合（24 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.5%（9/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 3.8%（8/210 例）、本剤群合計 4.2%（23/551 例）であった（表 2.7.4-43）。なお、長期安全性統合（24 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.7%（9/246 例）、本剤 80 mg 群 4.0%（8/200 例）、本剤群合計 3.8%（17/446 例）であり（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.2-29a）、いずれの統合解析でも用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で認められた重篤な有害事象（死亡を除く）は、間質性肺疾患（3 例）、大腸ポリープ（2 例）、21 トリソミー、蜂巣炎、肺炎、腎膿瘍、腓骨骨折、関節脱臼、脛骨骨折、骨盤骨折、糖尿病、全身性エリテマトーデス、乳癌、結腸癌、胃癌、肺腺癌、卵巣癌、子宮癌、小脳出血、尿細管間質性腎炎、リウマチ肺、医療機器位置異常（以上各 1 例）であった（表 2.7.4-43）。このうち、間質性肺疾患（3 例）、蜂巣炎、肺炎、腎膿瘍、全身性エリテマトーデス（以上各 1 例）は副作用と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.2-10a）。

日本人患者統合（52 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 10.1%（25/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 7.6%（16/210 例）、本剤群合計 7.8%（48/618 例）であった（表 2.7.4-44）。長期安全性統合（52 週）での重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 10.5%（25/237 例）、本剤 80 mg 群 8.0%（16/200 例）、本剤群合計 8.2%（42/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.2-29b）。いずれの統合解析でも用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（死亡を除く）は、間質性肺疾患（4 例）、大腸ポリープ、肺炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、乳癌、肺腺癌、前立腺癌（以上各 2 例）であった（表 2.7.4-44）。日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた重篤な副作用（死亡を除く）は、間質性肺疾患（4 例）、肺炎、全身性エリテマトーデス（以上各 2 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.2-10-1b、Table 4.2.1.2-10-2b）。

表 2.7.4-43 重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
重篤な有害事象（死亡を除く）	2 (2.4)	0	9 (3.5)	8 (3.8)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	23 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
21 トリソミー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	2 (2.4)	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
穿孔性虫垂炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腎膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
関節脱臼	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
骨盤骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
糖尿病	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.9)
乳癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
結腸癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
卵巣癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
小脳出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	4 (0.7)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
リウマチ肺	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.2-9a から引用

表 2.7.4-44 重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
重篤な有害事象（死亡を除く）	0	0	0	25 (10.1)	1 (11.1)	16 (7.6)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	48 (7.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
21 トリソミー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
大腸ポリープ	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
免疫系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	3 (1.2)	0	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
放線菌性肺感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
E 型肝炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	5 (2.0)	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.8)	7 (1.1)
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
関節脱臼	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
くも膜下出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
滑膜断裂	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
尺骨骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
骨盤骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
糖尿病	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	1 (10.0)	0	4 (0.6)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
椎間板突出	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
ループス様症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	8 (3.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	11 (1.8)
乳癌	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
結腸癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
卵巣癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
T 細胞型急性白血病	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
小脳出血	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
腎不全	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
間質性肺疾患	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	4 (0.6)
肺臓炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
リウマチ肺	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
多形紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
外科および内科処置	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
副鼻腔手術	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.2-9-1b、Table 4.2.1.2-9-2b から引用

(2) 3000-JA 試験

3000-JA 試験の治療期 A では、重篤な有害事象（死亡を除く）はプラセボ群 2.7%（2/75 例）、本剤 30 mg 群 2.6%（4/152 例）、本剤 80 mg 群 2.6%（4/154 例）に認められた（2.7.6　表 2.7.6.4-31）。重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、プラセボ群と本剤 30 mg 群及び本剤 80 mg 群とで

大きな違いはなかった。重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3000-JA 試験：治療期 A）を表 2.7.4-45 に示した。

3000-JA 試験の 52 週では、重篤な有害事象（死亡を除く）は本剤 30 mg 群 8.4%（12/143 例）、本剤 30/80 mg 群 11.1%（1/9 例）、本剤 80 mg 群 5.8%（9/154 例）に認められた（2.7.6　表 2.7.6.4-66）。重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群と本剤 80 mg 群とで大きな違いはなかった。重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3000-JA 試験：52 週）を表 2.7.4-46 に示した。

表 2.7.4-45　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3000-JA 試験：治療期 A）

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 （MedDRA/J PT[a]）	有害事象 （医師報告用語）	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
プラセボ								
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	穿孔性虫垂炎	急性穿孔性虫垂炎	Day 3 48 日間	高度	中止	回復	関連あり
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	肺炎	左下葉肺炎	Day 136 11 日間	高度	休薬	回復	関連あり
本剤 30 mg								
[redacted]	6[redacted] 歳女性 日本人	肺腺癌	肺腺癌	Day 169 継続	高度	変更なし	未回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳女性 日本人	間質性肺疾患	薬剤性間質性肺炎	Day 128 継続	高度	中止	軽快	関連あり
[redacted]	7[redacted] 歳女性 日本人	骨盤骨折	右恥坐骨骨折	Day 122 継続	高度	該当なし	軽快	関連なし
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	糖尿病	糖尿病の悪化	Day 171 継続	中等度	変更なし	未回復	関連なし
本剤 80 mg								
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	子宮癌	子宮体癌	Day 69 継続	高度	変更なし	未回復	関連なし
		卵巣癌	卵巣癌	Day 69 継続	高度	変更なし	未回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳男性 日本人	間質性肺疾患	間質性肺炎	Day 43 継続	高度	中止	未回復	関連あり
[redacted]	6[redacted] 歳女性 日本人	小脳出血	小脳出血	Day 23 継続	高度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	6[redacted] 歳女性 日本人	腎膿瘍	両側腎のう瘍	Day 104 継続	高度	中止	軽快	関連あり

a：MedDRA/J ver 22.1
統合解析①（5.3.5.3-1）Listing 5-12a、3000-JA（5.3.5.1-2）Listing 16.2.4.1a から引用

表 2.7.4-46　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3000-JA 試験：52 週）

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 （MedDRA/J PT[a]）	有害事象 （医師報告用語）	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
プラセボ								
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	穿孔性虫垂炎	急性穿孔性虫垂炎	Day 3 48 日間	高度	中止	回復	関連あり
本剤 P/30 mg Q4W								
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	肺炎	左下葉肺炎	Day 136 11 日間	高度	休薬	回復	関連あり
本剤 30 mg Q4W								
[redacted]	6[redacted] 歳女性 日本人	肺腺癌	肺腺癌	Day 169 継続	高度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳男性 日本人	副鼻腔手術	両側内視鏡下鼻副鼻腔手術Ⅲ型、右粘膜下下鼻甲介切除術、鼻中隔矯正術	Day 209 38 日間	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳女性 日本人	間質性肺疾患	薬剤性間質性肺炎	Day 128 継続	高度	中止	軽快	関連あり
[redacted]	6[redacted] 歳男性 日本人	前立腺癌	前立腺癌	Day 278 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	尺骨骨折	右尺骨肘頭骨折	Day 231 137 日間	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳男性 日本人	T 細胞型急性白血病	T 細胞性急性リンパ性白血病	Day 169 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	4[redacted] 歳男性 日本人	くも膜下出血	外傷性クモ膜下出血	Day 278 6 日間	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳女性 日本人	骨盤骨折	右恥坐骨骨折	Day 122 継続	高度	該当なし[b]	軽快	関連なし
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	糖尿病	糖尿病の悪化	Day 171 17 日間	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	4[redacted] 歳女性 日本人	細菌性胸膜感染	細菌性胸膜炎	Day 257 継続	高度	中止	軽快	関連あり
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	糖尿病	2 型糖尿病の悪化	Day 197 38 日間	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	滑膜断裂	ベイカー嚢胞破裂	Day 318 55 日間	高度	変更なし	回復	関連なし
本剤 30/80 mg Q4W								
[redacted]	4[redacted] 歳女性 日本人	靭帯捻挫	頸部捻挫	Day 339 継続	中等度	変更なし	軽快	関連なし
本剤 80 mg Q4W								
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	子宮癌	子宮体癌	Day 69 継続	高度	中止	未回復	関連なし
		卵巣癌	卵巣癌	Day 69 継続	高度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳男性 日本人	間質性肺疾患	間質性肺炎	Day 43 継続	高度	中止	未回復	関連あり
[redacted]	6[redacted] 歳女性 日本人	小脳出血	小脳出血	Day 23 継続	高度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	5[redacted] 歳女性 日本人	全身性エリテマトーデス	全身性エリテマトーデス	Day 359 継続	高度	該当なし[b]	未回復	関連あり

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT[a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
[redacted]	6[redacted]歳男性 日本人	食欲減退	食欲不振	Day 300 10 日間	高度	変更なし	回復	関連なし
		椎間板突出	腰椎椎間板ヘルニア	Day 367 継続	高度	該当なし[b]	軽快	関連なし
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	腎膿瘍	両側腎のう瘍	Day 104 継続	高度	中止	軽快	関連あり
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	リンパ節症	左腋窩リンパ節腫大	Day 225 106 日間	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	4[redacted]歳男性 日本人	E 型肝炎	急性 E 型肝炎	Day 312 78 日間	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	7[redacted]歳女性 日本人	肺炎	肺炎	Day 230 80 日間	高度	休薬	回復	関連あり

Q4W：4 週間隔投与
a：MedDRA/J ver 22.1
b：治験薬投与終了後に発現した場合
統合解析②（5.3.5.3-2）Listing 5-12b、3000-JA（5.3.5.1-4）Listing 16.2.4.1b から引用

(3)　3001-JA 試験

3001-JA 試験の 24 週では、重篤な有害事象（死亡を除く）は本剤 30 mg 群 5.3%（5/94 例）、本剤 80 mg 群 8.7%（4/46 例）に認められた（2.7.6　表 2.7.6.7-29）。重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群と本剤 80 mg 群で大きな違いはなかった。重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3001-JA 試験：24 週）を表 2.7.4-47 に示した。

3001-JA 試験の 52 週では、重篤な有害事象（死亡を除く）は本剤 30 mg 群 13.8%（13/94 例）、本剤 80 mg 群 15.2%（7/46 例）に認められた（2.7.6　表 2.7.6.7-64）。重篤な有害事象（死亡を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群と本剤 80 mg 群で大きな違いはなかった。重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3001-JA 試験：52 週）を表 2.7.4-48 に示した。

表 2.7.4-47　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3001-JA 試験：24 週）

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT[a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
本剤 30 mg								
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	乳癌	左乳癌	Day 102 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	4[redacted]歳女性 日本人	関節脱臼	右母指 MCP 関節脱臼	Day 61 継続	中等度	変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	7[redacted]歳男性 日本人	胃癌	早期胃癌	Day 148 継続	中等度	休薬	未回復	関連なし
[redacted]	7[redacted]歳女性 日本人	結腸癌	上行結腸癌	Day 82 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	5[redacted]歳男性 日本人	大腸ポリープ	大腸ポリープ	Day 100 60 日	高度	変更なし	回復	関連なし
本剤 80 mg								
[redacted]	8[redacted]歳女性 日本人	大腸ポリープ	大腸ポリープ	Day 7 59 日	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	リウマチ肺	リウマチ肺の急性増悪	Day 80 継続	高度	中止	未回復	関連なし

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT[a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
[redacted]	4[redacted]歳女性 日本人	蜂巣炎	蜂窩織炎	Day 3 62 日	高度	中止	回復	関連あり
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	尿細管間質性腎炎	尿細管間質性腎炎	Day 98 継続	中等度	中止	未回復	関連なし

a：MedDRA/J ver 22.1
統合解析①（5.3.5.3-1）Listing 5-13a、3001-JA（5.3.5.2-2）Listing 16.2.4.1a から引用

表 2.7.4-48　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（3001-JA 試験：52 週）

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT[a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
本剤 30 mg Q4W								
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	肺腺癌	右下葉（S6）肺癌（腺癌）	Day 364 継続	中等度	該当なし[b]	未回復	関連あり
		放線菌性肺感染	肺放線菌症	Day 364 継続	中等度	該当なし[b]	未回復	関連あり
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血	Day 279 107 日間	軽度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	腎不全	腎不全	Day 320 継続	高度	該当なし[b]	軽快	関連なし
		低カリウム血症	低カリウム血症	Day 320 39 日間	高度	該当なし[b]	回復	関連なし
		低ナトリウム血症	低ナトリウム血症	Day 320 39 日間	高度	該当なし[b]	回復	関連なし
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	多形紅斑	多形滲出性紅斑	Day 289 継続	高度	該当なし[b]	軽快	関連あり
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	サルコイドーシス	サルコイドーシス	Day 169 継続	中等度	中止	未回復	関連あり
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	乳癌	左乳癌	Day 102 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	4[redacted]歳女性 日本人	関節脱臼	右母指 MCP 関節脱臼	Day 61 継続	中等度	変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	間質性肺疾患	間質性肺炎	Day 239 継続	高度	中止	軽快	関連あり
		腎盂腎炎	結石性腎盂腎炎	Day 247 17 日間	高度	該当なし[b]	回復	関連なし
[redacted]	7[redacted]歳男性 日本人	胃癌	早期胃癌	Day 148 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	4[redacted]歳女性 日本人	乳癌	左乳癌	Day 172 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	7[redacted]歳女性 日本人	結腸癌	上行結腸癌	Day 82 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	5[redacted]歳男性 日本人	大腸ポリープ	大腸ポリープ	Day 100 60 日間	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	肺臓炎	薬剤性肺炎	Day 175 継続	中等度	中止	未回復	関連あり
本剤 80 mg Q4W								
[redacted]	8[redacted]歳女性 日本人	大腸ポリープ	大腸ポリープ	Day 7 59 日間	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	リウマチ肺	リウマチ肺の急性増悪	Day 80 継続	高度	中止	未回復	関連なし

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT[a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	ループス様症候群	薬剤性ループス	Day 236 継続	高度	中止	軽快	関連あり
[redacted]	6[redacted]歳男性 日本人	前立腺癌	前立腺癌	Day 295 継続	高度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	4[redacted]歳女性 日本人	蜂巣炎	蜂窩織炎	Day 3 62 日間	高度	中止	回復	関連あり
[redacted]	5[redacted]歳女性 日本人	尿細管間質性腎炎	尿細管間質性腎炎	Day 98 継続	中等度	中止	未回復	関連なし
[redacted]	6[redacted]歳女性 日本人	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	びまん性大細胞 B 細胞リンパ腫	Day 281 継続	高度	中止	未回復	関連なし

Q4W：4 週間隔投与
a：MedDRA/J ver 22.1
b：治験薬投与終了後に発現した場合
統合解析②（5.3.5.3-2）Listing 5-13b、3001-JA（5.3.5.2-4）Listing 16.2.4.1b から引用

(4)　2001-JA 試験

2001-JA 試験では、重篤な有害事象（死亡を除く）は本剤 80 mg Q8W 群で全身性エリテマトーデスが 10 例中 1 例に認められた。重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧を表 2.7.4-49 に示した。

表 2.7.4-49　重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（2001-JA 試験）

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT[a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
本剤 80 mg Q8W								
[redacted]	7[redacted]歳女性 日本人	全身性エリテマトーデス	全身性エリテマトーデス	Day 15 継続	中等度	中止	未回復	関連あり

Q8W：8 週間隔投与
a：MedDRA/J ver 22.1
統合解析①（5.3.5.3-1）Listing 5-10a、2001-JA（5.3.5.1-1）Listing of Seriuos Adverse Events、Listing of Demographic and Baseline Data から引用

(5)　2003-WW 試験

2003-WW 試験の被験者のうち 2001-JA 試験からの継続例（日本人）では、重篤な有害事象（死亡を除く）は 9.1%（5/55 例）に認められた。その内訳は、21 トリソミー、間質性肺疾患、医療機器位置異常、腓骨骨折、脛骨骨折、肺炎（以上各 1 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.2-9a）。間質性肺疾患及び肺炎は副作用と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.2-10a）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

重要な有害事象として、中止に至った有害事象について検討した。

日本人患者統合（24 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.5%（9/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 4.3%（9/210 例）、本剤群合計 10.7%（59/551 例）であった（表 2.7.4-50）。長期安全性統合（24 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.7%（9/246 例）、

本剤 80 mg 群 4.5%（9/200 例）、本剤群合計 4.0%（18/446 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.2-21a）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、上咽頭炎（9 例）、齲歯、発疹（以上各 4 例）、口内炎、肝機能異常、咽頭炎、肺炎、上気道感染、不眠症、間質性肺疾患（以上各 3 例）、便秘、結膜炎、胃腸炎、足部白癬、扁桃炎、挫傷、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、頭痛、アレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、湿疹（以上各 2 例）であった（表 2.7.4-50）。

日本人患者統合（52 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 9.3%（23/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 7.1%（15/210 例）、本剤群合計 12.9%（80/618 例）であった（表 2.7.4-51）。長期安全性統合（52 週）での中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 30 mg 群 9.7%（23/237 例）、本剤 80 mg 群 7.5%（15/200 例）、本剤群合計 7.6%（39/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.2-21b）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、上咽頭炎（9 例）、間質性肺疾患（6 例）、齲歯、口内炎、発疹（以上各 4 例）、肝機能異常、咽頭炎、肺炎、上気道感染、不眠症（以上各 3 例）、網膜出血、便秘、蜂巣炎、結膜炎、胃腸炎、足部白癬、扁桃炎、挫傷、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、乳癌、前立腺癌、頭痛、アレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、湿疹、乾癬様皮膚炎（以上各 2 例）であった（表 2.7.4-51）。

表 2.7.4-50　中止に至った有害事象の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
中止に至った有害事象	1 (1.2)	0	9 (3.5)	9 (4.3)	0	1 (10.0)	40 (72.7)	59 (10.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
貧血	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
眼障害	0	0	0	0	0	0	5 (9.1)	5 (0.9)
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
強膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	12 (21.8)	12 (2.2)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
便秘	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
齲歯	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	4 (0.7)
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口内炎	0	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (0.5)
歯嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤 10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)	0	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	25 (45.5)	29 (5.3)
穿孔性虫垂炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
播種性結核	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	9 (16.4)	9 (1.6)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (0.5)
肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
腎膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
足部白癬	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (0.5)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
顔面白癬	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	5 (9.1)	5 (0.9)
凍瘡	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
挫傷	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
処置による悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
臨床検査	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
血中 β-D-グルカン増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	5 (0.9)
背部痛	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
乳癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
結腸癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
小脳出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	0	0	0	5 (9.1)	5 (0.9)
不眠症	0	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (0.5)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (0.8)	2 (1.0)	0	0	4 (7.3)	8 (1.5)
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
呼吸困難	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
リウマチ肺	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	11 (20.0)	13 (2.4)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
過角化	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
汗疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	4 (0.7)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.2-1a から引用

表 2.7.4-51　中止に至った有害事象の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
中止に至った有害事象	0	1 (4.3)	0	23 (9.3)	0	15 (7.1)	0	1 (10.0)	40 (72.7)	80 (12.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
貧血	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
リンパ節症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	5 (9.1)	6 (1.0)
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
網膜出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
強膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	12 (21.8)	13 (2.1)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	4 (0.6)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	3 (5.5)	4 (0.6)
歯嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
免疫系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	0	0	25 (45.5)	31 (5.0)
蜂巣炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
播種性結核	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (16.4)	9 (1.5)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (0.5)
肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
腎膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (0.5)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
顔面白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (9.1)	5 (0.8)
凍瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
処置による悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
臨床検査	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
血中β-D-グルカン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	6 (1.0)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
ループス様症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	8 (3.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	11 (1.8)
乳癌	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
結腸癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
卵巣癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
Ｔ細胞型急性白血病	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
小脳出血	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (9.1)	5 (0.8)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (0.5)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	4 (7.3)	12 (1.9)
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
肺臓炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
リウマチ肺	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	11 (20.0)	14 (2.3)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	4 (0.6)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

例数（%）

Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与

a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ

統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.2-1-1b、Table 4.2.1.2-1-2b から引用

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤は TNF 阻害作用を有する薬剤であることから、既存の TNF 阻害薬の安全性プロファイルを参考に、注目すべき有害事象として 13 種類の有害事象カテゴリーを設定し詳細に検討した。有害事象カテゴリーの定義については、表 2.7.4-5 にまとめた。

(1)　重篤な感染症（結核を除く）

本剤は免疫反応に関与する TNFα を阻害する作用を有し、宿主の防御機構に影響を与える可能性があることから、重篤な感染症（結核を除く）について解析を行った。重篤な感染症（結核を除く）の定義は、MedDRA の SOC「感染症および寄生虫症」に該当かつ PT に「結核」を含まない有害事象のうち、抗菌薬／抗真菌薬／抗ウイルス薬の注射投与あり、若しくは治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.1%（8/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 2.4%（5/210 例）、本剤群合計 2.5%（14/551 例）であった（表 2.7.4-52）。長期安全性統合（24 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.3%（8/246 例）、本剤 80 mg 群 2.5%（5/200 例）、本剤群合計 2.9%（13/446 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-155a）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた重篤な感染症（結核を除く）は、蜂巣炎、肺炎（以上各 4 例）、上咽頭炎、腎膿瘍、扁桃炎、尿路感染、感染性腸炎、細菌性肺炎（以上各 1 例）であった（表 2.7.4-52）。このうち、蜂巣炎、肺炎（以上各 3 例）、腎膿瘍、感染性腸炎、細菌性肺炎（以上各 1 例）は副作用と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-2a）。

日本人患者統合（52 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 4.5%（11/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 3.8%（8/210 例）、本剤群合計 3.9%（24/618 例）であった（表 2.7.4-53）。長期安全性統合（52 週）での重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は、本剤 30 mg 群 4.6%（11/237 例）、本剤 80 mg 群 4.0%（8/200 例）、本剤群合計 4.5%（23/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-155b）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた重篤な感染症（結核を除く）は、蜂巣炎、肺炎（以上各 5 例）、腎盂腎炎（2 例）、放線菌性肺感染、蓄膿、胃腸炎、消化管感染、E 型肝炎、上咽頭炎、腎膿瘍、扁桃炎、尿路感染、感染性腸炎、細菌性肺炎、細菌性胸膜感染（以上各 1 例）であった（表 2.7.4-53）。このうち、蜂巣炎、肺炎（以上各 4 例）、放線菌性肺感染、胃腸炎、消化管感染、腎盂腎炎、腎膿瘍、感染性腸炎、細菌性肺炎、細菌性胸膜感染（以上各 1 例）は副作用と判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-2-1b、Table 4.2.1.3-2-2b）。

なお、外国人患者を対象とした 2 試験のうち、2000-WW 試験では非経口抗感染症薬又は入院を必要とする感染症が「医学的に重要な感染症」として集計された。医学的に重要な感染症（結核を除く）は 5 例に認められ、憩室炎、膿瘍、肺炎、蜂巣炎、腎盂腎炎、気管支肺炎、副鼻腔炎が

各 1 例に発現した。このうち、膿瘍、肺炎、蜂巣炎、副鼻腔炎は副作用と判断された（5.3.5.1-3 Table 10-9、Table 10-10、Table 10-11）。2003-WW 試験では、治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した感染症（結核を除く）は 6 例に認められ、気管支炎、肺炎、レジオネラ菌性肺炎、敗血症、ウイルス感染、細菌性創感染、シュードモナス性創感染が各 1 例に発現した（5.3.5.2-1 Table 11）。このうち、肺炎、レジオネラ菌性肺炎は副作用と判断された（5.3.5.2-1　Table 12）。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度は 2.0～11.8%と報告されており[1、2、3、4、5]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（3.9%）は既存の TNF 阻害薬と同程度であった。

表 2.7.4-52　重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験[a] (N=55)	合計 (N=551)
重篤な感染症（結核を除く）	2 (2.4)	0	8 (3.1)	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	14 (2.5)
感染症および寄生虫症	2 (2.4)	0	8 (3.1)	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	14 (2.5)
穿孔性虫垂炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	3 (1.2)	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.7)
上咽頭炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	1 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	4 (0.7)
腎膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
尿路感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
感染性腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-1a から引用

表 2.7.4-53　重篤な感染症（結核を除く）の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
重篤な感染症（結核を除く）	0	2 (8.7)	0	11 (4.5)	2 (22.2)	8 (3.8)	0	0	1 (1.8)	24 (3.9)
感染症および寄生虫症	0	2 (8.7)	0	11 (4.5)	2 (22.2)	8 (3.8)	0	0	1 (1.8)	24 (3.9)
放線菌性肺感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
蜂巣炎	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.8)
蓄膿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
E 型肝炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
腎膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿路感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
感染性腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-1-1b、Table 4.2.1.3-1-2b から引用

(2)　結核

本剤は免疫反応に関与する TNFα を阻害することから、宿主の防御機構に影響を与える可能性がある。また、本剤投与により免疫反応に影響を与え、結核を活動化させる可能性があることから、結核について解析を行った。結核の定義は、MedDRA の PT に「結核」を含む有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）の本剤群合計 551 例中 1 例（0.2%）に結核が認められた（表 2.7.4-54）。結核（播種性結核）が 3000-JA 試験の本剤 80 mg 群の 1 例に認められ、被験者は死亡に至った。重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断された（2.7.4.2.1.2）。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 1 例（0.2%）に結核が認められた（表 2.7.4-55）。結核（播種性結核）が 3000-JA 試験の本剤 80 mg 群の 1 例に認められ、被験者は死亡に至った。重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断された（2.7.4.2.1.2）。

なお、外国人患者では 2 例に結核が認められた。結核が 1 例に発現し、重症度は高度、本剤との因果関係は関連ありと判断された。また、胸腔内リンパ節結核が 1 例に発現し、重症度は中等度、本剤との因果関係は関連なしと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-103a、Table 4.2.1.3-104a、Table 4.2.1.3-105a）。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、結核の発現頻度は 0.0～0.5%と報告されており[1、6、7、8、9]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（0.2%）は既存の TNF 阻害薬と同程度であった。

表 2.7.4-54　結核の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
結核	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
播種性結核	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-25a から引用

表 2.7.4-55　結核の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
結核	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
播種性結核	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-25-1b、Table 4.2.1.3-25-2b から引用

(3)　脱髄疾患

既存の TNF 阻害薬の臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告があることから、脱髄疾患について解析を行った。脱髄疾患の定義は、MedDRA の SMQ「脱髄」に該当する有害事象とした。

本剤の国内外の臨床試験では、脱髄疾患は認められなかった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-55a、Table 4.2.1.3-133a）。

(4)　重篤なアレルギー反応

既存の TNF 阻害薬では重篤なアレルギー反応が安全性リスクに設定されていることから、重篤なアレルギー反応について解析を行った。重篤なアレルギー反応の定義は、MedDRA の SOC「免疫系障害」に該当し治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した有害事象、又は PT に「アナフィラキシー」を含む有害事象とした。

日本人患者では、重篤なアレルギー反応は認められなかった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-37a）。なお、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 3001-JA 試験の本剤 30 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）にサルコイドーシスが認められたが、当該事象は原因不明の全身性炎症性疾患であり、重篤なアレルギー反応には該当しないと考えた。当該事象の本剤との因果関係は否定されなかった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-37-1b、Table 4.2.1.3-37-2b）。外国人患者では 1 例に重篤なアレルギー反応が認められた。過敏症が 1 例に発現し、重症度は高度、本剤との因果関係は関連なしと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-115a、Table 4.2.1.3-116a、Table 4.2.1.3-117a）。

(5)　重篤な血液障害

既存の TNF 阻害薬において再生不良性貧血、汎血球減少症を含む血液疾患がまれに報告されていることから、重篤な血液障害について解析を行った。重篤な血液障害の定義は、治験責任医師又は治験分担医師が重篤と判断した有害事象のうち、MedDRA の SOC「血液およびリンパ系障害」に該当する、又は SOC「臨床検査」で HLT「赤血球検査」、「白血球検査」、「血小板検査」のいずれかに該当する有害事象とした。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 3001-JA 試験の本剤 30 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）に鉄欠乏性貧血が認められた（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-49-1b、Table 4.2.1.3-49-2b）。重症度は軽度、本剤との因果関係は関連なしと判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-51b、Table 4.2.1.3-52b）。また、3000-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群の 1 例にリンパ節症が認められたが、当該事象はリンパ増殖性疾患に該当し、既存の TNF 阻害薬の安全性リスク因子とされている「重篤な血液障害」には該当しないと考えた（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-49-1b、Table 4.2.1.3-49-2b）。

なお、外国人患者では 2 例に重篤な血液障害が認められた。低色素性貧血、ヘモグロビン減少が各 1 例に発現した（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-127a）。いずれも重症度は中等度、本剤との因果関係は関連なしと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-128a、Table 4.2.1.3-129a）。

(6)　全身性エリテマトーデス及びループス様症候群

既存の TNF 阻害薬によるループス様症候群の発現が報告されていることから、全身性エリテマトーデス及びループス様症候群について解析を行った。全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の定義は、MedDRA の PT に「lupus」を含む有害事象とした。

日本人患者統合（52 週）の本剤群合計 618 例中 3 例（0.5%）に全身性エリテマトーデス及びループス様症候群が発現した。このうち全身性エリテマトーデスは 2001-JA 試験の本剤 80 mg Q8W 群の 1 例及び 3000-JA 試験の本剤 80 mg Q4W 群の 1 例の計 2 例に発現した（表 2.7.4-57）。重症度は中等度 1 例、高度 1 例であり、本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された（表 2.7.4-46、表 2.7.4-49）。ループス様症候群は 3001-JA 試験の本剤 80 mgQ4W 群の 1 例に発現した（表 2.7.4-57）。重症度は高度であり、本剤との因果関係は関連ありと判断された（表 2.7.4-48）。

なお、外国人患者では全身性エリテマトーデスが 1 例に発現し、重症度は軽度、本剤との因果関係は関連なしと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-109a、Table 4.2.1.3-110a、Table 4.2.1.3-111a）。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現頻度は 0.0～0.3%と報告されており [1、6、10、11、12]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（0.5%）は若干の高値を示したが、既存の TNF 阻害薬と同程度と考えられた。

表 2.7.4-56　全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
全身性エリテマトーデス及びループス様症候群	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-31a から引用

表 2.7.4-57　全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003- WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
全身性エリテマトーデス及びループス様症候群	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
ループス様症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-31-1b 、Table 4.2.1.3-31-2b から引用

(7)　間質性肺疾患

既存の TNF 阻害薬では間質性肺疾患が安全性リスクに設定されていることから、間質性肺疾患について解析を行った。間質性肺疾患の定義は、MedDRA の SMQ「間質性肺疾患」のうち、PT に「間質性肺炎」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「胞隔炎」、「肺線維症」のいずれかを含む有害事象、及び PT「器質化肺炎」に該当する有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 2.0%（5/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 0.5%（1/210 例）、本剤群合計 1.5%（8/551 例）であった（表 2.7.4-58）。長期安全性統合（24 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg 群 2.0%（5/246 例）、本剤 80 mg 群 0.5%（1/200 例）、本剤群合計 1.3%（6/446 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-161a）。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた間質性肺疾患は、間質性肺疾患（5 例）、肺臓炎（2 例）、器質化肺炎（1 例）であった（表 2.7.4-58）。これらの事象のうち、間質性肺疾患の 5 例中 3 例が高度、1 例が中等度であり、その他の事象はいずれも軽度であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-9a）。本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-8a）。

日本人患者統合（52 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.2%（8/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 2.1%（13/618 例）であった（表 2.7.4-59）。長期安全性統合（52 週）での間質性肺疾患の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.4%（8/237 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 2.1%（11/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-161b）。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた間質性肺疾患は、間質性肺疾患（10 例）、肺臓炎（2 例）、器質化肺炎（1 例）であった（表 2.7.4-59）。これらの事象のうち、間質性肺疾患の 10 例中 4 例が高度、3 例が中等度であり、肺臓炎の 2 例中 1 例が中等度であった。その他の事象はいずれも軽度であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-9b）。本剤との因果関係は間質性肺疾患 2 例及び肺臓炎 1 例で否定されたが、その他はいずれも関連ありと判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-8-1b、Table 4.2.1.3-8-2b）。

なお、外国人患者では 4 例に間質性肺疾患が認められた。特発性肺線維症、間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症が各 1 例に発現した（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-85a）。間質性肺疾患は高度、特発性肺線維症及び肺臓炎は中等度、肺線維症は軽度と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-87a）。間質性肺疾患を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-86a）。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、間質性肺疾患の発現頻度は 0.2～1.5%と報告されており [10、13、14、15、16]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（2.1%）は若干の高値を示したが、既存の TNF 阻害薬と同程度と考えられた。

表 2.7.4-58　間質性肺疾患の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
間質性肺疾患	0	0	5 (2.0)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	5 (2.0)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)
肺臓炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
器質化肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-7a から引用

表 2.7.4-59　間質性肺疾患の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
間質性肺疾患	0	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
間質性肺疾患	0	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	10 (1.6)
肺臓炎	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-7-1b、Table 4.2.1.3-7-2b から引用

(8)　肝機能検査値異常

既存の TNF 阻害薬では肝機能障害が安全性リスクに設定されていることから、肝機能検査値異常について解析を行った。肝機能検査値異常の定義は、MedDRA の PT「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「肝機能異常」、「肝機能検査異常」、「肝機能検査値上昇」のいずれかに該当する有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 9.4%（24/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 9.5%（20/210 例）、本剤群合計 10.2%（56/551 例）であった（表 2.7.4-60）。長期安全性統合（24 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg 群 9.3%（23/246 例）、本剤 80 mg 群 8.5%（17/200 例）、本剤群合計 9.0%（40/446 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-227a）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた肝機能検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（29 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26 例）、肝機能異常（22 例）、肝機能検査異常（3 例）、肝機能検査値上昇（2 例）であった（表 2.7.4-60）。いずれも軽度又は中等度と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-75a）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13 例）、肝機能異常（11 例）、肝機能検査異常（3 例）、肝機能検査値上昇（2 例）では、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-74a）。

日本人患者統合（52 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 11.7%（29/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 13.8%（29/210 例）、本剤群合計 12.8%（79/618 例）であった（表 2.7.4-61）。長期安全性統合（52 週）での肝機能検査値異常の発現頻度は、本剤 30 mg 群 11.8%（28/237 例）、本剤 80 mg 群 13.0%（26/200 例）、本剤群合計 12.3%（63/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-227b）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた肝機能検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（40 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（36 例）、肝機能異常（32 例）、肝機能検査値上昇（4 例）、肝機能検査異常（3 例）であった（表 2.7.4-61）。いずれも軽度又は中等度と判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-75b）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16 例）、肝機能異常（13 例）、肝機能検査異常（3 例）、肝機能検査値上昇（2 例）では、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-74-1b、Table 4.2.1.3-74-2b）。

なお、外国人患者では 14 例に肝機能検査値異常が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 12 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 11 例、肝機能検査値上昇が 1 例に発現した（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-149a）。いずれも軽度又は中等度と判断された（5.3.5.3-1 Table 4.2.1.3-151a）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例）では、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-150a）。

国内外の臨床試験で肝機能検査値異常が認められたが、肝臓に関連する重篤な有害事象は発現していない（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.2-9a、Table 4.2.1.2-19a）。

表 2.7.4-60　肝機能検査値異常の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
肝機能検査値異常	5 (5.9)	2 (20.0)	24 (9.4)	20 (9.5)	1 (10.0)	0	9 (16.4)	56 (10.2)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	9 (3.5)	10 (4.8)	0	0	3 (5.5)	22 (4.0)
肝機能異常	1 (1.2)	0	9 (3.5)	10 (4.8)	0	0	3 (5.5)	22 (4.0)
臨床検査	4 (4.7)	2 (20.0)	15 (5.9)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	6 (10.9)	34 (6.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	1 (10.0)	13 (5.1)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	29 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	1 (10.0)	12 (4.7)	9 (4.3)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	26 (4.7)
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
肝機能検査値上昇	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-73a から引用

表 2.7.4-61　肝機能検査値異常の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
肝機能検査値異常	5 (11.4)	2 (8.7)	2 (20.0)	29 (11.7)	2 (22.2)	29 (13.8)	1 (10.0)	0	9 (16.4)	79 (12.8)
肝胆道系障害	3 (6.8)	2 (8.7)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	12 (5.7)	0	0	3 (5.5)	32 (5.2)
肝機能異常	3 (6.8)	2 (8.7)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	12 (5.7)	0	0	3 (5.5)	32 (5.2)
臨床検査	2 (4.5)	0	2 (20.0)	18 (7.3)	1 (11.1)	17 (8.1)	1 (10.0)	0	6 (10.9)	47 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	15 (6.1)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	40 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	14 (5.7)	1 (11.1)	14 (6.7)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	36 (5.8)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-73-1b、Table 4.2.1.3-73-2b から引用

(9)　注射部位反応

本剤は皮下注射用製剤であることから、皮下投与時の安全性を評価するため、注射部位反応について解析を行った（2.7.4.1.1.2(2)）。

日本人患者統合（24 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 1.6%（4/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 1.3%（7/551 例）であった（表 2.7.4-62）。長

期安全性統合（24 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg 群 1.2%（3/246 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 1.1%（5/446 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-221a）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた注射部位反応は、注射部位紅斑（6 例）、注射部位そう痒感（1 例）であった（表 2.7.4-62）。いずれも軽度と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-69a）。本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-68a）。

日本人患者統合（52 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 2.0%（5/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.4%（3/210 例）、本剤群合計 1.5%（9/618 例）であった（表 2.7.4-63）。長期安全性統合（52 週）での注射部位反応の発現頻度は、本剤 30 mg 群 1.7%（4/237 例）、本剤 80 mg 群 1.5%（3/200 例）、本剤群合計 1.4%（7/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-221b）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた注射部位反応は、注射部位紅斑（7 例）、注射部位そう痒感（1 例）、注射部位腫脹（1 例）であった（表 2.7.4-63）。注射部位紅斑（1 例）は中等度、その他はいずれも軽度と判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-69b）。本剤との因果関係はいずれも関連ありと判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-68-1b、Table 4.2.1.3-68-2b）。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験において、治験薬の機器部分について因果関係ありと判断された有害事象はなかった（5.3.5.1-4　Table 15.3-6b、5.3.5.2-4　Table 15.3-6b）。

なお、外国人患者では 4 例に注射部位反応が認められた。注射部位紅斑が 2 例、注射部位腫脹が 2 例、注射部位そう痒感が 1 例に発現した（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-145a）。注射部位腫脹（1 例）を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-146a）。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、注射部位反応の発現頻度は 2.8～35.6%と報告されており [17、18、19、20]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（1.5%）は既存の TNF 阻害薬と比べて低い傾向がみられた。

表 2.7.4-62　注射部位反応の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	**プラセボ (N=85)**	**本剤**						
		10 mg Q4W (N=10)	**30 mg Q4W (N=256)**	**80 mg Q4W (N=210)**	**10 mg Q8W (N=10)**	**80 mg Q8W (N=10)**	**2003-WW 試験 [a] (N=55)**	**合計 (N=551)**
注射部位反応	1 (1.2)	0	4 (1.6)	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	7 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	0	4 (1.6)	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	7 (1.3)
注射部位紅斑	1 (1.2)	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	6 (1.1)
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-67a から引用

表 2.7.4-63　注射部位反応の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
注射部位反応	0	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	9 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	9 (1.5)
注射部位紅斑	0	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	7 (1.1)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-67-1b、Table 4.2.1.3-67-2b から引用

(10)　悪性腫瘍

一般に、RA を含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍発現の危険性が高まることが報告されていることから、悪性腫瘍について解析を行った。悪性腫瘍の定義は、MedDRA の SMQ「悪性腫瘍」に該当する有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 1.6%（4/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 0.5%（1/210 例）、本剤群合計 0.9%（5/551 例）であった（表 2.7.4-64）。悪性腫瘍の 10 人年あたりの発現件数は、プラセボ群 0.00、本剤 30 mg Q4W 群 0.43、本剤 80 mg Q4W 群 0.27、本剤群合計 0.27 であった。長期安全性統合（24 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg 群 1.6%（4/246 例）、本剤 80 mg 群 0.5%（1/200 例）、本剤群合計 1.1%（5/446 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-167a）。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた悪性腫瘍は、乳癌、結腸癌、胃癌、肺腺癌、卵巣癌、子宮癌（以上各 1 例）であった（表 2.7.4-64）。いずれも中等度又は高度と判断された（5.3.5.3-1 Table 4.2.1.3-15a）。本剤との因果関係はいずれも関連なしと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-14a）。

日本人患者統合（52 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 3.2%（8/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.4%（3/210 例）、本剤群合計 1.8%（11/618 例）であった（表 2.7.4-65）。悪性腫瘍の 10 人年あたりの発現件数は、本剤 30 mg Q4W 群 0.40、本剤 80 mg Q4W 群 0.24、本剤群合計 0.26 であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.5-7b）。長期安全性統合（52 週）での悪性腫瘍の発現頻度は、本剤 30 mg 群 3.4%（8/237 例）、本剤 80 mg 群 1.5%（3/200 例）、本剤群合計 2.1%（11/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-167b）。いずれの統合解析でも、用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた悪性腫瘍は、乳癌、肺腺癌、前立腺癌（以上各 2 例）、結腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、卵巣癌、T 細胞型急性白血病、子

宮癌（以上各 1 例）であった（表 2.7.4-65）。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺腺癌（2 例中 1 例）、卵巣癌、子宮癌、及び前立腺癌（2 例中 1 例）は高度、その他はいずれも中等度と判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-15b）。本剤との因果関係は肺腺癌（2 例中 1 例）で関連ありと判断されたが、その他はいずれも関連なしと判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-14-1b、Table 4.2.1.3-14-2b）。

なお、外国人患者では 3 例に悪性腫瘍が認められた。結腸癌、肺腺癌、前立腺癌が各 1 例に発現し、いずれも高度と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-91a、Table 4.2.1.3-93a）。肺腺癌を除き、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-92a）。

既存の TNF 阻害薬の国内臨床試験では、悪性腫瘍の発現頻度は 0.4～1.38%と報告されており[1、6、21、22、23]、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計での発現頻度（1.8%）は若干の高値を示したが、既存の TNF 阻害薬と同程度であった。

表 2.7.4-64　悪性腫瘍の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
悪性腫瘍	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.9)
乳癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
結腸癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
卵巣癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-13a から引用

表 2.7.4-65　悪性腫瘍の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003- WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
悪性腫瘍	0	0	0	8 (3.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	11 (1.8)
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	8 (3.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	11 (1.8)
乳癌	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
結腸癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
肺腺癌	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
卵巣癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
Ｔ細胞型急性白血病	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-13-1b、Table 4.2.1.3-13-2b から引用

(11)　乾癬

既存の TNF 阻害薬による乾癬の発現又は悪化が報告されていることから、乾癬について解析を行った。乾癬の定義は、MedDRA の PT に「乾癬」を含む有害事象とした。

日本人患者統合（24 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 0.4%（1/256 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 0.5%（3/551 例）であった（表 2.7.4-66）。長期安全性統合（24 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg 群 0.4%（1/246 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 0.7%（3/446 例）であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-173a）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（24 週）の本剤群で認められた乾癬は、乾癬、膿疱性乾癬、乾癬様皮膚炎（以上各 1 例）であった（表 2.7.4-66）。いずれも軽度又は中等度と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-21a）。乾癬の 1 例を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-20a）。

日本人患者統合（52 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg Q4W 群 0.8%（2/247 例）、本剤 80 mg Q4W 群 1.0%（2/210 例）、本剤群合計 0.6%（4/618 例）であった（表 2.7.4-67）。長期安全性統合（52 週）での乾癬の発現頻度は、本剤 30 mg 群 0.8%（2/237 例）、本剤 80 mg 群 1.0%（2/200 例）、本剤群合計 0.8%（4/513 例）であった（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-173b）。いずれの統合解析でも、用量間の違いは認められなかった。

日本人患者統合（52 週）の本剤群で認められた乾癬は、乾癬様皮膚炎（2 例）、乾癬、膿疱性乾癬（以上各 1 例）であった（表 2.7.4-67）。乾癬様皮膚炎は中等度、その他はいずれも軽度と判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-21b）。乾癬の 1 例を除き、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-20-1b、Table 4.2.1.3-20-2b）。

なお、外国人患者では 2 例に乾癬が認められた。有害事象名（PT）は 2 例とも乾癬であり、いずれも軽度と判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-97a、Table 4.2.1.3-99a）。本剤との因果関係は関連なし及び関連ありが各 1 例であった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-98a）。

表 2.7.4-66　乾癬の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
乾癬	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
乾癬	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-19a から引用

表 2.7.4-67　乾癬の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
乾癬	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
乾癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-19-1b、Table 4.2.1.3-19-2b から引用

(12)　B 型肝炎の再活性化

既存の TNF 阻害薬を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから、B 型肝炎の再活性化について解析を行った。B 型肝炎の再活性化の定義は、MedDRA の PT「B 型肝炎 DNA 増加」、「B 型肝炎 DNA 測定陽性」、「B 型肝炎再活性化」のいずれかに該当する有害事象とした。

B 型肝炎の再活性化は、日本人患者統合（24 週）の本剤群合計 551 例中 1 例（0.2%）に認められた（表 2.7.4-68）。3001-JA 試験の本剤 30 mg 群の 1 例に B 型肝炎 DNA 測定陽性が発現し、重症度は軽度、本剤との因果関係は関連ありと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-62a、Table 4.2.1.3-63a）。

日本人患者統合（52 週）では、B 型肝炎の再活性化は本剤群合計 618 例中 3 例（0.5%）に認められた（表 2.7.4-69）。3000-JA 試験の本剤 30 mg 群の 1 例及び 3001-JA 試験の本剤 30 mg 群の 2 例に B 型肝炎 DNA 測定陽性が発現し、重症度はいずれも軽度、本剤との因果関係は 2 例が関連あり、1 例が関連なしと判断された（5.3.5.3-2　Table 4.2.1.3-62-1b、Table 4.2.1.3-62-2b 、Table

4.2.1.3-63b）。いずれの症例も治験開始時のスクリーニング検査で HBs 抗体又は HBc 抗体陽性であり、HBV-DNA 定量にて定量下限未満であったため本治験に登録された。3000-JA 試験で関連ありと判断された 1 例は治験薬投与 52 週時に HBV-DNA 増幅シグナルが検出され、3001-JA 試験で関連ありと判断された 1 例は、治験薬投与 16 週時検査にて HBV-DNA 増幅シグナルが検出された。いずれも肝機能パラメータの悪化は認められなかった。

なお、外国人患者では B 型肝炎の再活性化は認められなかった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-139a）。

表 2.7.4-68　B 型肝炎の再活性化の発現頻度（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
B 型肝炎の再活性化	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-61a から引用

表 2.7.4-69　B 型肝炎の再活性化の発現頻度（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003- WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
B 型肝炎の再活性化	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
臨床検査	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.3-61-1b、Table 4.2.1.3-61-2b から引用

(13)　うっ血性心不全

既存の TNF 阻害薬の臨床試験において、うっ血性心不全の発現や悪化が報告されていることから、うっ血性心不全について解析を行った。うっ血性心不全の定義は、MedDRA の SMQ「心不全」のうち、PT に「不全」を含む有害事象とした。

日本人患者では、うっ血性心不全は認められなかった（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-43a）。

なお、外国人患者では 1 例にうっ血性心不全が認められた。左室不全が 1 例に発現し、重症度は中等度、本剤との因果関係は関連なしと判断された（5.3.5.3-1　Table 4.2.1.3-121a、Table 4.2.1.3-122a、Table 4.2.1.3-123a）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

個別有害事象の文章による説明は、各試験の総括報告書に示した（5.3.5.1-1 Supportive Tables 15.70 Individual Subject Narratives、5.3.5.1-2 15.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述、5.3.5.1-3 SUBJECT NARRATIVE、5.3.5.1-4 15.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述、5.3.5.2-1 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events、5.3.5.2-2 15.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述、5.3.5.2-4 15.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述）。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本剤で特筆すべき変動が認められた臨床検査値について、長期安全性統合（24 週）での推移を表 2.7.4-70 に、長期安全性統合（52 週）での推移を表 2.7.4-71 に示した。

日本人患者統合（24 週）及び長期安全性統合（24 週）のいずれの統合解析でも、本剤 30 mg Q4W 群及び本剤 80 mg Q4W 群において白血球数及び好中球数で減少傾向が認められ、リンパ球数で増加傾向が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼではプラセボ群、本剤群のいずれでもやや増加する傾向が認められた。KL-6 ではプラセボ群に対して本剤群で大きな増加が認められた（表 2.7.4-70、5.3.5.3-1 Table 4.3.1.1-1a）。

SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度は、日本人患者統合（24 週）の本剤群合計で 14.3%（79/551 例）であり、そのうち 2%以上に認められた有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.7%）及び細胞マーカー増加（2.4%）であった（表 2.7.4-102）。

日本人患者統合（52 週）及び長期安全性統合（52 週）のいずれの統合解析でも、24 週時統合解析と同様の臨床検査値の変動が認められた（表 2.7.4-71、5.3.5.3-2 Table 4.3.1.1-1b）。

SOC「臨床検査」の有害事象の発現頻度は、日本人患者統合（52 週）の本剤群合計で 20.9%（129/618 例）であり、そのうち 2%以上に認められた有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.8%）、細胞マーカー増加（4.9%）、白血球数減少（2.1%）であった（表 2.7.4-104）。各事象の副作用発現率はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6%）、細胞マーカー増加（3.2%）、白血球数減少（1.3%）であった（表 2.7.4-105）。

表 2.7.4-70　臨床検査値の推移（長期安全性統合：24 週）

項目	測定時期	プラセボ	本剤		
			30 mg	80 mg	合計
白血球数（10^6/L）	開始時	7094.7±2056.8 (75)	7419.9±2319.8 (246)	6974.0±1992.3 (200)	7220.0±2188.0 (446)
	24 週の変化量 [a]	43.5±1743.4 (46)	-973.3±1832.0 (217)	-1050.9±1588.4 (171)	-1007.5±1727.1 (388)
好中球数（%）	開始時	70.96±7.80 (75)	70.73±8.70 (245)	71.24±8.31 (198)	70.96±8.52 (443)
	24 週の変化量 [a]	-0.77±6.58 (46)	-10.87±10.12 (215)	-12.54±8.35 (168)	-11.60±9.41 (383)
好中球数（10^6/L）	開始時	5110.7±1780.7 (75)	5334.1±2053.0 (246)	5040.5±1785.5 (200)	5202.5±1941.0 (446)
	24 週の変化量 [a]	-32.6±1776.5 (46)	-1358.5±1857.1 (217)	-1474.9±1430.1 (171)	-1409.8±1681.2 (388)
リンパ球数（%）	開始時	20.62±6.67 (75)	20.30±7.19 (246)	20.29±6.87 (200)	20.30±7.04 (446)
	24 週の変化量 [a]	0.34±5.48 (46)	9.20±8.29 (217)	11.08±7.11 (171)	10.03±7.84 (388)
リンパ球数（10^6/L）	開始時	1417.3±513.2 (75)	1431.3±520.9 (246)	1361.0±479.7 (200)	1399.8±503.5 (446)
	24 週の変化量 [a]	41.3±355.6 (46)	374.2±463.8 (217)	418.7±441.9 (171)	393.8±454.2 (388)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	開始時	21.3±8.4 (74)	21.2±10.0 (245)	21.7±11.4 (199)	21.4±10.6 (444)
	24 週の変化量 [a]	3.6±9.3 (46)	3.5±11.4 (214)	3.7±16.8 (171)	3.6±14.0 (385)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）	開始時	19.2±10.8 (74)	18.3±13.0 (245)	17.8±10.3 (199)	18.1±11.8 (444)
	24 週の変化量 [a]	4.8±13.1 (46)	5.2±16.1 (214)	5.8±21.5 (171)	5.4±18.7 (385)
KL-6（U/mL）	開始時	259.8±104.2 (73)	246.9±98.8 (245)	248.8±138.7 (199)	247.8±118.2 (444)
	24 週の変化量 [a]	16.6±54.8 (45)	45.8±151.8 (214)	49.4±106.0 (171)	47.4±133.3 (385)

平均値±標準偏差（例数）
a：開始時からの変化量
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.3.1.1-3a から引用

表 2.7.4-71　臨床検査値の推移（長期安全性統合：52 週）

項目	測定時期	本剤					
		P/30 mg Q4W	**P/80 mg Q4W**	**30 mg Q4W**	**30/80 mg Q4W**	**80 mg Q4W**	**合計**
白血球数（10^6/L）	開始時	7311.4±2143.7 (44)	6917.4±2084.7 (23)	7397.5±2290.6 (237)	8011.1±3101.0 (9)	6974.0±1992.3 (200)	7214.2±2176.7 (513)
	52 週の変化量[a]	-1045.2±1543.4 (42)	-800.0±1725.2 (22)	-1299.0±1881.9 (193)	-757.1±1740.6 (7)	-1146.0±1596.3 (174)	-1180.1±1729.6 (438)
好中球数（%）	開始時	71.80±7.07 (44)	69.20±8.23 (23)	70.73±8.69 (236)	70.63±9.42 (9)	71.24±8.31 (198)	70.95±8.39 (510)
	52 週の変化量[a]	-11.83±7.78 (42)	-12.20±7.93 (22)	-11.17±9.50 (192)	-10.19±6.09 (7)	-13.37±9.23 (170)	-12.13±9.14 (433)
好中球数（10^6/L）	開始時	5311.4±1813.4 (44)	4878.3±1813.8 (23)	5316.5±2030.7 (237)	5800.0±2680.5 (9)	5040.5±1785.5 (200)	5197.3±1923.0 (513)
	52 週の変化量[a]	-1502.4±1497.2 (42)	-1336.4±1496.2 (22)	-1599.0±1770.4 (193)	-1214.3±1619.1 (7)	-1599.4±1523.4 (174)	-1570.5±1629.6 (438)
リンパ球数（%）	開始時	20.26±5.76 (44)	21.61±7.57 (23)	20.32±7.19 (237)	19.79±7.59 (9)	20.29±6.87 (200)	20.35±6.96 (513)
	52 週の変化量[a]	10.19±6.21 (42)	10.22±6.69 (22)	9.51±8.09 (193)	10.89±4.96 (7)	12.00±7.90 (174)	10.62±7.81 (438)
リンパ球数（10^6/L）	開始時	1445.5±498.6 (44)	1439.1±545.0 (23)	1430.0±521.2 (237)	1466.7±545.4 (9)	1361.0±479.7 (200)	1405.5±504.2 (513)
	52 週の変化量[a]	419.0±421.5 (42)	481.8±420.5 (22)	317.6±485.6 (193)	585.7±279.5 (7)	447.7±445.0 (174)	391.6±461.5 (438)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	開始時	20.9±6.2 (43)	23.5±11.9 (23)	21.4±10.1 (236)	16.1±5.8 (9)	21.7±11.4 (199)	21.5±10.4 (510)
	52 週の変化量[a]	5.5±11.0 (40)	6.2±11.3 (22)	4.2±13.5 (192)	3.0±2.9 (7)	3.2±12.6 (173)	4.0±12.7 (434)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）	開始時	18.7±9.2 (43)	22.8±13.5 (23)	18.5±13.2 (236)	14.1±5.6 (9)	17.8±10.3 (199)	18.3±11.7 (510)
	52 週の変化量[a]	9.4±15.0 (40)	9.5±18.3 (22)	6.2±21.8 (192)	5.0±3.1 (7)	5.3±15.4 (173)	6.3±18.5 (434)
KL-6（U/mL）	開始時	281.7±104.6 (42)	239.4±104.6 (23)	248.2±99.5 (236)	212.9±72.7 (9)	248.8±138.7 (199)	250.2±116.8 (509)
	52 週の変化量[a]	91.8±215.1 (39)	88.4±135.3 (22)	49.4±97.6 (192)	89.0±91.8 (7)	56.9±114.0 (173)	58.9±121.1 (433)

平均値±標準偏差（例数）
Q4W：4 週間隔投与
a：開始時からの変化量
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.3.1.1-3b から引用

2.7.4.4　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

2.7.4.4.1　バイタルサイン

長期安全性統合（24 週）のバイタルサインの推移を表 2.7.4-72 に、長期安全性統合（52 週）のバイタルサインの推移を表 2.7.4-73 に示した。

日本人患者統合（24 週）及び長期安全性統合（24 週）において、バイタルサインのいずれの項目でも特記すべき変動はみられなかった（表 2.7.4-72、5.3.5.3-1　Table 4.4.1.1-1a）。

日本人患者統合（24 週）の本剤群において、血圧に関連する有害事象は高血圧が 7 例、血圧上昇が 2 例に認められた（表 2.7.4-102）。高血圧の 3 例を除き、本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4-103）。また、体温に関連する有害事象は発熱が 3 例、熱中症が 2 例、ほてりが 1 例に認められた（表 2.7.4-102）。発熱の 1 例を除き、本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4-103）。

日本人患者統合（52 週）及び長期安全性統合（52 週）のいずれの統合解析でも、24 週時統合解析と同様、バイタルサインのいずれの項目でも特記すべき変動はみられなかった（表 2.7.4-73、5.3.5.3-2　Table 4.4.1.1-1b）。

日本人患者統合（52 週）の本剤群において、血圧に関連する有害事象は高血圧が 13 例、血圧上昇が 2 例、起立性低血圧が 1 例に認められた（表 2.7.4-104）。高血圧の 3 例を除き、本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4-105）。また、体温に関連する有害事象は発熱が 8 例、熱中症が 5 例、悪寒が 1 例、ほてりが 1 例に認められた（表 2.7.4-104）。発熱の 1 例を除き、本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4-105）。

表 2.7.4-72　バイタルサインの推移（長期安全性統合：24 週）

項目	測定時期	プラセボ	本剤		
			30 mg	80 mg	合計
収縮期血圧（mmHg）	開始時	124.8±16.8 (75)	126.3±17.6 (246)	125.6±17.1 (200)	126.0±17.4 (446)
	24 週時の変化量 [a]	-1.7±13.8 (46)	-2.5±13.0 (217)	-1.9±14.2 (171)	-2.2±13.5 (388)
拡張期血圧（mmHg）	開始時	76.0±11.3 (75)	76.8±12.2 (246)	76.8±12.5 (200)	76.8±12.3 (446)
	24 週時の変化量 [a]	-1.0±8.9 (46)	-0.6±10.1 (217)	-1.6±9.2 (171)	-1.1±9.7 (388)
脈拍数（回／分）	開始時	77.9±13.1 (75)	81.0±13.3 (246)	80.6±12.4 (200)	80.8±12.9 (446)
	24 週時の変化量 [a]	1.2±9.1 (46)	-3.5±11.2 (217)	-4.4±11.2 (171)	-3.9±11.2 (388)
体温（℃）	開始時	36.6±0.5 (75)	36.6±0.6 (246)	36.6±0.6 (200)	36.6±0.6 (446)
	24 週時の変化量 [a]	-0.1±0.6 (46)	-0.2±0.7 (217)	-0.2±0.7 (171)	-0.2±0.7 (388)

平均値±標準偏差（例数）
a：開始時からの変化量
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.4.1.1-3a から引用

表 2.7.4-73　バイタルサインの推移（長期安全性統合：52 週）

項目	測定時期	本剤					
		P/30 mg Q4W	P/80 mg Q4W	30 mg Q4W	30/80 mg Q4W	80 mg Q4W	合計
収縮期血圧（mmHg）	開始時	125.7±16.5 (44)	125.9±16.0 (23)	126.5±17.8 (237)	123.4±13.0 (9)	125.6±17.1 (200)	126.0±17.2 (513)
	52 週時の変化量[a]	1.2±15.8 (42)	-1.9±12.6 (22)	-0.8±13.8 (193)	-2.9±13.7 (7)	-2.5±15.7 (174)	-1.4±14.7 (438)
拡張期血圧（mmHg）	開始時	75.9±11.0 (44)	77.7±12.1 (23)	76.9±12.3 (237)	74.3±7.7 (9)	76.8±12.5 (200)	76.7±12.1 (513)
	52 週時の変化量[a]	-1.4±10.4 (42)	-1.6±8.4 (22)	-0.1±10.0 (193)	2.3±13.1 (7)	-0.9±11.2 (174)	-0.6±10.4 (438)
脈拍数（回／分）	開始時	76.0±11.3 (44)	81.9±16.2 (23)	81.1±13.4 (237)	77.7±9.5 (9)	80.6±12.4 (200)	80.4±13.0 (513)
	52 週時の変化量[a]	1.7±10.6 (42)	-4.6±13.2 (22)	-4.4±11.3 (193)	0.6±4.8 (7)	-4.0±11.5 (174)	-3.6±11.4 (438)
体温（℃）	開始時	36.5±0.5 (44)	36.7±0.5 (23)	36.6±0.6 (237)	36.6±0.5 (9)	36.6±0.6 (200)	36.6±0.6 (513)
	52 週時の変化量[a]	-0.2±0.7 (42)	-0.3±0.5 (22)	-0.2±0.7 (192)	-0.1±0.7 (7)	-0.1±0.6 (174)	-0.2±0.7 (437)

平均値±標準偏差（例数）
Q4W：4 週間隔投与
a：開始時からの変化量
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.4.1.1-3b から引用

2.7.4.4.2　体重

長期安全性統合（24 週）の体重及び BMI の推移を表 2.7.4-74 に、長期安全性統合（52 週）を表 2.7.4-75 に示した。

日本人患者統合（24 週）及び長期安全性統合（24 週）において、体重及び BMI に特記すべき変動はみられなかった（表 2.7.4-74、5.3.5.3-1　Table 4.4.1.1-1a）。日本人患者統合（24 週）の本剤群において、体重に関連する有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4-102）。

日本人患者統合（52 週）及び長期安全性統合（52 週）のいずれの統合解析でも、24 週時統合解析と同様、体重及び BMI に特記すべき変動はみられなかった（表 2.7.4-75、5.3.5.3-2　Table 4.4.1.1-1b）。

日本人患者統合（52 週）の本剤群において、体重に関連する有害事象として体重増加が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4-104、表 2.7.4-105）。

表 2.7.4-74　体重及び BMI の推移（長期安全性統合：24 週）

項目	測定時期	プラセボ	本剤		
			30 mg	80 mg	合計
体重（kg）	開始時	58.5±13.5 (75)	59.9±13.5 (246)	58.0±11.8 (200)	59.1±12.8 (446)
	24 週時の変化量[a]	0.3±2.0 (46)	0.6±2.1 (217)	0.6±2.3 (171)	0.6±2.2 (388)
BMI	開始時	23.16±5.17 (75)	23.40±4.98 (246)	22.99±3.91 (200)	23.22±4.53 (446)
	24 週時の変化量[a]	0.13±0.81 (46)	0.25±0.80 (217)	0.23±0.88 (171)	0.24±0.83 (388)

平均値±標準偏差（例数）
a：開始時からの変化量

統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.4.1.1-3a から引用

表 2.7.4-75　体重及び BMI の推移（長期安全性統合：52 週）

項目	測定時期	本剤					
		P/30 mg Q4W	P/80 mg Q4W	30 mg Q4W	30/80 mg Q4W	80 mg Q4W	合計
体重（kg）	開始時	55.5±11.4 (44)	64.6±16.1 (23)	59.9±13.7 (237)	59.7±6.3 (9)	58.0±11.8 (200)	59.0±12.9 (513)
	52 週時の変化量[a]	1.5±2.4 (42)	1.2±2.8 (22)	0.7±2.8 (193)	1.7±2.4 (7)	1.1±3.0 (174)	1.0±2.8 (438)
BMI	開始時	22.26±4.43 (44)	25.25±6.38 (23)	23.42±5.05 (237)	23.04±2.71 (9)	22.99±3.91 (200)	23.23±4.64 (513)
	52 週時の変化量[a]	0.54±0.91 (42)	0.56±1.11 (22)	0.31±1.06 (193)	0.57±0.79 (7)	0.43±1.16 (174)	0.40±1.09 (438)

平均値±標準偏差（例数）
Q4W：4 週間隔投与
a：開始時からの変化量
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.4.1.1-3b から引用

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　被験者背景

3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週）において、被験者背景別（性別、年齢、体重、BMI、罹病期間、合併症）のいずれについても各背景項目のカテゴリー間で有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった（表 2.7.4-76、表 2.7.4-77）。

3000-JA 試験（52 週）及び 3001-JA 試験（52 週）において、被験者背景別（性別、年齢、体重、BMI、罹病期間、合併症）のいずれについても各背景項目のカテゴリー間で有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった（表 2.7.4-78、表 2.7.4-79）。

表 2.7.4-76　被験者背景別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）

		プラセボ (N=75)	本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)
性別	男性	13/18 (72.2)	32/47 (68.1)	19/31 (61.3)
	女性	34/57 (59.6)	84/105 (80.0)	92/123 (74.8)
年齢（歳）	＜65	36/56 (64.3)	90/119 (75.6)	88/116 (75.9)
	65≦	11/19 (57.9)	26/33 (78.8)	23/38 (60.5)
体重（kg）	＜40.0	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	4/5 (80.0)
	40.0≦、＜50.0	9/16 (56.3)	20/27 (74.1)	27/40 (67.5)
	50.0≦、＜60.0	11/27 (40.7)	37/53 (69.8)	38/55 (69.1)
	60.0≦、＜70.0	14/18 (77.8)	25/35 (71.4)	21/27 (77.8)
	70.0≦	9/10 (90.0)	29/32 (90.6)	21/27 (77.8)

		プラセボ (N=75)	本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)
BMI	＜18.5	4/8 (50.0)	13/16 (81.3)	13/17 (76.5)
	18.5≦、＜25.0	29/48 (60.4)	67/94 (71.3)	65/92 (70.7)
	25.0≦、＜30.0	9/13 (69.2)	28/32 (87.5)	27/37 (73.0)
	30.0≦	5/6 (83.3)	8/10 (80.0)	6/8 (75.0)
罹病期間（年）	＜1	4/5 (80.0)	11/18 (61.1)	16/18 (88.9)
	1≦、＜3	15/19 (78.9)	24/31 (77.4)	21/27 (77.8)
	3≦、＜5	5/9 (55.6)	12/17 (70.6)	14/20 (70.0)
	5≦、＜10	11/18 (61.1)	37/46 (80.4)	22/36 (61.1)
	10≦	12/24 (50.0)	32/40 (80.0)	38/53 (71.7)
合併症	なし	4/8 (50.0)	8/16 (50.0)	8/12 (66.7)
	あり	43/67 (64.2)	108/136 (79.4)	103/142 (72.5)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-77 被験者背景別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
性別	男性	14/23 (60.9)	5/6 (83.3)
	女性	56/71 (78.9)	32/40 (80.0)
年齢（歳）	＜65	44/59 (74.6)	22/28 (78.6)
	65≦	26/35 (74.3)	15/18 (83.3)
体重（kg）	＜40.0	1/1 (100.0)	0
	40.0≦、＜50.0	21/27 (77.8)	8/10 (80.0)
	50.0≦、＜60.0	24/28 (85.7)	15/19 (78.9)
	60.0≦、＜70.0	12/18 (66.7)	10/12 (83.3)
	70.0≦	12/20 (60.0)	4/5 (80.0)
BMI	＜18.5	6/8 (75.0)	1/1 (100.0)
	18.5≦、＜25.0	47/60 (78.3)	26/32 (81.3)
	25.0≦、＜30.0	11/16 (68.8)	6/8 (75.0)
	30.0≦	6/10 (60.0)	4/5 (80.0)
罹病期間（年）	＜1	7/10 (70.0)	1/3 (33.3)
	1≦、＜3	22/29 (75.9)	10/11 (90.9)
	3≦、＜5	8/10 (80.0)	2/2 (100.0)
	5≦、＜10	12/15 (80.0)	10/11 (90.9)
	10≦	21/30 (70.0)	14/19 (73.7)
合併症	なし	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
	あり	67/91 (73.6)	34/43 (79.1)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-78 被験者背景別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	P/80 mg (N=23)	30 mg (N=143)	30/80 mg (N=9)	80 mg (N=154)
性別	男性	6/9 (66.7)	7/7 (100.0)	37/44 (84.1)	2/3 (66.7)	26/31 (83.9)
	女性	29/35 (82.9)	14/16 (87.5)	92/99 (92.9)	6/6 (100.0)	111/123 (90.2)
年齢（歳）	＜65	25/31 (80.6)	16/18 (88.9)	100/110 (90.9)	8/9 (88.9)	106/116 (91.4)
	65≦	10/13 (76.9)	5/5 (100.0)	29/33 (87.9)	0	31/38 (81.6)

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	**P/80 mg (N=23)**	**30 mg (N=143)**	**30/80 mg (N=9)**	**80 mg (N=154)**
体重（kg）	＜40.0	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)	5/5 (100.0)	0	4/5 (80.0)
	40.0≦、＜50.0	9/11 (81.8)	3/3 (100.0)	25/26 (96.2)	1/1 (100.0)	35/40 (87.5)
	50.0≦、＜60.0	12/17 (70.6)	4/6 (66.7)	43/49 (87.8)	4/4 (100.0)	50/55 (90.9)
	60.0≦、＜70.0	8/10 (80.0)	7/7 (100.0)	25/31 (80.6)	3/4 (75.0)	23/27 (85.2)
	70.0≦	3/3 (100.0)	6/6 (100.0)	31/32 (96.9)	0	25/27 (92.6)
BMI	＜18.5	4/6 (66.7)	2/2 (100.0)	14/16 (87.5)	0	15/17 (88.2)
	18.5≦、＜25.0	21/27 (77.8)	12/14 (85.7)	77/88 (87.5)	6/6 (100.0)	83/92 (90.2)
	25.0≦、＜30.0	8/9 (88.9)	3/3 (100.0)	29/29 (100.0)	2/3 (66.7)	31/37 (83.8)
	30.0≦	2/2 (100.0)	4/4 (100.0)	9/10 (90.0)	0	8/8 (100.0)
罹病期間（年）	＜1	3/4 (75.0)	1/1 (100.0)	12/14 (85.7)	4/4 (100.0)	18/18 (100.0)
	1≦、＜3	9/9 (100.0)	7/7 (100.0)	28/30 (93.3)	1/1 (100.0)	23/27 (85.2)
	3≦、＜5	4/6 (66.7)	2/2 (100.0)	13/15 (86.7)	1/2 (50.0)	16/20 (80.0)
	5≦、＜10	6/9 (66.7)	7/8 (87.5)	41/46 (89.1)	0	32/36 (88.9)
	10≦	13/16 (81.3)	4/5 (80.0)	35/38 (92.1)	2/2 (100.0)	48/53 (90.6)
合併症	なし	2/4 (50.0)	1/2 (50.0)	10/14 (71.4)	2/2 (100.0)	8/12 (66.7)
	あり	33/40 (82.5)	20/21 (95.2)	119/129 (92.2)	6/7 (85.7)	129/142 (90.8)

例数（%）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-56b から引用

表 2.7.4-79 被験者背景別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	**80 mg (N=46)**
性別	男性	16/23 (69.6)	6/6 (100.0)
	女性	60/71 (84.5)	37/40 (92.5)
年齢（歳）	＜65	45/59 (76.3)	26/28 (92.9)
	65≦	31/35 (88.6)	17/18 (94.4)
体重（kg）	＜40.0	1/1 (100.0)	0
	40.0≦、＜50.0	23/27 (85.2)	10/10 (100.0)
	50.0≦、＜60.0	26/28 (92.9)	17/19 (89.5)
	60.0≦、＜70.0	13/18 (72.2)	11/12 (91.7)
	70.0≦	13/20 (65.0)	5/5 (100.0)
BMI	＜18.5	6/8 (75.0)	1/1 (100.0)
	18.5≦、＜25.0	52/60 (86.7)	30/32 (93.8)
	25.0≦、＜30.0	11/16 (68.8)	7/8 (87.5)
	30.0≦	7/10 (70.0)	5/5 (100.0)
罹病期間（年）	＜1	9/10 (90.0)	2/3 (66.7)
	1≦、＜3	23/29 (79.3)	11/11 (100.0)
	3≦、＜5	9/10 (90.0)	2/2 (100.0)
	5≦、＜10	13/15 (86.7)	11/11 (100.0)
	10≦	22/30 (73.3)	17/19 (89.5)
合併症	なし	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
	あり	73/91 (80.2)	40/43 (93.0)

例数（%）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-56b から引用

2.7.4.5.1.2　免疫原性

(1)　ADA

3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週）のいずれも、ADA 評価別による有害事象の発現頻度に違いは認められなかった（表 2.7.4-80、表 2.7.4-81）。

3000-JA 試験及び 3001-JA 試験の 52 週時も同様に、ADA 評価別による有害事象の発現頻度に違いは認められなかった（表 2.7.4-82、表 2.7.4-83）。

表 2.7.4-80　ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）

		プラセボ (N=75)	本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)
ADA 評価	陰性	23/33 (69.7)	34/45 (75.6)	29/39 (74.4)
	BL-ADA 陽性	23/40 (57.5)	49/64 (76.6)	39/59 (66.1)
	TB/TI-ADA 陽性	1/2 (50.0)	33/43 (76.7)	31/41 (75.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-81　ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
ADA 評価	陰性	8/11 (72.7)	10/14 (71.4)
	BL-ADA 陽性	31/42 (73.8)	13/16 (81.3)
	TB/TI-ADA 陽性	31/41 (75.6)	14/16 (87.5)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-82　ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	P/80 mg (N=23)	30 mg (N=143)	30/80 mg (N=9)	80 mg (N=154)
ADA 評価	陰性	10/12 (83.3)	4/6 (66.7)	34/40 (85.0)	2/2 (100.0)	48/51 (94.1)
	BL-ADA 陽性	21/25 (84.0)	7/7 (100.0)	54/59 (91.5)	4/4 (100.0)	51/58 (87.9)
	TB/TI-ADA 陽性	4/7 (57.1)	10/10 (100.0)	41/44 (93.2)	2/3 (66.7)	38/45 (84.4)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-56b から引用

表 2.7.4-83　ADA 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
ADA 評価	陰性	8/10 (80.0)	12/13 (92.3)
	BL-ADA 陽性	35/40 (87.5)	14/15 (93.3)
	TB/TI-ADA 陽性	33/44 (75.0)	17/18 (94.4)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-56b から引用

(2)　NAb

3000-JA 試験（治療期 A）では、NAb 陽性例が少なく（プラセボ群 1 例、本剤 30 mg 群 2 例、本剤 80 mg 群 4 例）、NAb 陽性例と NAb 陰性例の比較は困難であった（表 2.7.4-84）。なお、NAb 陽性例で発現した有害事象については、中等度の副作用が 1 例に 2 件認められたが、その他はいずれも軽度又は中等度の有害事象（副作用は軽度のみ）であり、問題となる事象は認められなかった。52 週時も同様に NAb 陽性例が少なく、影響は明確でなかった（表 2.7.4-86）。なお、NAb 陽性例で発現した有害事象に、重篤な副作用が 1 例 1 件認められたが、そのほかに問題となる事象は認められなかった。

3001-JA 試験（24 週）では、本剤 30 mg 群では NAb 評価別による有害事象発現頻度の違いは認められなかったが、本剤 80 mg 群では NAb 陽性が 1 例のみであり、影響は不明であった（表 2.7.4-85）。52 週時も同様に、本剤 30 mg 群では NAb 評価別による有害事象発現頻度の違いは認められなかったが、本剤 80 mg 群では NAb 陽性が 1 例のみであり、影響は不明であった（表 2.7.4-87）。

表 2.7.4-84　NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）

		プラセボ (N=75)	本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)
NAb 評価	陰性	47/74 (63.5)	114/150 (76.0)	95/135 (70.4)
	陽性	0/1	2/2 (100.0)	4/4 (100.0)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-85　NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
NAb 評価	陰性	56/74 (75.7)	36/45 (80.0)
	陽性	14/20 (70.0)	1/1 (100.0)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-86　NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	P/80 mg (N=23)	30 mg (N=143)	30/80 mg (N=9)	80 mg (N=154)
NAb 評価	陰性	31/40 (77.5)	17/19 (89.5)	119/133 (89.5)	6/7 (85.7)	129/146 (88.4)
	陽性	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	10/10 (100.0)	2/2 (100.0)	8/8 (100.0)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-56b から引用

表 2.7.4-87　NAb 評価別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	**80 mg (N=46)**
NAb 評価	陰性	58/68 (85.3)	42/45 (93.3)
	陽性	18/26 (69.2)	1/1 (100.0)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-56b から引用

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　MTX の併用

MTX の併用の有無別で本剤投与時の安全性プロファイルを比較した。3000-JA 試験（治療期 A）は MTX 併用の二重盲検比較試験、3001-JA 試験は MTX 非併用の非盲検試験と試験デザインの違いがあり、直接的な比較には限界があるものの、これら 2 試験での有害事象の発現状況を比較した。

有害事象、副作用、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、MTX 併用時と MTX 非併用時で大きな違いはなかった。有害事象の重症度についても、両者で明らかな違いはなかった（表 2.7.4-88）。なお、MTX に特徴的な有害事象については、肝機能検査値異常の本剤群合計の発現頻度は MTX 併用時（24 週）10.5%（32/306 例）、MTX 非併用時（24 週）5.7%（8/140 例）であり、MTX 非併用時と比べて MTX 併用時の発現頻度が高い傾向がみられた。

3000-JA 試験（治療期 A）の有害事象の発現頻度について、治験薬初回投与開始時点の MTX 用量別で比較した場合、MTX 用量のカテゴリー間に明確な違いはなかった（表 2.7.4-89）。

52 週時も同様に、有害事象、副作用、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び有害事象の重症度について、MTX 併用時と MTX 非併用時で大きな違いはなかった。

肝機能検査値異常の本剤群合計の発現頻度は MTX 併用時（52 週）14.2%（53/373 例）、MTX 非併用時（52 週）7.1%（10/140 例）であり、MTX 非併用時と比べて MTX 併用時の発現頻度が高い傾向がみられた（表 2.7.4-90）。

3000-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度について、治験薬初回投与開始時点の MTX 用量別で比較した場合、MTX 用量のカテゴリー間に明確な違いはなかった（表 2.7.4-91）。

表 2.7.4-88　MTX 併用別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験 : 治療期 A、3001-JA 試験 : 24 週）

		3000-JA 試験（MTX 併用）			3001-JA 試験（MTX 非併用）	
		プラセボ (N=75)	本剤		本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)	30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
有害事象		47 (62.7)	116 (76.3)	111 (72.1)	70 (74.5)	37 (80.4)
副作用		14 (18.7)	42 (27.6)	39 (25.3)	30 (31.9)	14 (30.4)
死亡		0	0	1 (0.6)	0	0
その他の重篤な有害事象（死亡を除く）		2 (2.7)	4 (2.6)	4 (2.6)	5 (5.3)	4 (8.7)
中止に至った有害事象		1 (1.3)	5 (3.3)	6 (3.9)	4 (4.3)	3 (6.5)
休薬又は減量に至った有害事象		2 (2.7)	8 (5.3)	11 (7.1)	5 (5.3)	1 (2.2)
有害事象の重症度	軽度	42 (56.0)	101 (66.4)	101 (65.6)	63 (67.0)	34 (73.9)
	中等度	8 (10.7)	35 (23.0)	29 (18.8)	21 (22.3)	16 (34.8)
	高度	2 (2.7)	3 (2.0)	5 (3.2)	1 (1.1)	2 (4.3)
肝機能検査値異常		5 (6.7)	19 (12.5)	13 (8.4)	4 (4.3)	4 (8.7)

例数（%）

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-7a、Table 15.3-21a、Listing 16.2.7.1a、3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-7a、Table 15.3-21a、Listing 16.2.7.1a、統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.3-227a から引用

表 2.7.4-89　MTX 用量別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：治療期 A）

		プラセボ (N=75)	本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)
治験薬初回投与開始時点の MTX 用量（mg/週）	併用なし	2/2 (100.0)	1/1 (100.0)	3/5 (60.0)
	6≦、＜8	7/10 (70.0)	22/29 (75.9)	9/19 (47.4)
	8≦、＜10	9/19 (47.4)	19/29 (65.5)	29/37 (78.4)
	10≦、＜12	7/17 (41.2)	29/36 (80.6)	31/41 (75.6)
	12≦、≦16	22/27 (81.5)	45/57 (78.9)	39/52 (75.0)

例数（%）

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-90　MTX 併用別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週、3001-JA 試験：52 週）

		3000-JA 試験（MTX 併用）					3001-JA 試験（MTX 非併用）	
		本剤					本剤	
		P/30 mg (N=44)	P/80 mg (N=23)	30 mg (N=143)	30/80 mg (N=9)	80 mg (N=154)	30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
有害事象		32 (72.7)	19 (82.6)	129 (90.2)	8 (88.9)	137 (89.0)	76 (80.9)	43 (93.5)
副作用		19 (43.2)	9 (39.1)	61 (42.7)	3 (33.3)	62 (40.3)	37 (39.4)	23 (50.0)
死亡		0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
その他の重篤な有害事象（死亡を除く）		0	0	12 (8.4)	1 (11.1)	9 (5.8)	13 (13.8)	7 (15.2)
中止に至った有害事象		0	1 (4.3)	10 (7.0)	0	8 (5.2)	13 (13.8)	7 (15.2)
休薬又は減量に至った有害事象		1 (2.3)	1 (4.3)	15 (10.5)	1 (11.1)	18 (11.7)	5 (5.3)	2 (4.3)
有害事象の重症度	軽度	31 (70.5)	19 (82.6)	117 (81.8)	6 (66.7)	125 (81.2)	71 (75.5)	39 (84.8)
	中等度	4 (9.1)	3 (13.0)	53 (37.1)	5 (55.6)	52 (33.8)	25 (26.6)	22 (47.8)
	高度	0	0	8 (5.6)	0	9 (5.8)	4 (4.3)	5 (10.9)
肝機能検査値異常		5 (11.4)	2 (8.7)	23 (16.1)	2 (22.2)	21 (13.6)	5 (5.3)	5 (10.9)

例数（%）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-7b、Table 15.3-21b、Table 15.3-28b、3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-7b、Table 15.3-21b、Table 15.3-28b から引用

表 2.7.4-91　MTX 用量別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	**P/80 mg (N=23)**	**30 mg (N=143)**	**30/80 mg (N=9)**	**80 mg (N=154)**
治験薬初回投与開始時点の MTX 用量（mg/週）	併用なし	2/2 (100.0)	0	1/1 (100.0)	0	3/5 (60.0)
	6≦、＜8	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	26/27 (96.3)	2/2 (100.0)	16/19 (84.2)
	8≦、＜10	7/13 (53.8)	4/4 (100.0)	22/28 (78.6)	1/1 (100.0)	34/37 (91.9)
	10≦、＜12	9/11 (81.8)	3/5 (60.0)	30/32 (93.8)	3/4 (75.0)	38/41 (92.7)
	12≦、≦16	13/14 (92.9)	11/11 (100.0)	50/55 (90.9)	2/2 (100.0)	46/52 (88.5)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-56b から引用

2.7.4.5.2.2　抗リウマチ薬の併用

3000-JA 試験（治療期 A）の有害事象の発現頻度について、生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験別に比べても、使用経験のカテゴリー間で明確な違いはなかった（表 2.7.4-92）。

3000-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度についても同様に、生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験のカテゴリー間で明確な違いはなかった（表 2.7.4-94）。

3001-JA 試験（24 週）の有害事象の発現頻度について、開始時の csDMARDs の併用の有無別に比べると、本剤 30 mg 群では併用なし 65.1%（28/43 例）、併用あり 82.4%（42/51 例）であり、本剤 80 mg 群では併用なし 72.0%（18/25 例）、併用あり 90.5%（19/21 例）であった。有害事象の発現頻度は併用なしよりも併用ありで高い傾向がみられた（表 2.7.4-93）。

3001-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度について、開始時の csDMARDs の併用の有無別に比べると、本剤 30 mg 群では併用なし 74.4%（32/43 例）、併用あり 86.3%（44/51 例）であり、本剤 80 mg 群では併用なし 88.0%（22/25 例）、併用あり 100.0%（21/21 例）であった。52 週の有害事象の発現頻度でも同様に、併用なしよりも併用ありで高い傾向がみられた（表 2.7.4-95）。

表 2.7.4-92　生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験別の有害事象の発現頻度
（3000-JA 試験：治療期 A）

		プラセボ (N=75)	**本剤**	
			30 mg (N=152)	**80 mg (N=154)**
生物学的製剤の使用経験	なし	28/46 (60.9)	71/97 (73.2)	68/93 (73.1)
	あり	19/29 (65.5)	45/55 (81.8)	43/61 (70.5)
TNF 阻害薬の使用経験	なし	32/54 (59.3)	80/107 (74.8)	79/108 (73.1)
	あり（1 剤）	9/14 (64.3)	26/30 (86.7)	23/31 (74.2)
	あり（2 剤以上）	6/7 (85.7)	10/15 (66.7)	9/15 (60.0)
直近に RA 治療目的で使用した TNF 阻害薬の中止理由	一次無効	0/0	0/0	1/1 (100.0)
	二次無効	1/1 (100.0)	0/2	1/2 (50.0)
	安全性	0/0	0/1	1/1 (100.0)
	その他	9/13 (69.2)	29/33 (87.9)	22/29 (75.9)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-93　csDMARDs の併用別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	**80 mg (N=46)**
開始時の csDMARDs 併用	なし	28/43 (65.1)	18/25 (72.0)
	あり	42/51 (82.4)	19/21 (90.5)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-94　生物学的製剤及び TNF 阻害薬の使用経験別の有害事象の発現頻度
（3000-JA 試験：52 週）

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	**P/80 mg (N=23)**	**30 mg (N=143)**	**30/80 mg (N=9)**	**80 mg (N=154)**
生物学的製剤の使用経験	なし	21/27 (77.8)	13/15 (86.7)	80/90 (88.9)	6/7 (85.7)	84/93 (90.3)
	あり	14/17 (82.4)	8/8 (100.0)	49/53 (92.5)	2/2 (100.0)	53/61 (86.9)
TNF 阻害薬の使用経験	なし	25/31 (80.6)	15/17 (88.2)	91/100 (91.0)	6/7 (85.7)	98/108 (90.7)
	あり（1 剤）	7/10 (70.0)	4/4 (100.0)	25/28 (89.3)	2/2 (100.0)	27/31 (87.1)
	あり（2 剤以上）	3/3 (100.0)	2/2 (100.0)	13/15 (86.7)	0/0	12/15 (80.0)
直近に RA 治療目的で使用した TNF 阻害薬の中止理由	一次無効	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 (100.0)
	二次無効	1/1 (100.0)	0/0	1/2 (50.0)	0/0	2/2 (100.0)
	安全性	0/0	0/0	0/1	0/0	1/1 (100.0)
	その他	5/7 (71.4)	4/4 (100.0)	29/31 (93.5)	2/2 (100.0)	25/29 (86.2)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-56b から引用

表 2.7.4-95　csDMARDs の併用別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	**80 mg (N=46)**
開始時の csDMARDs 併用	なし	32/43 (74.4)	22/25 (88.0)
	あり	44/51 (86.3)	21/21 (100.0)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-56b から引用

2.7.4.5.2.3　副腎皮質ステロイド剤の併用

3000-JA 試験（治療期 A）及び 3001-JA 試験（24 週）について、開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用の有無別による有害事象の発現頻度を検討した。いずれの試験においても、有害事象の発現頻度は、開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用の有無で大きな違いはなかった（表 2.7.4-96、表 2.7.4-97）。

3000-JA 試験（52 週）及び 3001-JA 試験（52 週）の有害事象の発現頻度も同様に、開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用の有無で大きな違いはなかった（表 2.7.4-98、表 2.7.4-99）。

表 2.7.4-96　副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験 : 治療期 A）

		プラセボ (N=75)	本剤	
			30 mg (N=152)	80 mg (N=154)
開始時の副腎皮質ステロイド剤併用	なし	25/38 (65.8)	71/90 (78.9)	61/90 (67.8)
	あり	22/37 (59.5)	45/62 (72.6)	50/64 (78.1)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-97　副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：24 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
開始時の副腎皮質ステロイド剤併用	なし	29/45 (64.4)	20/25 (80.0)
	あり	41/49 (83.7)	17/21 (81.0)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-98　副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3000-JA 試験：52 週）

		本剤				
		P/30 mg (N=44)	P/80 mg (N=23)	30 mg (N=143)	30/80 mg (N=9)	80 mg (N=154)
開始時の副腎皮質ステロイド剤併用	なし	16/22 (72.7)	11/13 (84.6)	74/83 (89.2)	7/7 (100.0)	80/90 (88.9)
	あり	19/22 (86.4)	10/10 (100.0)	55/60 (91.7)	1/2 (50.0)	57/64 (89.1)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-56b から引用

表 2.7.4-99　副腎皮質ステロイド剤併用有無別の有害事象の発現頻度（3001-JA 試験：52 週）

		本剤	
		30 mg (N=94)	80 mg (N=46)
開始時の副腎皮質ステロイド剤併用	なし	33/45 (73.3)	23/25 (92.0)
	あり	43/49 (87.8)	20/21 (95.2)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-56b から引用

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関連する臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

2003-WW 試験の本剤 10 mg 投与の 1 例（日本人）で被験者のパートナーの妊娠が報告され、その新生児に 21 トリソミー（ダウン症候群）が認められた。また、2003-WW 試験の本剤 30 mg 投

与の 1 例（外国人）で自然流産が報告された。これら 2 例とも治験薬との因果関係は否定された。その他の本剤の臨床試験では被験者又はそのパートナーの妊娠の報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の臨床試験において過量投与の報告はなかった。

なお、これまでに実施した臨床試験での本剤の最高投与量は 1000-US 試験及び 1001-JA 試験での 200 mg 単回投与（皮下及び静脈内）であるが、この投与量で特に問題となる所見は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の臨床試験において薬物乱用を示唆する報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関連する試験は実施していない。

2.7.4.5.8 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

自動車運転や機械操作能の低下、精神機能の障害などに関連する試験は実施していない。

2.7.4.5.9 自己投与

3002-JA 試験では、治験薬を市販用 PFS 製剤へ切替え後、治験責任医師又は治験分担医師が 12 週間以上の自己投与が可能と判断し、本人から文書にて自己投与実施の同意が得られた被験者を対象に、自己投与による治験薬投与を可能とした。

自己投与を実施した被験者は 57 例であり、自己投与後 12 週の検査・観察までに自己投与を中止した被験者はいなかった。

自己投与前後 12 週間の有害事象を表 2.7.4-100、副作用を表 2.7.4-101 に示した。自己投与を実施した被験者の自己投与前後 12 週間の曝露時間（12 人週）の総曝露量は、自己投与前 12 週間で 53.83、自己投与後 12 週間で 57.06 であった。12 人週あたりの有害事象発現件数は、自己投与前 12 週間で 0.58、自己投与後 12 週間で 0.65 であった。12 人週あたりの発現件数が自己投与前後 12 週間のいずれかで 0.04 以上の有害事象は、帯状疱疹（自己投与前 12 週間 0、自己投与後 12 週間 0.04 ; 以下同順）、上咽頭炎（0.06、0.02）、尿路感染（0、0.04）、細胞マーカー増加（0.04、0.02）、背部痛（0.04、0）及び頭痛（0、0.04）であった。12 人週あたりの発現件数が自己投与前後 12 週間のいずれかで 0.04 以上の副作用は、上咽頭炎（0.04、0.02）、尿路感染（0、0.04）、細胞マーカー増加（0.04、0.02）であった。自己投与後に 12 人週あたりの発現件数が大きく上昇した有害事象及び副作用はなかった。自己投与後 12 週間に死亡に至った有害事象、その他重篤な有害事象

及び中止に至った有害事象の発現はなかった。さらに、自己投与集団において「注射部位反応」に該当する有害事象及び治験薬の機器部分との因果関係が否定できない有害事象の発現はなかった。

以上より、自己投与を 12 週間実施した被験者に安全性の問題は認められず、本剤は自己投与下でも安全に使用できることが確認された。

表 2.7.4-100　自己投与前後 12 週間の有害事象（3002-JA 試験）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **　基本語**	**自己投与開始前 12 週間** **(N=57)**	**自己投与開始後 12 週間** **(N=57)**
総曝露量（12 人週）	53.83	57.06
全ての有害事象（件数）	31	37
12 人週あたりの発現件数	0.58	0.65
耳および迷路障害	0	0.02
耳管狭窄	0	0.02
眼障害	0.02	0
網膜出血	0.02	0
胃腸障害	0.06	0.05
腹痛	0.02	0
慢性胃炎	0	0.02
便秘	0	0.02
痔核	0.02	0
便通不規則	0.02	0
軟便	0	0.02
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.04
胸部不快感	0	0.02
末梢性浮腫	0	0.02
肝胆道系障害	0	0.02
肝機能異常	0	0.02
免疫系障害	0	0.02
季節性アレルギー	0	0.02
感染症および寄生虫症	0.17	0.14
毛包炎	0.02	0
単純ヘルペス	0	0.02
帯状疱疹	0	0.04
上咽頭炎	0.06	0.02
外耳炎	0	0.02
爪囲炎	0.02	0
歯周炎	0.02	0
皮下組織膿瘍	0.02	0
扁桃炎	0.02	0
尿路感染	0	0.04
化膿	0.02	0
口腔ヘルペス	0	0.02
傷害、中毒および処置合併症	0.04	0.05
節足動物刺傷	0.02	0
靭帯捻挫	0	0.02
挫傷	0	0.02
歯牙破折	0	0.02
筋膜断裂	0.02	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**自己投与開始前 12 週間** **(N=57)**	**自己投与開始後 12 週間** **(N=57)**
臨床検査	0.07	0.07
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.02
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.02
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.02
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.02	0
尿中血陽性	0.02	0
細胞マーカー増加	0.04	0.02
代謝および栄養障害	0.02	0
脱水	0.02	0
筋骨格系および結合組織障害	0.07	0.02
背部痛	0.04	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0.02	0
変形性脊椎症	0.02	0
筋骨格硬直	0	0.02
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）	0.02	0
前立腺癌	0.02	0
神経系障害	0	0.09
浮動性めまい	0	0.02
頭痛	0	0.04
脊髄症	0	0.02
坐骨神経痛	0	0.02
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.02
妊娠悪阻	0	0.02
腎及び尿路障害	0.02	0
夜間頻尿	0.02	0
生殖系および乳房障害	0	0.02
良性前立腺肥大症	0	0.02
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0.04	0.04
喘息	0.02	0.02
口腔咽頭痛	0.02	0.02
皮膚および皮下組織障害	0.04	0.05
皮膚嚢腫	0	0.02
接触皮膚炎	0	0.02
湿疹	0	0.02
口囲皮膚炎	0.02	0
蕁麻疹	0.02	0
血管障害	0.02	0.02
動脈硬化症	0.02	0
高血圧	0	0.02

12 人週あたりの発現件数
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.4-101　自己投与前後 12 週間の副作用（3002-JA 試験）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**自己投与開始前 12 週間** **(N=57)**	**自己投与開始後 12 週間** **(N=57)**
総曝露量（12 人週）	53.83	57.06
全ての副作用（件数）	6	12

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**自己投与開始前 12 週間** **(N=57)**	**自己投与開始後 12 週間** **(N=57)**
12 人週あたりの発現件数	0.11	0.21
免疫系障害	0	0.02
季節性アレルギー	0	0.02
感染症および寄生虫症	0.06	0.12
単純ヘルペス	0	0.02
帯状疱疹	0	0.02
上咽頭炎	0.04	0.02
外耳炎	0	0.02
扁桃炎	0.02	0
尿路感染	0	0.04
口腔ヘルペス	0	0.02
臨床検査	0.06	0.04
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.02
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.02	0
細胞マーカー増加	0.04	0.02
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.04
喘息	0	0.02
口腔咽頭痛	0	0.02

12 人週あたりの発現件数
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-57a から引用

2.7.4.6 市販後データ

該当なし

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-102　全ての有害事象（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**プラセボ (N=85)**	**本剤**						
		10 mg Q4W (N=10)	**30 mg Q4W (N=256)**	**80 mg Q4W (N=210)**	**10 mg Q8W (N=10)**	**80 mg Q8W (N=10)**	**2003-WW 試験 [a] (N=55)**	**合計 (N=551)**
全ての有害事象	54 (63.5)	3 (30.0)	195 (76.2)	155 (73.8)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	418 (75.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	8 (3.1)	4 (1.9)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	16 (2.9)
貧血	0	0	3 (1.2)	1 (0.5)	0	0	3 (5.5)	7 (1.3)
肺門リンパ節腫脹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
白血球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
リンパ節症	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
血小板減少症	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
心臓障害	2 (2.4)	0	1 (0.4)	4 (1.9)	0	0	0	5 (0.9)
期外収縮	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.7)
プリンツメタル狭心症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
21 トリソミー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
耳および迷路障害	3 (3.5)	0	2 (0.8)	6 (2.9)	0	0	0	8 (1.5)
耳管機能障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
耳鳴	3 (3.5)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	4 (1.9)	0	0	0	4 (0.7)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
耳不快感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
甲状腺腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
甲状腺嚢腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
慢性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
眼障害	0	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	0	5 (9.1)	13 (2.4)
眼瞼炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
結膜出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
アレルギー性結膜炎	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	4 (0.7)
ドライアイ	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
緑内障	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
流涙増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
強膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
霧視	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
胃腸障害	14 (16.5)	0	45 (17.6)	35 (16.7)	3 (30.0)	1 (10.0)	18 (32.7)	102 (18.5)
腹部不快感	2 (2.4)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
腹痛	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	4 (0.7)
上腹部痛	1 (1.2)	0	3 (1.2)	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
口角口唇炎	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
バレット食道	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
慢性胃炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
便秘	2 (2.4)	0	2 (0.8)	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
齲歯	3 (3.5)	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	0	5 (9.1)	13 (2.4)
下痢	0	0	7 (2.7)	5 (2.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	16 (2.9)
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
消化不良	0	0	1 (0.4)	0	1 (10.0)	0	0	2 (0.4)
腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
胃潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
胃炎	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
びらん性胃炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (1.2)	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.9)
胃腸障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
歯肉痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
舌炎	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
悪心	0	0	3 (1.2)	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	9 (1.6)
歯周病	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
口内炎	6 (7.1)	0	11 (4.3)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	21 (3.8)
変色歯	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
嘔吐	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
口唇障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口唇水疱	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
舌出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
胃障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
口腔障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
歯嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	0	10 (3.9)	9 (4.3)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	23 (4.2)
胸部不快感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
疲労	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
注射部位内出血	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
注射部位紅斑	1 (1.2)	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	6 (1.1)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
倦怠感	0	0	3 (1.2)	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.9)
疼痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
発熱	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
異物感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	12 (4.7)	11 (5.2)	0	0	4 (7.3)	27 (4.9)
胆石症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝嚢胞	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
肝機能異常	1 (1.2)	0	9 (3.5)	10 (4.8)	0	0	3 (5.5)	22 (4.0)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
門脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
免疫系障害	0	0	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	5 (0.9)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	5 (0.9)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	33 (38.8)	1 (10.0)	100 (39.1)	84 (40.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	30 (54.5)	223 (40.5)
穿孔性虫垂炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
細気管支炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
気管支炎	4 (4.7)	0	9 (3.5)	4 (1.9)	0	2 (20.0)	0	15 (2.7)
蜂巣炎	0	0	5 (2.0)	1 (0.5)	0	0	0	6 (1.1)
結膜炎	2 (2.4)	0	6 (2.3)	0	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
膀胱炎	1 (1.2)	0	0	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	6 (1.1)
感染性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
播種性結核	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
毛包炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	7 (2.7)	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	11 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.7)
手足口病	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
帯状疱疹	0	0	4 (1.6)	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	8 (1.5)
麦粒腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
膿痂疹	0	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.2)	0	5 (2.0)	5 (2.4)	0	0	0	10 (1.8)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
上咽頭炎	16 (18.8)	1 (10.0)	39 (15.2)	34 (16.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	13 (23.6)	89 (16.2)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
外耳炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
中耳炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
歯周炎	1 (1.2)	0	2 (0.8)	5 (2.4)	0	0	0	7 (1.3)
百日咳	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.4)
咽頭炎	2 (2.4)	0	8 (3.1)	2 (1.0)	2 (20.0)	0	4 (7.3)	16 (2.9)
肺炎	2 (2.4)	0	4 (1.6)	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	8 (1.5)
腎盂炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	6 (1.1)
足部白癬	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
扁桃炎	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
上気道感染	5 (5.9)	0	12 (4.7)	8 (3.8)	0	1 (10.0)	7 (12.7)	28 (5.1)
尿路感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
腟感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
外陰部膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
癜風	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
膿創	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.4)
感染性腸炎	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	4 (0.7)
白癬感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
クラミジア感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
レンサ球菌感染	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0	0	2 (0.8)	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	5 (0.9)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
手白癬	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
顔面白癬	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
細菌性外陰腟炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.9)	0	25 (9.8)	14 (6.7)	2 (20.0)	0	9 (16.4)	50 (9.1)
節足動物刺傷	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
凍瘡	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
転倒	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腓骨骨折	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
足骨折	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
損傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
関節脱臼	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	0	1 (0.4)	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	6 (1.1)
橈骨骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
肋骨骨折	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
瘢痕	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
腱断裂	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
尺骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
挫傷	2 (2.4)	0	8 (3.1)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	18 (3.3)
創傷	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
熱傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
眼外傷	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
骨盤骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
歯牙破折	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
剥離骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
処置による悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
熱中症	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
臨床検査	9 (10.6)	2 (20.0)	34 (13.3)	29 (13.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	11 (20.0)	79 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	1 (10.0)	13 (5.1)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	29 (5.3)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	1 (10.0)	12 (4.7)	9 (4.3)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	26 (4.7)
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.4)	4 (1.9)	0	0	0	5 (0.9)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
血圧上昇	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	3 (0.5)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.7)
胸部X線異常	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
体重減少	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	5 (2.0)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	7 (1.3)
血中β-D-グルカン増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
抗核抗体陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
便潜血陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
細胞マーカー増加	0	0	3 (1.2)	10 (4.8)	0	0	0	13 (2.4)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.9)
二本鎖 DNA 抗体陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
代謝および栄養障害	3 (3.5)	0	7 (2.7)	8 (3.8)	0	0	1 (1.8)	16 (2.9)
脱水	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
糖尿病	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
高尿酸血症	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ビタミン欠乏症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
脂質異常症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
食欲減退	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
高脂血症	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.1)	0	22 (8.6)	15 (7.1)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	43 (7.8)
関節痛	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
背部痛	2 (2.4)	0	6 (2.3)	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.4)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
筋痙縮	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
筋肉痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
頚部痛	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
骨壊死	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
四肢痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
関節周囲炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
変形性脊椎症	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
滑液嚢腫	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
椎間板突出	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
靭帯炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨折痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
四肢腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0	0	4 (1.6)	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.3)
乳癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
結腸癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
卵巣癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮癌	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
感染性新生物	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	6 (7.1)	0	10 (3.9)	10 (4.8)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	26 (4.7)
小脳出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
浮動性めまい	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
本態性振戦	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頭痛	3 (3.5)	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	11 (2.0)
感覚鈍麻	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
神経痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
胸郭出口症候群	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頚髄神経根障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	0	0	3 (1.2)	2 (1.0)	0	0	5 (9.1)	10 (1.8)
不眠症	0	0	2 (0.8)	2 (1.0)	0	0	3 (5.5)	7 (1.3)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
自殺念慮	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
アルコール離脱症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	1 (0.4)	8 (3.8)	0	0	0	9 (1.6)
緊張性膀胱	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎結石症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頻尿	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
尿閉	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎機能障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (0.8)	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	6 (1.1)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮内膜症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
閉経期症状	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
性器出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.5)	0	20 (7.8)	12 (5.7)	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (9.1)	40 (7.3)
喘息	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.9)
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
咳嗽	1 (1.2)	0	5 (2.0)	5 (2.4)	0	2 (20.0)	0	12 (2.2)
呼吸困難	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
鼻出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)
喉頭痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
肺臓炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
リウマチ肺	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
喀痰増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
声帯肥厚	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
器質化肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	3 (1.2)	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (8.2)	0	39 (15.2)	28 (13.3)	3 (30.0)	3 (30.0)	16 (29.1)	89 (16.2)
ざ瘡	0	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚炎	1 (1.2)	0	4 (1.6)	0	0	0	1 (1.8)	5 (0.9)
接触皮膚炎	0	0	4 (1.6)	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	10 (1.8)
薬疹	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
湿疹	3 (3.5)	0	11 (4.3)	7 (3.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	23 (4.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.9)
貨幣状湿疹	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
紅斑	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
皮下出血	0	0	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
過角化	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
嵌入爪	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
ケロイド瘢痕	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
汗疹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口囲皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
痒疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
そう痒症	2 (2.4)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
乾癬	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (1.2)	0	7 (2.7)	2 (1.0)	0	2 (20.0)	4 (7.3)	15 (2.7)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
皮膚びらん	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	0	3 (1.2)	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	7 (1.3)
掌蹠膿疱症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
皮脂欠乏症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
社会環境	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
パートナーの妊娠	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
血管障害	2 (2.4)	0	3 (1.2)	6 (2.9)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	12 (2.2)
高血圧	2 (2.4)	0	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	7 (1.3)
末梢血管障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ほてり	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
四肢静脈血栓症	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-1a から引用

表 2.7.4-103　全ての副作用（日本人患者統合：24 週）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **　基本語**	プラセボ **(N=85)**	本剤						
		10 mg Q4W **(N=10)**	**30 mg Q4W** **(N=256)**	**80 mg Q4W** **(N=210)**	**10 mg Q8W** **(N=10)**	**80 mg Q8W** **(N=10)**	**2003-WW** **試験** [a] **(N=55)**	合計 **(N=551)**
全ての副作用	19 (22.4)	3 (30.0)	81 (31.6)	59 (28.1)	8 (80.0)	6 (60.0)	46 (83.6)	203 (36.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (1.2)	2 (1.0)	1 (10.0)	0	0	6 (1.1)
貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)
肺門リンパ節腫脹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
白血球減少症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
心臓障害	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
動悸	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
プリンツメタル狭心症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
耳鳴	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
慢性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
眼障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	3 (5.5)	4 (0.7)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
強膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
霧視	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
胃腸障害	2 (2.4)	0	6 (2.3)	7 (3.3)	3 (30.0)	0	11 (20.0)	27 (4.9)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
上腹部痛	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
便秘	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
齲歯	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
下痢	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	1 (1.8)	5 (0.9)
消化不良	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
舌炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
歯周病	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
口内炎	1 (1.2)	0	1 (0.4)	4 (1.9)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	9 (1.6)
口唇障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
歯嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	0	6 (2.3)	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	10 (1.8)
注射部位紅斑	1 (1.2)	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	6 (1.1)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
倦怠感	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
発熱	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	6 (2.3)	3 (1.4)	0	0	4 (7.3)	13 (2.4)
肝機能異常	1 (1.2)	0	5 (2.0)	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	11 (2.0)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	16 (18.8)	1 (10.0)	43 (16.8)	35 (16.7)	4 (40.0)	4 (40.0)	27 (49.1)	114 (20.7)
穿孔性虫垂炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	2 (2.4)	0	6 (2.3)	1 (0.5)	0	2 (20.0)	0	9 (1.6)
蜂巣炎	0	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.9)
結膜炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
膀胱炎	0	0	0	3 (1.4)	0	0	0	3 (0.5)
感染性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
播種性結核	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
陰部ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
帯状疱疹	0	0	4 (1.6)	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	8 (1.5)
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
上咽頭炎	6 (7.1)	1 (10.0)	14 (5.5)	11 (5.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (21.8)	40 (7.3)
食道カンジダ症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
外耳炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
中耳炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
歯周炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
百日咳	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.4)
咽頭炎	2 (2.4)	0	4 (1.6)	0	2 (20.0)	0	3 (5.5)	9 (1.6)
肺炎	2 (2.4)	0	4 (1.6)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	7 (1.3)
腎膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
足部白癬	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)
扁桃炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	4 (0.7)
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
上気道感染	1 (1.2)	0	5 (2.0)	2 (1.0)	0	1 (10.0)	6 (10.9)	14 (2.5)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腟感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
外陰部膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
癜風	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.4)
感染性腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
白癬感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
クラミジア感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
手白癬	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
顔面白癬	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
瘢痕	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腱断裂	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	2 (2.4)	2 (20.0)	16 (6.3)	15 (7.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	11 (20.0)	46 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (10.0)	3 (1.2)	6 (2.9)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	15 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (10.0)	3 (1.2)	5 (2.4)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	13 (2.4)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.7)
胸部X線異常	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
白血球数減少	0	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (1.8)	4 (0.7)
血中β-D-グルカン増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
抗核抗体陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
便潜血陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
細胞マーカー増加	0	0	2 (0.8)	6 (2.9)	0	0	0	8 (1.5)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.9)
二本鎖 DNA 抗体陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
肝機能検査値上昇	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	3 (1.2)	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	8 (1.5)
脱水	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.4)
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
脂質異常症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
高脂血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.7)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (1.2)	0	3 (1.2)	2 (1.0)	0	1 (10.0)	4 (7.3)	10 (1.8)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
本態性振戦	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頭痛	1 (1.2)	0	3 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	7 (1.3)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	4 (0.7)
不眠症	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0	7 (2.7)	4 (1.9)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	17 (3.1)
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
咳嗽	1 (1.2)	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
呼吸困難	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	5 (0.9)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	本剤						
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=256)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=551)
肺臓炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.4)
喀痰増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
器質化肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	0	5 (2.0)	7 (3.3)	3 (30.0)	2 (20.0)	7 (12.7)	24 (4.4)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
湿疹	0	0	2 (0.8)	1 (0.5)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	7 (1.3)
紅斑	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
ケロイド瘢痕	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口囲皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
そう痒症	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (1.2)	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
蕁麻疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.4)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
高血圧	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析①（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1-2a から引用

表 2.7.4-104　本剤群の全ての有害事象（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
全ての有害事象	32 (72.7)	19 (82.6)	3 (30.0)	214 (86.6)	8 (88.9)	187 (89.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	50 (90.9)	528 (85.4)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	0	0	14 (5.7)	0	14 (6.7)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	33 (5.3)
貧血	1 (2.3)	0	0	4 (1.6)	0	6 (2.9)	0	0	3 (5.5)	14 (2.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	1 (10.0)	0	0	8 (1.3)
白血球減少症	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
リンパ節炎	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
リンパ節症	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	0	0	0	5 (0.8)
血小板減少症	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
脾嚢胞	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心臓障害	0	0	0	2 (0.8)	0	4 (1.9)	0	0	0	6 (1.0)
動悸	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.6)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
２１トリソミー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	3 (1.2)	0	10 (4.8)	0	0	0	13 (2.1)
耳管機能障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	0	0	0	0	0	6 (2.9)	0	0	0	6 (1.0)
頭位性回転性めまい	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
耳不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
突発性難聴	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
副腎機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
甲状腺腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
甲状腺嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
慢性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
眼障害	3 (6.8)	1 (4.3)	0	17 (6.9)	0	15 (7.1)	0	0	5 (9.1)	41 (6.6)
眼精疲労	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
眼瞼炎	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
白内障	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
霰粒腫	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
結膜出血	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.3)	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
ドライアイ	1 (2.3)	0	0	5 (2.0)	0	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	11 (1.8)
眼瞼湿疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼脂	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
緑内障	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
角膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
流涙増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼充血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
網膜出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
網膜裂孔	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
強膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ぶどう膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
霧視	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
硝子体出血	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
瞼裂斑炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	9 (20.5)	6 (26.1)	0	78 (31.6)	4 (44.4)	68 (32.4)	3 (30.0)	1 (10.0)	18 (32.7)	187 (30.3)
腹部不快感	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	11 (1.8)
腹痛	1 (2.3)	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
上腹部痛	0	0	0	6 (2.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
口角口唇炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
バレット食道	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口唇炎	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
慢性胃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.6)
便秘	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (1.6)	1 (11.1)	6 (2.9)	0	0	2 (3.6)	15 (2.4)
齲歯	0	2 (8.7)	0	15 (6.1)	0	9 (4.3)	0	0	5 (9.1)	31 (5.0)
下痢	1 (2.3)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	12 (5.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	26 (4.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
口内乾燥	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
消化不良	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	3 (0.5)
腸炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
胃ポリープ	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.6)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.6)
びらん性胃炎	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
胃食道逆流性疾患	2 (4.5)	0	0	6 (2.4)	1 (11.1)	5 (2.4)	0	0	0	14 (2.3)
胃腸障害	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
舌炎	0	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
痔核	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
口唇乾燥	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
悪心	1 (2.3)	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	8 (3.8)	0	0	2 (3.6)	17 (2.8)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯周病	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	1 (11.1)	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
口内炎	1 (2.3)	4 (17.4)	0	13 (5.3)	2 (22.2)	11 (5.2)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	36 (5.8)
顎下腺腫大	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
舌障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
変色歯	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
歯の障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
嘔吐	0	0	0	3 (1.2)	0	4 (1.9)	0	0	0	7 (1.1)
口唇障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口唇水疱	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
舌出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
胃障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
弛緩歯	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
軟便	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
歯嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	2 (8.7)	0	15 (6.1)	0	13 (6.2)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	35 (5.7)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胸痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
悪寒	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
疲労	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
注射部位内出血	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	0	3 (0.5)
注射部位紅斑	0	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	7 (1.1)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
倦怠感	0	1 (4.3)	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	0	7 (1.1)
腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
発熱	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
体調不良	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
小結節	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
異物感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	3 (6.8)	4 (17.4)	0	17 (6.9)	1 (11.1)	15 (7.1)	0	0	4 (7.3)	44 (7.1)
アルコール性肝疾患	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胆石症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝嚢胞	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
肝機能異常	3 (6.8)	2 (8.7)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	12 (5.7)	0	0	3 (5.5)	32 (5.2)
脂肪肝	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
肝障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
門脈血栓症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胆嚢ポリープ	0	2 (8.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)
免疫系障害	2 (4.5)	0	0	3 (1.2)	0	7 (3.3)	0	0	1 (1.8)	13 (2.1)
薬物過敏症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
季節性アレルギー	2 (4.5)	0	0	1 (0.4)	0	6 (2.9)	0	0	1 (1.8)	10 (1.6)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	23 (52.3)	11 (47.8)	1 (10.0)	136 (55.1)	7 (77.8)	128 (61.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	30 (54.5)	344 (55.7)
放線菌性肺感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
体部白癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細気管支炎	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
気管支炎	4 (9.1)	1 (4.3)	0	16 (6.5)	0	9 (4.3)	0	2 (20.0)	0	32 (5.2)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	0	8 (1.3)
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	0	10 (4.0)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	14 (2.3)
膀胱炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	9 (1.5)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
播種性結核	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
耳感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	7 (2.8)	2 (22.2)	6 (2.9)	0	0	2 (3.6)	18 (2.9)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
性器カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	4 (1.9)	0	0	0	7 (1.1)
手足口病	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
Ｅ型肝炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
帯状疱疹	0	0	0	6 (2.4)	0	6 (2.9)	0	0	1 (1.8)	13 (2.1)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
麦粒腫	0	0	0	6 (2.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	7 (1.1)
膿痂疹	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	4 (0.6)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	6 (2.4)	1 (11.1)	9 (4.3)	0	0	0	17 (2.8)
喉頭炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
上咽頭炎	9 (20.5)	5 (21.7)	1 (10.0)	62 (25.1)	4 (44.4)	59 (28.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	13 (23.6)	155 (25.1)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
臍炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
口腔カンジダ症	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
外耳炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
中耳炎	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.6)
慢性中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
歯周炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	10 (4.8)	0	0	0	15 (2.4)
百日咳	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
咽頭炎	3 (6.8)	1 (4.3)	0	11 (4.5)	1 (11.1)	8 (3.8)	2 (20.0)	0	4 (7.3)	30 (4.9)
肺炎	0	0	0	7 (2.8)	0	7 (3.3)	0	0	2 (3.6)	16 (2.6)
歯髄炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎盂炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
腎膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
鼻炎	0	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.9)	0	0	2 (3.6)	7 (1.1)
副鼻腔炎	0	0	0	2 (0.8)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
足部白癬	0	2 (8.7)	0	6 (2.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	12 (1.9)
扁桃炎	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	9 (1.5)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	17 (6.9)	0	15 (7.1)	0	1 (10.0)	7 (12.7)	41 (6.6)
尿路感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
腟感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
外陰部膿瘍	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
外陰部炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
膿創	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.3)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	1 (11.1)	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	6 (1.0)
白癬感染	1 (2.3)	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.8)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
クラミジア感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
鼓膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
レンサ球菌感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
細菌性腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	2 (4.5)	0	0	7 (2.8)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	15 (2.4)
手白癬	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
顔面白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性外陰腟炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (13.6)	3 (13.0)	0	42 (17.0)	4 (44.4)	26 (12.4)	2 (20.0)	0	9 (16.4)	92 (14.9)
足関節部骨折	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
節足動物刺傷	1 (2.3)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	0	9 (1.5)
凍瘡	0	0	0	4 (1.6)	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腓骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
足骨折	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	4 (0.6)
骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
手骨折	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
損傷	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
関節脱臼	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
靭帯捻挫	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	1 (11.1)	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	13 (2.1)
橈骨骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
肋骨骨折	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	1 (10.0)	0	0	5 (0.8)
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胸骨骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
くも膜下出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
滑膜断裂	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腱断裂	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
脛骨骨折	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
尺骨骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
挫傷	0	0	0	12 (4.9)	2 (22.2)	10 (4.8)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	29 (4.7)
創傷	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
熱傷	0	0	0	2 (0.8)	1 (11.1)	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
眼外傷	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	2 (0.3)
骨盤骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
上肢骨折	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯牙破折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	4 (0.6)
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
剥離骨折	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
処置による悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
熱中症	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.8)
眼瞼損傷	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	7 (15.9)	4 (17.4)	2 (20.0)	51 (20.6)	1 (11.1)	50 (23.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	11 (20.0)	129 (20.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	15 (6.1)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	40 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	1 (10.0)	14 (5.7)	1 (11.1)	14 (6.7)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	36 (5.8)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.9)	0	0	0	5 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
血中カリウム増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血圧上昇	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	0	6 (1.0)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
癌胎児性抗原増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.6)
胸部 X 線異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
顆粒球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
免疫グロブリン増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
白血球数減少	0	2 (8.7)	0	7 (2.8)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	13 (2.1)
血中リン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中 β-D-グルカン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.5)	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	8 (1.3)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
抗核抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
便潜血陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
細胞マーカー増加	4 (9.1)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	17 (8.1)	0	0	0	30 (4.9)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.8)
二本鎖 DNA 抗体陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ヘリコバクター検査陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (0.6)
代謝および栄養障害	0	2 (8.7)	0	13 (5.3)	0	14 (6.7)	0	0	1 (1.8)	30 (4.9)
脱水	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
糖尿病	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	4 (1.9)	0	0	0	8 (1.3)
痛風	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ビタミン欠乏症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
脂質異常症	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
食欲減退	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	4 (0.6)
高脂血症	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.4)	2 (8.7)	0	43 (17.4)	3 (33.3)	33 (15.7)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	92 (14.9)
関節痛	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (0.6)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
背部痛	2 (4.5)	1 (4.3)	0	11 (4.5)	0	10 (4.8)	0	0	2 (3.6)	26 (4.2)
頚部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
関節腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	4 (0.6)
筋痙縮	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	5 (0.8)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
筋肉痛	0	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
頚部痛	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	0	0	0	5 (0.8)
変形性関節症	0	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	4 (1.9)	0	0	0	6 (1.0)
骨粗鬆症	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	6 (1.0)
四肢痛	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
顎痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
関節周囲炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
変形性脊椎症	0	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
滑液嚢腫	1 (2.3)	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	4 (0.6)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
顎関節症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腱炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (0.3)
腱鞘炎	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
椎間板突出	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)	0	0	0	5 (0.8)
ループス様症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
筋骨格硬直	0	0	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	5 (0.8)
脊椎すべり症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
靭帯炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
骨折痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
四肢腫瘤	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.2)
脊柱管狭窄症	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (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 (2.3)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	8 (3.8)	0	0	0	19 (3.1)
乳癌	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
結腸癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胃癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
肺腺癌	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
卵巣癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
脂漏性角化症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
Ｔ細胞型急性白血病	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮癌	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔線維腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
感染性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
神経系障害	5 (11.4)	2 (8.7)	0	23 (9.3)	0	19 (9.0)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	55 (8.9)
アカシジア	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
自律神経失調	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
小脳出血	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頚腕症候群	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
浮動性めまい	1 (2.3)	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	8 (1.3)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
本態性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
頭痛	3 (6.8)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	4 (1.9)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	20 (3.2)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
神経痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
失神寸前の状態	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
坐骨神経痛	0	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	6 (1.0)
胸郭出口症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肋間神経痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頚髄神経根障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頚動脈硬化症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	5 (2.0)	0	5 (2.4)	0	0	5 (9.1)	15 (2.4)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
うつ病	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
不眠症	0	0	0	3 (1.2)	0	5 (2.4)	0	0	3 (5.5)	11 (1.8)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
アルコール離脱症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (4.5)	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	12 (5.7)	0	0	0	20 (3.2)
緊張性膀胱	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
腎結石症	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	0	0	0	5 (0.8)
夜間頻尿	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
頻尿	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
腎嚢胞	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎不全	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿閉	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎機能障害	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿管結石症	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	10 (1.6)
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮内膜症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
閉経期症状	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
陰部そう痒症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
性器出血	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.8)	5 (21.7)	0	32 (13.0)	0	23 (11.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (9.1)	71 (11.5)
喘息	0	1 (4.3)	0	7 (2.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	9 (1.5)
気管支拡張症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
慢性気管支炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
咳嗽	1 (2.3)	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	12 (5.7)	0	2 (20.0)	0	24 (3.9)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
鼻出血	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (0.5)
間質性肺疾患	0	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	10 (1.6)
喉頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺臓炎	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.2)
リウマチ肺	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	7 (1.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
喀痰増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
声帯肥厚	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	1 (4.3)	0	4 (1.6)	0	3 (1.4)	0	0	0	8 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (18.2)	4 (17.4)	0	64 (25.9)	3 (33.3)	50 (23.8)	3 (30.0)	3 (30.0)	16 (29.1)	151 (24.4)
ざ瘡	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	4 (0.6)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
水疱	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
皮膚炎	0	0	0	4 (1.6)	1 (11.1)	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
接触皮膚炎	1 (2.3)	0	0	9 (3.6)	0	5 (2.4)	0	0	3 (5.5)	18 (2.9)
薬疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚乾燥	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
湿疹	3 (6.8)	0	0	17 (6.9)	3 (33.3)	15 (7.1)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (3.6)	43 (7.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	5 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0	0	7 (1.1)
貨幣状湿疹	0	0	0	2 (0.8)	1 (11.1)	0	0	0	0	3 (0.5)
紅斑	1 (2.3)	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
多形紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
固定疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮下出血	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
過角化	1 (2.3)	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	5 (0.8)
嵌入爪	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
汗疹	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	5 (0.8)
爪変色	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
神経皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
掌蹠角皮症	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
痒疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
そう痒症	0	0	0	4 (1.6)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
乾癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
膿疱性乾癬	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (2.3)	0	0	10 (4.0)	0	4 (1.9)	0	2 (20.0)	4 (7.3)	21 (3.4)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
酒さ	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	1 (1.8)	7 (1.1)
乾皮症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
黄色爪症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
掌蹠膿疱症	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
瘢痕そう痒感	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮脂欠乏症	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
手皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
反応性穿孔性膠原線維症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
機械性蕁麻疹	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
社会環境	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
パートナーの妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
外科および内科処置	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
副鼻腔手術	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血管障害	2 (4.5)	2 (8.7)	0	5 (2.0)	0	10 (4.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	22 (3.6)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
高血圧	1 (2.3)	1 (4.3)	0	3 (1.2)	0	5 (2.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	13 (2.1)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
末梢血管障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
静脈炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ほてり	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
大動脈硬化症	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)

例数（%）

Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与

a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ

統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-1-1b、Table 4.2.1.1-1-2b から引用

表 2.7.4-105　本剤群の全ての副作用（日本人患者統合：52 週）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
全ての副作用	19 (43.2)	9 (39.1)	3 (30.0)	107 (43.3)	3 (33.3)	91 (43.3)	8 (80.0)	6 (60.0)	46 (83.6)	292 (47.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	4 (1.6)	0	5 (2.4)	1 (10.0)	0	0	10 (1.6)
貧血	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	0	0	2 (0.3)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
リンパ節炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
動悸	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
慢性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
眼障害	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	3 (5.5)	6 (1.0)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
強膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ぶどう膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
霧視	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
胃腸障害	0	1 (4.3)	0	8 (3.2)	0	18 (8.6)	3 (30.0)	0	11 (20.0)	41 (6.6)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
上腹部痛	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
口角口唇炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
齲歯	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
下痢	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	1 (10.0)	0	1 (1.8)	7 (1.1)
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
舌炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
歯周病	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
口内炎	0	0	0	1 (0.4)	0	7 (3.3)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	12 (1.9)
舌障害	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
口唇障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
胃障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
歯嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	7 (2.8)	0	3 (1.4)	0	0	2 (3.6)	12 (1.9)
注射部位紅斑	0	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	1 (1.8)	7 (1.1)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
倦怠感	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (4.5)	0	0	7 (2.8)	0	4 (1.9)	0	0	4 (7.3)	17 (2.8)
肝機能異常	2 (4.5)	0	0	5 (2.0)	0	3 (1.4)	0	0	3 (5.5)	13 (2.1)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
肝障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
免疫系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	11 (25.0)	7 (30.4)	1 (10.0)	68 (27.5)	3 (33.3)	56 (26.7)	4 (40.0)	4 (40.0)	27 (49.1)	181 (29.3)
放線菌性肺感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
気管支炎	3 (6.8)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	3 (1.4)	0	2 (20.0)	0	18 (2.9)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	7 (1.1)
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
結膜炎	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	2 (3.6)	5 (0.8)
膀胱炎	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	0	0	4 (0.6)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
播種性結核	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	2 (22.2)	0	0	0	2 (3.6)	6 (1.0)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
性器カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	0	4 (0.6)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
帯状疱疹	0	0	0	5 (2.0)	0	5 (2.4)	0	0	1 (1.8)	11 (1.8)
膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
上咽頭炎	4 (9.1)	2 (8.7)	1 (10.0)	22 (8.9)	1 (11.1)	16 (7.6)	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (21.8)	60 (9.7)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
外耳炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
慢性中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
歯周炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
百日咳	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
咽頭炎	1 (2.3)	1 (4.3)	0	4 (1.6)	1 (11.1)	3 (1.4)	2 (20.0)	0	3 (5.5)	15 (2.4)
肺炎	0	0	0	6 (2.4)	0	5 (2.4)	0	0	2 (3.6)	13 (2.1)
歯髄炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
腎膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	6 (1.0)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
足部白癬	0	1 (4.3)	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	7 (1.1)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.0)	0	0	2 (3.6)	5 (0.8)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
上気道感染	1 (2.3)	0	0	8 (3.2)	0	7 (3.3)	0	1 (10.0)	6 (10.9)	23 (3.7)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腟感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
外陰部膿瘍	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	2 (0.3)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (10.0)	0	0	4 (0.6)
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
クラミジア感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
鼓膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (2.3)	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	0	7 (1.1)
手白癬	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
顔面白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	5 (11.4)	2 (8.7)	2 (20.0)	26 (10.5)	0	24 (11.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	11 (20.0)	72 (11.7)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	7 (3.3)	1 (10.0)	0	4 (7.3)	18 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	1 (10.0)	4 (1.6)	0	6 (2.9)	1 (10.0)	0	3 (5.5)	16 (2.6)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (0.5)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	3 (5.5)	4 (0.6)
胸部 X 線異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
顆粒球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
免疫グロブリン増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	3 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
白血球数減少	0	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
血中リン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中 β-D-グルカン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
抗核抗体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
便潜血陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細胞マーカー増加	3 (6.8)	1 (4.3)	0	5 (2.0)	0	11 (5.2)	0	0	0	20 (3.2)
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (7.3)	5 (0.8)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
二本鎖 DNA 抗体陽性	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	3 (1.2)	0	4 (1.9)	0	0	1 (1.8)	8 (1.3)
脱水	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
脂質異常症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
高脂血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	3 (5.5)	6 (1.0)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	0	2 (0.3)
ループス様症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺腺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	0	0	4 (1.6)	0	2 (1.0)	0	1 (10.0)	4 (7.3)	11 (1.8)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
本態性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
頭痛	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	2 (3.6)	8 (1.3)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	4 (0.6)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.3)
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
子宮内膜症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0	0	10 (4.0)	0	5 (2.4)	0	1 (10.0)	5 (9.1)	22 (3.6)
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
咳嗽	1 (2.3)	0	0	0	0	3 (1.4)	0	1 (10.0)	0	5 (0.8)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0	2 (3.6)	8 (1.3)
肺臓炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (0.3)
喀痰増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (4.3)	0	9 (3.6)	0	11 (5.2)	3 (30.0)	2 (20.0)	7 (12.7)	34 (5.5)
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)
皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
湿疹	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (1.4)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	9 (1.5)
紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	3 (0.5)
多形紅斑	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
固定疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
過角化	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.2)
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
そう痒症	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)
膿疱性乾癬	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
発疹	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (10.0)	1 (1.8)	4 (0.6)
酒さ	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.8)	2 (0.3)
掌蹠膿疱症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤									
	P/30 mg Q4W (N=44)	P/80 mg Q4W (N=23)	10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=247)	30/80 mg Q4W (N=9)	80 mg Q4W (N=210)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	2003-WW 試験 [a] (N=55)	合計 (N=618)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (1.8)	3 (0.5)

例数（%）
Q4W：4 週間隔投与、Q8W：8 週間隔投与
a：集計対象は 2001-JA 試験からの継続例（日本人）のみ
統合解析②（5.3.5.3-2）Table 4.2.1.1-2-1b、Table 4.2.1.1-2-2b から引用

2.7.4.8 参考文献

1 レミケード点滴静注用 100 審査報告書 p.29（平成 22 年 5 月 19 日）

2 エンブレル皮下注用 25 mg 申請資料概要ト.4-4.1-4.1.2-4) p.1055-65（平成 14 年 11 月 18 日申請）

3 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書 p.79（平成 20 年 2 月 14 日）

4 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ審査報告書 p.62（平成 23 年 4 月 13 日）

5 シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書 p.70（平成 24 年 11 月 19 日）

6 エンブレル皮下注用 25 mg 審査報告書 p.63（平成 16 年 11 月 5 日）

7 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書 p.80（平成 20 年 2 月 14 日）

8 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ審査報告書 p.63（平成 23 年 4 月 13 日）

9 シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書 p.71（平成 24 年 11 月 19 日）

10 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書 p.82（平成 20 年 2 月 14 日）

11 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ審査報告書 p.66（平成 23 年 4 月 13 日）

12 シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書 p.73（平成 24 年 11 月 19 日）

13 レミケード点滴静注用 100 審査報告書 p.26（平成 22 年 5 月 19 日）

14 エンブレル皮下注用 25 mg 申請資料概要ト.4-4.1-4.1.2-4) p.1067-72（平成 14 年 11 月 18 日申請）

15 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ審査報告書 p.65（平成 23 年 4 月 13 日）

16 シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書 p.72（平成 24 年 11 月 19 日）

17 エンブレル皮下注用 25 mg 申請資料概要ト.4-4.1-4.1.2-4) p.1076（平成 14 年 11 月 18 日申請）

18 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 申請資料概要 2.7.4.2.1 p.430（平成 17 年 12 月 26 日申請）

19 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ審査報告書 p.69（平成 23 年 4 月 13 日）

20 シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書 p.77（平成 24 年 11 月 19 日）

21 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書 p.85（平成 20 年 2 月 14 日）

22 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ審査報告書 p.67（平成 23 年 4 月 13 日）

23 シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書 p.75（平成 24 年 11 月 19 日）

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.7.5 参考文献

大正製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

参考文献は、各セクションの末尾に記載した。

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.7.6 個々の試験のまとめ

大正製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 14
2.7.6.1 第Ⅰ相試験（1001-JA） 14
2.7.6.2 海外第Ⅰ相試験（1000-US） 24
2.7.6.3 第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA） 36
2.7.6.4 第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA） 54
2.7.6.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW） 157
2.7.6.6 第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW） 180
2.7.6.7 第Ⅲ相試験（3001-JA） 205
2.7.6.8 第Ⅲ相継続長期試験（3002-JA） 285

表

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要 14
表 2.7.6.1-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.6.1-3 オゾラリズマブの薬物動態パラメータ 20
表 2.7.6.1-4 有害事象（TEAE） 21
表 2.7.6.1-5 副作用（TEAE） 22
表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 24
表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.6.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.6.2-4 オゾラリズマブの薬物動態パラメータ 31
表 2.7.6.2-5 試験全体で 2 例以上に発現した有害事象（TEAE） 32
表 2.7.6.2-6 試験全体で 2 例以上に発現した副作用（TEAE） 33
表 2.7.6.2-7 重篤な有害事象一覧 34
表 2.7.6.3-1 試験方法の概要 36
表 2.7.6.3-2 被験者の内訳（安全性解析対象集団） 40
表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 40
表 2.7.6.3-4 治験薬投与状況（安全性解析対象集団） 43
表 2.7.6.3-5 有効性評価項目（LOCF） 44
表 2.7.6.3-6 オゾラリズマブの薬物動態パラメータ 47
表 2.7.6.3-7 有害事象（TEAE） 48
表 2.7.6.3-8 副作用（TEAE） 50
表 2.7.6.3-9 重篤な有害事象一覧 51
表 2.7.6.3-10 臨床検査値で変動基準に該当した被験者数 52
表 2.7.6.3-11 バイタルサイン及び体重で変動基準に該当した被験者数 53
表 2.7.6.4-1 試験方法の概要 54

表 2.7.6.4-2 全被験者の内訳 62
表 2.7.6.4-3 治療期 A の中止例及び EE 該当例の内訳（FAS） 63
表 2.7.6.4-4 治療期 A の解析対象集団 63
表 2.7.6.4-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 63
表 2.7.6.4-6 治験薬投与回数（安全性解析対象集団） 67
表 2.7.6.4-7 ACR20 改善率（1、16、24 週時） 67
表 2.7.6.4-8 mTSS の治験薬投与開始時からの変化量 69
表 2.7.6.4-9 構造的寛解の達成率（直線外挿法）（24 週） 70
表 2.7.6.4-10 ACR50 改善率（1、16、24 週時） 70
表 2.7.6.4-11 ACR70 改善率（1、16、24 週時） 72
表 2.7.6.4-12 ACR-N（1、16、24 週時） 73
表 2.7.6.4-13 DAS28-CRP（24 週時、LOCF） 74
表 2.7.6.4-14 DAS28-CRP 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 74
表 2.7.6.4-15 DAS28-ESR（24 週時、LOCF） 76
表 2.7.6.4-16 DAS28-ESR 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 76
表 2.7.6.4-17 最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約 78
表 2.7.6.4-18 EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF） 79
表 2.7.6.4-19 EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF） 80
表 2.7.6.4-20 SDAI（24 週時、LOCF） 80
表 2.7.6.4-21 SDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 80
表 2.7.6.4-22 CDAI（24 週時、LOCF） 82
表 2.7.6.4-23 CDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 82
表 2.7.6.4-24 Boolean 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 84
表 2.7.6.4-25 HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF） 84
表 2.7.6.4-26 HAQ-DI 改善基準の達成率（24 週時、LOCF） 85
表 2.7.6.4-27 HAQ-DI 機能的寛解の達成率（24 週時、LOCF） 85
表 2.7.6.4-28 hs-CRP 変化量（24 週時、LOCF） 87
表 2.7.6.4-29 ESR 変化量（24 週時、LOCF） 89
表 2.7.6.4-30 初回投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ 93
表 2.7.6.4-31 有害事象の発現状況（治療期 A） 93
表 2.7.6.4-32 有害事象（治療期 A） 94
表 2.7.6.4-33 副作用（治療期 A） 99
表 2.7.6.4-34 死亡に至った有害事象（治療期 A） 102
表 2.7.6.4-35 重篤な有害事象（死亡を除く）（治療期 A） 103
表 2.7.6.4-36 中止に至った有害事象（治療期 A） 104

表 2.7.6.4-37 血漿中 ADA の評価結果（治療期 A）..... 106
表 2.7.6.4-38 血漿中 NAb の評価結果（治療期 A）..... 107
表 2.7.6.4-39 試験方法の概要..... 108
表 2.7.6.4-40 中止例の内訳（FAS）..... 110
表 2.7.6.4-41 52 週時の解析対象集団..... 110
表 2.7.6.4-42 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）..... 111
表 2.7.6.4-43 治験薬投与回数（安全性解析対象集団）..... 115
表 2.7.6.4-44 ACR20 改善率（52 週時、LOCF）..... 115
表 2.7.6.4-45 ACR50 改善率（52 週時、LOCF）..... 116
表 2.7.6.4-46 ACR70 改善率（52 週時、LOCF）..... 117
表 2.7.6.4-47 ACR-N（52 週時、LOCF）..... 118
表 2.7.6.4-48 DAS28-CRP（52 週時、LOCF）..... 119
表 2.7.6.4-49 DAS28-CRP 寛解の達成率（52 週時、LOCF）..... 120
表 2.7.6.4-50 DAS28-ESR（52 週時、LOCF）..... 122
表 2.7.6.4-51 DAS28-ESR 寛解の達成率（52 週時、LOCF）..... 122
表 2.7.6.4-52 ACR コアセットの結果要約（52 週時、LOCF）..... 124
表 2.7.6.4-53 EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（52 週時、LOCF）..... 125
表 2.7.6.4-54 EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（52 週時、LOCF）..... 125
表 2.7.6.4-55 SDAI（52 週時、LOCF）..... 126
表 2.7.6.4-56 SDAI 寛解の達成率（52 週時、LOCF）..... 126
表 2.7.6.4-57 CDAI（52 週時、LOCF）..... 128
表 2.7.6.4-58 CDAI 寛解の達成率（52 週時、LOCF）..... 128
表 2.7.6.4-59 Boolean 寛解の達成率（52 週時、LOCF）..... 130
表 2.7.6.4-60 HAQ-DI 変化量（52 週時、LOCF）..... 130
表 2.7.6.4-61 HAQ-DI 改善基準の達成率（52 週時、LOCF）..... 130
表 2.7.6.4-62 HAQ-DI 機能的寛解の達成率（52 週時、LOCF）..... 131
表 2.7.6.4-63 hs-CRP 変化量（52 週時、LOCF）..... 133
表 2.7.6.4-64 ESR 変化量（52 週時、LOCF）..... 135
表 2.7.6.4-65 血漿中オゾラリズマブの C_{trough}..... 138
表 2.7.6.4-66 有害事象の発現状況..... 138
表 2.7.6.4-67 有害事象..... 139
表 2.7.6.4-68 副作用..... 147
表 2.7.6.4-69 死亡に至った有害事象..... 150
表 2.7.6.4-70 重篤な有害事象（死亡を除く）..... 150
表 2.7.6.4-71 中止に至った有害事象..... 151

表 2.7.6.4-72 血漿中 ADA の評価結果 154
表 2.7.6.4-73 血漿中 NAb の評価結果 155
表 2.7.6.5-1 試験方法の概要 157
表 2.7.6.5-2 被験者の内訳（安全性解析対象集団） 161
表 2.7.6.5-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 162
表 2.7.6.5-4 治験薬投与状況（安全性解析対象集団） 163
表 2.7.6.5-5 16 週の ACR20 改善率（LOCF） 164
表 2.7.6.5-6 16 週時の副次評価項目（LOCF） 165
表 2.7.6.5-7 初回投与後（Day 1）のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ 167
表 2.7.6.5-8 最終投与後（Day 84）のオゾラリズマブの薬物動態パラメータ 167
表 2.7.6.5-9 有害事象の発現状況 168
表 2.7.6.5-10 有害事象（TEAE） 169
表 2.7.6.5-11 副作用（TEAE） 173
表 2.7.6.5-12 死亡に至った有害事象一覧 174
表 2.7.6.5-13 重篤な有害事象（死亡を含む）一覧 175
表 2.7.6.5-14 中止に至った有害事象 176
表 2.7.6.5-15 臨床検査値で変動基準に該当した被験者 177
表 2.7.6.5-16 バイタルサイン及び体重で変動基準に該当した被験者 178
表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 180
表 2.7.6.6-2 被験者の内訳 184
表 2.7.6.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 185
表 2.7.6.6-4 治験薬投与状況（安全性解析対象集団） 186
表 2.7.6.6-5 治験薬投与量（安全性解析対象集団） 186
表 2.7.6.6-6 ACR 改善率 187
表 2.7.6.6-7 ACR コアセット 188
表 2.7.6.6-8 有効性評価項目 189
表 2.7.6.6-9 EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合 189
表 2.7.6.6-10 有害事象（TEAE） 191
表 2.7.6.6-11 副作用（TEAE） 197
表 2.7.6.6-12 重篤な有害事象 200
表 2.7.6.6-13 中止に至った有害事象 202
表 2.7.6.7-1 試験方法の概要 205
表 2.7.6.7-2 全被験者の内訳 211
表 2.7.6.7-3 24 週までの中止例の内訳（FAS） 211
表 2.7.6.7-4 24 週時の解析対象集団の内訳 211
表 2.7.6.7-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 212
表 2.7.6.7-6 治験薬投与回数（安全性解析対象集団） 214

表 2.7.6.7-7 ACR20 改善率（1、16、24 週時） 215
表 2.7.6.7-8 ACR50 改善率（1、16、24 週時） 216
表 2.7.6.7-9 ACR70 改善率（1、16、24 週時） 217
表 2.7.6.7-10 ACR-N（1、16、24 週時） 217
表 2.7.6.7-11 DAS28-CRP（24 週時、LOCF） 219
表 2.7.6.7-12 DAS28-CRP 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 219
表 2.7.6.7-13 DAS28-ESR（24 週時、LOCF） 221
表 2.7.6.7-14 DAS28-ESR 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 221
表 2.7.6.7-15 最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約 223
表 2.7.6.7-16 EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF） 224
表 2.7.6.7-17 EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF） 224
表 2.7.6.7-18 SDAI（24 週時、LOCF） 225
表 2.7.6.7-19 SDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 225
表 2.7.6.7-20 CDAI（24 週時、LOCF） 227
表 2.7.6.7-21 CDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 227
表 2.7.6.7-22 Boolean 寛解の達成率（24 週時、LOCF） 229
表 2.7.6.7-23 HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF） 229
表 2.7.6.7-24 HAQ-DI 改善基準の達成率（24 週時、LOCF） 229
表 2.7.6.7-25 HAQ-DI 機能的寛解の達成率（24 週時、LOCF） 229
表 2.7.6.7-26 hs-CRP 変化量（24 週時、LOCF） 231
表 2.7.6.7-27 ESR 変化量（24 週時、LOCF） 233
表 2.7.6.7-28 血漿中オゾラリズマブの C_{trough} 235
表 2.7.6.7-29 有害事象の発現状況 236
表 2.7.6.7-30 有害事象（24 週時） 236
表 2.7.6.7-31 副作用（24 週時） 240
表 2.7.6.7-32 重篤な有害事象（24 週時） 242
表 2.7.6.7-33 中止に至った有害事象（24 週時） 243
表 2.7.6.7-34 血漿中 ADA の各評価時点の結果 244
表 2.7.6.7-35 血漿中 ADA の 24 週までの評価結果 245
表 2.7.6.7-36 血漿中 NAb の 24 週までの評価結果 245
表 2.7.6.7-37 試験方法の概要（終了時の更新情報の抜粋） 246
表 2.7.6.7-38 全被験者の内訳 247
表 2.7.6.7-39 中止例の内訳（FAS） 247
表 2.7.6.7-40 52 週時の解析対象集団の内訳 247
表 2.7.6.7-41 治験薬投与回数（安全性解析対象集団） 248

表 2.7.6.7-42 ACR20 改善率（1、16、24、52 週時） 248
表 2.7.6.7-43 ACR50 改善率（1、16、24、52 週時） 249
表 2.7.6.7-44 ACR70 改善率（1、16、24、52 週時） 250
表 2.7.6.7-45 ACR-N（1、16、24、52 週時） 252
表 2.7.6.7-46 DAS28-CRP（52 週時、LOCF） 253
表 2.7.6.7-47 DAS28-CRP 寛解の達成率（52 週時、LOCF） 253
表 2.7.6.7-48 DAS28-ESR（52 週時、LOCF） 255
表 2.7.6.7-49 DAS28-ESR 寛解の達成率（52 週時、LOCF） 255
表 2.7.6.7-50 最短評価時点、24 週時及び 52 週時の ACR コアセットの結果要約 257
表 2.7.6.7-51 EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合 （1、24、52 週時） 258
表 2.7.6.7-52 EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合 （1、24、52 週時） 259
表 2.7.6.7-53 SDAI（1、24、52 週時） 259
表 2.7.6.7-54 SDAI 寛解の達成率（1、24、52 週時） 259
表 2.7.6.7-55 CDAI（1、24、52 週時） 261
表 2.7.6.7-56 CDAI 寛解の達成率（1、24、52 週時） 261
表 2.7.6.7-57 Boolean 寛解の達成率（1、24、52 週時） 263
表 2.7.6.7-58 HAQ-DI 変化量（1、24、52 週時） 263
表 2.7.6.7-59 HAQ-DI 改善基準の達成率（1、24、52 週時） 264
表 2.7.6.7-60 HAQ-DI 機能的寛解の達成率（1、24、52 週時） 264
表 2.7.6.7-61 hs-CRP 変化量（1、24、52 週時） 266
表 2.7.6.7-62 ESR 変化量（1、24、52 週時） 268
表 2.7.6.7-63 血漿中オゾラリズマブの C_{trough} 270
表 2.7.6.7-64 有害事象の発現状況 271
表 2.7.6.7-65 有害事象 271
表 2.7.6.7-66 副作用 277
表 2.7.6.7-67 重篤な有害事象 279
表 2.7.6.7-68 中止に至った有害事象 280
表 2.7.6.7-69 血漿中 ADA の各評価時点の結果 282
表 2.7.6.7-70 血漿中 ADA の 52 週の評価結果 283
表 2.7.6.7-71 血漿中 NAb の 52 週の評価結果 283
表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 285
表 2.7.6.8-2 中止例の内訳（データカットオフ時点、FAS） 290
表 2.7.6.8-3 中止例の中止時期の内訳（データカットオフ時点、FAS） 290
表 2.7.6.8-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 291
表 2.7.6.8-5 ACR20 改善率（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC） 295

表 2.7.6.8-6 ACR50 改善率（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC） 297
表 2.7.6.8-7 ACR70 改善率（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC） 298
表 2.7.6.8-8 ACR-N（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC） 299
表 2.7.6.8-9 DAS28-CRP（48 及び 64 週時、OC） 300
表 2.7.6.8-10 DAS28-CRP 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC） 300
表 2.7.6.8-11 DAS28-ESR（48 及び 64 週時、OC） 302
表 2.7.6.8-12 DAS28-ESR 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC） 302
表 2.7.6.8-13 本治験開始時、48 及び 64 週時の ACR コアセットの結果要約（OC） 304
表 2.7.6.8-14 EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合 （48 及び 64 週時、OC） 305
表 2.7.6.8-15 EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合 （48 及び 64 週時、OC） 305
表 2.7.6.8-16 SDAI（48 及び 64 週時、OC） 306
表 2.7.6.8-17 SDAI 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC） 306
表 2.7.6.8-18 CDAI（48 及び 64 週時、OC） 308
表 2.7.6.8-19 CDAI 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC） 308
表 2.7.6.8-20 Boolean 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC） 310
表 2.7.6.8-21 HAQ-DI 変化量（48 及び 64 週時、OC） 310
表 2.7.6.8-22 HAQ-DI 改善基準の達成率（48 及び 64 週時、OC） 310
表 2.7.6.8-23 HAQ-DI 機能的寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC） 311
表 2.7.6.8-24 hs-CRP 変化量（48 及び 64 週時、OC） 312
表 2.7.6.8-25 ESR 変化量（48 及び 64 週時、OC） 314
表 2.7.6.8-26 有害事象の発現状況 316
表 2.7.6.8-27 有害事象 316
表 2.7.6.8-28 副作用 323
表 2.7.6.8-29 重篤な有害事象 325
表 2.7.6.8-30 中止に至った有害事象 326
表 2.7.6.8-31 「注射部位反応」に該当する有害事象 329
表 2.7.6.8-32 自己投与集団での自己投与開始後 12 週の中止例の内訳（データカットオフ時点） 329
表 2.7.6.8-33 自己投与時の ACR20 改善率 330
表 2.7.6.8-34 自己投与時の hs-CRP 変化量 330
表 2.7.6.8-35 自己投与時の ESR 変化量 330
表 2.7.6.8-36 自己投与集団で認められた有害事象 331
表 2.7.6.8-37 自己投与集団で認められた副作用 333

図

図 2.7.6.1-1　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移（皮下及び静脈内投与）..... 19
図 2.7.6.2-1　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移（皮下投与）..... 30
図 2.7.6.2-2　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移（皮下及び静脈内投与）..... 30
図 2.7.6.3-1　ACR20 改善率の推移（LOCF）..... 45
図 2.7.6.3-2　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移..... 46
図 2.7.6.4-1　ACR20 改善率の推移..... 68
図 2.7.6.4-2　mTSS の累積確率プロット..... 69
図 2.7.6.4-3　ACR50 改善率の推移..... 71
図 2.7.6.4-4　ACR70 改善率の推移..... 72
図 2.7.6.4-5　ACR-N の推移..... 73
図 2.7.6.4-6　DAS28-CRP の推移..... 75
図 2.7.6.4-7　DAS28-ESR の推移..... 77
図 2.7.6.4-8　SDAI の推移..... 81
図 2.7.6.4-9　CDAI の推移..... 83
図 2.7.6.4-10　HAQ-DI の推移..... 86
図 2.7.6.4-11　hs-CRP の推移..... 88
図 2.7.6.4-12　ESR の推移..... 90
図 2.7.6.4-13　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移..... 92
図 2.7.6.4-14　血漿中オゾラリズマブの C_{trough}（平均値±標準偏差）の推移..... 92
図 2.7.6.4-15　ACR20 改善率の推移..... 116
図 2.7.6.4-16　ACR50 改善率の推移..... 117
図 2.7.6.4-17　ACR70 改善率の推移..... 118
図 2.7.6.4-18　ACR-N の推移..... 119
図 2.7.6.4-19　DAS28-CRP の推移..... 121
図 2.7.6.4-20　DAS28-ESR の推移..... 123
図 2.7.6.4-21　SDAI の推移..... 127
図 2.7.6.4-22　CDAI の推移..... 129
図 2.7.6.4-23　HAQ-DI の推移..... 132
図 2.7.6.4-24　hs-CRP の推移..... 134
図 2.7.6.4-25　ESR の推移..... 136
図 2.7.6.4-26　血漿中オゾラリズマブの C_{trough}（平均値±標準偏差）の推移..... 137
図 2.7.6.5-1　ACR20 改善率の推移（LOCF）..... 164
図 2.7.6.5-2　4 週間隔投与時の血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準誤差）の推移..... 166
図 2.7.6.5-3　8 週間隔投与時の血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準誤差）の推移..... 167

図 2.7.6.6-1 ACR 改善率の推移 187
図 2.7.6.6-2 血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値）の推移 190
図 2.7.6.7-1 ACR20 改善率の推移 215
図 2.7.6.7-2 ACR50 改善率の推移 216
図 2.7.6.7-3 ACR70 改善率の推移 217
図 2.7.6.7-4 ACR-N の推移 218
図 2.7.6.7-5 DAS28-CRP の推移 220
図 2.7.6.7-6 DAS28-ESR の推移 222
図 2.7.6.7-7 SDAI の推移 226
図 2.7.6.7-8 CDAI の推移 228
図 2.7.6.7-9 HAQ-DI の推移 230
図 2.7.6.7-10 hs-CRP の推移 232
図 2.7.6.7-11 ESR の推移 234
図 2.7.6.7-12 血漿中オゾラリズマブの C_{trough}（平均値±標準偏差）の推移 235
図 2.7.6.7-13 ACR20 改善率の推移 249
図 2.7.6.7-14 ACR50 改善率の推移 250
図 2.7.6.7-15 ACR70 改善率の推移 251
図 2.7.6.7-16 ACR-N の推移 252
図 2.7.6.7-17 DAS28-CRP の推移 254
図 2.7.6.7-18 DAS28-ESR の推移 256
図 2.7.6.7-19 SDAI の推移 260
図 2.7.6.7-20 CDAI の推移 262
図 2.7.6.7-21 HAQ-DI の推移 265
図 2.7.6.7-22 hs-CRP の推移 267
図 2.7.6.7-23 ESR の推移 269
図 2.7.6.7-24 血漿中オゾラリズマブの C_{trough}（平均値±標準偏差）の推移 270
図 2.7.6.8-1 ACR20 改善率の推移 296
図 2.7.6.8-2 ACR50 改善率の推移 297
図 2.7.6.8-3 ACR70 改善率の推移 298
図 2.7.6.8-4 ACR-N の推移 299
図 2.7.6.8-5 DAS28-CRP の推移 301
図 2.7.6.8-6 DAS28-ESR の推移 303
図 2.7.6.8-7 SDAI の推移 307
図 2.7.6.8-8 CDAI の推移 309
図 2.7.6.8-9 HAQ-DI の推移 311
図 2.7.6.8-10 hs-CRP の推移 313
図 2.7.6.8-11 ESR の推移 315

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗オゾラリズマブ抗体）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定可能時間（測定値が定量下限以上であった最後の測定時期）までの AUC
AUC_{τ}	AUC during dosing interval	1 投与間隔内の AUC
BL-ADA	baseline ADA	薬物投与前に検出された ADA（pre-existing ADA と同義）
BMI	body mass index	体格指数
CCP	cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CDAI	clinical disease activity index	（用語の定義参照）
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLss/F	steady-state apparent clearance	定常状態の見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARDs	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	－
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DAS28	disease activity score 28	（用語の定義参照）
DMARDs	disease-modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EE	early escape	早期離脱
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5 levels	－
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HAQ	health assessment questionnaire	健康評価質問票
HAQ-DI	health assessment questionnaire disability index	健康評価質問票-身体機能障害度
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
hs-CRP	high-sensitive CRP	高感度 CRP
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
IV	intravenous、intravenously	静脈内（投与）
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KL-6	Krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原
λz	disposition rate constant based on the terminal phase	最終消失相に基づく消失速度定数
LOCF	last observation carried forward	（用語の定義参照）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
mITT	modified intent-to-treat	－
MMP	matrix metalloprotease	マトリックスメタロプロテアーゼ
MRT	mean residence time	平均滞留時間
mTSS	modified total sharp score	（用語の定義参照）
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NAb	neutralizing ADA	中和抗体（抗オゾラリズマブ中和抗体）
NC	not calculated	計算せず
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	observed case	（用語の定義参照）
PFS	prefilled syringes	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	MedDRA 基本語
Q4W	quaque (every) 4 weeks	4 週間隔投与
Q8W	quaque (every) 8 weeks	8 週間隔投与
R	accumulation ratio	蓄積係数
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAA	serum amyloid A	血清アミロイド A
SC	subcutaneous、subcutaneously	皮下（投与）
SD	standard deviation	標準偏差
SDAI	simplified disease activity index	（用語の定義参照）
SDC	smallest detectable change	最小検出可能変化量
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey	－
$t_{1/2}$	elimination half-life	最終消失相に基づく消失半減期
TB-ADA	treatment-boosted ADA	薬物投与後に抗体価が増加した ADA
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TI-ADA	treatment-induced ADA	薬物投与によって発生した ADA
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール
Vss	steady-state volume of distribution	定常状態の分布容積
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	最終消失相に基づく分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	最終消失相に基づく見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

試験略名一覧

試験略名	試験名（試験番号）
1000-US 試験	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy subjects（3242K1-1000-US）
1001-JA 試験	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy Japanese male subjects（3242K1-1001-JA）
2000-WW 試験	A seamless, phase 1/2, multiple ascending dose, proof of concept study of ATN-103 administered to subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate（3242K1-2000-WW）
2001-JA 試験	A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy of ATN-103 administered to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate（3242K1-2001-JA）
2003-WW 試験	An open-label, extension study to assess the long term safety and tolerability of ATN-103 in subjects with rheumatoid arthritis（3242K1-2003-WW）
3000-JA 試験	メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（TS152-3000-JA）
3001-JA 試験	メトトレキサート非併用の関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の第Ⅲ相臨床試験（TS152-3001-JA）
3002-JA 試験	関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の継続長期試験（TS152-3002-JA）

用語の定義

用語	定義
ACR 20/50/70 改善率	ACR 改善基準で 20/50/70%臨床的改善を示した被験者の割合
ACR コアセット	ACR が作成した評価基準
ACR-N	ACR が作成した臨床的改善の指数
ATN-103	ワイス社におけるオゾラリズマブの開発コード
Boolean 寛解	ACR/EULAR が作成した寛解基準
CDAI	圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）、患者による VAS を用いた全般評価及び医師による VAS を用いた全般評価よりスコア化する疾患活動性の指標
DAS28	圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）及び患者による VAS を用いた全般評価、hs-CRP 又は ESR よりスコア化する疾患活動性の指標
LOCF	欠測データを直近の先行観測値で補完する方法
mTSS	単純 X 線写真を用いて関節破壊を評価する方法
OC	欠測データを補完せず実測値のみを用いる方法
SDAI	CDAI 及び hs-CRP よりスコア化する疾患活動性の指標

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　第 I 相試験（1001-JA）

資料番号 5.3.3.1-1

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy Japanese male subjects
試験番号	3242K1-1001-JA
治験実施医療機関	1 施設（日本）
治験実施期間	2008 年 12 月 8 日～2009 年 11 月 11 日
開発の相	第 I 相
治験の目的	主目的： 日本人健康成人男性を対象に、ATN-103（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を皮下又は静脈内に用量漸増単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： 本剤を皮下又は静脈内に用量漸増単回投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルを評価する。
治験方法	日本人健康成人男性を対象として、本剤を皮下又は静脈内に用量漸増単回投与する無作為化、二重盲検（治験担当医師及び被験者は盲検、治験依頼者は非盲検）、プラセボ対照、逐次群、第 I 相試験として実施した。 全 9 コホートからなり、7 コホートは本剤（1.5、4、10、25、50、100 及び 200 mg）を皮下投与、2 コホートは本剤（25 及び 200 mg）を静脈内投与した。各コホートは 8 例の被験者からなり、6 例には本剤を、2 例にはプラセボを投与した。各被験者は 1 コホートのみに参加し、治験薬（本剤又はプラセボ）投与は 1 回のみとした。
目標被験者数	72 例（本剤皮下投与群 1.5～200 mg 各 6 例、静脈内投与群 25 及び 200 mg 各 6 例、プラセボ皮下投与群 14 例、プラセボ静脈内投与群 4 例） 設定根拠 主目的は初期の安全性の評価であることから、各投与群に組み入れる本剤投与被験者は 6 例に限定した。なお、ある有害事象の真の発現率を 10、15、20 又は 25%と仮定した場合、1 投与群あたり 6 例の被験者に本剤を投与すれば、そのうち少なくとも 1 例に有害事象が認められる確率は、それぞれ 47、62、74 又は 82%である。また、各投与群にプラセボ投与被験者を 2 例組み入れ、そのデータを統合することで、対照群として適切な症例数が得られると考えた。
診断及び主要な組入れ基準	・スクリーニング時の年齢が 20～45 歳の男性。生殖能力を有する男性は、治験期間中及び治験薬投与後 12 週間は医学的に適切な避妊を用いることに同意が得られた者 ・BMI が 17.6～26.4 kg/m^2 の範囲にあり、体重が 45 kg 以上の者 ・スクリーニング評価に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が健康であると判断した者 ・非喫煙者、又は喫煙本数が 1 日 10 本未満（病歴で確認）で、入院期間中の禁煙が可能な喫煙者 ・本治験の規定を遵守し、治験を完了する見込みが高い者
治験薬	被験薬：オゾラリズマブ 対照薬：プラセボ 注射用滅菌水で溶解し（本剤濃度 100 mg/mL）、ブドウ糖注射液などで希釈して使用した。
治験薬の用量及び投与方法	皮下投与：本剤 1.5、4、10、25、50、100 及び 200 mg 単回投与、プラセボ単回投与 静脈内投与：本剤 25 及び 200 mg 単回投与、プラセボ単回投与

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>
<u>薬力学</u>
hs-CRP 濃度は、投与群別に各評価時点の基本統計量を算出した。
測定時期：投与前、2、4、7、14、28、42、84、168 日

<u>薬物濃度</u>
オゾラリズマブの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法により算出した。
皮下投与時：C_{max}、t_{max}、λz、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、MRT、CL/F、Vz/F、$t_{1/2}$
静脈内投与時：C_{max}、t_{max}、λz、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、MRT、CL、Vz、V_{SS}、$t_{1/2}$
皮下投与時及び静脈内投与時：総尿中薬物排泄量、腎クリアランス
測定時期：血漿検体の採取時期は、投与前、1、4、8、12、24、36、48、60 時間、4、5、6、7、14、21、28、35、42、56、70、84、112、140、168 日とした。尿検体の採取時期は、投与前、4～144 時間とした。

<u>安全性</u>
有害事象、身体所見、胸部 X 線（後前位及び側面）、バイタルサイン、心調律モニタリング、12 誘導心電図、臨床検査

有害事象
有害事象の調査期間は同意取得時から治験薬単回投与の 24 週後までとした。TEAE の定義は、「治験薬単回投与時から 24 週来院時までに発現した有害事象」とした。本項では全ての有害事象を対象とした集計結果を提示し、TEAE に関する集計結果を提示する場合は、その旨記載した。
有害事象名のコーディングには MedDRA を用いた。使用した version の特定は困難であったため、日本語読み替えには便宜的に MedDRA/J version 12.0 を用いた。

有害事象と治験薬との因果関係
治験薬との因果関係は以下の 2 分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。
<table>
<tr><td>関連あり</td><td>治験薬と有害事象との「合理的な因果関係」がある
「合理的な因果関係」があるとは、一般的に、治験薬との因果関係を裏付ける事実、証拠又は論拠が提示可能であることとした</td></tr>
<tr><td>関連なし</td><td>治験薬と有害事象との「合理的な因果関係」がない</td></tr>
</table>
有害事象の重症度
有害事象の重症度は以下の 4 分類で判定した。
<table>
<tr><td>軽度（Mild）</td><td>被験者は自覚しているが、日常の活動に支障を来さないもの。治験薬の中止又は減量を要しない</td></tr>
<tr><td>中等度
（Moderate）</td><td>日常の活動に支障を来すが、対症療法又は安静により治療可能なもの。治験薬の減量を要する場合もあるが、中止には至らない</td></tr>
<tr><td>高度（Severe）</td><td>対症療法を受けても日常の活動が大きく制限され、治験薬の中止又は減量に至るもの</td></tr>
<tr><td>生命を脅かす
（Life-threatening）</td><td>治験薬の中止を要するもの。直ちに死亡に至る危険性がある</td></tr>
</table>
注射部位反応
注射部位反応とは、「治験薬投与後に発現し 1 時間以上持続した反応（そう痒感、発赤、腫脹、疼痛、潰瘍形成、形成手術を要する症状）」と定義した。ただし、皮下注射手技に起因する症状は含まない。

臨床上重要な変動
臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の特定の項目について、その変動が臨床上重要な変動である可能性を検討するため、変動基準を設定した。
</td></tr>
</table>

項目	内容
評価項目及び評価基準（続き）	免疫原性 血漿中 ADA、血漿中 NAb（血漿中 ADA が陽性の場合のみ）
統計手法	解析対象集団 ・薬力学解析対象集団は、無作為化され治験薬が投与された全ての被験者とした。 ・薬物動態解析対象集団は、無作為化され被験薬が投与された全ての被験者とした。 ・安全性解析対象集団は、無作為化され治験薬が投与された全ての被験者とした。 薬力学 薬力学パラメータについて、ベースラインを共変量、投与量を固定効果とした共分散分析を用いて解析した。 薬物動態 各測定時点における血漿中オゾラリズマブ濃度及び薬物動態パラメータの基本統計量を算出した。 安全性 有害事象が発現した被験者数及び頻度を全体及び投与群別に集計した。その他の安全性評価項目（バイタルサイン、心電図、臨床検査）については、ベースラインを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析により解析した。 免疫原性 安全性解析対象集団を対象に検討した。

2.7.6.1.2　試験対象

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

日本人健康成人男性 72 例が本治験に登録され、全ての被験者が本治験を完了した。全ての被験者が全解析対象集団に含まれた。

2.7.6.1.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬を投与した 72 例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-2 に示した。年齢は 20～44 歳（平均年齢 27.53 歳）、BMI の平均値は 21.55 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	プラセボ		本剤									全体 (N=72)
	SC (N=14)	IV (N=4)	SC							IV		
			1.5 mg (N=6)	4 mg (N=6)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)	
年齢（歳）												
平均値	28.57	26.50	25.33	31.00	26.67	27.50	24.00	27.17	29.50	24.50	30.33	27.53
標準偏差	7.09	7.23	3.08	5.10	5.79	4.42	2.83	3.06	4.23	4.37	5.43	5.30
最小値	20.00	20.00	21.00	23.00	21.00	23.00	20.00	22.00	22.00	21.00	22.00	20.00
最大値	44.00	35.00	30.00	36.00	36.00	35.00	28.00	31.00	35.00	31.00	36.00	44.00
中央値	26.50	25.50	25.00	32.50	25.50	26.50	24.00	27.50	30.00	22.50	30.00	27.00
性別												
男性	14 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	72 (100)
民族												
日本人	14 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	72 (100)
身長（ベースライン）（cm）												
平均値	171.60	169.30	168.42	170.38	169.45	169.43	172.20	169.17	177.20	170.57	168.05	170.68
標準偏差	5.85	1.49	6.17	4.59	4.39	4.87	5.25	5.13	2.51	4.54	5.04	5.16
最小値	159.70	168.20	161.10	162.40	164.30	162.40	164.80	163.00	173.00	164.90	160.60	159.70
最大値	179.70	171.50	176.00	175.50	175.50	176.70	177.00	177.60	179.10	177.90	175.80	179.70
中央値	172.50	168.75	169.70	171.55	169.05	170.45	173.50	169.00	178.50	170.25	168.15	170.55
体重（ベースライン）（kg）												
平均値	62.87	61.10	57.67	61.65	65.10	60.27	65.08	62.78	69.62	63.52	60.52	62.80
標準偏差	7.45	3.96	3.41	6.70	7.55	7.28	8.60	5.61	8.31	7.28	4.90	6.97
最小値	52.70	56.10	54.20	52.30	55.90	52.70	56.80	56.10	60.80	56.30	53.80	52.30
最大値	82.10	65.50	62.20	69.20	76.50	73.90	75.80	72.60	83.00	77.10	65.60	83.00
中央値	61.00	61.40	56.30	62.75	65.15	58.55	62.20	62.40	68.25	61.10	61.70	61.70
BMI（kg/m^2）												
平均値	21.31	21.38	20.37	21.23	22.62	21.00	21.87	22.03	22.17	21.83	21.50	21.55
標準偏差	1.92	1.73	1.31	1.99	1.87	2.50	1.82	2.72	2.73	2.14	2.26	2.04
最小値	18.70	19.10	18.20	18.60	20.70	19.10	19.90	20.00	19.10	19.50	19.50	18.20
最大値	25.90	23.20	21.80	24.40	24.80	25.40	24.20	26.60	25.90	25.80	25.10	26.60
中央値	21.00	21.60	20.50	21.35	22.45	19.70	21.05	20.75	21.30	21.40	21.05	21.10

例数（%）
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
1001-JA（5.3.3.1-1）Table 6-1 から引用

2.7.6.1.3　治験薬の投与状況

本治験に登録された 72 例全例に治験薬を単回投与した。

2.7.6.1.4　薬力学

投与後 24 週までの hs-CRP 濃度に経時的な変動はみられなかった。健康被験者では hs-CRP 濃度と血漿中オゾラリズマブ濃度の間に薬力学的な関連はないと考えられた。

2.7.6.1.5　薬物動態

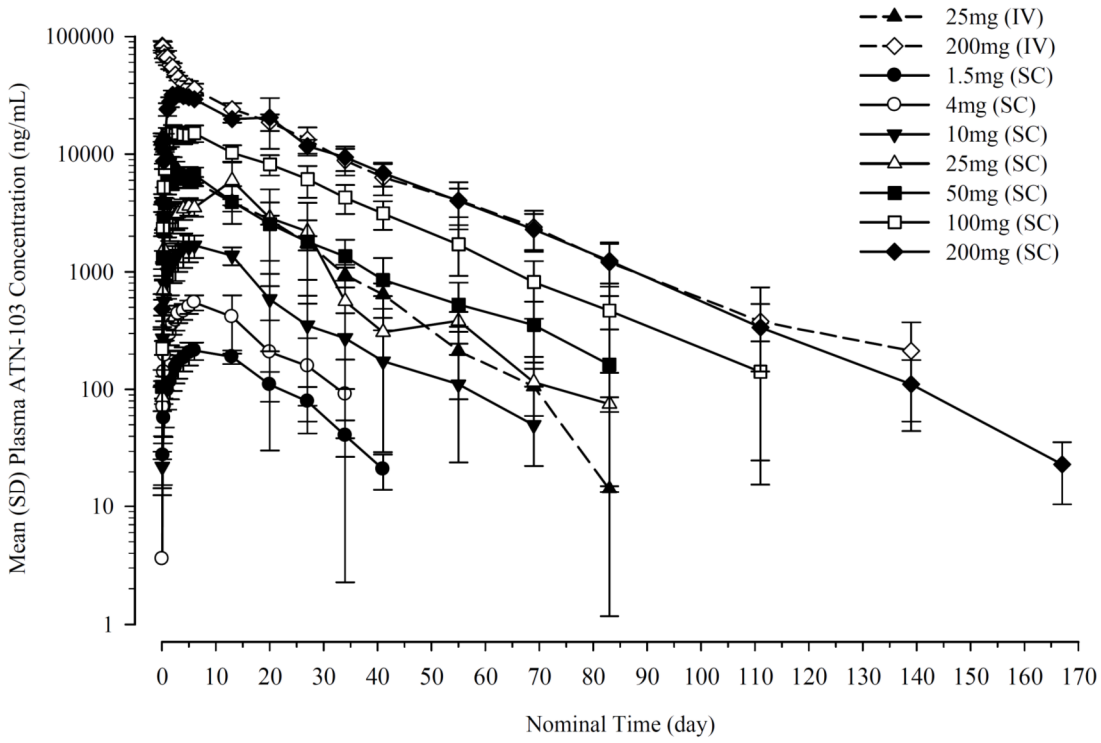
2.7.6.1.5.1　血漿中オゾラリズマブ濃度

血漿中オゾラリズマブ濃度の推移を図 2.7.6.1-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示した。

10 mg 以上の投与群における 100 ng/mL を超える濃度域では、各被験者における血漿中オゾラリズマブ濃度推移は平行であり、一貫性が認められた。一方で、大半の被験者において約 100 ng/mL 以下では急速な血漿中オゾラリズマブ濃度の低下が認められ、被験者間のばらつきも大きかった。全ての投与群において、100 ng/mL 以下の濃度域における血漿中オゾラリズマブ濃度の基本統計量は、実測値よりも補完値に大きく依存しており信頼できる値ではなかった。

10 mg 以上の投与群においては大半の時点で血漿中オゾラリズマブ濃度が 100 ng/mL 超であった。10～200 mg の範囲において、C_{max} 及び AUC は用量増加に伴って増加した。また、$t_{1/2}$（平均値）は 6.87～14.82 日であった。投与量 25 及び 200 mg の静脈内投与群の Vz（平均値）はそれぞれ 2.13 及び 4.13 L であり、それぞれ 7.32 及び 8.20 mL/h の CL（平均値）で緩やかに消失した。

本剤皮下投与時と静脈内投与時の曝露量の比較から、本剤 10～200 mg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 80%と推定された。



ATN-103：オゾラリズマブ

図 2.7.6.1-1　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移（皮下及び静脈内投与）

1001-JA（5.3.3.1-1）Figure 8-2 から引用

表 2.7.6.1-3　オゾラリズマブの薬物動態パラメータ

本剤群	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*μg/mL)	Vz/F 又は Vz (L)	CL/F 又は CL (mL/h)	$t_{1/2}$ (日)
1.5 mg SC	6	216.7± 40.0	144.00 (120.00～144.02)	87± 34	112± 23 [a]	3.90± 0.91 [a]	13.79± 2.48 [a]	8.43± 2.77 [a]
4 mg SC	6	553.8± 75.3	144.00 (144.00～287.28)	167± 111	255± 109 [b]	3.10± 0.70 [b]	18.14± 8.92 [b]	5.91± 3.62 [b]
10 mg SC	6	1724.8± 462.6	144.00 (96.15～144.03)	698± 272	813± 315	3.49± 0.41	14.76± 8.22	8.25± 3.41
25 mg SC	6	6107.3± 2614.7	288.94 (287.90～504.05)	2728± 1164	2737± 1170	2.08± 0.93	10.80± 4.89	6.87± 4.65
50 mg SC	6	6756.0± 1082.6	144.04 (59.92～144.07)	3263± 1123	3297± 1128	4.18± 1.26	17.71± 9.54	8.41± 4.34
100 mg SC	6	15866.2± 2540.8	60.02 (24.00～144.02)	9470± 2240	9550± 2193	4.22± 0.76	10.96± 2.66	11.52± 2.82
200 mg SC	6	34470.0± 3159.0	72.00 (48.00～432.95)	20683± 3223	20719± 3216	4.98± 0.36	9.84± 1.43	14.79± 1.43
25 mg IV	6	13841.2± 1108.8	1.02 (1.00～1.03)	3410± 300	3415± 301	2.13± 0.26	7.32± 0.62	8.51± 1.55
200 mg IV	6	85563.7± 8722.7	1.01 (1.00～4.00)	24807± 4305	25004± 4406	4.13± 0.36	8.20± 1.40	14.82± 2.54

平均値±標準偏差、t_{max} では中央値（最小値～最大値）
定量下限未満の値を除外した解析結果を示した
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
a：N=4、b：N=3
1001-JA（5.3.3.1-1）Table 8-1、Supportive Table 13.19、Supportive Table 13.20、Supportive Table 13.21、Supportive Table 13.22、Supportive Table 13.23、Supportive Table 13.24、Supportive Table 13.25、Supportive Table 13.26、Supportive Table 13.27 から引用

2.7.6.1.5.2　オゾラリズマブの尿中排泄

投与後 6 日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量は投与量の約 0.1%であった。

2.7.6.1.6　安全性

2.7.6.1.6.1　有害事象の概要

安全性解析対象集団の 72 例中 16 例（22.2%）に有害事象（TEAE）が発現した。副作用（TEAE）は 5 例（6.9%）に発現した。有害事象（TEAE）の発現頻度は、本剤群とプラセボ群の間で大きな違いはなかった。有害事象（TEAE）は全て軽度又は中等度であった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.6.2　有害事象及び副作用

有害事象（TEAE）の一覧を表 2.7.6.1-4 に示した。有害事象（TEAE）は、プラセボ群では 18 例中 4 例（22.2%）、本剤皮下投与群では 42 例中 8 例（19.0%）、本剤静脈内投与群では 12 例中 4 例（33.3%）に発現した。試験全体で 2 例以上に発現した有害事象（TEAE）は、アラニン・アミ

ノトランスフェラーゼ増加（6 例、8.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 4 例、5.6%）、上気道感染（2 例、2.8%）であった。

表 2.7.6.1-4　有害事象（TEAE）

MedDRA/J ver 12.0 器官別大分類 基本語	プラセボ		本剤								
	SC	IV	SC							IV	
	(N=14)	(N=4)	1.5 mg (N=6)	4 mg (N=6)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)
有害事象（TEAE）	3 (21.4)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
臨床検査	1 (7.1)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
上気道の炎症	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0

例数（%）
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
1001-JA（5.3.3.1-1）Table 7-1 から引用

副作用（TEAE）の一覧を表 2.7.6.1-5 に示した。副作用（TEAE）は、プラセボ群では 18 例中 1 例（5.6%）、本剤皮下投与群では 42 例中 3 例（7.1%）、本剤静脈内投与群では 12 例中 1 例（8.3%）に発現した。

表 2.7.6.1-5　副作用（TEAE）

MedDRA/J ver 12.0 器官別大分類 基本語	プラセボ		本剤								
	SC	IV	SC							IV	
	(N=14)	(N=4)	1.5 mg (N=6)	4 mg (N=6)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)
副作用（TEAE）	1 (7.1)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
1001-JA（5.3.3.1-1）Supportive Table 13.6 から引用

2.7.6.1.6.3　死亡

死亡に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.6.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.6.5　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.6.6　臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値変動のうち有害事象と判断されたのは、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例、いずれも本剤皮下投与群）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（1 例、本剤皮下投与群）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例、本剤皮下投与群）であった。

2.7.6.1.6.7 バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目に問題はなかった。

2.7.6.1.7 免疫原性

2.7.6.1.7.1 ADA

本剤を投与した 54 例中、ADA の陽性は 7 例（1.5 mg 皮下投与群 6 例中 2 例、4 mg 皮下投与群 6 例中 4 例、200 mg 静脈内投与群 6 例中 1 例）であった。

2.7.6.1.7.2 NAb

ADA が陽性であった 7 例全例で、NAb を有することが確認された。

ADA 陽性及び NAb 陽性の 7 例についてオゾラリズマブの薬物動態（曝露量）との関連を検討したところ、一定の傾向は認められなかったことから、ADA 陽性及び NAb 陽性と血漿中オゾラリズマブ濃度との関連は明確ではなかった。

2.7.6.1.8 結論

本剤は、日本人健康成人男性への 1.5、4.0、10、25、50、100 及び 200 mg 単回皮下投与、25 及び 200 mg 単回静脈内投与において安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。10 mg 以上の投与量では、本剤の薬物動態プロファイルに各用量群間での一貫性が認められた。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 80%と推定された。

2.7.6.2　海外第Ⅰ相試験（1000-US）

資料番号 5.3.3.1-2（参考）

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	Ascending single dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATN-103 administered subcutaneously or intravenously to healthy subjects
試験番号	3242K1-1000-US
治験実施医療機関	1 施設（米国）
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第Ⅰ相
治験の目的	主目的： 健康成人を対象に、ATN-103（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を皮下又は静脈内に用量漸増単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： 本剤を皮下又は静脈内に用量漸増単回投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルを評価する。
治験方法	健康成人を対象として、本剤を皮下又は静脈内に用量漸増単回投与する無作為化、二重盲検（治験担当医師及び被験者は盲検、治験依頼者は非盲検）、プラセボ対照、逐次群、第Ⅰ相試験として実施した。 全 9 コホートからなり、7 コホートは本剤（1.5、4、10、25、50、100 及び 200 mg）を皮下投与、2 コホートは本剤（25 及び 200 mg）を静脈内投与した。各コホートは 8 例の被験者からなり、6 例には本剤を、2 例にはプラセボを投与した。各被験者は 1 コホートのみに参加し、治験薬（本剤又はプラセボ）投与は 1 回のみとした。
目標被験者数	72 例（本剤皮下投与群 1.5～200 mg 各 6 例、静脈内投与群 25 及び 200 mg 各 6 例、プラセボ皮下投与群 14 例、プラセボ静脈内投与群 4 例） 設定根拠 主目的は初期の安全性の評価であることから、各投与群に組み入れる本剤投与被験者は 6 例に限定した。なお、ある有害事象の真の発現率を 10、15、20 又は 25%と仮定した場合、1 投与群あたり 6 例の被験者に本剤を投与すれば、そのうち少なくとも 1 例に有害事象が認められる確率は、それぞれ 47、62、74 又は 82%である。また、各投与群にプラセボ投与被験者を 2 例組み入れ、そのデータを統合することで、対照群として適切な症例数が得られると考えた。
診断及び主要な組入れ基準	・スクリーニング時の年齢が 18～50 歳の男性又は妊娠不可能な女性 ・BMI が 18～32 kg/m^2 の範囲にあり、体重が 50 kg 以上の者 ・スクリーニング評価に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が健康であると判断した者 ・非喫煙者、又は喫煙本数が 1 日 10 本未満（病歴で確認）で、入院期間中の禁煙が可能な喫煙者 ・本治験の規定を遵守し、治験を完了する見込みが高い者
治験薬	被験薬：オゾラリズマブ 対照薬：プラセボ 注射用滅菌水で溶解し（本剤濃度 100 mg/mL）、ブドウ糖注射液などで希釈して使用した。
治験薬の用量及び投与方法	皮下投与：本剤 1.5、4、10、25、50、100 及び 200 mg 単回投与、プラセボ単回投与 静脈内投与：本剤 25 及び 200 mg 単回投与、プラセボ単回投与
治験薬投与期間	単回投与

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>
<u>薬力学</u>
hs-CRP 濃度は、投与群別に各評価時点の基本統計量を算出した。
測定時期：投与前、2、4、7、14、28、42、84、168 日

<u>薬物動態</u>
オゾラリズマブの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法により算出した。
皮下投与時：C_{max}、t_{max}、λz、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、MRT、CL/F、Vz/F、$t_{1/2}$
静脈内投与時：C_{max}、t_{max}、λz、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、MRT、CL、Vz、V_{SS}、$t_{1/2}$
皮下投与時及び静脈内投与時：総尿中薬物排泄量、腎クリアランス
測定時期：血漿検体の採取時期は、投与前、1、4、8、12、24、36、48、60 時間、4、5、6、7、14、21、28、35、42、56、70、84、112、140、168 日とした。尿検体の採取時期は、投与前、0.25～144 時間とした。

<u>安全性</u>
有害事象、身体所見、バイタルサイン、心調律モニタリング、12 誘導心電図、臨床検査

有害事象
有害事象の調査期間は同意取得時から治験薬単回投与の 24 週後までとした。TEAE の定義は、「治験薬単回投与時から 24 週来院時までに発現した有害事象」とした。本項では全ての有害事象を対象とした集計結果を提示し、TEAE に関する集計結果を提示する場合は、その旨記載した。
有害事象名のコーディングには MedDRA を用いた。使用した version の特定は困難であったため、日本語読み替えには便宜的に MedDRA/J version 12.0 を用いた。

有害事象と治験薬との因果関係
治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の 2 分類で判定した。治験薬と有害事象との因果関係に合理的可能性が考えられる場合を「関連あり」とした。
治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。

有害事象の重症度
有害事象の重症度は、WHO 基準（WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment）における急性・亜急性の毒性効果の分類（Grade 1～4）に従い判定した。分類が規定されていない有害事象の重症度は以下の 4 分類で判定した。
<table>
<tr><td>軽度（Mild、Grade 1）</td><td>日常の活動に支障を来さないもの</td></tr>
<tr><td>中等度
（Moderate、Grade 2）</td><td>日常生活動作の一部に支障を来すが、対症療法又は安静により治療可能なもの</td></tr>
<tr><td>高度（Severe、Grade 3）</td><td>対症療法を受けても日常生活動作が大きく制限されるもの</td></tr>
<tr><td>生命を脅かす
（Very severe、Grade 4）</td><td>対症療法を受けても活動不能となるもの、又は入院を要するもの</td></tr>
</table>
注射部位反応
注射部位反応とは、「治験薬投与後に発現し 1 時間以上持続した反応（そう痒感、発赤、腫脹、疼痛、潰瘍形成、形成手術を要する症状）」と定義した。ただし、皮下注射手技に起因する症状は含まない。

臨床上重要な変動
臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の特定の項目について、その変動が臨床上重要な変動である可能性を検討するため、変動基準を設定した。

<u>免疫原性</u>
血漿中 ADA、血漿中 NAb（血漿中 ADA が陽性の場合のみ）
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計手法	解析対象集団 ・薬力学解析対象集団は、無作為化され治験薬が投与された全ての被験者とした。 ・薬物動態解析対象集団は、主要な薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$又はC_{max}）が算出可能であった全ての被験者とした。 ・安全性解析対象集団は、無作為化され治験薬が投与された全ての被験者とした。 薬力学 薬力学パラメータ（hs-CRP）について、ベースラインを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析により解析した。 薬物動態 各測定時点における血漿中オゾラリズマブ濃度及び薬物動態パラメータの基本統計量を算出した。 安全性 有害事象が発現した被験者数及び頻度を全体及び投与群別に集計した。その他の安全性評価項目（バイタルサイン、心電図、臨床検査）については、ベースラインを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析により解析した。 免疫原性 安全性解析対象集団を対象に検討した。

2.7.6.2.2　試験対象

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

健康成人被験者 73 例が本治験に登録され、治験薬が投与された。61 例（83.6%）が本治験を完了し、12 例（16.4%）が中止した。中止理由は、追跡不能 8 例（11.0%）及び被験者による申し出 4 例（5.5%）であった。有害事象による中止はなかった（表 2.7.6.2-2）。全ての被験者が全解析対象集団に含まれた。

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

被験者の内訳及び中止理由	プラセボ		本剤									全体 (N=73)
	SC (N=14)	IV (N=4)	SC							IV		
			1.5 mg (N=6)	4 mg (N=7)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)	
合計	14 (100)	4 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	73 (100)
完了例	11 (78.6)	3 (75.0)	6 (100)	5 (71.4)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	61 (83.6)
中止例	3 (21.4)	1 (25.0)	0	2 (28.6)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	12 (16.4)
追跡不能	2 (14.3)	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	8 (11.0)
被験者による申し出	1 (7.1)	1 (25.0)	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	4 (5.5)

例数（%）
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
1000-US（5.3.3.1-2）Table 6-2 から引用

2.7.6.2.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬を投与した 73 例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 に示した。男性は 72 例（98.63%）、女性は 1 例（1.37%）であった。年齢は 18～50 歳（平均年齢 29.34 歳）、BMI の平均値は 25.32 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	プラセボ		本剤									全体 (N=73)
	SC (N=14)	IV (N=4)	SC							IV		
			1.5 mg (N=6)	4 mg (N=7)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)	
年齢（歳）												
平均値	32.43	27.75	28.83	28.43	23.00	37.33	28.50	25.33	31.83	27.17	27.67	29.34
標準偏差	10.22	14.22	5.49	9.03	4.82	11.86	9.31	9.16	12.46	8.93	7.00	9.62
最小値	19.00	19.00	21.00	19.00	19.00	18.00	20.00	19.00	19.00	19.00	22.00	18.00
最大値	49.00	49.00	37.00	46.00	30.00	50.00	45.00	42.00	49.00	43.00	41.00	50.00
中央値	29.50	21.50	28.50	27.00	21.00	40.50	26.50	21.00	26.00	24.00	26.00	27.00

	プラセボ		本剤									全体
	SC	IV	SC							IV		(N=73)
	(N=14)	(N=4)	1.5 mg (N=6)	4 mg (N=7)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)	
性別												
女性	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	0	0	0	0	1 (1.37)
男性	14 (100)	4 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	5 (83.33)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	72 (98.63)
人種												
アジア人	0	1 (25.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.37)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (35.71)	0	3 (50.00)	1 (14.29)	2 (33.33)	0	0	0	1 (16.67)	2 (33.33)	1 (16.67)	15 (20.55)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0	0	0	1 (16.67)	0	0	0	0	0	0	1 (1.37)
白人	9 (64.29)	3 (75.00)	3 (50.00)	5 (71.43)	3 (50.00)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.67)	4 (66.67)	4 (66.67)	53 (72.60)
その他	0	0	0	1 (14.29)	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (16.67)	3 (4.11)
民族												
ヒスパニック系又はラテン系	1 (7.14)	0	0	1 (14.29)	0	0	0	2 (33.33)	0	0	1 (16.67)	5 (6.85)
ヒスパニック系及びラテン系でない	13 (92.86)	4 (100)	6 (100)	6 (85.71)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.67)	6 (100)	6 (100)	5 (83.33)	68 (93.15)
身長（ベースライン）（cm）												
平均値	175.86	172.75	178.00	174.29	174.17	176.50	180.00	177.00	174.00	171.83	175.83	175.58
標準偏差	6.53	7.63	9.12	9.14	4.96	9.59	6.84	9.67	7.72	11.39	11.75	8.24
最小値	168.00	162.00	164.00	168.00	168.00	163.00	172.00	168.00	163.00	155.00	154.00	154.00
最大値	189.00	180.00	189.00	194.00	181.00	187.00	188.00	194.00	186.00	187.00	189.00	194.00
中央値	175.00	174.50	178.50	170.00	173.00	178.00	178.50	173.50	173.50	171.50	179.00	175.00
体重（ベースライン）（kg）												
平均値	83.17	74.70	83.03	77.86	78.47	72.63	79.67	78.97	74.43	76.83	73.03	78.23
標準偏差	11.07	14.84	10.73	12.49	11.34	8.89	7.15	11.71	14.73	19.01	17.68	12.47
最小値	63.70	63.00	68.00	65.00	65.60	65.30	72.10	64.00	56.80	56.60	53.30	53.30
最大値	99.50	96.40	94.20	102.50	96.00	89.60	89.30	95.00	97.60	101.20	104.40	104.40
中央値	83.75	69.70	84.70	75.10	76.10	69.65	79.35	79.10	73.00	75.60	69.60	77.20
BMI（kg/m^2）												
平均値	26.87	24.99	26.23	25.55	25.85	23.31	24.75	25.17	24.51	25.66	23.39	25.32
標準偏差	3.12	4.13	3.12	2.65	3.35	1.98	3.54	2.86	3.93	3.56	3.44	3.21
最小値	21.28	20.81	21.42	22.49	21.67	20.77	20.40	21.89	18.76	20.80	19.10	18.76
最大値	31.90	29.75	31.17	29.02	29.96	25.67	28.73	28.70	28.21	29.30	29.23	31.90
中央値	27.34	24.69	26.44	25.68	25.33	22.91	25.76	24.32	25.80	25.81	22.88	25.28

例数（%）
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
1000-US（5.3.3.1-2）Table 6-1 から引用

2.7.6.2.3　治験薬の投与状況

本治験に登録された 73 例全例に治験薬を単回投与した。

2.7.6.2.4　薬力学

投与後 24 週までの hs-CRP 濃度のベースラインからの変化量について、投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった（p = 0.0909～0.7655）。

2.7.6.2.5　薬物動態

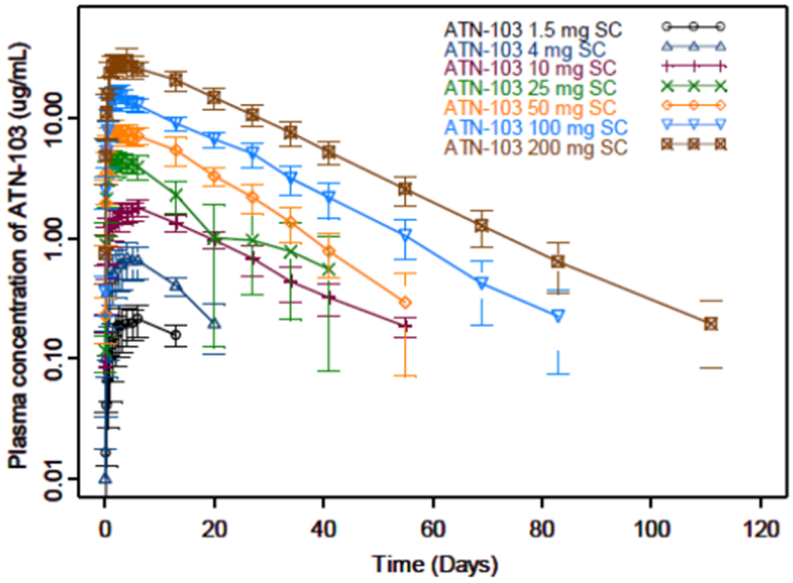
2.7.6.2.5.1　血漿中オゾラリズマブ濃度

血漿中オゾラリズマブ濃度の推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に示した。

10 mg 以上の投与群における 100 ng/mL を超える濃度域では、血漿中オゾラリズマブ濃度推移は被験者やコホートによらず一貫性がありかつ平行であった。一方で、大半の被験者において約 100 ng/mL 以下では急速な血漿中オゾラリズマブ濃度の低下が認められ、被験者間のばらつきも大きかった。

10 mg 以上の投与群においては $AUC_{0\text{-last}}$ と $AUC_{0\text{-}\infty}$の差は概ね 5%未満であり、定量下限未満の測定値の補完方法による影響は大きくなかった。10～200 mg の範囲において、C_{max} 及び AUC は用量増加に伴って増加した。投与量 25 及び 200 mg の静脈内投与群の Vz（平均値）はそれぞれ 3.37 及び 4.68 L、CL（平均値）はそれぞれ 19.3 及び 10.7 mL/h、$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 9.7 及び 12.6 日であった。

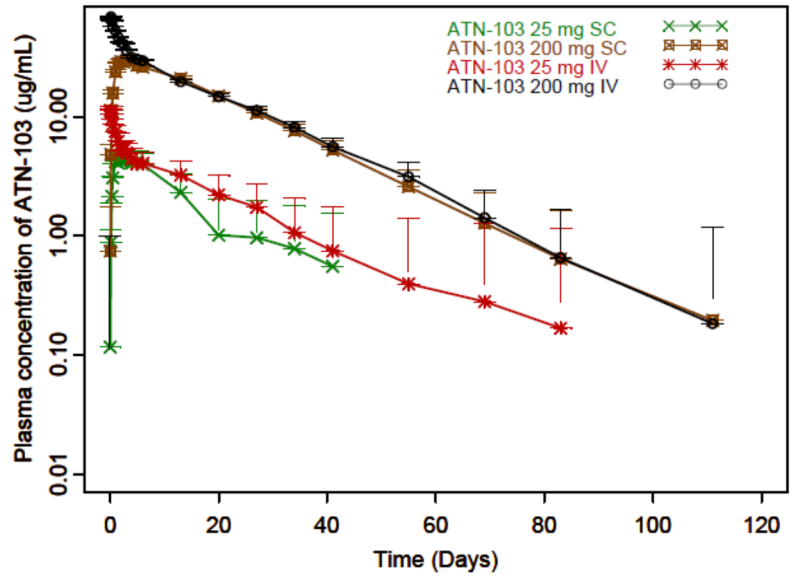
静脈内投与時と皮下投与時の曝露量を比較した結果、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 60～90%と推定された。



ATN-103：オゾラリズマブ

図 2.7.6.2-1　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移（皮下投与）

1000-US（5.3.3.1-2）Figure 8-3 から引用



ATN-103：オゾラリズマブ

図 2.7.6.2-2　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移（皮下及び静脈内投与）

1000-US（5.3.3.1-2）Figure 8-4 から引用

表 2.7.6.2-4　オゾラリズマブの薬物動態パラメータ

本剤群	N	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (日)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*μg/mL)	Vz/F 又は Vz (L)	CL/F 又は CL (L/h)	$t_{1/2}$ (日)
1.5 mg SC[a]	6	0.23±0.07	6.0 (2.5～6.0)	74.2± 33.0	102.6± 29.4[b]	4.51±0.49[b]	0.01563± 0.00531[b]	8.9±2.7[b]
4 mg SC[a]	7	0.70±0.24	5.0 (2.5～6.0)	210.1± 16.0[c]	244.6± 69.6[c]	3.5±1.8[c]	0.01721± 0.00382[c]	6.2±3.5[c]
10 mg SC	6	1.86±0.29	6.0 (1.0～6.0)	1051.3± 172.4	1076.8± 174.4	3.77±0.93	0.00951± 0.00171	11.5±2.6
25 mg SC	6	4.76±0.83	2.8 (1.0～6.0)	1563.1± 611.2	1603.3± 594.3	2.85±1.05	0.01695± 0.00455	5.5±3.4
50 mg SC	6	8.29±1.61	2.5 (1.5～6.0)	3869.0± 861.9	3909.2± 862.6	3.74±1.34	0.01332± 0.00291	8.4±3.7
100 mg SC	6	17.10±2.88	2.3 (1.0～2.5)	7944.9± 1311.1	7992.6± 1297.5	5.15±0.71	0.01279± 0.00208	11.7±1.3
200 mg SC	6	32.59±7.25	2.8 (1.5～5.0)	17602.0± 3400.3	17637.9± 3380.1	4.98±0.39	0.01175± 0.00262	12.5±1.8
25 mg IV	6	11.29±2.02	0.0 (0.0～0.0)	2560.0± 1316.5	2574.0± 1315.8	3.37±0.96	0.01929± 0.02586	9.7±5.4
200 mg IV	6	72.47±26.40	0.2 (0.0～0.3)	18669.4± 7558.1	19862.7± 5739.7	4.68±1.29	0.01071± 0.00273	12.6±1.2

平均値±標準偏差、t_{max} では中央値（最小値～最大値）
定量下限未満の値を除外した解析結果を示した
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
a：定量下限未満のポイントが多いことから参考値扱いとした
b：N=3、c：N=5
1000-US（5.3.3.1-2）Table 8-1 から引用

2.7.6.2.5.2　オゾラリズマブの尿中排泄

投与後 6 日間までの累積尿中オゾラリズマブ排泄量は投与量の約 0.1%であった。

2.7.6.2.6　安全性

2.7.6.2.6.1　有害事象の概要

有害事象の発現頻度は、本剤群とプラセボ群の間で大きな違いはなかった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

死亡及び中止に至った有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象は、200 mg 静脈内投与群の 1 例（1.4%）に 3 件（気脳体、頭蓋骨骨折、硬膜下血腫）が発現した。3 件とも外傷性のスポーツ事故によるものであり、治験薬との因果関係なしと判断された。

2.7.6.2.6.2　有害事象及び副作用

試験全体で2例以上に発現した有害事象（TEAE）の一覧を表2.7.6.2-5に示した。有害事象（TEAE）は、本剤皮下投与群では 43 例中 30 例（69.8%）、本剤静脈内投与群では 12 例中 7 例（58.3%）、プラセボ群では 18 例中 11 例（61.1%）に発現した。

試験全体で最も多く発現した有害事象（TEAE）は頭痛であり、次いで鼻閉、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、嘔吐、擦過傷、鼻漏、咽頭炎、筋挫傷、筋肉痛及び浮動性めまいの発現が多かった。

表 2.7.6.2-5　試験全体で 2 例以上に発現した有害事象（TEAE）

MedDRA/J ver 12.0 器官別大分類 基本語	**プラセボ**		**本剤**								
	SC	**IV**	**SC**							**IV**	
	(N=14)	**(N=4)**	**1.5 mg (N=6)**	**4 mg (N=7)**	**10 mg (N=6)**	**25 mg (N=6)**	**50 mg (N=6)**	**100 mg (N=6)**	**200 mg (N=6)**	**25 mg (N=6)**	**200 mg (N=6)**
有害事象（TEAE）	8 (57.1)	3 (75.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	6 (100)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)
眼障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
流涙増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	1 (7.1)	1 (25.0)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
腹痛	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
歯痛	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	4 (28.6)	1 (25.0)	3 (50.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
咽頭炎	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
上気道感染	3 (21.4)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
擦過傷	0	0	0	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
関節捻挫	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
筋挫傷	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (25.0)	3 (50.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
体重増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0

MedDRA/J ver 12.0 器官別大分類 基本語	プラセボ		本剤								
	SC	IV	SC							IV	
	(N=14)	(N=4)	1.5 mg (N=6)	4 mg (N=7)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)
筋肉痛	1 (7.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
神経系障害	5 (35.7)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)
浮動性めまい	2 (14.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
頭痛	3 (21.4)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
傾眠	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
咳嗽	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (7.1)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
喘鳴	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0

例数（%）
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
1000-US（5.3.3.1-2）Table 7-1 から引用

試験全体で 2 例以上に発現した副作用（TEAE）の一覧を表 2.7.6.2-6 に示した。副作用（TEAE）は、本剤皮下投与群では 43 例中 3 例（7.0%）、本剤静脈内投与群では 12 例中 0 例（0.0%）、プラセボ群では 18 例中 2 例（11.1%）に発現した。試験全体で 2 例以上に発現した副作用（TEAE）はアラニン･アミノトランスフェラーゼ増加であり､本剤 1.5 mg 皮下投与群の 2 例で認められた。

表 2.7.6.2-6　試験全体で 2 例以上に発現した副作用（TEAE）

MedDRA/J ver 12.0 器官別大分類 基本語	プラセボ		本剤								
	SC	IV	SC							IV	
	(N=14)	(N=4)	1.5 mg (N=6)	4 mg (N=7)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	25 mg (N=6)	200 mg (N=6)
副作用（TEAE）	1 (7.1)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
SC：皮下投与、IV：静脈内投与
1000-US（5.3.3.1-2）Supportive Table 13.5 から引用

2.7.6.2.6.3　死亡

死亡に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2.6.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、200 mg 静脈内投与群の 1 例（1.4%）に 3 件（気脳体、頭蓋骨骨折、硬膜下血腫）発現した（表 2.7.6.2-7）。3 件とも外傷性のスポーツ事故によるものであり、治験薬との因果関係なしと判断された。当該事象の叙述を総括報告書（5.3.3.1-2　Supportive Table 13.6 Subject Narratives for Serious Adverse Events）に示した。

表 2.7.6.2-7　重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 （MedDRA/J PT [a]）	有害事象 （医師報告用語）	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
本剤 200 mg 静脈内投与								
[redacted]	2[redacted] 歳男性 白人	気脳体	気脳体	Day 109 44 日間	高度	継続	回復	関連なし
		頭蓋骨骨折	側頭乳突洞の頭蓋骨骨折	Day 109 44 日間	高度	継続	回復	関連なし
		硬膜下血腫	硬膜下血腫	Day 109 44 日間	高度	継続	回復	関連なし

a：MedDRA/J ver 12.0
1000-US（5.3.3.1-2）Supportive Table 13.6 から引用

2.7.6.2.6.5　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2.6.6　臨床検査値

臨床上重要な変動の基準に該当する臨床検査値変動のうち有害事象と判断されたのは、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、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であった。

2.7.6.2.6.7　バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図の変化が認められたが、臨床上重要と判断された項目はなかった。その他の安全性評価項目も問題はなかった。

2.7.6.2.7　免疫原性

2.7.6.2.7.1　ADA

ADA が陽性となった被験者数は、ベースラインで 4 例、本剤投与後で 3 例（1.5 mg 皮下投与群 6 例中 2 例及び 25 mg 皮下投与群 6 例中 1 例）であった。本剤投与後に陽性となった 3 例は、抗体価がカットオフ値未満で、陽性反応は一過性のものであった。

2.7.6.2.7.2 NAb

ADA 陽性を示した被験者のうち、ベースラインで陽性であった 4 例及び本剤投与後に陽性となった 3 例中 1 例の計 5 例で NAb が陽性となった。

ADA 陽性及び NAb 陽性と血漿中オゾラリズマブ濃度との関連は明確ではなかった。

2.7.6.2.8 結論

本剤は、健康成人への 1.5、4.0、10、25、50、100 及び 200 mg 単回皮下投与、25 及び 200 mg 単回静脈内投与において安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。重篤な有害事象は 1 例に 3 件発現したが、いずれも外傷性のスポーツ事故によるものであり、治験薬との因果関係なしと判断された。10 mg 以上の投与量では、本剤の薬物動態プロファイルに各用量群間での一貫性が認められた。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 60～90%と推定された。

2.7.6.3　第Ⅰ/Ⅱ相試験（2001-JA）

資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy of ATN-103 administered to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis on a background of methotrexate
試験番号	3242K1-2001-JA
治験実施医療機関	19 施設（日本）
治験実施期間	2009 年 9 月 30 日～2010 年 9 月 30 日
開発の相	第Ⅰ/Ⅱ相
治験の目的	主目的： 日本人活動性 RA 患者を対象に、用量漸増法により ATN-103（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を皮下に反復漸増投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルをプラセボとの比較により評価する。 副次目的： ・各評価時点での薬力学、被験者による健康状態の評価及び有効性データ（ACR20、50、70 及び DAS28 など）を評価する。 ・本剤の曝露量と薬力学及び有効性との関連を評価する。 ・投与頻度（Q4W 及び Q8W）の違いによる安全性、薬物動態、薬力学及び有効性への影響を評価する。
治験方法	一定用量の MTX による基礎治療を受けている日本人活動性 RA 患者を対象とした本剤の多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増、反復皮下投与、第Ⅰ/Ⅱ相試験として実施した。投与群数は計 6 群とした。各被験者の治験期間は約 24 週であり、4 週間以下のスクリーニング期間、16 週間の治験薬投与期間及び 4 週間の追跡期間が含まれる。 本治験は全 5 コホートに分けて実施し、1 コホートあたり本剤群 10 例、プラセボ群 2 例を組み入れた。
目標被験者数	1 群あたり 10 例（合計 60 例） 設定根拠 主目的は初期の安全性の評価であることから、各投与群に組み入れる本剤投与被験者は 10 例に限定した。ある有害事象の真の発現率を 5、10、15 又は 20%と仮定した場合、1 投与群あたり 10 例の被験者に本剤を投与すれば、そのうち少なくとも 1 例に有害事象が認められる確率は、それぞれ 40、65、80 又は 89%である。また、各投与群にプラセボ投与被験者を 2 例組み入れ、そのデータを統合することで、対照群として適切な症例数が得られると考えた。
診断及び主要な組入れ基準	主な選択基準： • 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の男女の患者 • スクリーニング評価時の 24 週間以前に、ACR の 1987 年改訂 RA 分類基準を満たした患者 • スクリーニング評価時に ACR 機能障害度分類でクラスⅠ、Ⅱ又はⅢに該当する患者 • スクリーニング及びベースライン評価時に、28 関節評価で腫張関節数が 6 以上及び圧痛関節数が 6 以上である活動性 RA 患者 • スクリーニング評価時の hs-CRP が 0.8 mg/dL 以上である患者

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準（続き）	• MTX による治療を 12 週間以上受けており、ベースライン評価の少なくとも 6 週間以上前から用量（標準的治療に従って、6 mg/週以上）及び投与経路に変更がなく、治験期間中も同一用量で治療を継続する患者 主な除外基準： • ベースライン評価前 24 週間以内に下記の治療を受けた患者 ・細胞傷害性薬剤（アザチオプリン、シクロスポリンなど） ・レフルノミド ・他の治験用生物学的製剤 • ベースライン評価前 12 週間以内に下記の治療を受けた患者 ・他の除外基準に記載されていない生物学的製剤（トシリズマブなど） ・関節に対する外科的介入療法（直視下又は関節鏡視下） ・生物学的製剤を除く他の治験薬、治験中の療法又は治験用医療機器 • ベースライン評価前 8 週間以内に下記の治療を受けた患者 ・アバタセプト ・他の除外基準に記載されていない TNF 阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブなど） • ベースライン評価前 4 週間以内に下記の治療を受けた患者 ・MTX を除く DMARDs（サラゾスルファピリジン、ペニシラミンなど）又は他の除外基準に記載されていない免疫抑制剤 ・エタネルセプト ・ヒアルロン酸の関節腔内注射 ・生（弱毒化）ワクチン • ベースライン評価前 2 週間以内に下記の治療を受けた患者 ・プレドニゾン又はプレドニゾン換算で 10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド剤（経口剤）の投与、プレドニゾン又は副腎皮質ステロイド剤（経口剤）の用量変更 ・副腎皮質ステロイド剤の関節腔内、筋肉内（ボーラス）又は静脈内投与 ・2 種類以上の NSAIDs 投与、NSAIDs の用量変更、又は最大推奨用量を超える NSAIDs 投与（アスピリン＞325 mg/日） ・3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A 還元酵素阻害薬（スタチン系）の新規投与開始又は用量変更
治験薬	被験薬：オゾラリズマブ 対照薬：プラセボ 注射用滅菌水で溶解して使用した（本剤濃度 100 mg/mL）。
治験薬の用量及び投与方法	被験者を下記 6 群のいずれかに割り付け、本剤又はプラセボを Q4W 群では 4 回、Q8W 群では 2 回皮下投与した。 10 mg Q4W 群：本剤 10 mg を 4 週間隔で投与 10 mg Q8W 群：本剤 10 mg を 8 週間隔で投与 30 mg Q4W 群：本剤 30 mg を 4 週間隔で投与 80 mg Q4W 群：本剤 80 mg を 4 週間隔で投与 80 mg Q8W 群：本剤 80 mg を 8 週間隔で投与 プラセボ群：プラセボを 4 週又は 8 週間隔で投与
治験薬投与期間	16 週間（Q4W 群では 4 回、Q8W 群では 2 回皮下投与）
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、ACR-N、圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）、患者による VAS を用いた疼痛評価、医師による全般評価（10 段階）、患者による全般評価（10 段階）、朝のこわばりの持続時間、患者による VAS を用いた全般的健康状態、DAS28-CRP、EULAR 反応率（CRP）、HAQ-DI、SF-36、疲労評価尺度 評価時期：0、2、4、8、12、16、20 週及び中止時 <u>薬力学</u> MMP-3、SAA 及び IL-6、TNF、hs-CRP 評価時期：0、2、4、8、12、16、20 週及び中止時

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準（続き）</td><td>
<u>薬物動態</u>
全ての被験者について 0、2、4、8、12、16、20 週及び中止時に血漿検体を採取し、血漿中オゾラリズマブ濃度を評価した。
さらに、初回及び最終投与後の多時点採血について同意が得られた 34 例の被験者（1 コホートあたり本剤投与被験者 4～9 例）については、下記の時期に血漿検体を採取し、本剤の薬物動態プロファイルを求めた。4 週間隔の投与群では、0、3、7、14、21、28、56、84、86、90、97、104、112、140 日とし、8 週間隔の投与群では、0、3、7、14、21、28、56、58、62、69、76、84、112、140 日とした。

<u>安全性</u>
有害事象（感染症を含む）、身体所見、バイタルサイン、注射部位反応、臨床検査

有害事象
有害事象の調査期間は同意取得時から事後検査（最終投与後 8 週）までとした。TEAE の定義は、「治験薬の初回投与から最終投与後 7 週の間に新たに発現した又は投与開始前よりも悪化した事象」とした。本項では全ての有害事象を対象とした集計結果を提示し、TEAE に関する集計結果を提示する場合は、その旨記載した。
有害事象名のコーディングには MedDRA（version 12 以上）を用いた。使用した version の特定は困難であったため、日本語読み替えには便宜的に MedDRA/J version 13.0 を用いた。

有害事象と治験薬との因果関係
治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の 2 分類で判定した。治験薬と有害事象との因果関係に合理的可能性が考えられる場合を「関連あり」とした。
治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。

有害事象の重症度
有害事象の重症度は以下の 4 分類で判定した。
<table>
<tr><td>軽度（Mild）</td><td>被験者は自覚しているが、日常の活動に支障を来さないもの</td></tr>
<tr><td>中等度（Moderate）</td><td>日常の活動に支障を来すが、対症療法又は安静により治療可能なもの</td></tr>
<tr><td>高度（Severe）</td><td>対症療法を受けても日常の活動が大きく制限されるもの</td></tr>
<tr><td>生命を脅かす（Life-threatening）</td><td>直ちに死亡に至る危険性があるもの</td></tr>
</table>
注射部位反応
注射部位反応とは、「治験薬投与後 4 時間以内に注射部位に発現し持続した全ての反応、又は治験薬投与後 4 時間以上経過した後に注射部位に発現した全ての反応」と定義した。ただし、皮下注射手技に起因する症状（注射による局所外傷など）は含まない。

臨床上重要な変動の基準
臨床検査値及びバイタルサインの特定の項目について、その変動が臨床上重要な変動である可能性を検討するため、変動基準を設定した。

<u>免疫原性</u>
血漿中 ADA、血漿中 NAb（血漿中 ADA が陽性の場合のみ）
2 種類の分析方法で評価しており、計画時に設定したオリジナルアッセイは、陽性結果の頻度が多く、その特異性を確認するため、確認アッセイを追加実施した。
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計手法	解析対象集団 ・有効性解析対象集団（mITT 集団）は、無作為化され治験薬が 1 回以上投与された被験者とした。 ・薬物動態析対象集団は、無作為化され本剤が投与された被験者とした。 ・安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与された被験者とした。 有効性 全ての有効性評価項目について、各評価時点の基本統計量を算出した。 薬力学 薬力学評価項目のベースラインからの変化量について、各評価時点の基本統計量を算出した。 薬物動態 初回及び最終投与時の AUC、最終投与時の $t_{1/2}$、初回と最終投与時の AUC の蓄積係数（R）、Vz/F、CL/F を算出した。また、薬物動態と有効性／薬力学の関係を探索的に検討した。 安全性 有害事象が発現した被験者数及び頻度を全体及び投与群別に集計した。その他の安全性評価項目（バイタルサイン、心電図、臨床検査）については、ベースラインを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析により解析した。 免疫原性 安全性解析対象集団を対象に検討した。

2.7.6.3.2　試験対象

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

60 例の被験者が無作為化され、全例に治験薬が投与された。56 例（93.3%）が試験を完了し、4 例（6.7%）が試験を中止した。中止理由は、効果不十分 2 例（3.3%）、有害事象 1 例（1.7%）及び治験実施計画書違反 1 例（1.7%）であった（表 2.7.6.3-2）。全ての被験者が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に含まれた。また、本剤が投与された全ての被験者が薬物動態解析対象集団に含まれた。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

被験者の内訳及び中止理由	プラセボ (N=10)	本剤					全体 (N=60)
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	
合計	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	60 (100)
完了例	8 (80.0)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90.0)	9 (90.0)	56 (93.3)
中止例	2 (20.0)	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (6.7)
有害事象	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.7)
治験実施計画書違反	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.7)
効果不十分	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (3.3)

例数（%）
2001-JA（5.3.5.1-1）Table 8-2 から引用

2.7.6.3.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬が投与された 60 例のうち、女性は 53 例（88.33%）、男性は 7 例（11.67%）であった。各投与群の年齢は 30～73 歳（平均年齢 55.23 歳）で、体重の平均値は 54.18 kg であった（表 2.7.6.3-3）。人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		プラセボ (N=10)	本剤					全体 (N=60)
			10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	
年齢（歳）	平均値	60.90	56.50	52.50	54.20	54.40	52.90	55.23
	標準偏差	9.76	10.80	12.09	9.60	15.12	11.20	11.44
	最小値	39.00	39.00	30.00	37.00	30.00	38.00	30.00
	最大値	72.00	70.00	69.00	65.00	73.00	71.00	73.00
	中央値	64.00	55.00	57.00	57.50	58.00	51.50	57.00
性別	女性	9 (90.00)	9 (90.00)	10 (100)	7 (70.00)	9 (90.00)	9 (90.00)	53 (88.33)
	男性	1 (10.00)	1 (10.00)	0	3 (30.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	7 (11.67)
人種	日本人	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	60 (100)

		プラセボ (N=10)	本剤					全体 (N=60)
			10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	
身長（ベースライン）（cm）	平均値	151.36	155.62	153.84	158.34	156.51	154.76	155.07
	標準偏差	4.93	7.95	7.52	9.60	7.83	7.68	7.70
	最小値	145.80	144.10	137.20	141.50	146.50	145.70	137.20
	最大値	159.40	171.20	166.20	172.50	170.70	168.00	172.50
	中央値	149.90	154.80	154.55	158.35	156.20	153.45	154.50
体重（ベースライン）（kg）	平均値	52.00	56.45	49.13	59.36	56.59	51.56	54.18
	標準偏差	6.31	10.67	6.77	14.29	11.47	12.01	10.79
	最小値	43.10	40.60	36.50	43.30	43.10	39.00	36.50
	最大値	61.00	74.10	60.20	82.30	75.00	72.00	82.30
	中央値	52.90	52.75	48.30	52.85	53.65	48.80	51.70
圧痛関節数（28 関節）	平均値	8.90	14.23	11.90	11.88	14.53	11.00	12.07
	標準偏差	3.96	8.19	6.01	4.77	6.08	4.03	5.78
	最小値	6.00	6.00	6.00	6.00	7.00	6.00	6.00
	最大値	18.00	28.00	20.00	23.00	24.00	20.00	28.00
	中央値	7.00	11.50	9.50	11.00	14.50	9.50	11.00
腫脹関節数（28 関節）	平均値	9.00	10.86	10.70	11.48	11.12	10.62	10.63
	標準偏差	2.75	4.06	3.50	5.04	4.77	2.99	3.86
	最小値	6.00	6.00	6.00	7.00	6.00	6.00	6.00
	最大値	13.00	18.00	16.00	23.00	22.00	16.00	23.00
	中央値	8.00	9.50	10.50	10.00	9.17	10.60	10.00
医師による全般評価（0～10）	平均値	5.50	6.20	6.80	6.50	7.30	6.70	6.50
	標準偏差	2.07	0.92	1.55	1.58	1.95	1.16	1.62
	最小値	3.00	5.00	4.00	3.00	4.00	5.00	3.00
	最大値	8.00	8.00	9.00	8.00	10.00	8.00	10.00
	中央値	5.50	6.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
患者による全般評価（0～10）	平均値	6.90	5.70	5.70	5.50	5.50	5.20	5.75
	標準偏差	1.85	1.77	2.00	1.72	2.27	1.32	1.85
	最小値	4.00	3.00	2.00	2.00	2.00	3.00	2.00
	最大値	10.00	8.00	9.00	8.00	8.00	7.00	10.00
	中央値	6.50	6.50	6.00	5.50	5.50	5.00	6.00
朝のこわばりの持続時間（0～1440 分)	平均値	495.50	57.50	79.50	52.60	198.50	54.50	156.35
	標準偏差	656.13	56.53	97.99	63.26	441.35	74.44	353.31
	最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	1440.00	180.00	300.00	180.00	1440.00	240.00	1440.00
	中央値	150.00	45.00	45.00	25.00	45.00	22.50	30.00
患者による VAS を用いた疼痛評価（0～100 mm）	平均値	56.30	56.50	47.40	47.60	46.60	44.00	49.73
	標準偏差	26.31	23.10	27.38	28.43	29.35	18.25	25.12
	最小値	9.00	11.00	8.00	11.00	5.00	18.00	5.00
	最大値	88.00	88.00	87.00	94.00	85.00	69.00	94.00
	中央値	55.00	57.00	52.00	47.50	45.00	44.50	52.00
患者による VAS を用いた全般的健康状態（0～100 mm）	平均値	63.10	57.90	58.70	55.20	55.20	54.60	57.45
	標準偏差	23.72	17.46	21.79	28.02	30.04	15.05	22.48
	最小値	20.00	31.00	8.00	4.00	9.00	32.00	4.00
	最大値	98.00	80.00	88.00	92.00	86.00	74.00	98.00
	中央値	61.50	62.00	61.50	61.00	62.00	56.50	61.50

		プラセボ (N=10)	本剤					全体 (N=60)
			10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)	
DAS28-CRP	平均値	5.40	5.84	5.59	5.56	5.85	5.42	5.61
	標準偏差	0.62	0.66	0.81	0.81	0.96	0.53	0.74
	最小値	4.34	4.87	4.41	4.41	4.67	4.42	4.34
	最大値	6.11	6.74	6.70	7.12	7.52	6.46	7.52
	中央値	5.51	5.76	5.57	5.69	5.72	5.42	5.57
HAQ-DI 合計スコア	平均値	1.31	1.25	1.03	0.90	0.93	1.39	1.13
	標準偏差	0.58	0.37	0.69	0.69	0.68	0.66	0.62
	最小値	0.63	0.75	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00
	最大値	2.38	1.88	2.25	1.88	2.13	2.38	2.38
	中央値	1.13	1.31	0.81	0.81	0.94	1.25	1.00
疲労評価尺度（最悪値）（0～10）	平均値	6.50	5.20	5.90	6.40	5.10	5.70	5.80
	標準偏差	2.37	2.86	2.42	2.55	2.96	1.64	2.46
	最小値	2.00	2.00	1.00	2.00	0.00	2.00	0.00
	最大値	10.00	10.00	9.00	10.00	8.00	8.00	10.00
	中央値	7.00	5.50	6.00	7.00	6.00	6.00	6.00
hs-CRP (mg/L)	平均値	28.41	25.14	22.13	20.34	29.46	14.71	23.37
	標準偏差	28.81	15.72	19.37	17.59	30.68	5.94	21.05
	最小値	7.25	9.04	2.60	3.25	7.05	6.79	2.60
	最大値	90.80	57.70	72.40	64.40	109.00	22.60	109.00
	中央値	16.05	20.25	19.55	17.90	18.85	16.35	17.95

例数（%）
2001-JA（5.3.5.1-1）Table 8-3、Table 8-4 から引用

2.7.6.3.3　治験薬の投与状況

治験薬投与期間は 16 週間であり、本剤の投与間隔は 4 週間（10 mg Q4W 群、30 mg Q4W 群及び 80 mg Q4W 群）又は 8 週間（10 mg Q8W 群及び 80 mg Q8W 群）であった。規定の治験薬投与回数は、本剤 Q4W 投与群では 4 回、本剤 Q8W 投与群では 2 回とした。

治験薬の投与回数は、本剤 Q4W 投与群では全例で 4 回、本剤 Q8W 投与群では各群 10 例中 9 例が 2 回であった（表 2.7.6.3-4）。

表 2.7.6.3-4　治験薬投与状況（安全性解析対象集団）

		プラセボ [a] (N=10)	本剤				
			10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)
1 回以上投与した例数		10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
最終投与時期 [b]	ベースライン	1 (10.00)	0	0	0	1 (10.00)	1 (10.00)
	8 週（Day 56）	5 (50.00)	0	0	0	9 (90.00)	9 (90.00)
	12 週（Day 84）	4 (40.00)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	0	0
投与回数	N	10	10	10	10	10	10
	平均値	2.80	4.00	4.00	4.00	1.90	1.90
	標準偏差	1.14	0.00	0.00	0.00	0.32	0.32
	最小値	1.00	4.00	4.00	4.00	1.00	1.00
	最大値	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00
	中央値	2.50	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00

例数（%）
a：プラセボ群 10 例のうち、Q4W 投与は 6 例、Q8W 投与は 4 例
b：Q4W の最終投与時期は 12 週（Day 84）、Q8W の最終投与時期は 8 週（Day 56）
2001-JA（5.3.5.1-1）Supportive Table 15.8 から引用

2.7.6.3.4　有効性

有効性の結果を表 2.7.6.3-5、ACR20 改善率の推移を図 2.7.6.3-1 に示した。

投与 16 週時の ACR20 改善率（LOCF）は、プラセボ群 50.0%に対し、4 週間隔では 10 mg Q4W 群が 70.0%、30 mg Q4W 群が 90.0%、80 mg Q4W 群が 90.0%、8 週間隔では 10 mg Q8W 群が 50.0%、80 mg Q8W 群が 60.0%であった。その他の有効性評価項目でも同様に RA の症状改善がみられ、Q4W 群では Q8W 群に比べて一貫して顕著な改善がみられた。

RA 評価と同様、健康状態の評価（HAQ-DI など）においても本剤投与により改善傾向を示し、Q4W 群では Q8W 群に比べて大きな改善がみられた。

ACR20 改善率の経時的推移において、投与 4 週時では本剤各群の有効性はプラセボ群と比較して高く、いずれの本剤群も同程度の有効性を示した。投与 16 週時では 30 mg Q4W 群及び 80 mg Q4W 群が他の群と比較して高い有効性を示した。

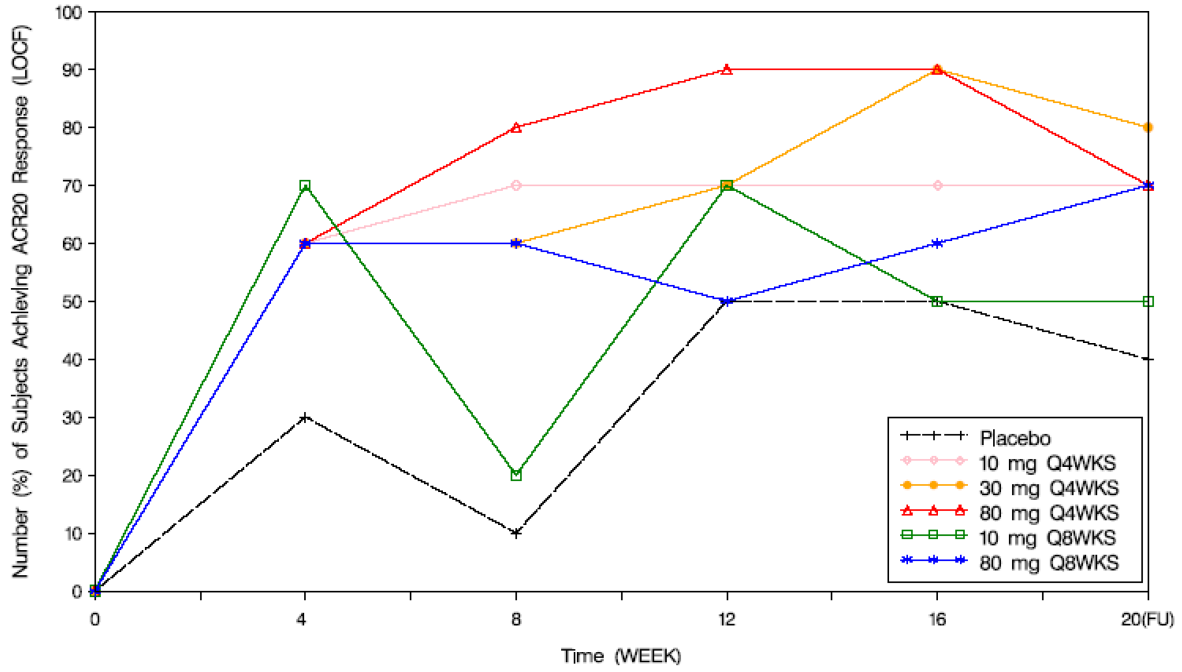
表 2.7.6.3-5　有効性評価項目（LOCF）

評価項目		プラセボ (N=10)	本剤				
			10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)
ACR20 改善率（28 関節）	16 週の改善例数（%）	5 (50.0)	7 (70.0)	9 (90.0)	9 (90.0)	5 (50.0)	6 (60.0)
ACR50 改善率（28 関節）	16 週の改善例数（%）	2 (20.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	4 (40.0)
ACR70 改善率（28 関節）	16 週の改善例数（%）	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
ACR-N（28 関節）	16 週 [a]	25.39±23.21	46.01±34.56	55.14±31.94	45.81±20.04	15.40±14.53	35.55±31.16
DAS28-CRP	ベースライン [a]	5.40±0.62	5.84±0.66	5.59±0.81	5.56±0.81	5.85±0.96	5.42±0.53
	16 週の変化量 [b]	-1.18±0.82	-2.53±1.53	-3.05±1.45	-3.03±0.87	-1.59±1.31	-2.23±1.13
EULAR 反応率（CRP）	16 週の good response の例数（%）	1 (10.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	8 (80.0)	4 (40.0)	6 (60.0)
圧痛関節数（28 関節）	ベースライン [a]	8.90±3.96	14.23±8.19	11.90±6.01	11.88±4.77	14.53±6.08	11.00±4.03
	16 週の変化量 [b]	-5.60±3.50	-9.92±6.49	-9.70±8.07	-10.28±5.05	-7.17±6.35	-7.50±5.60
腫脹関節数（28 関節）	ベースライン [a]	9.00±2.75	10.86±4.06	10.70±3.50	11.48±5.04	11.12±4.77	10.62±2.99
	16 週の変化量 [b]	-3.30±2.63	-7.84±3.19	-7.40±4.79	-10.07±5.57	-6.09±4.67	-7.10±4.72
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	ベースライン [a]	56.30±26.31	56.50±23.10	47.40±27.38	47.60±28.43	46.60±29.35	44.00±18.25
	16 週の変化量 [b]	-10.30±20.48	-25.40±34.72	-26.50±31.25	-26.50±24.78	0.30±16.32	-14.70±22.36
医師による全般評価（10 段階）	ベースライン [a]	5.50±2.07	6.20±0.92	6.80±1.55	6.50±1.58	7.30±1.95	6.70±1.16
	16 週の変化量 [b]	-2.00±2.36	-3.70±2.31	-4.30±2.63	-4.40±1.71	-3.10±1.97	-3.60±2.32
患者による全般評価（10 段階）	ベースライン [a]	6.90±1.85	5.70±1.77	5.70±2.00	5.50±1.72	5.50±2.27	5.20±1.32
	16 週の変化量 [b]	-2.20±2.57	-2.50±3.24	-3.00±2.26	-2.30±1.83	-0.60±1.07	-1.60±1.58
HAQ-DI	ベースライン [a]	1.31±0.58	1.25±0.37	1.03±0.69	0.90±0.69	0.93±0.68	1.39±0.66
	16 週の変化量 [b]	-0.23±0.42	-0.48±0.58	-0.63±0.73	-0.11±0.26	0.08±0.40	-0.45±0.46
朝のこわばりの持続時間（分）	ベースライン [a]	495.50±656.13	57.50±56.53	79.50±97.99	52.60±63.26	198.50±441.35	54.50±74.44
	16 週の変化量 [b]	-150.40±724.06	-49.00±59.85	-59.00±65.52	-34.60±48.77	29.50±186.06	-31.20±85.28
hs-CRP（mg/L）	ベースライン [a]	28.41±28.81	25.14±15.72	22.13±19.37	20.34±17.59	29.46±30.68	14.71±5.94
	16 週の変化量 [b]	-3.64±8.29	-13.37±19.38	-17.27±17.20	-17.15±18.15	-4.87±11.71	-11.06±7.41

a：平均値±標準偏差

b：ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）

2001-JA（5.3.5.1-1）Table 11-1、Supportive Table 15.47、Supportive Table 15.92、Supportive Table 15.96、Supportive Table 15.100、Supportive Table 15.104、Supportive Table 15.108、Supportive Table 15.112、Supportive Table 15.116、Supportive Table 15.124、Supportive Table 15.128、Supportive Table 15.132 から引用



Q4WKS：Q4W、Q8WKS：Q8W、FU：事後検査

図 2.7.6.3-1　ACR20 改善率の推移（LOCF）

2001-JA（5.3.5.1-1）Figure 11-1 から引用

2.7.6.3.5　薬力学

薬力学バイオマーカーとして、血漿中 CRP、MMP-3、SAA、IL-6 及び TNF 濃度を測定した。CRP、MMP-3、SAA 及び IL-6 は、本剤投与開始後にベースライン値からの低下がみられ、TNF はベースライン値からの上昇がみられた。30 及び 80 mg 群では、4 週間隔投与及び 8 週間隔投与のいずれも、10 mg 群と比較して高い反応性が認められた。

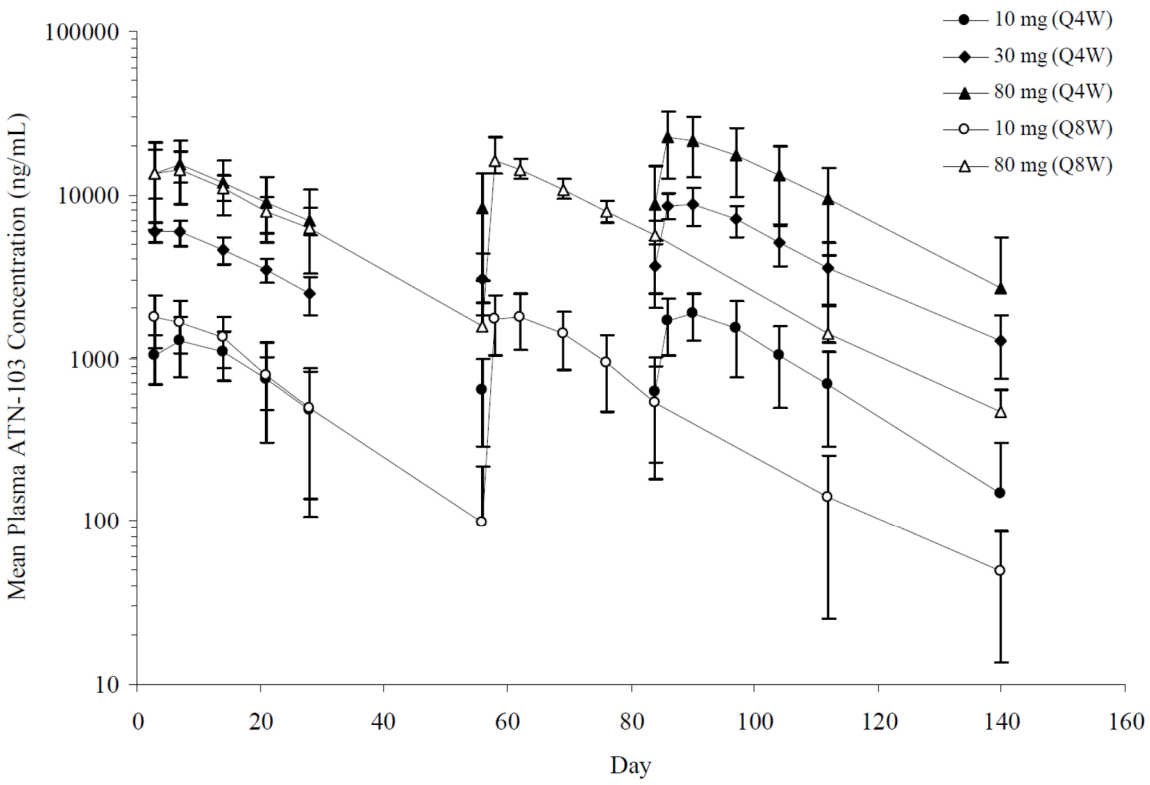
2.7.6.3.6　薬物動態

2.7.6.3.6.1　血漿中オゾラリズマブ濃度

血漿中オゾラリズマブ濃度の推移を図 2.7.6.3-2 に示した。また、初回及び最終投与後の多時点採血について同意の得られた 34 例（Q4W 群 19 例及び Q8W 群 15 例）の初回及び最終投与後のオゾラリズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-6 に示した。

C_{max} 及び AUC について用量比例性を検討したところ、パワーモデルの回帰係数及び 95%信頼区間はそれぞれ 1.0858（0.9568～1.2148）及び 1.2146（1.0448～1.3844）であった。AUC にわずかに用量比を上回る非線形性が認められたが、C_{max} は 95%信頼区間が 1 をまたいでおり、10～80 mg の範囲で概ね用量比例性が認められた。また、本剤の初回投与後における投与量で標準化した薬物動態パラメータを、投与群を固定効果とした一元配置分散分析により用量群間で比較した結果、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、Vz/F 並びに CL/F において用量間に有意差は認められなかった。

Q4W 群における R（最終投与時の AUC_τ／初回投与時の AUC_τ）の平均値は 1.42～1.50 であった。



ATN-103：オゾラリズマブ

図 2.7.6.3-2　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移

2001-JA（5.3.5.1-1）Figure 9-1 から引用

表 2.7.6.3-6　オゾラリズマブの薬物動態パラメータ

投与間隔	投与後日数	用量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (h*μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*μg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (日)	R [a]
Q4W	1	10	4	1305.8±484.7	128.68 (71.17～310.77)	610±243	867±520	5.43±1.82	14.00±5.60	12.76±5.96	-
		30	6	6160.7±1020.0	130.07 (46.68～166.00)	2835±459	4285±923	3.99±0.58	7.31±1.79	16.30±3.38	-
		80	9	15364.0±6328.8	141.07 (42.30～382.92)	7075±3037	11717±6205	4.63±1.33	8.55±4.21	17.99±6.16	-
	84	10	4	1897.3±559.9	106.73 (41.23～167.33)	872±363	1087±578	3.86±1.44	12.82±4.48	9.35±4.07	1.42±0.08
		30	6	9287.8±2054.4	71.67 (46.23～143.33)	4240±1119	6355±2232	3.86±0.96	7.56±2.26	15.85±5.85	1.48±0.20
		80	9	22926.9±8531.2	93.18 (21.05～165.83)	10722±5062	15988±9843	3.82±1.46	8.74±3.31	14.05±5.57	1.50±0.20
Q8W	1	10	8	1759.3±686.2	69.52 (21.70～168.27)	868±441	905±487	3.21±0.94	14.93±9.26	8.25±4.75	-
		80	7	14975.1±4493.0	140.00 (43.08～166.55)	8670±2251	9453±2475	4.51±1.40	8.94±2.22	14.66±3.18	-
	56	10	7	1869.1±610.3	46.88 (22.60～165.62)	1004±470 [b]	1044±510 [b]	3.48±1.41 [b]	13.11±8.29 [b]	8.98±4.00 [b]	1.06±0.22 [b]
		80	7	16852.7±4543.7	114.22 (24.60～167.75)	8996±1479	9682±1745	4.13±1.15	9.07±1.26	13.25±3.50	1.07±0.19

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

a：R（蓄積係数）=（最終投与時の AUC_{τ}）/（初回投与時の AUC_{τ}）

b：N=6

2001-JA（5.3.5.1-1）Table 9-1、Supportive Table 15.19、Supportive Table 15.20、Supportive Table 15.21、Supportive Table 15.22、Supportive Table 15.23、Supportive Table 15.24、Supportive Table 15.25、Supportive Table 15.26、Supportive Table 15.27、Supportive Table 15.28 から引用

2.7.6.3.6.2　薬物動態と有効性／薬力学の関係

薬物動態の指標として、C_{max}、C_{min}、AUC_{τ} 及び EXPOSURE（Q8W における AUC_{τ} 及び Q4W における AUC_{τ} の 2 倍）を、有効性及び薬力学の指標として 16 週における ACR-N、圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）、患者による VAS を用いた疼痛評価、医師による全般評価、患者による全般評価、HAQ-DI、CRP、朝のこわばりの持続時間、患者による VAS を用いた全般的健康状態、DAS28-CRP、EULAR 反応率（CRP）、SF-36、疲労評価尺度、IL-6、SAA、MMP-3、TNFα、ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率について、各指標間の相関を確認したところ、薬物動態と有効性指標の間に弱い相関が認められたが、本治験はこれらの解析に十分な検出力を有さないため、解釈には注意が必要である。また、投与 16 週における ACR20 改善率と C_{max}、C_{min}、AUC_{τ} 及び EXPOSURE を用いたロジスティック回帰分析からは曝露反応関係が示されたが、これらは統計的に有意な ACR20 改善率の予測因子ではなかった。

2.7.6.3.7　安全性

2.7.6.3.7.1　有害事象の概要

有害事象（TEAE）は、プラセボ群で 10 例中 7 例（70.0%）、10 mg Q4W 群で 10 例中 1 例（10.0%）、30 mg Q4W 群で 10 例中 9 例（90.0%）、80 mg Q4W 群で 10 例中 6 例（60.0%）、10 mg Q8W 群で 10 例中 8 例（80.0%）及び 80 mg Q8W 群で 10 例中 6 例（60.0%）に発現した。有害事象（TEAE）の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。

死亡に至った有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象は、80 mg Q8W 群の 1 例に 1 件（全身性エリテマトーデス）が発現した。治験責任医師は、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

2.7.6.3.7.2　有害事象及び副作用

有害事象（TEAE）は、プラセボ群で 10 例中 7 例（70.0%）、10 mg Q4W 群で 10 例中 1 例（10.0%）、30 mg Q4W 群で 10 例中 9 例（90.0%）、80 mg Q4W 群で 10 例中 6 例（60.0%）、10 mg Q8W 群で 10 例中 8 例（80.0%）及び 80 mg Q8W 群で 10 例中 6 例（60.0%）に発現した（表 2.7.6.3-7）。

本剤群全体で最も多く発現した有害事象（TEAE）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それぞれ 5 例であり、これらは同一症例であった。投与群の内訳は、10 mg Q4W 群で 10 例中 1 例（10.0%）、80 mg Q4W 群で 10 例中 3 例（30.0%）及び 10 mg Q8W 群で 10 例中 1 例（10.0%）であった。

表 2.7.6.3-7　有害事象（TEAE）

MedDRA/J ver 13.0 **器官別大分類** **基本語**	**プラセボ (N=10)**	**本剤**				
		10 mg Q4W (N=10)	**30 mg Q4W (N=10)**	**80 mg Q4W (N=10)**	**10 mg Q8W (N=10)**	**80 mg Q8W (N=10)**
有害事象（TEAE）	7 (70.0)	1 (10.0)	9 (90.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	6 (60.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (10.0)	0
胃腸障害	1 (10.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (10.0)	0	0
下痢	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
消化不良	0	0	0	0	1 (10.0)	0
歯周炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	2 (20.0)
注射部位血腫	0	0	0	0	0	1 (10.0)
浮腫	0	0	0	0	0	1 (10.0)
感染症および寄生虫症	5 (50.0)	0	5 (50.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)
クラミジア感染	0	0	1 (10.0)	0	0	0
感染性腸炎	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
鼻咽頭炎	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (10.0)	0	0
百日咳	0	0	1 (10.0)	0	0	0
咽頭炎	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10)	本剤				
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)
手白癬	0	0	0	1 (10.0)	0	0
足部白癬	0	0	0	1 (10.0)	0	0
上気道感染	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
剥離骨折	0	0	1 (10.0)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (10.0)	0	0	0
眼外傷	0	0	0	0	1 (10.0)	0
臨床検査	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (20.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (10.0)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	1 (10.0)
二本鎖 DNA 抗体陽性	0	0	1 (10.0)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (10.0)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (10.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
筋骨格硬直	0	0	1 (10.0)	0	0	0
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)
神経系障害	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (10.0)	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
咳嗽	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
声帯肥厚	0	0	0	0	1 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
皮膚炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (10.0)	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (10.0)	0
そう痒症	1 (10.0)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	2 (20.0)
皮下結節	0	0	0	0	1 (10.0)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
高血圧	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)

例数（%）
2001-JA（5.3.5.1-1）Table 10-1 から引用

副作用（TEAE）は、プラセボ群で 10 例中 4 例（40.0%）、10 mg Q4W 群で 10 例中 1 例（10.0%）、30 mg Q4W 群で 10 例中 8 例（80.0%）、80 mg Q4W 群で 10 例中 6 例（60.0%）、10 mg Q8W 群で 10 例中 8 例（80.0%）及び 80 mg Q8W 群で 10 例中 5 例（50.0%）に発現した（表 2.7.6.3-8）。

本剤群全体で最も多く発現した副作用（TEAE）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それぞれ 5 例であり、これらは同一症例で

あった。投与群の内訳は、10 mg Q4W 群で 10 例中 1 例（10.0%）、80 mg Q4W 群で 10 例中 3 例（30.0%）及び 10 mg Q8W 群で 10 例中 1 例（10.0%）であった。

表 2.7.6.3-8　副作用（TEAE）

MedDRA/J ver 13.0 **器官別大分類** **基本語**	**プラセボ (N=10)**	**本剤**				
		10 mg Q4W (N=10)	**30 mg Q4W (N=10)**	**80 mg Q4W (N=10)**	**10 mg Q8W (N=10)**	**80 mg Q8W (N=10)**
副作用（TEAE）	4 (40.0)	1 (10.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	5 (50.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (10.0)	0
胃腸障害	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (10.0)	0	0
下痢	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
消化不良	0	0	0	0	1 (10.0)	0
歯周炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
感染症および寄生虫症	3 (30.0)	0	4 (40.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)
クラミジア感染	0	0	1 (10.0)	0	0	0
感染性腸炎	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
鼻咽頭炎	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (10.0)	0	0
百日咳	0	0	1 (10.0)	0	0	0
咽頭炎	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0
手白癬	0	0	0	1 (10.0)	0	0
足部白癬	0	0	0	1 (10.0)	0	0
上気道感染	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
臨床検査	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (10.0)	0	0
カルジオリピン抗体陽性	0	0	0	0	0	1 (10.0)
二本鎖 DNA 抗体陽性	0	0	1 (10.0)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (10.0)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (10.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	0	1 (10.0)
神経系障害	0	0	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)
頭痛	0	0	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
咳嗽	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	0	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)
湿疹	0	0	0	0	1 (10.0)	0
そう痒症	1 (10.0)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (10.0)
皮下結節	0	0	0	0	1 (10.0)	0

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10)	本剤				
		10 mg Q4W (N=10)	30 mg Q4W (N=10)	80 mg Q4W (N=10)	10 mg Q8W (N=10)	80 mg Q8W (N=10)
血管障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
高血圧	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)

例数（%）
2001-JA（5.3.5.1-1）Supportive Table 15.57 から引用

2.7.6.3.7.3　死亡

死亡に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.3.7.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、80 mg Q8W 群の 1 例に 1 件（全身性エリテマトーデス）が発現した（表 2.7.6.3-9）。当該被験者は、全身浮腫の症状で入院し、そのあとに全身性エリテマトーデスと診断された。治験責任医師は、併用薬の MTX 及び葉酸による発現の可能性もあるが、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。当該事象の叙述を総括報告書（5.3.5.1-1　Supportive Table 15.70 Individual Subject Narratives）に示した。

表 2.7.6.3-9　重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢・性別 人種	有害事象 (MedDRA/J PT [a])	有害事象 (医師報告用語)	発現日 持続期間	重症度	治験薬 の処置	転帰	治験薬の 因果関係
本剤 80 mg Q8W								
[redacted]	7[redacted] 歳女性 日本人	全身性エリテマトーデス	全身性エリテマトーデス	Day 15 －	中等度	中止	未回復	関連あり

a：MedDRA/J ver 13.0
2001-JA（5.3.5.1-1）Listing of Serious Adverse Events、Listing of Demographic and Baseline Data、Supportive Table 15.70 から引用

2.7.6.3.7.5　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、上記の重篤な有害事象（全身性エリテマトーデス）と同一であった。

2.7.6.3.7.6　臨床検査値

臨床検査値で投与後に一度でも変動基準に該当した被験者数を表 2.7.6.3-10 に示した。アラニンアミノトランスフェラーゼ高値は、1 例（10 mg Q8W 群）で 12 週時に認められ、有害事象と判断された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値は、1 例（10 mg Q4W 群）で 2 週時に、もう 1 例（80 mg Q4W 群）で 20 週の追跡調査時に認められ、2 例とも有害事象と判断された。ビリルビンについては、1 例（30 mg Q4W 群）で総ビリルビン高値及び直接ビリルビン高値が、ともに 20 週の追跡調査時に認められたが、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼの異常値は伴わなかった。これらのいずれの被験者でも、Hy's law（アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランス

フェラーゼが基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える）に合致する異常値はなかった。

表 2.7.6.3-10　臨床検査値で変動基準に該当した被験者数

検査項目	投与開始前	プラセボ	本剤				
			10 mg Q4W	30 mg Q4W	80 mg Q4W	10 mg Q8W	80 mg Q8W
全体	24/60 (40.0)	6/10 (60.0)	4/10 (40.0)	5/10 (50.0)	5/10 (50.0)	7/10 (70.0)	8/10 (80.0)
生化学検査	10/60 (16.7)	3/10 (30.0)	2/10 (20.0)	5/10 (50.0)	1/10 (10.0)	4/10 (40.0)	3/10 (30.0)
血糖（上昇）	9/60 (15.0)	2/10 (20.0)	0/10	2/10 (20.0)	0/10	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)
カルシウム（低下）	0/60	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)
総ビリルビン（上昇）	0/60	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10	0/10	0/10
直接ビリルビン(上昇)	0/60	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10	0/10	0/10
総コレステロール（上昇）	2/60 (3.3)	1/10 (10.0)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	1/10 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（上昇）	0/60	0/10	1/10 (10.0)	0/10	1/10 (10.0)	0/10	0/10
アラニンアミノトランスフェラーゼ（上昇）	0/60	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10
クレアチンキナーゼ（上昇）	0/60	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10	0/10	0/10
血液学検査	1/60 (1.7)	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10
ヘマトクリット(低下)	1/60 (1.7)	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10
尿検査	17/60 (28.3)	3/10 (30.0)	4/10 (40.0)	3/10 (30.0)	4/10 (40.0)	6/10 (60.0)	7/10 (70.0)
尿中アルブミン(上昇)	2/60 (3.3)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)
尿糖（上昇）	1/60 (1.7)	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10	1/10 (10.0)	0/10
尿中赤血球（上昇）	8/60 (13.3)	1/10 (10.0)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	3/10 (30.0)	4/10 (40.0)	3/10 (30.0)
尿中白血球（上昇）	5/60 (8.3)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	5/10 (50.0)
尿潜血（上昇）	13/60 (21.7)	1/10 (10.0)	4/10 (40.0)	3/10 (30.0)	3/10 (30.0)	3/10 (30.0)	5/10 (50.0)

異常値がみられた例数／測定例数（%）
2001-JA（5.3.5.1-1）Supportive Table 15.73 から引用

2.7.6.3.7.7　バイタルサイン、体重及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン及び体重で投与後に一度でも変動基準に該当した被験者数を表 2.7.6.3-11 に示した。異常変動の多くは体重の変動であった。

表 2.7.6.3-11 バイタルサイン及び体重で変動基準に該当した被験者数

検査項目	投与開始前	プラセボ	本剤				
			10 mg Q4W	30 mg Q4W	80 mg Q4W	10 mg Q8W	80 mg Q8W
全体	2/60 (3.3)	4/10 (40.0)	3/10 (30.0)	3/10 (30.0)	1/10 (10.0)	4/10 (40.0)	3/10 (30.0)
収縮期血圧	0/60	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10
低下又は低値	0/60	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10
拡張期血圧	1/60 (1.7)	2/10 (20.0)	0/10	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)	0/10	0/10
上昇又は高値	0/60	1/10 (10.0)	0/10	1/10 (10.0)	0/10	0/10	0/10
低下又は低値	1/60 (1.7)	1/10 (10.0)	0/10	0/10	1/10 (10.0)	0/10	0/10
体重	1/60 (1.7)	2/10 (20.0)	3/10 (30.0)	2/10 (20.0)	0/10	3/10 (30.0)	3/10 (30.0)
減少	1/60 (1.7)	0/10	1/10 (10.0)	0/10	0/10	3/10 (30.0)	0/10
増加	0/60	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	3/10 (30.0)

異常値がみられた例数／測定例数（%）
2001-JA（5.3.5.1-1）Supportive Table 15.76 から引用

2.7.6.3.7.8 注射部位反応

注射部位反応は 30 mg Q4W 群の 1 例にみられ、4 回目の投与時（Day 84）に右腹部に発赤が認められたが、無処置で 1 時間後に回復した。

2.7.6.3.8 免疫原性

2.7.6.3.8.1 ADA

確認アッセイの結果、プラセボ群では、ベースラインで陽性であったのは 10 例中 3 例であり、投与開始後に陽性化したのは 1 例であった。本剤群合計では、ベースラインで陽性であったのは 50 例中 18 例であり、投与開始後に陽性化したのは 22 例であった。

2.7.6.3.8.2 NAb

本剤群で ADA が測定された 50 例のうち 1 例（2%）で NAb が陽性となった。当該被験者の ADA の結果は、ベースラインでは陰性であったが、投与期間中の全ての測定時点（4、8、16 及び 20 週時）で陽性であった。NAb は 4 週時には検出されず、8、16 及び 20 週時に検出された。

2.7.6.3.9 結論

本剤投与により、ACR20 改善率及びその他の有効性評価項目で RA の症状改善がみられ、Q4W 群では Q8W 群に比べて一貫して顕著な改善がみられた。RA 評価と同様、健康状態の評価においても本剤投与により改善傾向を示し、Q4W 群では Q8W 群に比べて大きな改善がみられた。また、本剤は 10、30 及び 80 mg Q4W 投与、10 及び 80 mg Q8W 投与において忍容性は良好で安全性に大きな問題はなかった。