2.7.6.4　第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA）

資料番号 5.3.5.1-2、5.3.5.1-4

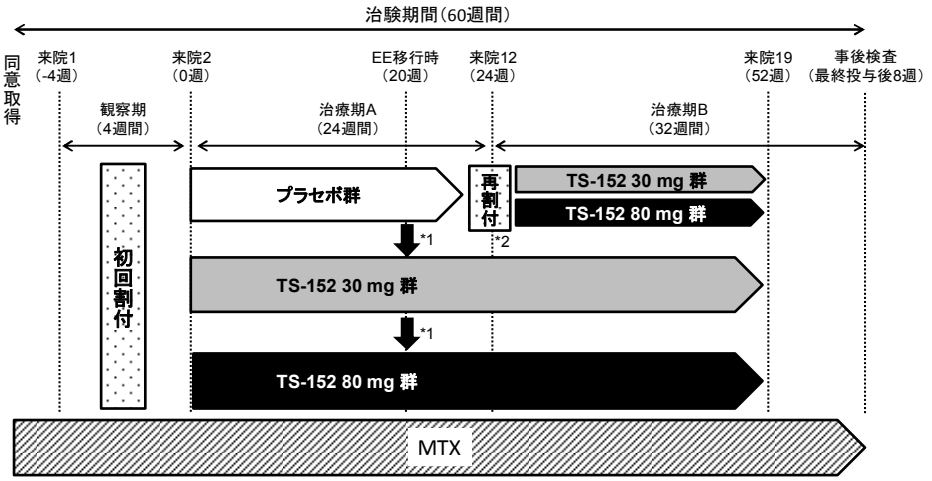
2.7.6.4.1　治療期 A の成績

2.7.6.4.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。本治験では、治療期 A 終了後に盲検を解除し、治療期 A について中間解析を実施した。治療期 A の解析結果に基づく成績を提示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	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
試験番号	TS152-3000-JA
治験実施医療機関	[redacted]他、計 78 施設
治験実施期間	2018 年 9 月 4 日～2020 年 3 月 16 日 （最初の被験者の同意取得日～治療期 A の最後の被験者の最終観察日）
開発の相	検証的試験（第Ⅱ／Ⅲ相）
治験の目的	治療期 A MTX 治療中にもかかわらず活動性を有する RA 患者を対象に、MTX 併用下で TS-152（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）30 mg 又は本剤 80 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの有効性を、プラセボを対照として優越性を検証するとともに、本剤の用量を設定する。また、安全性及び薬物動態を検討する。 治療期 B 長期投与での安全性、有効性及び薬物動態を検討する。

項目	内容
治験方法	本治験は、観察期、治療期 A 及び治療期 B から構成される、多施設共同試験とした。治験期間は観察期、治療期 A 及び治療期 B を合わせて最大 60 週間とした。 治療期 A は MTX 併用下で本剤 30 mg、本剤 80 mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験とした。 治療期 B は MTX 併用下で本剤 30 mg 又は本剤 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する非盲検試験とした。ただし、治療期 B の来院 12（24 週）の治験薬投与は二重盲検下で行った。Early Escape（EE）基準に該当する場合も、来院 12（24 週）までの治験薬投与は二重盲検下で行った。  *1：EE 基準［来院 10（16 週）の圧痛関節数及び腫脹関節数の来院 2（0 週）からの改善が 20%未満］に該当した場合、EE 移行時（20 週）の治験薬投与以降は治療期 B に移行した。EE 移行時（20 週）以降は、プラセボ投与例は本剤 30 mg に、本剤 30 mg 投与例は本剤 80 mg に変更した。なお、本剤 80 mg 投与例は EE 基準に該当した場合でも投与量の変更なく継続した。 *2：プラセボ群で来院 11（20 週）まで完了した被験者は、治療期 B では本剤 30 mg 群又は本剤 80 mg 群に 1：1 で割り付けられた。 治験薬初回割付の層別因子 TNF 阻害薬の使用経験が治験薬の有効性及び安全性を検討する上で重要な因子であると考え、TNF 阻害薬の使用経験を治験薬初回割付の層別因子に設定した。
目標被験者数	370 例 （治験薬投与例数：本剤 30 mg 群 148 例、本剤 80 mg 群 148 例、プラセボ群 74 例） 設定根拠 2000-WW 試験及び 2001-JA 試験の結果を踏まえ、主要評価項目である ACR20 改善率（投与 16 週時）を本剤 30 mg 群 66%、本剤 80 mg 群 66%及びプラセボ群 40%と仮定した。プラセボ群に割り付けられる症例を少なくするため、実薬群とプラセボ群の割付比を 2：2：1 とした。 上記条件で第 1 種の過誤確率両側 2.5%、検出力 90%とし症例数を算出の上、中止率 10%として症例数 370 例（本剤 30 mg 群 148 例、本剤 80 mg 群 148 例、プラセボ群 74 例）とした。 また、上記症例数での mTSS の検出力を同種同効薬（セルトリズマブ・ペゴル）の成績を参考に算出したところ、99.89%であった。

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 以下の基準を全て満たす者を本治験の対象とした。 (1) 本治験の実施に先立ち、本治験に関し十分な説明を受け、本人から文書にて治験参加の同意が得られた患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者 (3) ACR の 2010 年改訂 RA 分類基準で診断された患者 (4) 来院 1（-4 週）及び来院 2（0 週）の関節評価で、以下の項目をいずれも満たす患者（ただし、人工関節置換術、関節固定術を行っている場合には評価対象関節から除く） a) 68 関節評価で、圧痛関節数が 6 カ所以上 b) 66 関節評価で、腫脹関節数が 6 カ所以上 (5) 来院 1（-4 週）の hs-CRP が 0.6 mg/dL（6 mg/L）以上、又は ESR が 28 mm/h 以上である患者（hs-CRP 及び ESR は、再検査を 1 回可能とした） (6) 来院 2（0 週）の 12 週間以上前から MTX による治療を受けており、かつ、少なくとも来院 2（0 週）の 6 週間以上前から用量（6～16 mg/週）に変更がなく、治療を継続している患者 除外基準 以下のいずれかの基準に該当する者を本治験の対象から除外した。 (1) 来院 1（-4 週）の胸部 X 線検査にて、悪性腫瘍、感染症、又は間質性肺炎を示唆する異常所見が認められた患者 (2) 活動性感染症の患者、感染症に罹患しやすくなる可能性のある開放性皮膚潰瘍又は基礎疾患を有する患者 (3) 以下のいずれかに該当する患者 a) 活動性結核を有する患者 b) 来院 1（-4 週）の胸部 X 線検査にて、活動性結核の罹患を示す所見が認められる患者 c) 潜在性結核を有する可能性が高い患者［結核の既感染者、来院 1（-4 週）の胸部 X 線検査で陳旧性肺結核に合致する陰影を有する患者、又は来院 1（-4 週）の T-SPOT 陽性の患者］ ただし、c)のみに該当する患者は、来院 2（0 週）の 3 週間以上前から抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与が開始されていれば、本治験への登録を可能とした。なお、抗結核薬は少なくとも 24 週間以上継続することとした。 (4) 来院 2（0 週）前 24 週間以内に以下の疾患の既往を有する患者 a) 非結核性抗酸菌症 b) 日和見感染症（サイトメガロウイルス、ニューモシスチス・イロベチイ、アスペルギルスなど）

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準（続き）	(5) 人工関節感染症（疑いを含む）の既往又は合併を有する患者（ただし、既往の場合には、その人工関節が除去又は交換されていれば、本治験への登録を可能とした） (6) ニューヨーク心臓協会の心機能分類で、Ⅲ度又はⅣ度に分類されたうっ血性心不全を合併している患者 (7) 急性冠症候群（心筋梗塞、不安定狭心症など）を合併している患者、又は来院 2（0 週）前 24 週間以内に重篤な脳血管系疾患（CTCAE version 4.0 のグレード 3 及び 4 を参考にする）の既往を有する患者 (8) 重篤な心血管系疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、消化器系疾患、血液系疾患（副作用の重篤度分類基準のグレード 3 を参考にする）のいずれかを合併している患者 (9) 重篤な甲状腺疾患（CTCAE version 4.0 のグレード 3 及び 4 を参考にする）を合併している患者 (10) 重篤な免疫疾患（CTCAE version 4.0 のグレード 3 及び 4 を参考にする）を合併している患者 (11) 脱髄疾患を合併している患者 (12) 悪性腫瘍又はリンパ球増殖性疾患の合併又は既往を有する患者（ただし、皮膚基底細胞癌又は扁平上皮癌のうち、外科的摘除を行い、5 年を超えて再発が認められない場合は本治験への登録を可能とした） (13) 臓器移植歴を有する患者 (14) 来院 1（-4 週）に実施した臨床検査で、HBs 抗原陽性、HBc 抗体又は HBs 抗体陽性の患者［ただし、HBs 抗原は陰性であり、HBc 抗体及び HBs 抗体のみ（又はいずれか）が陽性の場合で、医師の判断により HBV-DNA 定量を実施し、定量下限未満であれば、本治験への登録を可能とした］ (15) 来院 1（-4 週）に実施した臨床検査で、HCV 抗体陽性の患者（ただし、医師の判断により HCV-RNA 定量を実施し、定量下限未満であれば、本治験への登録を可能とした） (16) 来院 1（-4 週）に実施した臨床検査で、以下の臨床検査値異常が認められた患者（再検査を 1 回まで可能とした） a) 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範囲上限の 2 倍以上 b) ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以下 c) 血小板数が 10.0×10^4 /μL 以下又は 100.0×10^4 /μL 以上 d) 白血球数が 3200 /μL 以下 e) リンパ球数が 800 /μL 以下 f) 血清クレアチニンが 2.00 mg/dL 以上 g) β-D-グルカンが 20 pg/mL 以上 (17) TNF 阻害薬、ヒト免疫グロブリン蛋白又はこれらの薬効群と関連する他の化合物に対するアレルギーを有する患者 (18) RA 以外の膠原病を合併している患者（ただし、シェーグレン症候群の合併に限っては本治験への登録を可能とした） (19) 治験責任医師又は治験分担医師が RA の活動性を適切に評価することが困難であると判断する疾患を合併している患者 (20) B 細胞除去療法又は血漿交換療法による治療歴を有する患者 (21) 来院 2（0 週）前 1 年以内に白血球除去療法による治療を受けた患者 (22) 来院 2（0 週）前 24 週間以内に以下の治療を受けた患者 a) アザチオプリン、ミゾリビン、外用剤を除くシクロスポリン及びタクロリムス b) レフルノミド c) デノスマブ d) テリパラチド e) 他の治験用生物学的製剤

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準（続き）	(23) 来院 2（0 週）前 12 週間以内に以下の治療を受けた患者 a) 除外基準(22)及び(24)～(25)に記載されていない生物学的製剤 b) 関節に対する外科的介入療法（滑膜切除術、人工関節置換術、関節固定術など） c) 生物学的製剤を除く他の治験薬、治験中の療法及び治験用医療機器 d) 神経ブロック (24) 来院 2（0 週）前 8 週間以内に以下の治療を受けた患者 a) トシリズマブ、サリルマブ b) アバタセプト c) インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル (25) 来院 2（0 週）前 4 週間以内に以下の治療を受けた患者 a) MTX を除く csDMARDs（サラゾスルファピリジン、ペニシラミンなど）又は除外基準(22)～(26)に記載されていない免疫抑制剤（外用剤を除く） b) エタネルセプト c) JAK 阻害薬 d) オピオイド系鎮痛薬 e) 関節腔内注射 f) 関節穿刺 g) 生（弱毒化）ワクチン (26) 来院 2（0 週）前 2 週間以内に以下の治療を受けた患者 a) 点眼剤を除く NSAIDs の新規投与開始、中止又は用法・用量変更 b) 点眼剤を除く NSAIDs 以外の鎮痛薬の新規投与開始、中止又は用法・用量変更 c) 葉酸製剤・フォリン酸（フォリナート）の新規投与開始、中止又は用法・用量変更 d) プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤） e) プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下の副腎皮質ステロイド剤（経口剤・坐剤）の新規投与開始、中止又は用法・用量変更 f) 副腎皮質ステロイド剤及び NSAIDs の皮下、筋肉内又は静脈内投与 g) RA 治療を目的とした漢方薬 (27) 過去にオゾラリズマブの投与を受けた患者 (28) 妊婦、授乳婦、来院 1（-4 週）の血液妊娠検査で妊娠陽性の患者、又は来院 2（0 週）の尿妊娠検査で妊娠陽性の患者 (29) 妊娠可能な女性が外科的不妊状態でない男性パートナーと性交渉をもつ場合、治験期間中、ホルモン法、二重バリア法（コンドームと殺精子剤の併用など）、避妊器具の子宮内装着などの有効性の高い方法で避妊することに合意せず、避妊の実行を確約できない患者 (30) 生殖能力を有する男性患者で、治験期間中、有効性の高い方法で避妊することに合意せず、避妊の実行を確約できない患者 (31) 治験実施計画書の遵守能力又は治験参加に関する同意能力を障害する可能性がある精神疾患、アルコール又は薬物乱用、あるいはその既往を有する患者 (32) その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験参加を不適当と判断した患者
治験薬	被験薬：本剤皮下注 30 mg（0.375 mL 中にオゾラリズマブ 30 mg を含有する） 本剤皮下注 80 mg（1 mL 中にオゾラリズマブ 80 mg を含有する） 対照薬：本剤皮下注プラセボ 30 mg 用（オゾラリズマブを含有しない） 本剤皮下注プラセボ 80 mg 用（オゾラリズマブを含有しない） いずれもプレフィルドシリンジ製剤を使用した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>下表に従い、来院 2（0 週）～来院 12（24 週）は投与 1 回あたり液量の異なる 2 種類の治験薬を二重盲検下で皮下投与した（総液量 1.375 mL）。投与頻度は 4 週に 1 回とした。
来院 10（16 週）で EE 基準に該当した場合、EE 移行時（20 週）の治験薬投与以降、プラセボ群の被験者は本剤 30 mg 群に、本剤 30 mg 群の被験者は本剤 80 mg 群に二重盲検下で移行した。なお、本剤 80 mg 群の被験者が EE 基準に該当した場合でも投与群の変更は行わなかった。
来院 13（28 週）以降は、非盲検下で本剤 30 mg（液量 0.375 mL）又は本剤 80 mg（液量 1 mL）を 4 週に 1 回皮下投与した。
投与は当日の検査・観察終了後に行った。また、投与部位は上腕部、大腿部又は腹部とし、前回投与とは異なる部位とした。

<table>
<tr><th></th><th colspan="4">二重盲検</th><th>非盲検</th></tr>
<tr><th>投与群</th><th>0～16 週</th><th>EE 該当</th><th>20 週</th><th>24 週</th><th>28 週以降</th></tr>
<tr><td rowspan="2">プラセボ群</td><td rowspan="2">●★</td><td>無</td><td>●★</td><td>○★/●☆（※）</td><td>○/☆（※）</td></tr>
<tr><td>有</td><td>○★</td><td>○★</td><td>○</td></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤 30 mg 群</td><td rowspan="2">○★</td><td>無</td><td>○★</td><td>○★</td><td>○</td></tr>
<tr><td>有</td><td>●☆</td><td>●☆</td><td>☆</td></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤 80 mg 群</td><td rowspan="2">●☆</td><td>無</td><td rowspan="2">●☆</td><td rowspan="2">●☆</td><td rowspan="2">☆</td></tr>
<tr><td>有</td></tr>
</table>
○：本剤 30 mg（0.375 mL）、●：プラセボ 30 mg 用（0.375 mL）、☆：本剤 80 mg（1 mL）、★:プラセボ 80 mg 用（1 mL）
※本剤 30 mg 群又は本剤 80 mg 群に 1：1 で割り付けた。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>治療期 A：24 週間（計 6 回皮下投与）
［EE 基準に該当した場合は 20 週間（計 5 回皮下投与）］
治療期 B：28 週間（計 7 回皮下投与）
［EE 基準に該当した場合は 32 週間（計 8 回皮下投与）］</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td><u>有効性</u>
主要評価項目
ACR20（評価指標：16 週時の改善率）
mTSS（評価指標：24 週時の治験薬投与開始時からの変化量）

副次評価項目
ACR50、ACR70、DAS28-CRP、DAS28-ESR、ACR-N、圧痛関節数（68 関節）、腫脹関節数（66 関節）、患者による VAS を用いた疼痛評価、医師による VAS を用いた全般評価、患者による VAS を用いた全般評価、朝のこわばりの持続時間、EULAR 反応率（CRP）、EULAR 反応率（ESR）、CDAI、SDAI、Boolean 寛解、HAQ-DI、EQ-5D-5L、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア

<u>薬力学</u>
hs-CRP、ESR、MMP-3、IL-6、RF、抗 CCP 抗体

<u>安全性</u>
有害事象／副作用（注射部位反応を含む）、体重及びバイタルサイン、臨床検査

有害事象
「有害事象」とは、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。
有害事象名のコーディングには MedDRA/J version 22.1 を用いた。</td></tr>
</table>

<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>治験薬の薬剤部分との因果関係
治験薬の薬剤部分との因果関係を以下の 2 分類で判定した。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。
<table>
<tr><td>関連あり</td><td>治験薬の薬剤部分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</td></tr>
<tr><td>関連なし</td><td>原疾患、合併症、併用薬剤など他の要因によると考えられる場合、又は時間的な関連性がほとんどない場合など、総合的に判断し治験薬の薬剤部分と有害事象との因果関係に合理的可能性が考えられない場合</td></tr>
</table>
治験薬の機器部分との因果関係
治験薬の機器部分との因果関係を以下の 2 分類で判定した。
<table>
<tr><td>関連あり</td><td>治験薬の機器部分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</td></tr>
<tr><td>関連なし</td><td>原疾患、合併症、併用薬剤など他の要因によると考えられる場合、又は時間的な関連性がほとんどない場合など、総合的に判断し治験薬の機器部分と有害事象との因果関係に合理的可能性が考えられない場合</td></tr>
</table>
有害事象の重症度
有害事象の重症度を以下の 3 分類で判定した。なお、有害事象の重症度が推移した場合は、最も重い重症度で判定した。
<table>
<tr><td>軽度</td><td>一過性で、日常の活動に支障を来さないもの（例えば、特に処置を必要としない又はごく軽い処置を必要とする症状）</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>日常の活動に支障を来すもの（例えば、医療機関での重要な処置を必要とする症状）</td></tr>
<tr><td>高度</td><td>日常の活動を不可能にするもの（例えば、入院加療を必要とする症状）</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。

<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）

<u>薬物動態</u>
血漿中オゾラリズマブ濃度</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td><u>解析対象集団</u>
FAS：
治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に有効性又は薬力学評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団。ただし、「症例およびデータの取り扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除くものとした。
PPS：
選択／除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書の規定を遵守し、主要評価項目の測定・観察値が利用可能な被験者を対象とした集団。ただし、「症例およびデータの取り扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除くものとした。</td></tr>
</table>

項目	内容
統計手法（続き）	薬物動態解析対象集団： 選択／除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書の規定を遵守し、薬物動態評価項目が利用可能な被験者を対象とした集団。ただし、「症例およびデータの取り扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除くものとした。 安全性解析対象集団： 治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に安全性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。ただし、「症例およびデータの取り扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除くものとした。 有効性 FAS を主要な解析対象集団とし、以下の集計・解析を行った。 主要評価項目 ACR20 改善率について、薬剤群別に頻度集計を行うとともに、TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を適用して群間比較を行い、プラセボ群との群間差の信頼区間を算出した。また、mTSS の値及び変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出するとともに、変化量に TNF 阻害薬の使用経験及びベースラインを共変量とした共分散分析を適用して群間比較を行い、変化量及びプラセボ群との群間差の信頼区間を算出した。 副次評価項目 計量値データは、mTSS と同様の集計・解析を行った。多重性の調整は行わなかった。 計数値データは、ACR50 改善率及び ACR70 改善率については ACR20 改善率と同様の集計・解析を行い、その他については各評価時期及び治療期 A 主要評価時の値について、カテゴリーに従って薬剤群別に頻度集計を行った。また、寛解率、Good/Moderate response 率、改善及び機能的寛解率にカイ二乗検定を適用してプラセボ群と薬剤群の群間比較を行うとともに、群間差の信頼区間を算出し、Cochran-Armitage 検定を適用して治療期 A 主要評価時の用量反応性を検討した。 薬力学 FAS を対象として mTSS と同様の集計・解析を行った。 薬物動態 薬物動態解析対象集団のうち、本剤が投与された被験者を対象とし、以下の集計・解析を行った。 1) 薬剤群別に血漿中オゾラリズマブ濃度の基本統計量を算出した。 2) インテンシブ PK（初回投与後の多時点採血）検体を採取した被験者を対象とし、血漿中オゾラリズマブ濃度からノンコンパートメント解析法により薬物動態パラメータを算出し、薬剤群別に基本統計量を算出した。 安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 1) 有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計を行った。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 2) 臨床検査、体重、バイタルサイン 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計を行った。 免疫原性 安全性解析対象集団を対象とし、各時点における血漿中の ADA の発現頻度を各薬剤群及び全投与群並びに実薬投与群別に集計した。発現率についても各薬剤群及び全投与群並びに実薬投与群別に算出した。また、血漿中の NAb についても同様の解析を行った。

2.7.6.4.1.2　試験対象

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団

全被験者の内訳を表 2.7.6.4-2、治療期 A の中止例及び EE 該当例の内訳を表 2.7.6.4-3、治療期 A の解析対象集団を表 2.7.6.4-4 に示した。

本治験では 587 例から同意を取得し、このうち 192 例が治験薬初回割付前に中止した。割付前の中止理由は、組入れ基準不適格 175 例、治験実施計画書違反 1 例、被験者による申し出 14 例、その他 2 例であった。

治験薬初回割付例は 395 例であり、そのうち 381 例［プラセボ群 75 例、本剤 30 mg 群（以下、30 mg 群）152 例、本剤 80 mg 群（以下、80 mg 群）154 例；以下同順］が治療期 A に移行し、割付に従って治験薬投与を開始した。381 例のうち 29 例（8 例、11 例、10 例）が治療期 A で中止した。治療期 A での中止理由は、対象疾患の悪化 1 例（プラセボ群）、治験実施計画書違反 2 例（80 mg 群）、有害事象 11 例（0 例、5 例、6 例）、被験者による申し出 11 例（6 例、3 例、2 例）、追跡不能 1 例（30 mg 群）、その他 3 例（1 例、2 例、0 例）であった。

FAS 全体（381 例）での治療期 A の継続率は 92.4%であり、群間差はなかった。なお、EE 該当例はプラセボ群 21 例、30 mg 群 9 例、80 mg 群 11 例であった。

治療期 A の FAS 及び安全性解析対象集団はいずれも 381 例（プラセボ群 75 例、30 mg 群 152 例、80 mg 群 154 例；以下同順）であり、割付後、治験薬投与前に中止した 14 例を解析から除外した。PPS は 294 例（53 例、116 例、125 例）であり、101 例を解析から除外した。薬物動態解析対象集団は 362 例（69 例、147 例、146 例）であり、治療期 A で投与回数が規定の 3 分の 2 未満、又は投与が 1 回の規定量を満たさなかった 33 例を解析から除外した。

表 2.7.6.4-2　全被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由	例数（%）
同意取得例	587
治験薬初回割付例	395 (67.3)
治験薬初回割付前中止	192 (32.7)
組み入れ基準不適格	175
治験実施計画書違反	1
被験者による申し出	14
その他	2

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.1-1a から引用

表 2.7.6.4-3　治療期 A の中止例及び EE 該当例の内訳（FAS）

被験者の内訳及び中止理由	プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群	合計	検定 [a]
FAS（治験薬投与例）	75	152	154	381	p = 0.522
完了例（治療期 A）	67 (89.3)	141 (92.8)	144 (93.5)	352 (92.4)	
中止例（治療期 A）	8 (10.7)	11 (7.2)	10 (6.5)	29 (7.6)	
対象疾患の悪化	1	0	0	1	
治験実施計画書違反	0	0	2	2	
有害事象	0	5	6	11	
被験者による申し出	6	3	2	11	
追跡不能	0	1	0	1	
その他	1	2	0	3	
EE 該当例	21 (28.0)	9 (5.9)	11 (7.1)	41 (10.8)	

例数（%）
a：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-76a、Table 15.2-84a から引用

表 2.7.6.4-4　治療期 A の解析対象集団

解析対象集団	プラセボ群	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群	合計
治験薬割付例	79	157	159	395
FAS	75 (94.9)	152 (96.8)	154 (96.9)	381 (96.5)
PPS	53 (67.1)	116 (73.9)	125 (78.6)	294 (74.4)
薬物動態解析対象集団	69 (87.3)	147 (93.6)	146 (91.8)	362 (91.6)
安全性解析対象集団	75 (94.9)	152 (96.8)	154 (96.9)	381 (96.5)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-1a、Table 15.2-2a、Table 15.3-1a、Table 15.5-1a から引用

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-5 に示した。

全ての被験者が日本人であった。性別、DAS28-CRP（カテゴリー別）及び DAS28-ESR（カテゴリー別）に群間差が認められたが、本治験での評価に大きな影響を及ぼす背景の偏りはなかった。治験開始時に RF 陽性又は抗 CCP 抗体陽性の患者（Seropositive RA）は 89.2%（プラセボ群 85.3%、30 mg 群 92.1%、80 mg 群 88.3%）であった。

表 2.7.6.4-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)	検定 [a]
性別	男性	18 (24.0)	47 (30.9)	31 (20.1)	96 (25.2)	p = 0.091 * (X2)
	女性	57 (76.0)	105 (69.1)	123 (79.9)	285 (74.8)	
年齢（歳）	＜65	56 (74.7)	119 (78.3)	116 (75.3)	291 (76.4)	p = 0.769 (X2)
	65≦	19 (25.3)	33 (21.7)	38 (24.7)	90 (23.6)	
	平均値±標準偏差	54.3±12.1	54.8±11.2	55.5±10.9	55.0±11.2	p = 0.777 (H)
	中央値	55.0	55.5	57.0	56.0	
	最小値～最大値	24～75	21～75	25～72	21～75	

		プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)	検定 [a]
体重（kg）	＜40.0	4 (5.3)	5 (3.3)	5 (3.2)	14 (3.7)	p = 0.614 (X2)
	40.0≦、＜50.0	16 (21.3)	27 (17.8)	40 (26.0)	83 (21.8)	
	50.0≦、＜60.0	27 (36.0)	53 (34.9)	55 (35.7)	135 (35.4)	
	60.0≦、＜70.0	18 (24.0)	35 (23.0)	27 (17.5)	80 (21.0)	
	70.0≦	10 (13.3)	32 (21.1)	27 (17.5)	69 (18.1)	
	平均値±標準偏差	58.41±13.52	59.98±12.81	57.61±11.58	58.72±12.49	p = 0.210 (H)
	中央値	55.60	58.45	55.45	56.90	
	最小値～最大値	37.7～102.0	36.5～105.4	35.8～92.1	35.8～105.4	
BMI	＜18.5	8 (10.7)	16 (10.5)	17 (11.0)	41 (10.8)	p = 0.928 (X2)
	18.5≦、＜25.0	48 (64.0)	94 (61.8)	92 (59.7)	234 (61.4)	
	25.0≦、＜30.0	13 (17.3)	32 (21.1)	37 (24.0)	82 (21.5)	
	30.0≦	6 (8.0)	10 (6.6)	8 (5.2)	24 (6.3)	
	平均値±標準偏差	23.16±5.17	23.19±4.97	22.81±3.94	23.03±4.62	p = 0.840 (H)
	中央値	22.20	22.20	22.15	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	アジア人（日本人）	75	152	154	381	
生物学的製剤の使用経験	なし	46 (61.3)	97 (63.8)	93 (60.4)	236 (61.9)	p = 0.821 (X2)
	あり	29 (38.7)	55 (36.2)	61 (39.6)	145 (38.1)	
生物学的製剤の使用経験分類（重複あり）	アバタセプト	3 (4.0)	4 (2.6)	5 (3.2)	12 (3.1)	-
	アダリムマブ	7 (9.3)	10 (6.6)	10 (6.5)	27 (7.1)	
	セルトリズマブペゴル	4 (5.3)	2 (1.3)	3 (1.9)	9 (2.4)	
	エタネルセプト	5 (6.7)	17 (11.2)	22 (14.3)	44 (11.5)	
	ゴリムマブ	1 (1.3)	4 (2.6)	8 (5.2)	13 (3.4)	
	インフリキシマブ	4 (5.3)	8 (5.3)	7 (4.5)	19 (5.0)	
	トシリズマブ	7 (9.3)	7 (4.6)	6 (3.9)	20 (5.2)	
	デノスマブ	3 (4.0)	7 (4.6)	7 (4.5)	17 (4.5)	
	サリルマブ	2 (2.7)	6 (3.9)	4 (2.6)	12 (3.1)	
	その他	9 (12.0)	24 (15.8)	31 (20.1)	64 (16.8)	
TNF 阻害薬の使用経験	なし	54 (72.0)	107 (70.4)	108 (70.1)	269 (70.6)	p = 0.999 (X2)
	あり（1 剤）	14 (18.7)	30 (19.7)	31 (20.1)	75 (19.7)	
	あり（2 剤以上）	7 (9.3)	15 (9.9)	15 (9.7)	37 (9.7)	
直近に RA 治療目的で使用した生物学的製剤	アバタセプト	3	2	3	8	-
	アダリムマブ	3	4	5	12	
	セルトリズマブペゴル	1	1	1	3	
	エタネルセプト	2	10	14	26	
	ゴリムマブ	1	2	3	6	
	インフリキシマブ	2	6	0	8	
	トシリズマブ	5	4	2	11	
	デノスマブ	2	3	3	8	
	サリルマブ	2	3	4	9	
	その他	7	17	23	47	
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	1	1	-
	二次無効	1	2	2	5	
	安全性	0	1	1	2	
	その他	13	33	29	75	
開始時の副腎皮質ステロイド剤使用の有無	なし	38 (50.7)	90 (59.2)	90 (58.4)	218 (57.2)	p = 0.437 (X2)
	あり	37 (49.3)	62 (40.8)	64 (41.6)	163 (42.8)	

		プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)	検定 [a]
罹病期間（年）	＜1	5 (6.7)	18 (11.8)	18 (11.7)	41 (10.8)	p = 0.599 (X2)
	1≦、＜3	19 (25.3)	31 (20.4)	27 (17.5)	77 (20.2)	
	3≦、＜5	9 (12.0)	17 (11.2)	20 (13.0)	46 (12.1)	
	5≦、＜10	18 (24.0)	46 (30.3)	36 (23.4)	100 (26.2)	
	10≦	24 (32.0)	40 (26.3)	53 (34.4)	117 (30.7)	
	平均値±標準偏差	7.6±7.4	6.8±6.4	7.8±7.5	7.4±7.1	p = 0.644 (H)
	中央値	6.0	5.5	6.0	6.0	
	最小値～最大値	0～37	0～31	0～37	0～37	
合併症の有無	なし	8 (10.7)	16 (10.5)	12 (7.8)	36 (9.4)	p = 0.660 (X2)
	あり	67 (89.3)	136 (89.5)	142 (92.2)	345 (90.6)	
治験薬初回投与開始時点の MTX 投与量（mg/週）	なし	2 (2.7)	1 (0.7)	5 (3.2)	8 (2.1)	p = 0.533 (X2)
	6≦、＜8	10 (13.3)	29 (19.1)	19 (12.3)	58 (15.2)	
	8≦、＜10	19 (25.3)	29 (19.1)	37 (24.0)	85 (22.3)	
	10≦、＜12	17 (22.7)	36 (23.7)	41 (26.6)	94 (24.7)	
	12≦、≦16	27 (36.0)	57 (37.5)	52 (33.8)	136 (35.7)	
	平均値±標準偏差	10.2±3.0	10.0±2.9	10.1±2.7	10.1±2.8	-
	中央値	10.0	10.0	10.0	10.0	
	最小値～最大値	6～16	6～16	6～16	6～16	
DAS28-CRP	＜3.2	1 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.5)	p = 0.061 * (X2)
	3.2≦、≦5.1	33 (44.0)	74 (48.7)	85 (55.2)	192 (50.4)	
	5.1＜	38 (50.7)	77 (50.7)	68 (44.2)	183 (48.0)	
	不明	3 (4.0)	0	1 (0.6)	4 (1.0)	
	平均値±標準偏差	5.07±1.00	5.21±1.05	5.07±0.90	5.13±0.98	p = 0.376 (F)
	中央値	5.16	5.15	4.98	5.07	
	最小値～最大値	3.1～7.8	3.0～8.0	3.4～7.4	3.0～8.0	
DAS28-ESR	＜3.2	1 (1.3)	0	0	1 (0.3)	p = 0.118 * (X2)
	3.2≦、≦5.1	20 (26.7)	33 (21.7)	26 (16.9)	79 (20.7)	
	5.1＜	53 (70.7)	111 (73.0)	124 (80.5)	288 (75.6)	
	不明	1 (1.3)	8 (5.3)	4 (2.6)	13 (3.4)	
	平均値±標準偏差	5.75±0.99	5.92±1.05	5.81±0.89	5.84±0.97	p = 0.451 (F)
	中央値	5.81	5.78	5.71	5.77	
	最小値～最大値	2.9～8.2	3.2～8.7	3.4～8.2	2.9～8.7	
圧痛関節数（68 関節）	平均値±標準偏差	15.5±9.6	16.6±8.8	15.6±8.9	16.0±9.0	p = 0.552 (F)
	中央値	12.0	14.5	14.0	14.0	
	最小値～最大値	6～47	6～52	6～59	6～59	
腫脹関節数（66 関節）	平均値±標準偏差	13.2±8.5	13.8±7.2	12.8±6.4	13.3±7.2	p = 0.461 (F)
	中央値	10.0	12.0	11.0	11.0	
	最小値～最大値	6～54	6～43	6～40	6～54	
圧痛関節数（28 関節）	平均値±標準偏差	10.3±5.6	11.4±5.6	10.5±4.7	10.8±5.3	p = 0.211 (F)
	中央値	8.0	10.5	9.0	10.0	
	最小値～最大値	2～26	3～28	3～28	2～28	
腫脹関節数（28 関節）	平均値±標準偏差	9.8±4.7	10.3±4.9	9.6±4.2	9.9±4.6	p = 0.464 (F)
	中央値	8.0	9.0	9.0	9.0	
	最小値～最大値	3～28	3～28	2～28	2～28	
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	平均値±標準偏差	52.4±27.3	50.9±27.6	51.0±27.4	51.2±27.4	p = 0.920 (F)
	中央値	50.0	49.5	56.0	51.0	
	最小値～最大値	0～100	1～100	3～100	0～100	
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±標準偏差	53.8±28.4	53.6±27.2	52.6±27.1	53.2±27.3	p = 0.928 (F)
	中央値	49.5	55.5	52.0	52.0	
	最小値～最大値	0～100	2～100	2～100	0～100	

		プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)	検定 [a]
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±標準偏差	56.3±21.5	61.3±21.1	61.2±19.0	60.3±20.4	p = 0.175 (F)
	中央値	57.5	64.0	63.0	62.0	
	最小値～最大値	11～99	8～100	16～100	8～100	
CDAI	≦10.0	0	0	0	0	p = 0.734 (X2)
	10.0＜、≦22.0	18 (24.0)	27 (17.8)	26 (16.9)	71 (18.6)	
	22.0＜	56 (74.7)	123 (80.9)	125 (81.2)	304 (79.8)	
	不明	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.9)	6 (1.6)	
	平均値±標準偏差	31.19±11.73	33.11±12.00	31.63±9.80	32.14±11.11	p = 0.366 (F)
	中央値	28.85	31.20	31.40	30.80	
	最小値～最大値	11.9～69.1	12.7～73.2	13.9～66.0	11.9～73.2	
SDAI	≦11.0	0	0	0	0	p = 0.693 (X2)
	11.0＜、≦26.0	24 (32.0)	43 (28.3)	43 (27.9)	110 (28.9)	
	26.0＜	48 (64.0)	107 (70.4)	107 (69.5)	262 (68.8)	
	不明	3 (4.0)	2 (1.3)	4 (2.6)	9 (2.4)	
	平均値±標準偏差	32.54±12.20	34.72±12.91	33.02±10.28	33.61±11.78	p = 0.318 (F)
	中央値	30.94	32.36	33.21	32.36	
	最小値～最大値	12.5～72.7	12.8～73.9	14.2～67.6	12.5～73.9	
HAQ-DI	平均値±標準偏差	1.0433±0.6428	0.9959±0.6665	1.0407±0.6327	1.0233±0.6470	p = 0.797 (F)
	中央値	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
	最小値～最大値	0.000～2.375	0.000～3.000	0.000～2.625	0.000～3.000	
mTSS	平均値±標準偏差	32.25±50.22	24.95±30.89	27.60±37.42	27.46±37.97	p = 0.396 (F)
	中央値	13.50	10.75	10.00	10.50	
	最小値～最大値	0.0～260.5	0.0～149.5	0.0～201.5	0.0～260.5	
骨びらんスコア	平均値±標準偏差	17.79±28.00	14.20±16.41	15.23±18.84	15.32±20.11	p = 0.450 (F)
	中央値	8.50	8.25	7.00	8.00	
	最小値～最大値	0.0～150.0	0.0～84.5	0.0～106.5	0.0～150.0	
関節裂隙狭小化スコア	平均値±標準偏差	14.46±23.14	10.75±15.53	12.37±19.43	12.13±18.82	p = 0.370 (F)
	中央値	5.50	2.00	2.50	3.00	
	最小値～最大値	0.0～116.0	0.0～81.0	0.0～102.5	0.0～116.0	
hs-CRP（mg/dL）	＜1.0	47 (62.7)	85 (55.9)	95 (61.7)	227 (59.6)	p = 0.162 (X2)
	1.0≦	26 (34.7)	67 (44.1)	58 (37.7)	151 (39.6)	
	不明	2 (2.7)	0	1 (0.6)	3 (0.8)	
	平均値±標準偏差	1.3005±1.7245	1.5969±2.0304	1.3160±1.8402	1.4260±1.8985	p = 0.357 (F)
	中央値	0.7880	0.8075	0.5800	0.7395	
	最小値～最大値	0.019～11.600	0.016～11.400	0.016～12.300	0.016～12.300	
ESR（mm/h）	平均値±標準偏差	36.4±17.3	40.3±22.3	38.6±20.6	38.8±20.7	p = 0.399 (F)
	中央値	36.0	36.0	35.0	36.0	
	最小値～最大値	3～96	5～124	3～127	3～127	

例数（%）
a：(X2) カイ二乗検定（連続修正なし）、(F) 分散分析、(H) Kruskal-Wallis 検定、*：p＜0.15
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-3a から引用

2.7.6.4.1.3　治験薬の投与状況

治験薬の投与回数を表 2.7.6.4-6 に示した。

治療期 A における規定の治験薬投与回数は 6 回であった（EE 移行例は 5 回）。治験薬の投与回数が計画通りの 6 回であった被験者は、プラセボ群で 75 例中 44 例（58.7%）、30 mg 群で 152 例中 127 例（83.6%）、80 mg 群で 154 例中 124 例（80.5%）（以下同順）、5 回であった被験者は 75

例中 23 例（30.7%）、152 例中 20 例（13.2%）、154 例中 19 例（12.3%）であり、いずれの群でも治験薬の投与遵守状況は良好であった。

表 2.7.6.4-6　治験薬投与回数（安全性解析対象集団）

投与群		プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
治験薬投与回数	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

2.7.6.4.1.4　有効性

(1)　主要評価項目

1)　ACR20 改善率

1、16 及び 24 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.4-7、ACR20 改善率の推移を図 2.7.6.4-1 に示した。

FAS での治療期 A 主要評価時（16 週、LOCF）の ACR20 改善率は、プラセボ群で 37.3%、30 mg 群で 79.6%、80 mg 群で 75.3%であった。プラセボ群との差の点推定値及び Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果は、30 mg 群で 42.1（95%信頼区間：28.7～53.7、p＜0.001）、80 mg 群で 37.9（24.4～49.7、p＜0.001）であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率を示した。30 mg 群と 80 mg 群の ACR20 改善率は同程度であった。

有効性の発現は早く、本剤群のいずれも 1 週から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

PPS でも FAS と同様の結果が認められた。症例報告書に入力された TNF 阻害薬の使用経験を層別因子として実施した補足的解析の結果も、主解析と同様の成績であった。

表 2.7.6.4-7　ACR20 改善率（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR20 改善率（例数）	群間差 (95%信頼区間)	検定
1 週時 (OC)	プラセボ群	13.7%（10/73）	－	－
	本剤 30 mg 群	58.0%（87/150）	44.2%［31.6－54.0］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	51.0%（77/151）	37.4%［24.9－47.4］	p＜0.001
16 週時 (LOCF)	プラセボ群	37.3%（28/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	79.6%（121/152）	42.1%［28.7－53.7］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	75.3%（116/154）	37.9%［24.4－49.7］	p＜0.001
24 週時 (LOCF)	プラセボ群	37.3%（28/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	79.6%（121/152）	42.1%［28.7－53.7］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	79.2%（122/154）	41.9%［28.5－53.5］	p＜0.001

検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-5a、Table 15.2-85a から引用

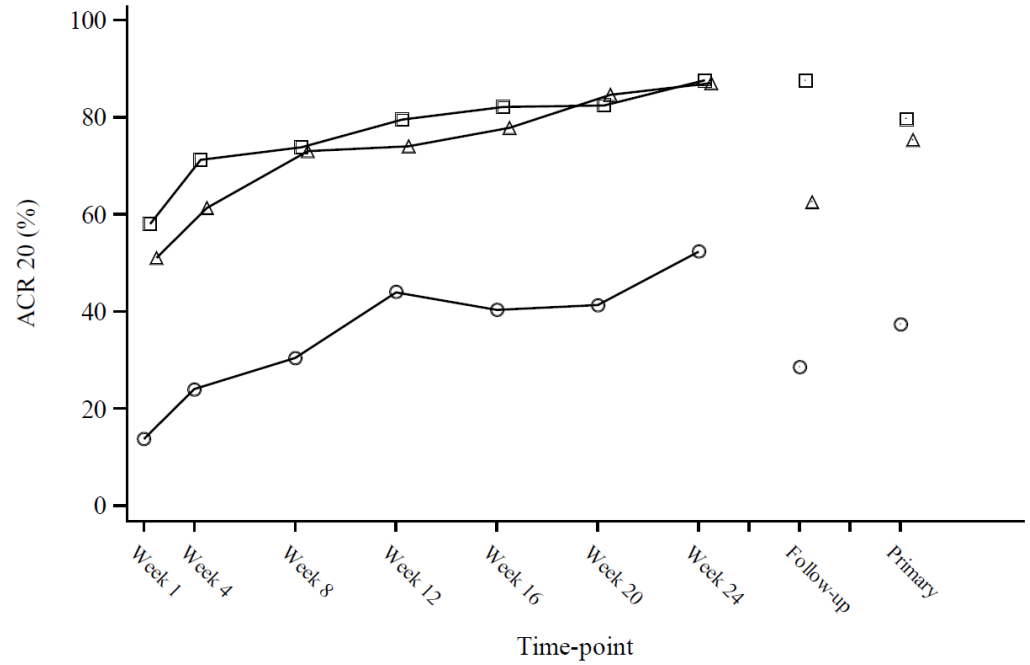


図 2.7.6.4-1　ACR20 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-1a から引用

2）　mTSS

mTSS の治験薬投与開始時からの変化量を表 2.7.6.4-8、mTSS の累積確率プロットを図 2.7.6.4-2、構造的寛解の達成率を表 2.7.6.4-9 に示した。

FAS での治療期 A 主要評価時（24 週、直線外挿法で補完）の mTSS の治験薬投与開始時からの変化量は、プラセボ群で 0.9、30 mg 群で 0.6、80 mg 群で 0.5 であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-0.3（95%信頼区間：-0.8～0.3）、80 mg 群で-0.5（-1.0～0.1）であった。治験薬投与開始時及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれでもプラセボ群との有意差は得られなかった。

FAS での治療期 A 主要評価時（24 週、直線外挿法で補完）の mTSS の治験薬投与開始時からの変化量が 0.5 未満の被験者の割合は、プラセボ群で 60.0%、30 mg 群で 75.0%、80 mg 群で 75.3%であり、本剤群のいずれもプラセボ群に対して有意に高かった。同様に、mTSS の治験薬投与開始時からの変化量が 0.5 以下の被験者の割合及び 0 以下の被験者の割合でも、本剤群のいずれもプラセボ群に対して有意に高かった。また、SDC 以下（1.0 以下）の被験者の割合では本剤群のいずれもプラセボ群に対して高い傾向であったが、統計学的有意差が得られたのは 80 mg 群のみであった。

感度分析として行った LOCF 法による解析でも、直線外挿法と同様の結果が認められた。PPS でも FAS と同様の結果が認められた。また、症例報告書に入力された TNF 阻害薬の使用経験を層別因子として実施した補足的解析の結果も、主解析と同様の成績であった。

表 2.7.6.4-8　mTSS の治験薬投与開始時からの変化量

時期	投与群	変化量 平均値±標準偏差	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
24 週時 （直線外挿法）	プラセボ群	0.9±1.9	―	―
	本剤 30 mg 群	0.6±2.3	-0.3［-0.8 – 0.3］	p = 0.359
	本剤 80 mg 群	0.5±1.8	-0.5［-1.0 – 0.1］	p = 0.117
24 週時 （LOCF）	プラセボ群	0.8±1.6	―	―
	本剤 30 mg 群	0.6±2.1	-0.2［-0.7 – 0.3］	p = 0.477
	本剤 80 mg 群	0.4±1.8	-0.4［-0.9 – 0.2］	p = 0.168

検定：治験薬投与開始時及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-9a から引用

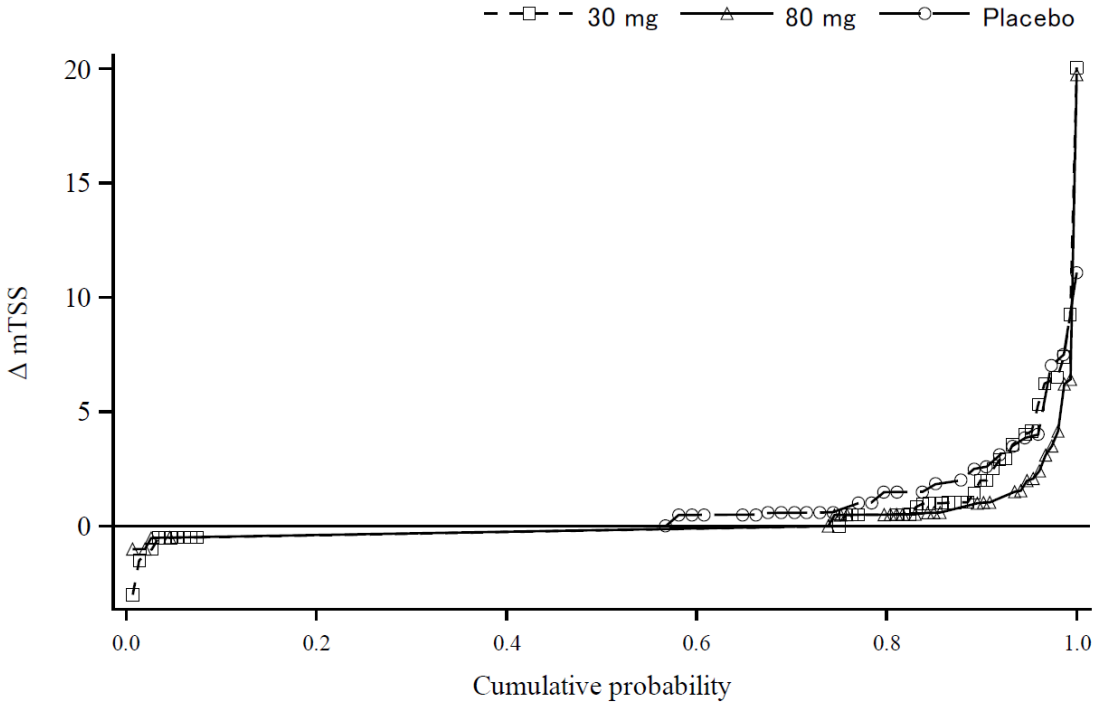


図 2.7.6.4-2　mTSS の累積確率プロット

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-5a から引用

表 2.7.6.4-9　構造的寛解の達成率（直線外挿法）（24 週）

指標	投与群	構造的寛解の達成率（例数）	検定
ΔmTSS＜0.5	プラセボ群	60.0%（45/75）	－
	本剤 30 mg 群	75.0%（114/152）	p = 0.020
	本剤 80 mg 群	75.3%（116/154）	p = 0.017
ΔmTSS≦0	プラセボ群	56.0%（42/75）	－
	本剤 30 mg 群	73.0%（111/152）	p = 0.010
	本剤 80 mg 群	73.4%（113/154）	p = 0.008
ΔmTSS≦0.5	プラセボ群	64.0%（48/75）	－
	本剤 30 mg 群	78.9%（120/152）	p = 0.016
	本剤 80 mg 群	79.2%（122/154）	p = 0.013

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-11a、Table 15.2-86a、Table 15.2-87a から引用

(2)　副次評価項目

1）　ACR50 改善率

1、16 及び 24 週時の ACR50 改善率を表 2.7.6.4-10、ACR50 改善率の推移を図 2.7.6.4-3 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の ACR50 改善率は、プラセボ群で 16.0%、30 mg 群で 63.8%、80 mg 群で 53.9%であった。プラセボ群との差の点推定値及び Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果は、30 mg 群で 47.9（95%信頼区間：34.7～57.7、p＜0.001）、80 mg 群で 38.0（24.8～48.2、p＜0.001）であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率を示した。30 mg 群と 80 mg 群の ACR50 改善率は同程度であった。

有効性の発現は早く、本剤群のいずれも 1 週から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

表 2.7.6.4-10　ACR50 改善率（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR50 改善率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
1 週時（OC）	プラセボ群	2.7%（2/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	18.5%（28/151）	16.0%［6.0－23.3］	p = 0.001
	本剤 80 mg 群	15.2%（23/151）	12.6%［2.9－19.4］	p = 0.005
16 週時（LOCF）	プラセボ群	12.0%（9/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	55.9%（85/152）	43.9%［31.7－53.4］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	50.6%（78/154）	38.6%［26.5－48.3］	p＜0.001
24 週時（LOCF）	プラセボ群	16.0%（12/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	63.8%（97/152）	47.9%［34.7－57.7］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	53.9%（83/154）	38.0%［24.8－48.2］	p＜0.001

検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-54a、Table 15.2-107a から引用

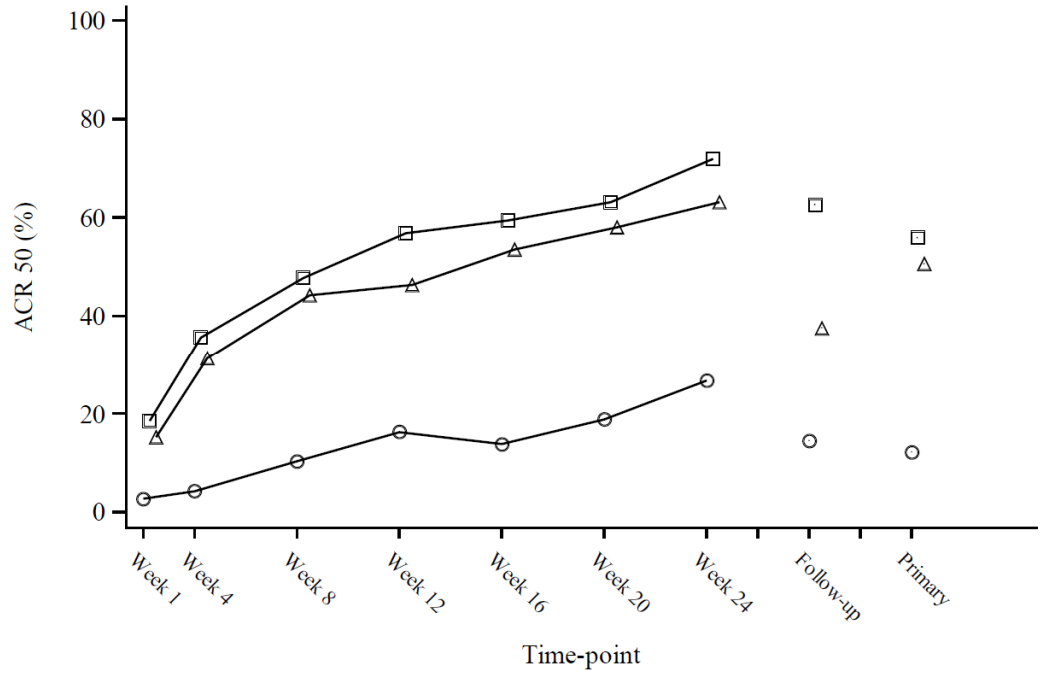


図 2.7.6.4-3　ACR50 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-26a から引用

2）　ACR70 改善率

1、16 及び 24 週時の ACR70 改善率を表 2.7.6.4-11、ACR70 改善率の推移を図 2.7.6.4-4 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の ACR70 改善率は、プラセボ群で 8.0%、30 mg 群で 44.7%、80 mg 群で 32.5%であった。プラセボ群との差の点推定値及び Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果は、30 mg 群で 36.8（95%信頼区間：24.5～45.8、p＜0.001）、80 mg 群で 24.6（12.8～33.5、p＜0.001）であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率を示した。30 mg 群と 80 mg 群の ACR70 改善率は同程度であった。

有効性の発現は早く、30 mg 群では 1 週から、80 mg 群では 4 週から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

表 2.7.6.4-11　ACR70 改善率（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR70 改善率（例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
1 週時	プラセボ群	0.0%（0/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	5.3%（8/152）	－	p = 0.044
	本剤 80 mg 群	3.3%（5/151）	－	p = 0.112
16 週時 （LOCF）	プラセボ群	2.7%（2/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	34.2%（52/152）	31.6%［20.7－39.7］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	27.9%（43/154）	25.4%［14.8－33.2］	p＜0.001
24 週時 （LOCF）	プラセボ群	8.0%（6/75）	－	－
	本剤 30 mg 群	44.7%（68/152）	36.8%［24.5－45.8］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	32.5%（50/154）	24.6%［12.8－33.5］	p＜0.001

検定：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-56a、Table 15.2-108a から引用

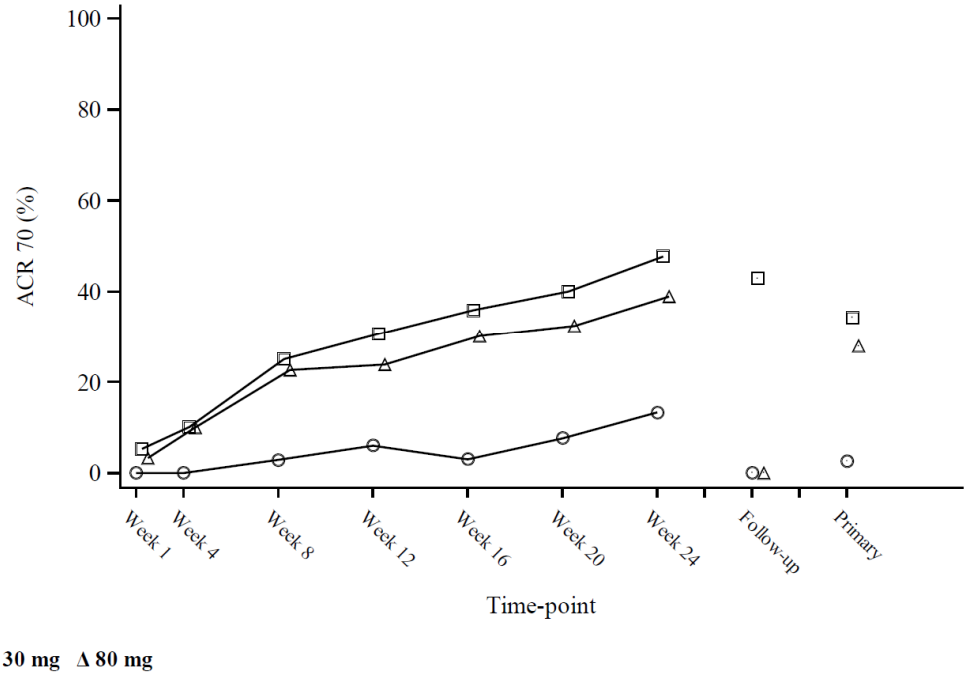


図 2.7.6.4-4　ACR70 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-27a から引用

3）　ACR-N

1、16 及び 24 週時の ACR-N を表 2.7.6.4-12、ACR-N の推移を図 2.7.6.4-5 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の ACR-N の平均値±標準偏差は、プラセボ群で 18.89±24.92、30 mg 群で 57.03±31.54、80 mg 群で 49.02±30.52 であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で 38.20（95%信頼区間：29.32～47.09、p＜0.001）、80 mg 群で 30.09（21.25～38.93、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。

有効性の発現は早く、30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

表 2.7.6.4-12　ACR-N（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR-N 平均値±標準偏差	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
1 週時 （OC）	プラセボ群	8.34±13.14	－	－
	本剤 30 mg 群	28.04±23.46	19.67［13.27－26.07］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	22.68±22.37	14.33［7.95－20.71］	p＜0.001
16 週時 （LOCF）	プラセボ群	17.05±21.88	－	－
	本剤 30 mg 群	50.73±31.20	33.77［25.05－42.48］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	46.12±30.65	29.02［20.34－37.69］	p＜0.001
24 週時 （LOCF）	プラセボ群	18.89±24.92	－	－
	本剤 30 mg 群	57.03±31.54	38.20［29.32－47.09］	p＜0.001
	本剤 80 mg 群	49.02±30.52	30.09［21.25－38.93］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-18a、Table 15.2-91a から引用

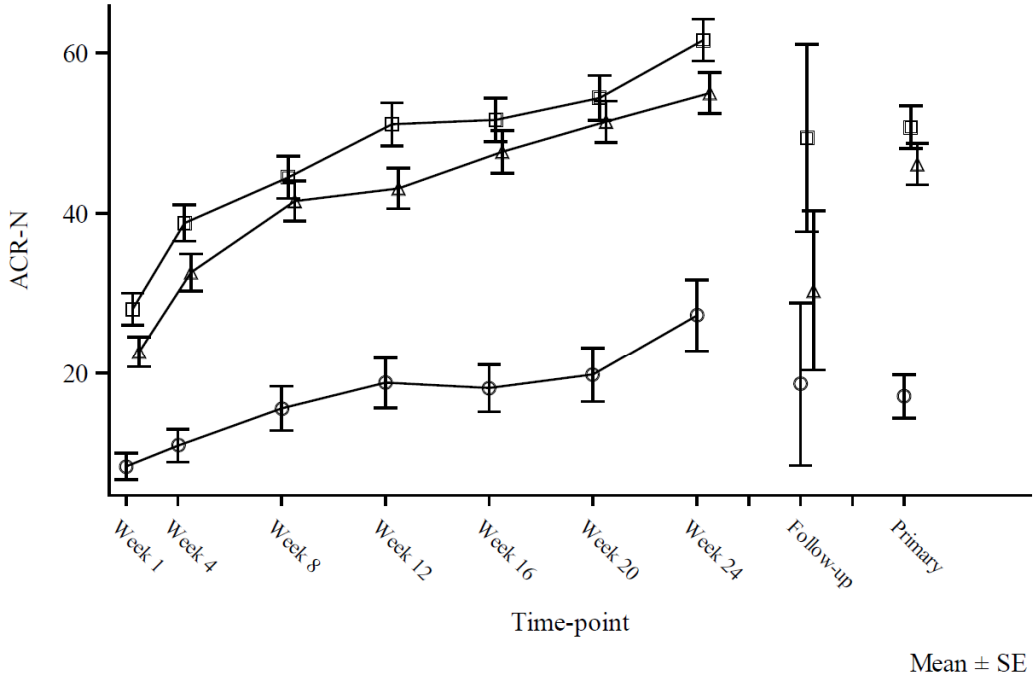


図 2.7.6.4-5　ACR-N の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-8a から引用

4） DAS28

a) DAS28-CRP

24 週時の DAS28-CRP を表 2.7.6.4-13、DAS28-CRP 寛解の達成率を表 2.7.6.4-14、DAS28-CRP の推移を図 2.7.6.4-6 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の DAS28-CRP の治験薬投与開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群で-0.76±1.27、30 mg 群で-2.49±1.24、80 mg 群で-2.28±1.18 であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-1.68（95%信頼区間：-2.02～-1.35、p＜0.001）、80 mg 群で-1.52（-1.86～-1.19、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の DAS28-CRP の平均値は、プラセボ群 4.33 に対して 30 mg 群 2.72、80 mg 群 2.79 であった。

有効性の発現は早く、30 mg 群、80 mg 群ともに 3 日目から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）は、プラセボ群で 13.3%、30 mg 群で 55.9%、80 mg 群で 50.6%であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、30 mg 群と 80 mg 群は同程度であった。

表 2.7.6.4-13　DAS28-CRP（24 週時、LOCF）

投与群	ベースライン 平均値±標準偏差	変化量 平均値±標準偏差	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	5.07±1.00	-0.76±1.27	－	－
本剤 30 mg 群	5.21±1.05	-2.49±1.24	-1.68［-2.02－-1.35］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	5.07±0.90	-2.28±1.18	-1.52［-1.86－-1.19］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-89a から引用

表 2.7.6.4-14　DAS28-CRP 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	13.3%（10/75）	－	－
本剤 30 mg 群	55.9%（85/152）	42.6%［30.2－52.3］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	50.6%（78/154）	37.3%［25.0－47.1］	p＜0.001

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-109a から引用

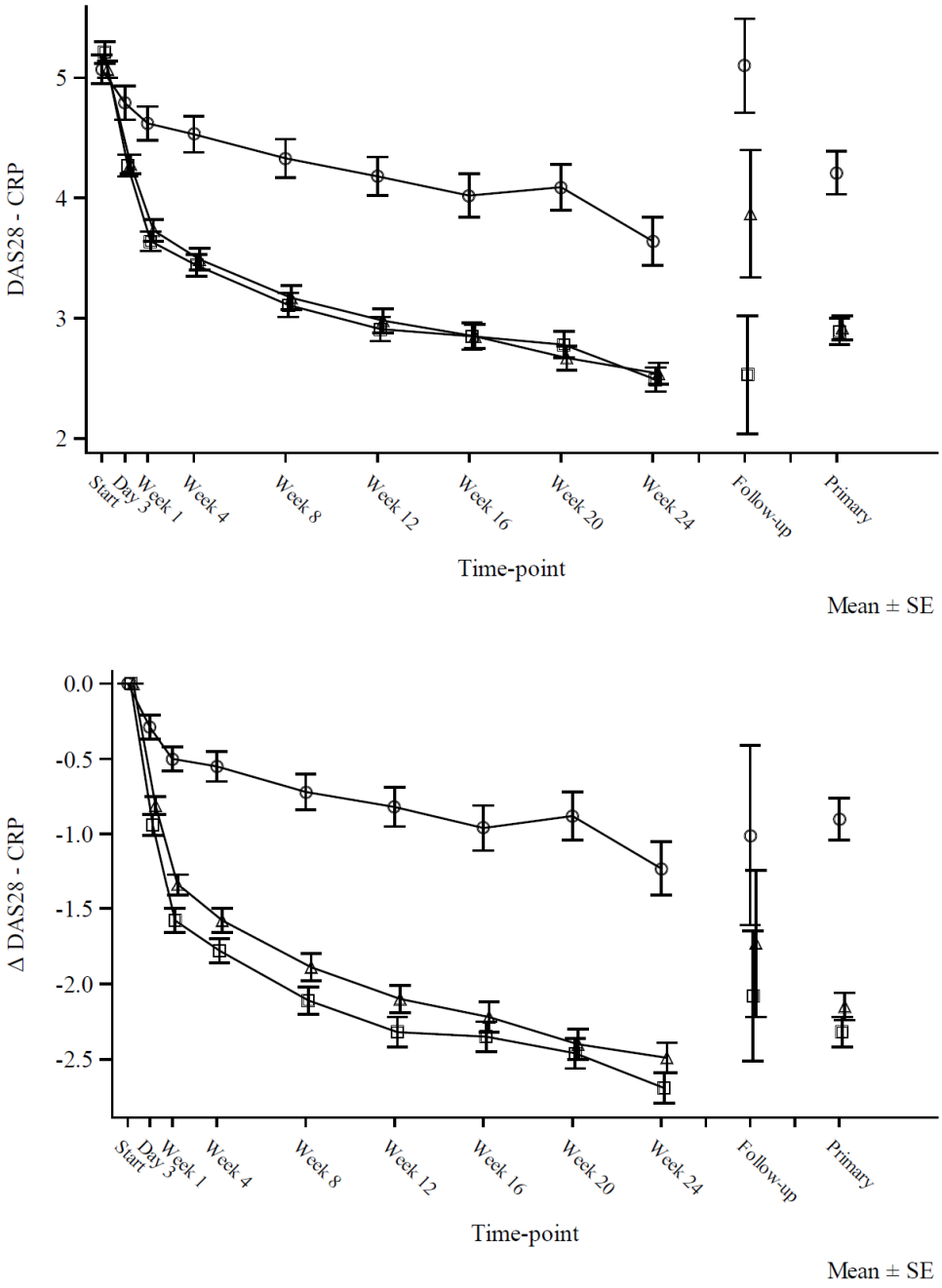


図 2.7.6.4-6　DAS28-CRP の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-6a から引用

b)　DAS28-ESR

24 週時の DAS28-ESR を表 2.7.6.4-15、DAS28-ESR 寛解の達成率を表 2.7.6.4-16、DAS28-ESR の推移を図 2.7.6.4-7 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の DAS28-ESR の治験薬投与開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群で-0.83±1.31、30 mg 群で-2.71±1.33、80 mg 群で-2.37±1.24 で

あった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-1.84（95%信頼区間：-2.20～-1.48、p＜0.001）、80 mg 群で-1.53（-1.89～-1.17、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の DAS28-ESR の平均値は、プラセボ群 4.95 に対して 30 mg 群 3.21、80 mg 群 3.45 であった。

有効性の発現は早く、30 mg 群、80 mg 群ともに 3 日目から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の寛解達成率（DAS28-ESR＜2.6）はプラセボ群で 6.7%、30 mg 群で 36.2%、80 mg 群で 27.3%であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、30 mg 群と 80 mg 群は同程度であった。

表 2.7.6.4-15　DAS28-ESR（24 週時、LOCF）

投与群	ベースライン 平均値±標準偏差	変化量 平均値±標準偏差	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	5.75±0.99	-0.83±1.31	－	－
本剤 30 mg 群	5.92±1.05	-2.71±1.33	-1.84［-2.20－-1.48］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	5.81±0.89	-2.37±1.24	-1.53［-1.89－-1.17］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-90a から引用

表 2.7.6.4-16　DAS28-ESR 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	6.7%（5/75）	－	－
本剤 30 mg 群	36.2%（55/152）	29.5%［18.7－38.3］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	27.3%（42/154）	20.6%［10.3－29.0］	p＜0.001

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-110a から引用

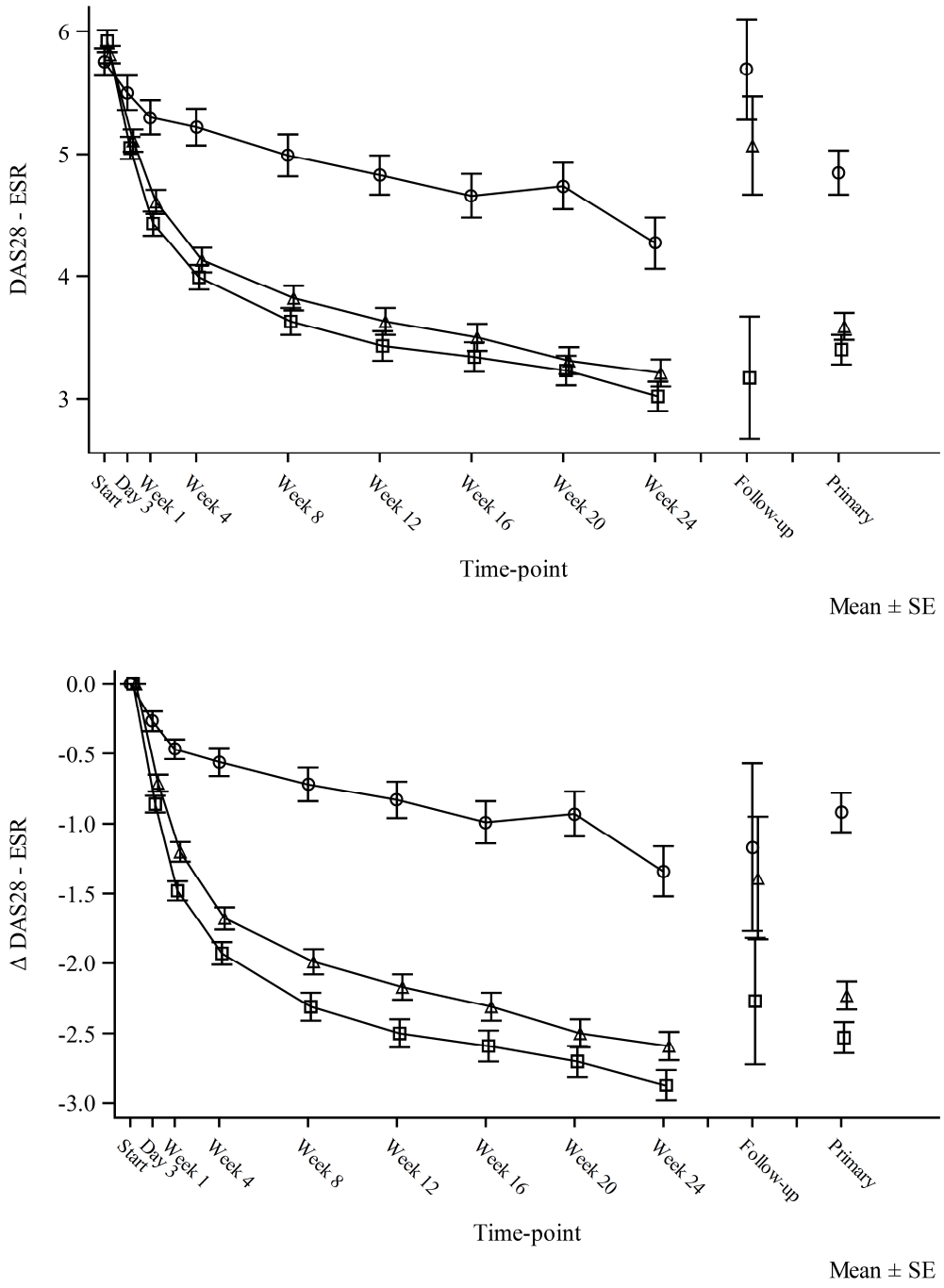


図 2.7.6.4-7　DAS28-ESR の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-7a から引用

5）　ACR コアセット

最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約を表 2.7.6.4-17 に示した。

ACR コアセットのいずれの項目も、本剤 30 mg 群、本剤 80 mg 群ともに、最短評価時点である投与 3 日目又は 1 週時からプラセボ群に対し有意な改善を示し、24 週まで効果は持続した。

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

評価項目	時期	投与群	変化量 平均値±標準偏差	群間差 （95%信頼区間）	検定
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-3.6±15.2	－	－
		本剤 30 mg 群	-16.6±20.8	-13.5［-18.2－-8.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-13.2±21.0	-10.0［-14.7－-5.4］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-5.7±24.5	－	－
		本剤 30 mg 群	-29.8±27.3	-25.0［-30.8－-19.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-27.5±26.8	-22.6［-28.4－-16.8］	p＜0.001
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-3.4±14.8	－	－
		本剤 30 mg 群	-17.9±22.7	-14.5［-19.5－-9.5］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-13.3±21.4	-10.2［-15.2－-5.3］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-6.1±27.0	－	－
		本剤 30 mg 群	-31.3±29.4	-25.3［-31.4－-19.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-28.4±27.0	-23.1［-29.2－-17.0］	p＜0.001
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	3 日目（OC）	プラセボ群	-7.1±17.4	－	－
		本剤 30 mg 群	-17.9±18.1	-8.9［-13.6－-4.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-16.9±18.6	-7.8［-12.5－-3.2］	p = 0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-14.6±26.1	－	－
		本剤 30 mg 群	-40.2±23.4	-22.7［-28.6－-16.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-38.7±23.2	-21.3［-27.1－-15.4］	p＜0.001
圧痛関節数（68 関節）	3 日目（OC）	プラセボ群	-2.2±6.2	－	－
		本剤 30 mg 群	-5.0±5.9	-2.6［-4.1－-1.0］	p = 0.001
		本剤 80 mg 群	-4.1±5.5	-1.8［-3.4－-0.3］	p = 0.018
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-4.5±9.7	－	－
		本剤 30 mg 群	-11.9±8.6	-6.8［-8.8－-4.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-10.5±7.6	-5.9［-7.8－-4.0］	p＜0.001
腫脹関節数（66 関節）	3 日目（OC）	プラセボ群	-1.8±4.1	－	－
		本剤 30 mg 群	-3.2±4.1	-1.3［-2.4－-0.2］	p = 0.024
		本剤 80 mg 群	-3.6±4.7	-1.9［-3.0－-0.8］	p = 0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-4.1±6.9	－	－
		本剤 30 mg 群	-9.8±6.2	-5.4［-6.8－-3.9］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-9.2±6.6	-5.3［-6.7－-3.8］	p＜0.001
HAQ-DI	1 週時（OC）	プラセボ群	-0.1±0.3	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.3±0.4	-0.3［-0.4－-0.2］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.3±0.4	-0.2［-0.3－-0.1］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	-0.1±0.5	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.6±0.6	-0.5［-0.6－-0.4］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5±0.5	-0.4［-0.5－-0.3］	p＜0.001
hs-CRP（mg/dL）	3 日目（OC）	プラセボ群	0.1169±1.6316	－	－
		本剤 30 mg 群	-0.6608±1.1532	-0.6613 ［-0.9384－-0.3841］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.5685±1.2807	-0.6746 ［-0.9517－-0.3976］	p＜0.001
	24 週時（LOCF）	プラセボ群	0.4574±3.0225	－	－
		本剤 30 mg 群	-1.1745±1.8114	-1.4120 ［-1.8802－-0.9439］	p＜0.001
		本剤 80 mg 群	-0.7953±2.0916	-1.2449 ［-1.7118－-0.7780］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析

3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-92a、Table 15.2-93a、Table 15.2-94a、Table 15.2-95a、Table 15.2-96a、Table 15.2-100a、Table 15.6-7a から引用

6） EULAR 反応率

a） EULAR 反応率（CRP）

24 週時の EULAR 反応率（CRP）を表 2.7.6.4-18 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、プラセボ群で 50.7%、30 mg 群で 90.1%、80 mg 群で 91.6%であった。プラセボ群との差の点推定値及びカイ二乗検定の結果は、30 mg 群で 39.5（95%信頼区間：27.0～51.2、p＜0.001）、80 mg 群で 40.9（28.6～52.5、p＜0.001）であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、30 mg 群と 80 mg 群は同程度であった。

有効性の発現は早く、本剤群のいずれも EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合に 3 日目から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）に EULAR 反応（CRP）が Good であった被験者の割合は、プラセボ群で 20.0%、30 mg 群で 67.1%、80 mg 群で 62.3%であった。

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）

投与群	Good impression 達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	50.7%（38/75）	－	－
本剤 30 mg 群	90.1%（137/152）	39.5%［27.0－51.2］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	91.6%（141/154）	40.9%［28.6－52.5］	p＜0.001

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-111a から引用

b） EULAR 反応率（ESR）

24 週時の EULAR 反応率（ESR）を表 2.7.6.4-19 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、プラセボ群で 50.7%、30 mg 群で 84.9%、80 mg 群で 86.4%であった。プラセボ群との差の点推定値及びカイ二乗検定の結果は、30 mg 群で 34.2（95%信頼区間：21.4～46.3、p＜0.001）、80 mg 群で 35.7（23.0～47.7、p＜0.001）であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、30 mg 群と 80 mg 群は同程度であった。

有効性の発現は早く、本剤群のいずれも EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合に 3 日目から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）に EULAR 反応（ESR）が Good であった被験者の割合は、プラセボ群で 10.7%、30 mg 群で 51.3%、80 mg 群で 45.5%であった。

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）

投与群	Good impression 達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	50.7%（38/75）	－	－
本剤 30 mg 群	84.9%（129/152）	34.2%［21.4－46.3］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	86.4%（133/154）	35.7%［23.0－47.7］	p＜0.001

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-112a から引用

7）　SDAI

24 週時の SDAI の変化量を表 2.7.6.4-20、SDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.4-21、SDAI の推移を図 2.7.6.4-8 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の SDAI の治験薬投与開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群で-8.34±13.72、30 mg 群で-23.63±12.64、80 mg 群で-21.55±11.04 であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-14.22（95%信頼区間：-17.30～-11.15、p＜0.001）、80 mg 群で-12.94（-16.01～-9.87、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

有効性の発現は早く、30 mg 群、80 mg 群ともに 3 日目から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の SDAI 寛解（SDAI≦3.3）の達成率は、プラセボ群で 5.3%、30 mg 群で 25.0%、80 mg 群で 23.4%であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、30 mg 群と 80 mg 群は同程度であった。

表 2.7.6.4-20　SDAI（24 週時、LOCF）

投与群	変化量 平均値±標準偏差	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	-8.34±13.72	－	－
本剤 30 mg 群	-23.63±12.64	-14.22［-17.30－-11.15］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	-21.55±11.04	-12.94［-16.01－-9.87］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-99a から引用

表 2.7.6.4-21　SDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	5.3%（4/75）	－	－
本剤 30 mg 群	25.0%（38/152）	19.7%［9.9－27.8］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	23.4%（36/154）	18.0%［8.4－26.0］	p＝0.001

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-114a から引用

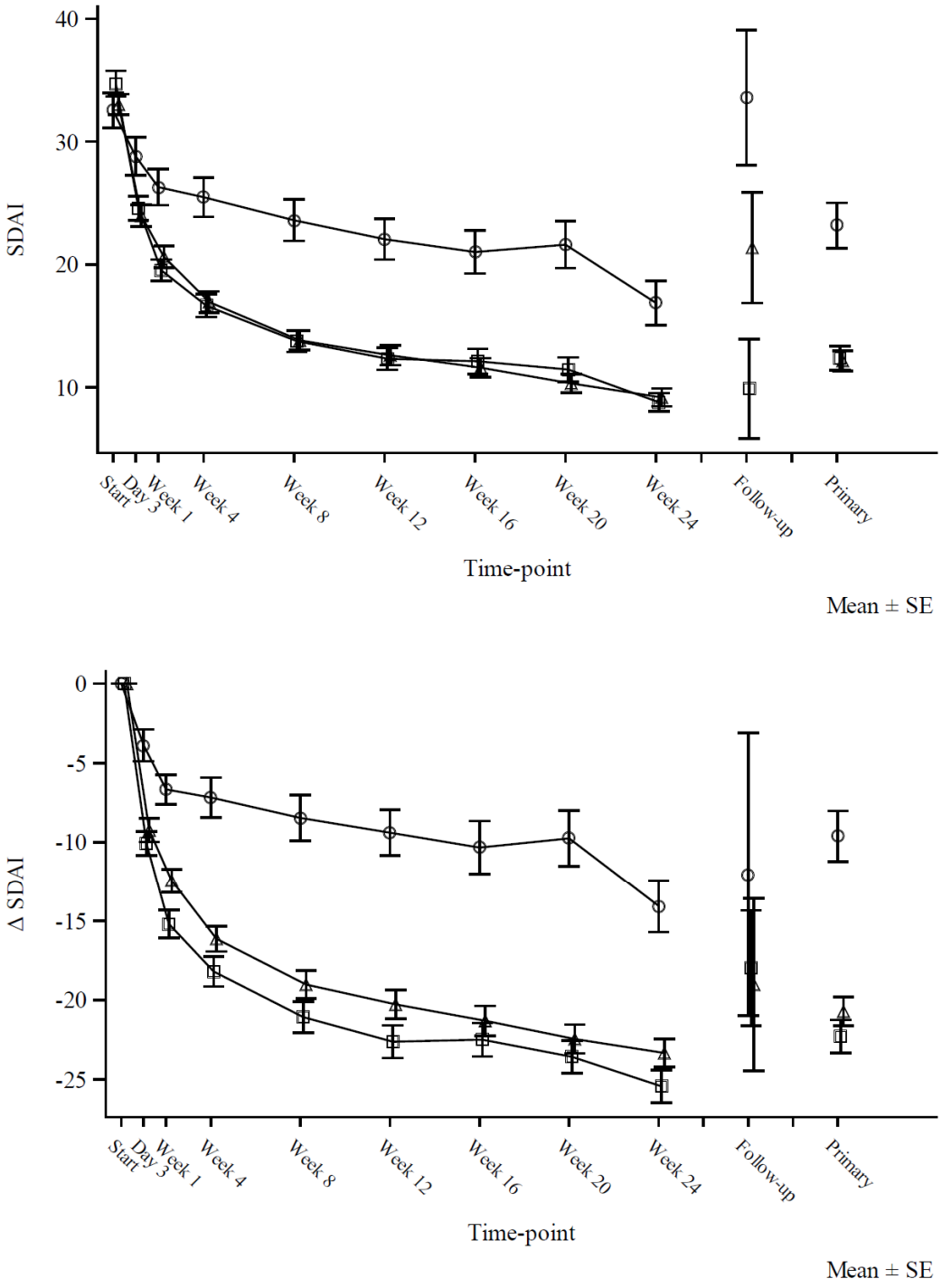


図 2.7.6.4-8 SDAI の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-16a から引用

8） CDAI

24 週時の CDAI の変化量を表 2.7.6.4-22、CDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.4-23、CDAI の推移を図 2.7.6.4-9 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の CDAI の治験薬投与開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群で-8.80±13.25、30 mg 群で-22.45±11.94、80 mg 群で-20.67±10.56 であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-12.71（95%信頼区間：-15.63～-9.80、p＜0.001）、80 mg 群で-11.64（-14.55～-8.73、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

有効性の発現は早く、30 mg 群、80 mg 群ともに 3 日目から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の CDAI 寛解（CDAI≦2.8）の達成率は、プラセボ群で 6.7%、30 mg 群で 25.0%、80 mg 群で 20.8%であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.4-22　CDAI（24 週時、LOCF）

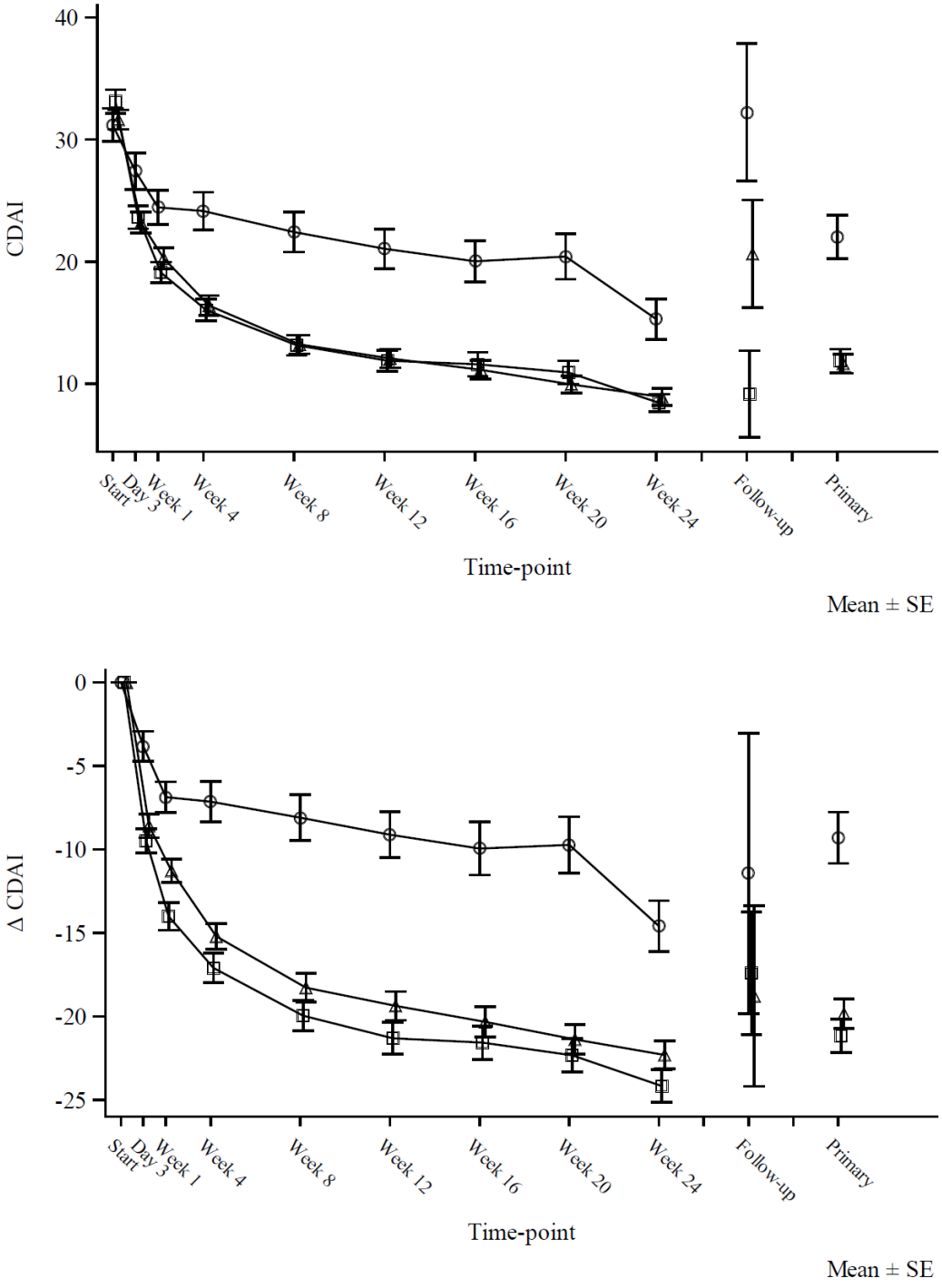
投与群	変化量 平均値±標準偏差	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	-8.80±13.25	－	－
本剤 30 mg 群	-22.45±11.94	-12.71［-15.63－-9.80］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	-20.67±10.56	-11.64［-14.55－-8.73］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-98a から引用

表 2.7.6.4-23　CDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	6.7%（5/75）	－	－
本剤 30 mg 群	25.0%（38/152）	18.3%［8.2－26.7］	p = 0.001
本剤 80 mg 群	20.8%（32/154）	14.1%［4.3－22.1］	p = 0.006

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-113a から引用



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.6.4-9　CDAI の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-15a から引用

9）　Boolean 寛解

24 週時の Boolean 寛解の達成率を表 2.7.6.4-24 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の Boolean 寛解の達成率は、プラセボ群で 5.3%、30 mg 群で 23.7%、80 mg 群で 19.5%であった。プラセボ群との差の点推定値及びカイ二乗検定の結果は、30 mg 群で 18.4（95%信頼区間：8.6～26.4、p = 0.001）、80 mg 群で 14.1（4.8～21.8、p = 0.005）であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.4-24　Boolean 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率 （例数）	群間差 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	5.3%（4/75）	－	－
本剤 30 mg 群	23.7%（36/152）	18.4%［8.6－26.4］	p = 0.001
本剤 80 mg 群	19.5%（30/154）	14.1%［4.8－21.8］	p = 0.005

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-115a から引用

10） HAQ-DI

24 週時の HAQ-DI の変化量を表 2.7.6.4-25、HAQ-DI 改善基準の達成率を表 2.7.6.4-26、HAQ-DI 機能的寛解の達成率を表 2.7.6.4-27、HAQ-DI の推移を図 2.7.6.4-10 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の HAQ-DI の治験薬投与開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群で-0.1±0.5、30 mg 群で-0.6±0.6、80 mg 群で-0.5±0.5 であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-0.5（95%信頼区間：-0.6～-0.4、p＜0.001）、80 mg 群で-0.4（-0.5～-0.3、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

有効性の発現は早く、30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 81.3%、30 mg 群で 98.0%、80 mg 群で 96.1%であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く（いずれも p＜0.001）、30 mg 群と 80 mg 群は同程度であった。

治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の HAQ-DI 機能的寛解（HAQ-DI≦0.5）の達成率は、プラセボ群で 32.0%、30 mg 群で 72.4%、80 mg 群で 62.3%であり、本剤群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、30 mg 群と 80 mg 群は同程度であった。

表 2.7.6.4-25　HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF）

投与群	変化量 平均値±標準偏差	群間差 最小二乗平均 （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	-0.1±0.5	－	－
本剤 30 mg 群	-0.6±0.6	-0.5［-0.6－-0.4］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	-0.5±0.5	-0.4［-0.5－-0.3］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-100a から引用

表 2.7.6.4-26　HAQ-DI 改善基準の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	HAQ-DI 改善基準の達成率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
プラセボ群	81.3%（61/75）	－	－
本剤 30 mg 群	98.0%（149/152）	16.7%［8.6－27.0］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	96.1%（148/154）	14.8%［6.4－25.2］	p＜0.001

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-117a から引用

表 2.7.6.4-27　HAQ-DI 機能的寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	HAQ-DI 機能的寛解の達成率（例数）	群間差（95%信頼区間）	検定
プラセボ群	32.0%（24/75）	－	－
本剤 30 mg 群	72.4%（110/152）	40.4%［26.8－51.8］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	62.3%（96/154）	30.3%［16.6－42.3］	p＜0.001

検定：カイ二乗検定（連続修正なし）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.2-116a から引用

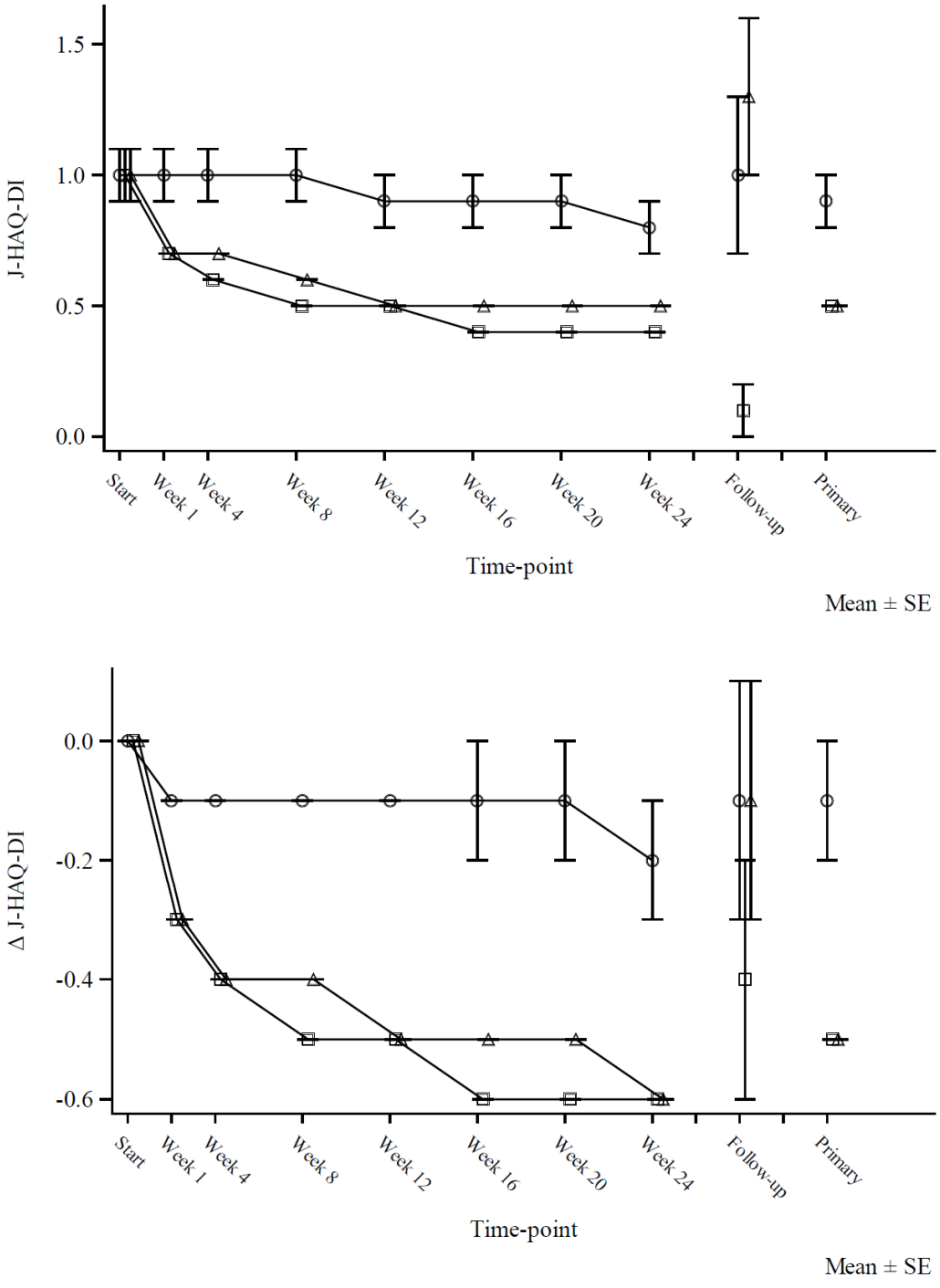


図 2.7.6.4-10　HAQ-DI の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.2-17a から引用

2.7.6.4.1.5　薬力学

(1)　hs-CRP

24 週時の hs-CRP の変化量を表 2.7.6.4-28、hs-CRP の推移を図 2.7.6.4-11 に示した。

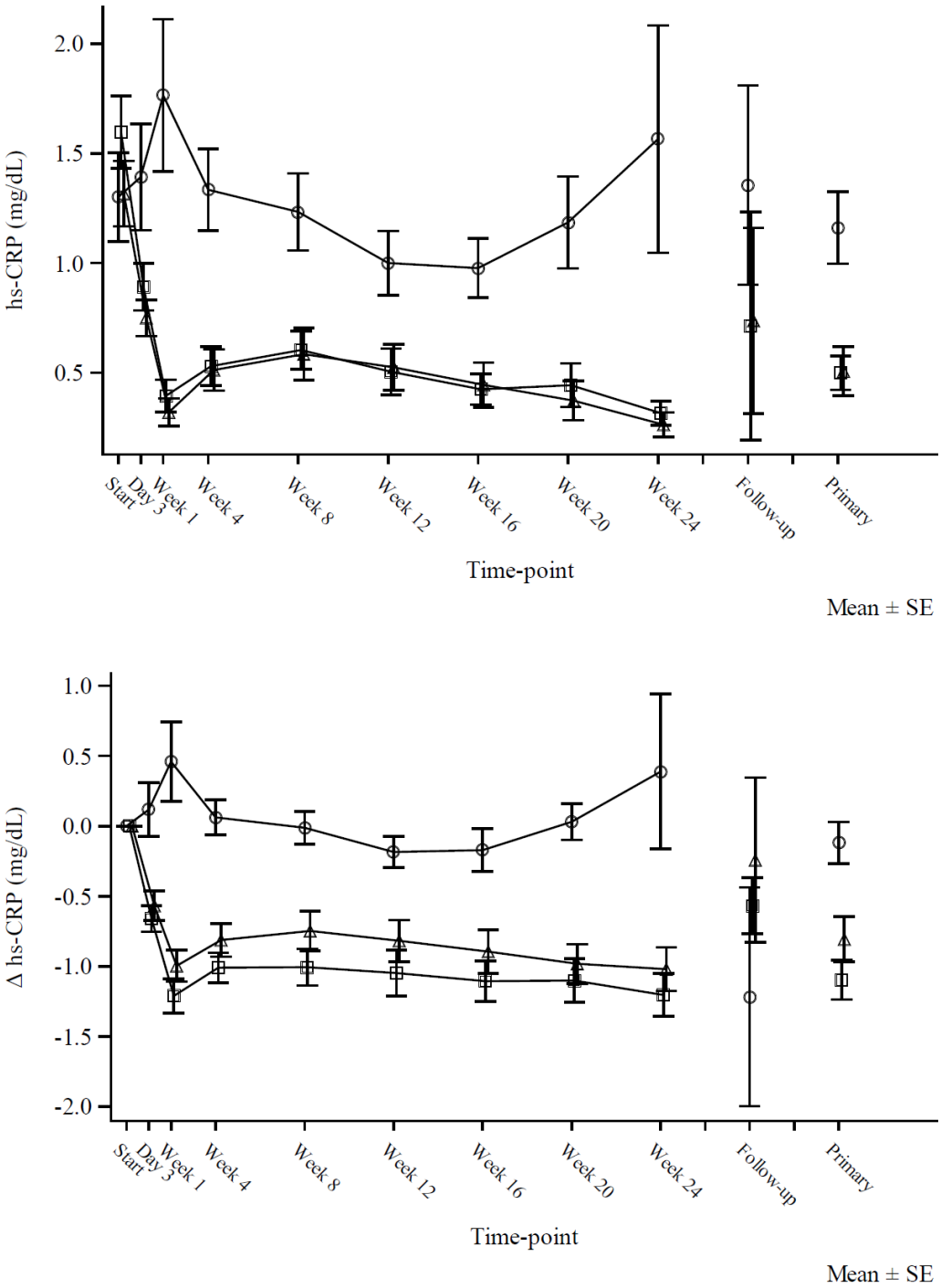
FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の hs-CRP の治験薬投与開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群で 0.4574±3.0225 mg/dL、30 mg 群で-1.1745±1.8114 mg/dL、80 mg 群で-0.7953±2.0916 mg/dL であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-1.4120 mg/dL（95%信頼区間：-1.8802～-0.9439、p＜0.001）、80 mg 群で-1.2449 mg/dL（-1.7118～-0.7780、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた。

有効性の発現は早く、30 mg 群、80 mg 群ともに 3 日目から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

表 2.7.6.4-28　hs-CRP 変化量（24 週時、LOCF）

投与群	変化量（mg/dL） 平均値±標準偏差	群間差（mg/dL） （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	0.4574±3.0225	－	－
本剤 30 mg 群	-1.1745±1.8114	-1.4120［-1.8802－-0.9439］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	-0.7953±2.0916	-1.2449［-1.7118－-0.7780］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.6-7a から引用



○ **Placebo** □ **30 mg** Δ **80 mg**

図 2.7.6.4-11　hs-CRP の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.6-1a から引用

(2)　ESR

24 週時の ESR の変化量を表 2.7.6.4-29、ESR の推移を図 2.7.6.4-12 に示した。

FAS での治療期 A 終了時（24 週、LOCF）の ESR の治験薬投与開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群で-0.7±16.7 mm/h、30 mg 群で-17.8±18.6 mm/h、80 mg 群で-15.8±18.7 mm/h であった。プラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、30 mg 群で-15.3 mm/h（95%信頼区間：-19.8～-10.9、p＜0.001）、80 mg 群で-14.0 mm/h（-18.4～-9.6、p＜0.001）であった。ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析の結果、本剤群のいずれもプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた。

有効性の発現は早く、30 mg 群では 3 日目から、80 mg 群では 1 週から 24 週までプラセボ群との有意差がみられ、効果は 24 週まで持続した。

表 2.7.6.4-29　ESR 変化量（24 週時、LOCF）

投与群	変化量（mm/h） 平均値±標準偏差	群間差（mm/h） （95%信頼区間）	検定
プラセボ群	-0.7±16.7	－	－
本剤 30 mg 群	-17.8±18.6	-15.3［-19.8－-10.9］	p＜0.001
本剤 80 mg 群	-15.8±18.7	-14.0［-18.4－-9.6］	p＜0.001

検定：ベースライン及び TNF 阻害薬の使用経験を共変量とした共分散分析
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.6-8a から引用

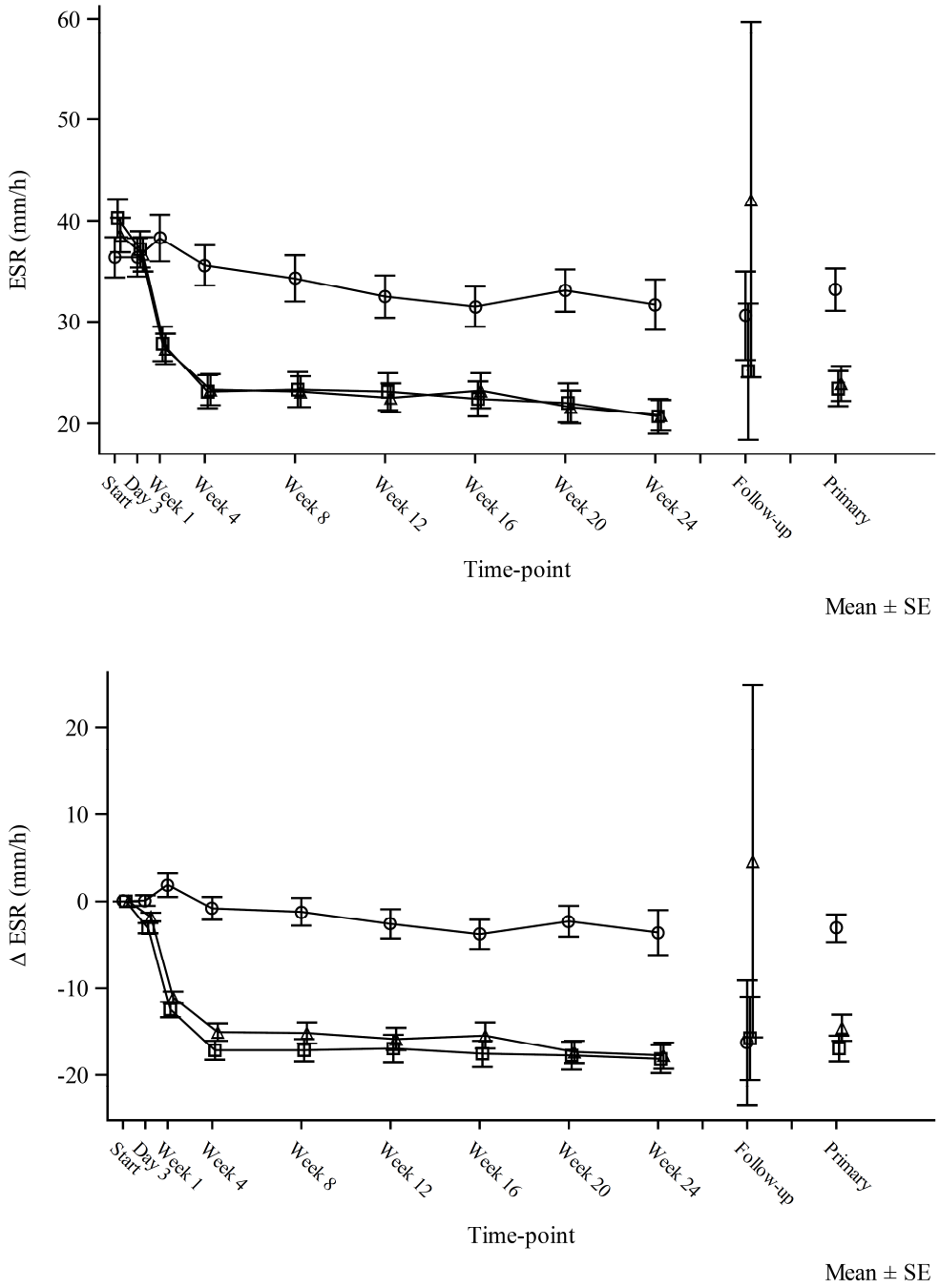


図 2.7.6.4-12 ESR の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.6-2a から引用

2.7.6.4.1.6　薬物動態

(1)　血漿中オゾラリズマブ濃度

初回投与後の多時点採血について同意の得られた被験者における本剤初回投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度の推移を図 2.7.6.4-13、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-30 に示した。また、薬物動態解析対象集団の被験者における血漿中オゾラリズマブの C_{trough} の推移を図 2.7.6.4-14 に示した。

30 mg 群では、C_{max} の平均値は 4.55 µg/mL、AUC_{τ} の平均値は 2040 h*µg/mL、t_{max} の中央値は 144 h、$t_{1/2}$ の平均値は 18.2 日であった。80 mg 群では、C_{max} の平均値は 12.5 µg/mL、AUC_{τ} の平均値は 5530 h*µg/mL、t_{max} の中央値は 144 h、$t_{1/2}$ の平均値は 17.9 日であった。

C_{max}、AUC 及び C_{trough} は投与量に依存して増加した。$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F 及び t_{max} に用量による違いはなかった。30 mg 群、80 mg 群ともに、体重と薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{trough} 及び AUC）との間に負の相関がある傾向が認められた。

16 及び 24 週時のいずれも、C_{trough} が高い被験者ほど DAS28-CRP のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められた。また、その他の有効性評価項目についても同様に、C_{trough} が高い被験者ほどベースラインからの変化量が大きい傾向が認められた。

16 週時の C_{trough} 別の ACR20 改善率の検討より、血漿中濃度が第 1 四分位点である 1.15 µg/mL 以上の被験者では ACR20 改善率がより高い傾向が認められた（ACR50 改善率及び ACR70 改善率も同様）。

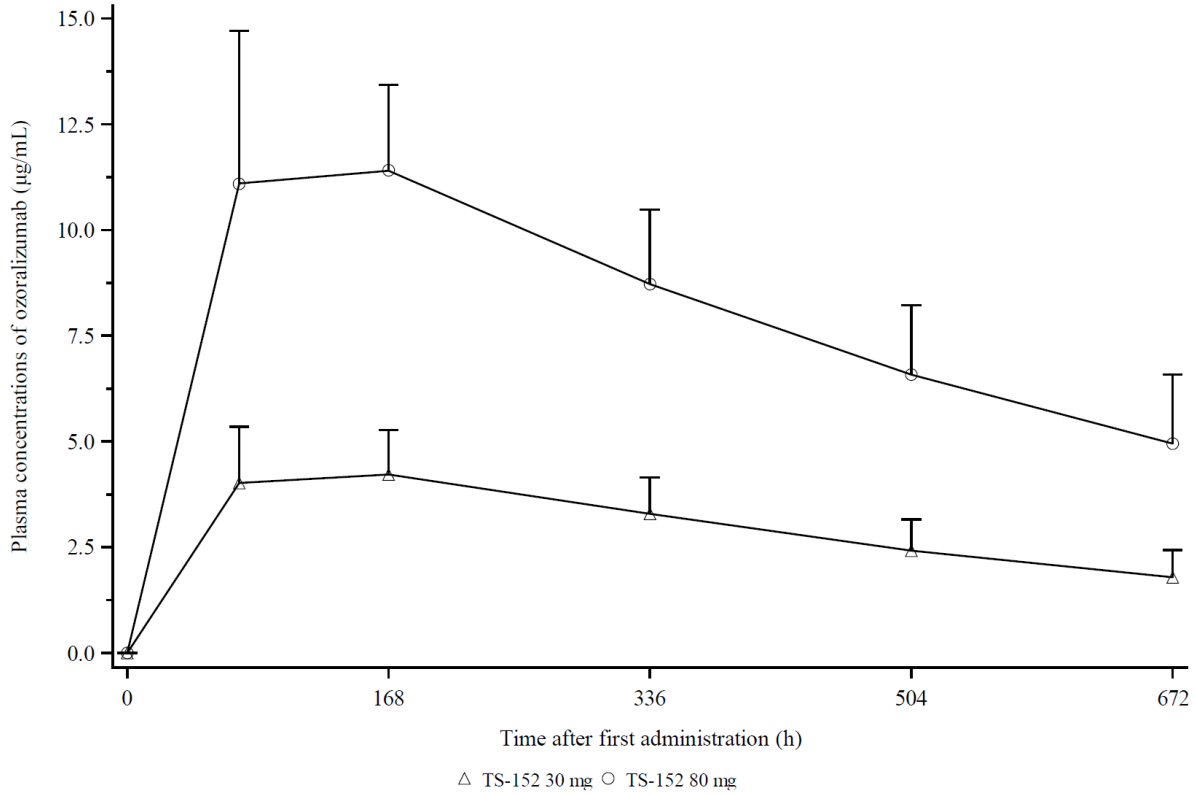
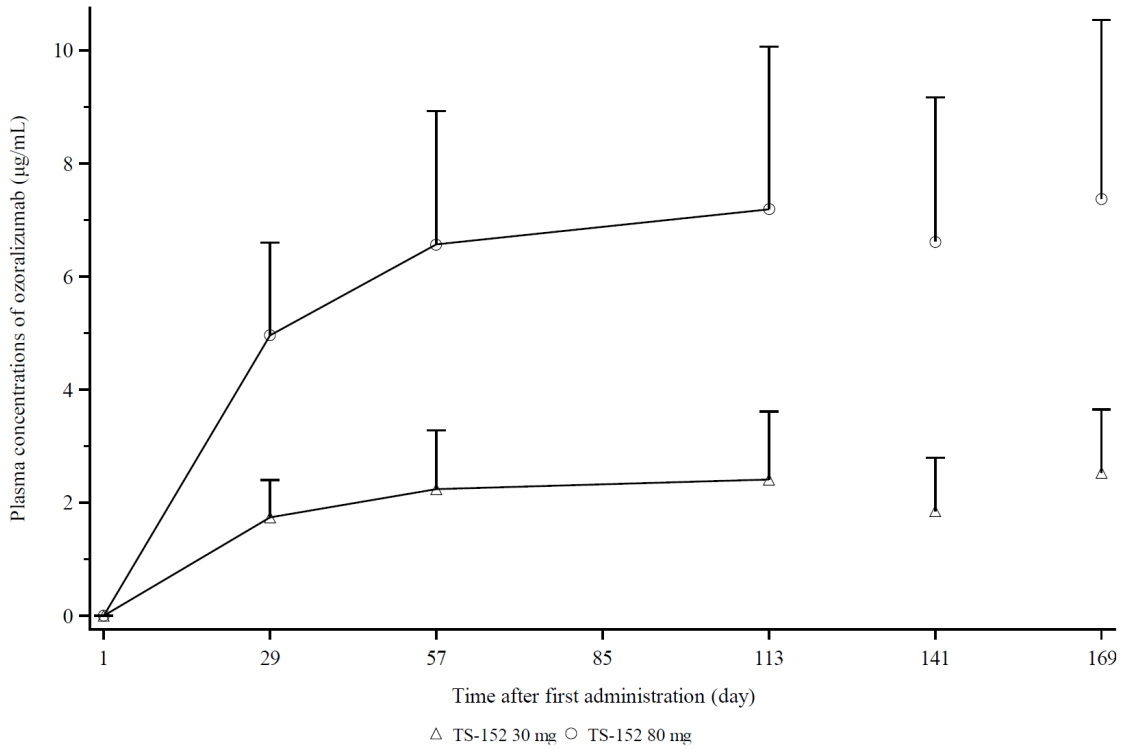


図 2.7.6.4-13　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値±標準偏差）の推移

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.1 から引用



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ

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

3000-JA（5.3.5.1-2）Figure 15.5.3.3 から引用

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

投与群	N	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*μg/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL/F (mL/h)	Vz/F (L)
本剤 30 mg 群	77	4.55± 1.18	144 (23.2～336)	2050± 523	3280± 1280[a]	18.2± 8.21[a]	10.4± 3.91[a]	5.88± 1.72[a]
本剤 80 mg 群	80	12.5± 2.84	144 (22.1～212)	5540± 1080	8860± 3010	17.9± 5.98	9.92± 2.93	5.71± 1.09

平均値±標準偏差、t_{max} では中央値（最小値～最大値）
a：N=74
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.5.3.2 から引用

2.7.6.4.1.7　安全性

(1)　有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-31 に示した。

治療期 A での有害事象の発現率は、プラセボ群で 62.7%（47/75 例）、30 mg 群で 76.3%（116/152 例）、80 mg 群で 72.1%（111/154 例）（以下同順）であり、副作用の発現率は、18.7%（14/75 例）、27.6%（42/152 例）、25.3%（39/154 例）であった。有害事象及び副作用のいずれも、発現率に本剤の用量による違いは認められなかった。

死亡に至った有害事象は 80 mg 群で 1 例に発現した。重篤な有害事象（死亡を除く）は、プラセボ群で 2 例、30 mg 群で 4 例、80 mg 群で 4 例に発現した。中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例、30 mg 群で 5 例、80 mg 群で 6 例に発現した。

治療期 A では、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。

表 2.7.6.4-31　有害事象の発現状況（治療期 A）

	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
有害事象	47 (62.7)	116 (76.3)	111 (72.1)
副作用	14 (18.7)	42 (27.6)	39 (25.3)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.6)
重篤な有害事象（死亡を除く）	2 (2.7)	4 (2.6)	4 (2.6)
中止に至った有害事象	1 (1.3)	5 (3.3)	6 (3.9)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	2 (2.7)	8 (5.3)	11 (7.1)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-21a から引用

(2)　有害事象及び副作用

治療期 A での有害事象の発現率は、プラセボ群で 62.7%（47/75 例）、30 mg 群で 76.3%（116/152 例）、80 mg 群で 72.1%（111/154 例）であった（表 2.7.6.4-32）。各投与群で発現率が 3%以上の有害事象は、プラセボ群では上咽頭炎 20.0%（15/75 例）、口内炎 8.0%（6/75 例）、気管支炎 5.3%（4/75 例）、耳鳴 4.0%（3/75 例）、齲歯 4.0%（3/75 例）、上気道感染 4.0%（3/75 例）、頭痛 4.0%（3/75 例）、湿疹 4.0%（3/75 例）、30 mg 群では上咽頭炎 14.5%（22/152 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8.6%（13/152 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7.9%（12/152

例)、口内炎 5.3%（8/152 例)、上気道感染 5.3%（8/152 例)、気管支炎 4.6%（7/152 例)、肝機能異常 3.9%（6/152 例)、蜂巣炎 3.3%（5/152 例)、結膜炎 3.3%（5/152 例)、咽頭炎 3.3%（5/152 例)、挫傷 3.3%（5/152 例)、80 mg 群では上咽頭炎 14.9%（23/154 例)、細胞マーカー増加 5.8%（9/154 例)、上気道感染 5.2%（8/154 例)、肝機能異常 4.5%（7/154 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.9%（6/154 例)、インフルエンザ 3.2%（5/154 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.2%（5/154 例）であった。

表 2.7.6.4-32　有害事象（治療期 A）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**プラセボ群** **(N=75)**	**本剤 30 mg 群** **(N=152)**	**本剤 80 mg 群** **(N=154)**
全ての有害事象	47 (62.7)	116 (76.3)	111 (72.1)
血液およびリンパ系障害	0	4 (2.6)	4 (2.6)
貧血	0	1 (0.7)	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7)	1 (0.6)
白血球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.6)
リンパ節症	0	1 (0.7)	0
血小板減少症	0	0	2 (1.3)
心臓障害	2 (2.7)	1 (0.7)	3 (1.9)
期外収縮	1 (1.3)	0	0
動悸	0	1 (0.7)	2 (1.3)
プリンツメタル狭心症	1 (1.3)	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	3 (4.0)	1 (0.7)	5 (3.2)
耳鳴	3 (4.0)	0	0
回転性めまい	0	0	3 (1.9)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.6)
耳不快感	0	0	1 (0.6)
内分泌障害	0	1 (0.7)	0
甲状腺腫	0	1 (0.7)	0
甲状腺嚢腫	0	1 (0.7)	0
眼障害	0	2 (1.3)	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0	2 (1.3)	1 (0.6)
胃腸障害	14 (18.7)	27 (17.8)	24 (15.6)
腹部不快感	2 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
腹痛	0	2 (1.3)	1 (0.6)
上腹部痛	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)
口角口唇炎	0	1 (0.7)	0
バレット食道	0	1 (0.7)	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.6)
便秘	2 (2.7)	0	4 (2.6)
齲歯	3 (4.0)	2 (1.3)	3 (1.9)
下痢	0	1 (0.7)	1 (0.6)
口内乾燥	0	1 (0.7)	0
消化不良	0	1 (0.7)	0
腸炎	1 (1.3)	0	0
胃ポリープ	0	0	2 (1.3)
胃潰瘍	0	1 (0.7)	0
胃炎	1 (1.3)	1 (0.7)	0
びらん性胃炎	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
胃食道逆流性疾患	0	3 (2.0)	2 (1.3)
胃腸障害	0	1 (0.7)	1 (0.6)
歯肉痛	0	1 (0.7)	0
舌炎	0	0	1 (0.6)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.6)
悪心	0	3 (2.0)	4 (2.6)
歯周病	1 (1.3)	0	1 (0.6)
口内炎	6 (8.0)	8 (5.3)	4 (2.6)
変色歯	0	0	1 (0.6)
嘔吐	0	1 (0.7)	0
口唇水疱	0	0	1 (0.6)
舌出血	0	1 (0.7)	0
口腔障害	1 (1.3)	0	0
軟便	0	1 (0.7)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	8 (5.3)	7 (4.5)
胸痛	0	1 (0.7)	0
疲労	0	1 (0.7)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.6)
注射部位紅斑	1 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.6)
注射部位疼痛	0	1 (0.7)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.6)
倦怠感	0	2 (1.3)	2 (1.3)
疼痛	0	0	1 (0.6)
発熱	0	1 (0.7)	1 (0.6)
異物感	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (1.3)	8 (5.3)	8 (5.2)
胆石症	0	0	1 (0.6)
肝機能異常	1 (1.3)	6 (3.9)	7 (4.5)
肝障害	0	1 (0.7)	0
門脈血栓症	0	1 (0.7)	0
免疫系障害	0	1 (0.7)	2 (1.3)
季節性アレルギー	0	1 (0.7)	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	28 (37.3)	64 (42.1)	62 (40.3)
穿孔性虫垂炎	1 (1.3)	0	0
細気管支炎	0	1 (0.7)	0
気管支炎	4 (5.3)	7 (4.6)	2 (1.3)
蜂巣炎	0	5 (3.3)	0
結膜炎	2 (2.7)	5 (3.3)	0
膀胱炎	1 (1.3)	0	3 (1.9)
感染性皮膚炎	0	0	1 (0.6)
爪の皮膚糸状菌症	0	2 (1.3)	0
播種性結核	0	0	1 (0.6)
毛包炎	1 (1.3)	0	0
胃腸炎	0	2 (1.3)	2 (1.3)
陰部ヘルペス	1 (1.3)	0	0
歯肉炎	0	0	2 (1.3)
手足口病	0	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	0	0	1 (0.6)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.7)	0
帯状疱疹	0	2 (1.3)	3 (1.9)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**プラセボ群** **(N=75)**	**本剤 30 mg 群** **(N=152)**	**本剤 80 mg 群** **(N=154)**
麦粒腫	0	1 (0.7)	0
膿痂疹	0	0	2 (1.3)
インフルエンザ	1 (1.3)	4 (2.6)	5 (3.2)
上咽頭炎	15 (20.0)	22 (14.5)	23 (14.9)
食道カンジダ症	0	1 (0.7)	1 (0.6)
口腔カンジダ症	0	1 (0.7)	0
外耳炎	0	1 (0.7)	0
中耳炎	0	1 (0.7)	0
爪囲炎	0	0	1 (0.6)
歯周炎	0	2 (1.3)	2 (1.3)
咽頭炎	0	5 (3.3)	2 (1.3)
肺炎	2 (2.7)	2 (1.3)	1 (0.6)
腎盂炎	0	0	1 (0.6)
腎膿瘍	0	0	1 (0.6)
鼻炎	0	1 (0.7)	1 (0.6)
副鼻腔炎	0	1 (0.7)	3 (1.9)
足部白癬	0	3 (2.0)	0
扁桃炎	0	3 (2.0)	1 (0.6)
上気道感染	3 (4.0)	8 (5.3)	8 (5.2)
尿路感染	0	1 (0.7)	0
腟感染	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	0	1 (0.6)
外陰部膿瘍	0	1 (0.7)	0
咽頭扁桃炎	0	0	1 (0.6)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.6)
癜風	1 (1.3)	0	0
膿創	0	0	1 (0.6)
感染性腸炎	0	0	1 (0.6)
細菌性肺炎	0	1 (0.7)	0
レンサ球菌感染	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6)
細菌性外陰腟炎	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.7)	18 (11.8)	10 (6.5)
節足動物刺傷	0	2 (1.3)	0
凍瘡	0	1 (0.7)	0
足骨折	0	1 (0.7)	0
靭帯捻挫	0	1 (0.7)	4 (2.6)
橈骨骨折	0	1 (0.7)	0
肋骨骨折	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
腱断裂	1 (1.3)	0	1 (0.6)
挫傷	2 (2.7)	5 (3.3)	4 (2.6)
創傷	0	2 (1.3)	0
熱傷	0	1 (0.7)	0
骨盤骨折	0	1 (0.7)	0
歯牙破折	1 (1.3)	1 (0.7)	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.7)	0
熱中症	0	1 (0.7)	1 (0.6)
臨床検査	8 (10.7)	23 (15.1)	21 (13.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	13 (8.6)	6 (3.9)
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 (7.9)	5 (3.2)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**プラセボ群** **(N=75)**	**本剤 30 mg 群** **(N=152)**	**本剤 80 mg 群** **(N=154)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.7)	2 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7)	1 (0.6)
血中カリウム増加	0	1 (0.7)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7)	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.7)	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.3)	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.6)
好中球数減少	0	1 (0.7)	0
体重減少	1 (1.3)	0	0
体重増加	1 (1.3)	0	0
白血球数減少	0	4 (2.6)	1 (0.6)
血中 β-D-グルカン増加	0	1 (0.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.6)
細胞マーカー増加	0	2 (1.3)	9 (5.8)
肝機能検査値上昇	2 (2.7)	0	0
代謝および栄養障害	3 (4.0)	2 (1.3)	4 (2.6)
脱水	0	0	1 (0.6)
糖尿病	0	1 (0.7)	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	1 (1.3)	0	1 (0.6)
高尿酸血症	1 (1.3)	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.6)
食欲減退	0	1 (0.7)	1 (0.6)
高脂血症	1 (1.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.0)	11 (7.2)	14 (9.1)
関節痛	0	2 (1.3)	0
背部痛	2 (2.7)	3 (2.0)	4 (2.6)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.7)	1 (0.6)
筋痙縮	0	0	1 (0.6)
筋肉痛	0	1 (0.7)	1 (0.6)
頚部痛	0	0	2 (1.3)
骨壊死	1 (1.3)	0	0
骨粗鬆症	1 (1.3)	0	2 (1.3)
四肢痛	0	1 (0.7)	1 (0.6)
関節周囲炎	0	1 (0.7)	0
変形性脊椎症	0	1 (0.7)	2 (1.3)
滑液嚢腫	1 (1.3)	0	0
椎間板突出	1 (1.3)	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (0.7)	0
靭帯炎	1 (1.3)	0	0
骨折痛	0	0	1 (0.6)
四肢腫瘤	0	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)	2 (1.3)
肺腺癌	0	1 (0.7)	0
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
卵巣癌	0	0	1 (0.6)
子宮癌	0	0	1 (0.6)
神経系障害	5 (6.7)	4 (2.6)	10 (6.5)
小脳出血	0	0	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (1.3)	2 (1.3)	0
頭部不快感	0	0	1 (0.6)
頭痛	3 (4.0)	1 (0.7)	3 (1.9)
感覚鈍麻	1 (1.3)	0	1 (0.6)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.6)
坐骨神経痛	0	1 (0.7)	1 (0.6)
胸郭出口症候群	0	0	1 (0.6)
頚髄神経根障害	0	0	1 (0.6)
精神障害	0	1 (0.7)	2 (1.3)
不眠症	0	0	2 (1.3)
自殺念慮	0	1 (0.7)	0
アルコール離脱症候群	0	1 (0.7)	0
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.6)
腎結石症	0	1 (0.7)	0
尿閉	0	0	2 (1.3)
腎機能障害	1 (1.3)	0	0
尿管結石症	0	0	2 (1.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)	2 (1.3)
閉経期症状	0	0	1 (0.6)
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.6)
性器出血	0	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.0)	9 (5.9)	8 (5.2)
喘息	0	1 (0.7)	1 (0.6)
咳嗽	1 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
呼吸困難	0	1 (0.7)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.6)
鼻出血	0	0	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	2 (1.3)	1 (0.6)
喉頭痛	1 (1.3)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.3)	0	2 (1.3)
喀痰増加	0	1 (0.7)	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	5 (6.7)	21 (13.8)	17 (11.0)
ざ瘡	0	0	1 (0.6)
皮膚炎	0	2 (1.3)	0
接触皮膚炎	0	3 (2.0)	2 (1.3)
皮膚乾燥	0	1 (0.7)	1 (0.6)
湿疹	3 (4.0)	4 (2.6)	3 (1.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	3 (2.0)	1 (0.6)
貨幣状湿疹	0	2 (1.3)	0
皮下出血	0	1 (0.7)	2 (1.3)
嵌入爪	0	1 (0.7)	0
ケロイド瘢痕	0	0	1 (0.6)
汗疹	0	1 (0.7)	0
そう痒症	1 (1.3)	1 (0.7)	0
乾癬	0	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
発疹	1 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.6)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.7)	0
皮膚びらん	0	0	1 (0.6)
皮膚潰瘍	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	0	0	2 (1.3)
掌蹠膿疱症	0	1 (0.7)	0
皮脂欠乏症	0	1 (0.7)	0
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.6)
血管障害	2 (2.7)	2 (1.3)	3 (1.9)
高血圧	2 (2.7)	0	1 (0.6)
末梢血管障害	0	1 (0.7)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.6)
ほてり	0	1 (0.7)	0
四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-4a から引用

治療期 A での副作用の発現率は、プラセボ群で 18.7%（14/75 例）、30 mg 群で 27.6%（42/152 例）、80 mg 群で 25.3%（39/154 例）であった（表 2.7.6.4-33）。各投与群で発現率が 3%以上の副作用は、プラセボ群では上咽頭炎 6.7%（5/75 例）、30 mg 群では上咽頭炎 5.3%（8/152 例）、気管支炎 3.3%（5/152 例）、80 mg 群では上咽頭炎 4.5%（7/154 例）、細胞マーカー増加 3.9%（6/154 例）であった。

表 2.7.6.4-33　副作用（治療期 A）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
全ての副作用	14 (18.7)	42 (27.6)	39 (25.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)	2 (1.3)
貧血	0	0	1 (0.6)
白血球減少症	0	1 (0.7)	0
血小板減少症	0	0	1 (0.6)
心臓障害	1 (1.3)	0	1 (0.6)
動悸	0	0	1 (0.6)
プリンツメタル狭心症	1 (1.3)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.3)	1 (0.7)	0
耳鳴	1 (1.3)	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.7)	0
胃腸障害	2 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.6)
上腹部痛	0	1 (0.7)	0
齲歯	1 (1.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.6)
歯周病	0	0	1 (0.6)
口内炎	1 (1.3)	0	3 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	5 (3.3)	2 (1.3)
注射部位紅斑	1 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
注射部位疼痛	0	1 (0.7)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.6)
倦怠感	0	2 (1.3)	0
肝胆道系障害	1 (1.3)	4 (2.6)	2 (1.3)
肝機能異常	1 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
肝障害	0	1 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	13 (17.3)	25 (16.4)	22 (14.3)
穿孔性虫垂炎	1 (1.3)	0	0
気管支炎	2 (2.7)	5 (3.3)	0
蜂巣炎	0	4 (2.6)	0
結膜炎	0	2 (1.3)	0
膀胱炎	0	0	2 (1.3)
感染性皮膚炎	0	0	1 (0.6)
播種性結核	0	0	1 (0.6)
胃腸炎	0	1 (0.7)	0
陰部ヘルペス	1 (1.3)	0	0
歯肉炎	0	0	1 (0.6)
帯状疱疹	0	2 (1.3)	3 (1.9)
上咽頭炎	5 (6.7)	8 (5.3)	7 (4.5)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.6)
外耳炎	0	1 (0.7)	0
咽頭炎	0	2 (1.3)	0
肺炎	2 (2.7)	2 (1.3)	0
腎膿瘍	0	0	1 (0.6)
副鼻腔炎	0	0	2 (1.3)
足部白癬	0	2 (1.3)	0
扁桃炎	0	1 (0.7)	1 (0.6)
上気道感染	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
腟感染	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	0	1 (0.6)
外陰部膿瘍	0	1 (0.7)	0
癜風	1 (1.3)	0	0
感染性腸炎	0	0	1 (0.6)
細菌性肺炎	0	1 (0.7)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)
腱断裂	0	0	1 (0.6)
臨床検査	1 (1.3)	8 (5.3)	11 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7)	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.6)
白血球数減少	0	2 (1.3)	0
血中 β-D-グルカン増加	0	1 (0.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.6)
細胞マーカー増加	0	1 (0.7)	6 (3.9)
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	2 (1.3)
脱水	0	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
高トリグリセリド血症	1 (1.3)	0	1 (0.6)
低カリウム血症	0	0	1 (0.6)
神経系障害	1 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
頭部不快感	0	0	1 (0.6)
頭痛	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.6)
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	4 (2.6)	3 (1.9)
咳嗽	1 (1.3)	0	1 (0.6)
呼吸困難	0	1 (0.7)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	2 (1.3)	1 (0.6)
喀痰増加	0	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	0	5 (3.2)
ざ瘡	0	0	1 (0.6)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.6)
湿疹	0	0	1 (0.6)
ケロイド瘢痕	0	0	1 (0.6)
発疹	1 (1.3)	0	1 (0.6)
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-5a から引用

(3)　死亡

死亡に至った有害事象を表 2.7.6.4-34 に示した。

治療期 A で死亡に至った有害事象は、80 mg 群の 1 例に 10 件発現した。10 件のうち、転帰が死亡の事象は播種性結核のみであり、その他の 9 件（非重篤）は被験者死亡により追跡が不可能となったため転帰不明と判定され、死亡に至った有害事象として集計された。播種性結核を含む 7 件は副作用と判定された。当該事象の叙述を総括報告書（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）に示した。

表 2.7.6.4-34　死亡に至った有害事象（治療期 A）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.6)
播種性結核	0	0	1 (0.6)
上咽頭炎	0	0	1 (0.6)
臨床検査	0	0	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.6)
細胞マーカー増加	0	0	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-17a から引用

(4)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡を除く）を表 2.7.6.4-35 に示した。

治療期 A で発現した重篤な有害事象（死亡を除く）は、プラセボ群で 2 例（2.7%）2 件（穿孔性虫垂炎及び肺炎）、30 mg 群で 4 例（2.6%）4 件（骨盤骨折、糖尿病、肺腺癌及び間質性肺疾患）、80 mg 群で 4 例（2.6%）5 件［卵巣癌／子宮癌（以上、同一症例）、腎膿瘍、小脳出血及び間質性肺疾患］であった。

治療期 A で発現した重篤な副作用（死亡を除く）は、プラセボ群で 2 例（2.7%）2 件（穿孔性虫垂炎及び肺炎）、30 mg 群で 1 例（0.7%）1 件（間質性肺疾患）、80 mg 群で 2 例（1.3%）2 件（腎膿瘍及び間質性肺疾患）であった。

重篤な有害事象（死亡を除く）の叙述を総括報告書（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）に示した。

表 2.7.6.4-35　重篤な有害事象（死亡を除く）（治療期 A）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
重篤な有害事象（死亡を除く）	2 (2.7)	4 (2.6)	4 (2.6)
感染症および寄生虫症	2 (2.7)	0	1 (0.6)
穿孔性虫垂炎	1 (1.3)	0	0
肺炎	1 (1.3)	0	0
腎膿瘍	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7)	0
骨盤骨折	0	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.7)	0
糖尿病	0	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)	1 (0.6)
肺腺癌	0	1 (0.7)	0
卵巣癌	0	0	1 (0.6)
子宮癌	0	0	1 (0.6)
神経系障害	0	0	1 (0.6)
小脳出血	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7)	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	1 (0.7)	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-19a から引用

(5)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.4-36 に示した。

治療期 A で発現した中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（1.3%）1 件（穿孔性虫垂炎）、30 mg 群で 5 例（3.3%）5 件（肺炎、血中 β-D-グルカン増加、腰部脊柱管狭窄症、呼吸困難及び間質性肺疾患）、80 mg 群で 6 例（3.9%）8 件［貧血／肝機能異常／グリコヘモグロビン増加（以上、同一症例）、播種性結核、腎膿瘍、小脳出血、間質性肺疾患及び乾癬様皮膚炎］であった。中止に至った副作用は、プラセボ群で 1 例（1.3%）1 件（穿孔性虫垂炎）、30 mg 群で 4 例（2.6%）4 件（肺炎、血中 β-D-グルカン増加、呼吸困難及び間質性肺疾患）、80 mg 群で 5 例（3.2%）6 件［貧血／肝機能異常（以上、同一症例）、播種性結核、腎膿瘍、間質性肺疾患及び乾癬様皮膚炎］であった。

重症度別の中止に至った有害事象及び副作用の発現状況について、本剤の用量による違いは認められなかった。また、発現時期別の中止に至った有害事象及び副作用の発現状況にも、本剤の用量による違いは認められなかった。

表 2.7.6.4-36　中止に至った有害事象（治療期 A）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=75)	本剤 30 mg 群 (N=152)	本剤 80 mg 群 (N=154)
中止に至った有害事象	1 (1.3)	5 (3.3)	6 (3.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.6)
貧血	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.6)
肝機能異常	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
穿孔性虫垂炎	1 (1.3)	0	0
播種性結核	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	1 (0.7)	0
腎膿瘍	0	0	1 (0.6)
臨床検査	0	1 (0.7)	1 (0.6)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.6)
血中 β-D-グルカン増加	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.7)	0
神経系障害	0	0	1 (0.6)
小脳出血	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.3)	1 (0.6)
呼吸困難	0	1 (0.7)	0
間質性肺疾患	0	1 (0.7)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.6)
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.3-11a から引用

(6)　臨床検査値

本剤群において特筆すべき変動が認められた臨床検査値を以下に示す。

血液学的検査では、白血球数のベースラインからの変化量の平均値（治療期 A 主要評価時：16 週、LOCF）は、プラセボ群で 138.7 × 10^6/L、30 mg 群で-1021.1 × 10^6/L、80 mg 群で-725.3 × 10^6/L であり、実薬群で減少傾向が認められた。好中球数（絶対数及び%）のベースラインからの変化量の平均値（治療期 A 主要評価時：16 週、LOCF）は、プラセボ群で 117.3 × 10^6/L 及び 0.18%、30 mg 群で-1386.2 × 10^6/L 及び-10.17%、80 mg 群で-1257.1 × 10^6/L 及び-12.27%であり、実薬群で減少傾向が認められた。リンパ球数（絶対数及び%）のベースラインからの変化量の平均値（治療期 A 主要評価時:16 週、LOCF）は、プラセボ群で 12.0 × 10^6/L 及び-0.12%、30 mg 群で 357.9 × 10^6/L 及び 8.56%、80 mg 群で 488.3 × 10^6/L 及び 10.85%であり、実薬群で増加傾向が認められた。

肝機能検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのベースラインからの変化量の平均値（治療期 A 主要評価時 : 16 週、LOCF）は、プラセボ群で 2.9 U/L、30 mg 群で 5.8 U/L、80 mg 群で 4.2 U/L であり、プラセボ群、実薬群ともにやや増加した。アラニンアミノトランスフェラーゼのベースラインからの変化量の平均値（治療期 A 主要評価時：16 週、LOCF）は、プラセボ群で 5.5 U/L、30 mg 群で 7.2 U/L、80 mg 群で 6.0 U/L であり、プラセボ群、実薬群ともにやや増加した。

その他の検査項目のうち、KL-6 のベースラインからの変化量の平均値（治療期 A 主要評価時：16 週、LOCF）は、プラセボ群で 5.0 U/mL、30 mg 群で 42.2 U/mL、80 mg 群で 58.9 U/mL であり、プラセボ群に対して実薬群で大きな増加が認められた。クレアチンキナーゼのベースラインからの変化量の平均値（治療期 A 主要評価時：16 週、LOCF）は、プラセボ群で-1.8 U/L、30 mg 群で 11.8 U/L、80 mg 群で 15.1 U/L であり、実薬群で増加傾向が認められた。

(7)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重に臨床上問題となる変動は認められなかった。また、バイタルサイン及び体重の推移について、プラセボ群と本剤各群との間に違いは認められなかった。

(8)　注射部位反応

「注射部位反応」の有害事象は、プラセボ群 1 例（1.3%）、30 mg 群 3 例（2.0%）、80 mg 群 2 例（1.3%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群で認められた事象は注射部位紅斑、30 mg 群で認められた事象は注射部位紅斑、80 mg 群で認められた事象は注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった。なお、30 mg 群の 3 例中 1 例では、同一症例で 3 件（投与 3、4、5 回目にそれぞれ 1 件）の注射部位紅斑が発現したが、いずれも軽度であり、発現日当日に回復した。

2.7.6.4.1.8　免疫原性

(1)　ADA

血漿中 ADA 評価の結果を表 2.7.6.4-37 に示した。ADA 発現率については、総例数に対する陽性被験者の割合（%All）及び ADA 評価可能例数に対する陽性被験者の割合（%Evaluable）の 2 通りを算出した。

30 mg 群では、24 週までの ADA 評価の結果は、陰性 45 例（%All：29.6%、%Evaluable：29.6%）、BL-ADA 陽性 64 例（%All：42.1%、%Evaluable：42.1%）、TI-ADA 陽性 34 例（%All：22.4%、%Evaluable：22.4%）、TB-ADA 陽性 9 例（%All：5.9%、%Evaluable：5.9%）であった。また、本剤投与後に ADA 陽性となった被験者又は抗体価が増加した被験者（TI-ADA 陽性＋TB-ADA 陽性）は 43 例（%All：28.3%、%Evaluable：28.3%）であった。

80 mg 群では、24 週までの ADA 評価の結果は、陰性 39 例（%All：25.3%、%Evaluable：28.1%）、BL-ADA 陽性 59 例（%All：38.3%、%Evaluable：42.4%）、TI-ADA 陽性 21 例（%All：13.6%、%Evaluable：15.1%）、TB-ADA 陽性 20 例（%All：13.0%、%Evaluable：14.4%）、本剤投与後に ADA 陽性となった被験者又は抗体価が増加した被験者（TI-ADA 陽性＋TB-ADA 陽性）は 41 例（%All：26.6%、%Evaluable：29.5%）であった。

表 2.7.6.4-37　血漿中 ADA の評価結果（治療期 A）

投与群	ADA 評価	ADA 陰性	BL-ADA 陽性	TI-ADA 陽性	TB-ADA 陽性	TI-ADA＋TB-ADA 陽性	ADA 不確定
プラセボ群	N	33	40	1	1	2	0
	%All (N=75)	44.0	53.3	1.3	1.3	2.7	0.0
	%Evaluable (N=75)	44.0	53.3	1.3	1.3	2.7	-
本剤 30 mg 群	N	45	64	34	9	43	0
	%All (N=152)	29.6	42.1	22.4	5.9	28.3	0.0
	%Evaluable (N=152)	29.6	42.1	22.4	5.9	28.3	-
本剤 80 mg 群	N	39	59	21	20	41	15
	%All (N=154)	25.3	38.3	13.6	13.0	26.6	9.7
	%Evaluable (N=139)	28.1	42.4	15.1	14.4	29.5	-
本剤合計	N	84	123	55	29	84	15
	%All (N=306)	27.5	40.2	18.0	9.5	27.5	4.9
	%Evaluable (N=291)	28.9	42.3	18.9	10.0	28.9	-
合計	N	117	163	56	30	86	15
	%All (N=381)	30.7	42.8	14.7	7.9	22.6	3.9
	%Evaluable (N=366)	32.0	44.5	15.3	8.2	23.5	-

-：算出せず
%All：総例数に対する割合（%）、%Evaluable：ADA 評価可能例数に対する割合（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.7.1.3-1 から引用

(2)　NAb

血漿中 NAb 評価の結果を表 2.7.6.4-38 に示した。NAb 発現率については、総例数に対する陽性被験者の割合（%All）及び NAb 評価可能例数に対する陽性被験者の割合（%Evaluable）の 2 通りを算出した。

30 mg 群では、24 週までの NAb 評価の結果は、陰性 150 例（%All：98.7%、%Evaluable：98.7%）、陽性 2 例（%All：1.3%、%Evaluable：1.3%）であった。

80 mg 群では、24 週までの NAb 評価の結果は、陰性 135 例（%All：87.7%、%Evaluable：97.1%）、陽性 4 例（%All：2.6%、%Evaluable：2.9%）であった。

表 2.7.6.4-38　血漿中 NAb の評価結果（治療期 A）

投与群	NAb 評価	NAb 陰性	NAb 陽性	NAb 不確定
プラセボ群	N	74	1	0
	%All (N=75)	98.7	1.3	0.0
	%Evaluable (N=75)	98.7	1.3	-
本剤 30 mg 群	N	150	2	0
	%All (N=152)	98.7	1.3	0.0
	%Evaluable (N=152)	98.7	1.3	-
本剤 80 mg 群	N	135	4	15
	%All (N=154)	87.7	2.6	9.7
	%Evaluable (N=139)	97.1	2.9	-
本剤合計	N	285	6	15
	%All (N=306)	93.1	2.0	4.9
	%Evaluable (N=291)	97.9	2.1	-
合計	N	359	7	15
	%All (N=381)	94.2	1.8	3.9
	%Evaluable (N=366)	98.1	1.9	-

-：算出せず
%All：総例数に対する割合（%）、%Evaluable：NAb 評価可能例数に対する割合（%）
3000-JA（5.3.5.1-2）Table 15.7.1.4-1 から引用

2.7.6.4.1.9　結論

本剤は MTX 併用下で、16 週時の ACR20 改善率にて、30 mg 群及び 80 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群に対して優越性を示し、その効果は 30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。また、本剤は 24 週時の mTSS 変化量について、プラセボとの優越性は検証できなかったものの、関節破壊進行がない被験者の割合ではいずれの群でもプラセボ群に対して有意に高かったことから、本質的には関節の構造破壊に対する薬効を示すと考える。以上より、本剤は 30 mg 投与で十分に臨床効果を発揮する薬剤であると考えられた。安全性に関しては 30 mg 群と 80 mg 群で違いは認められず、概ね大きな問題も認められなかったことから、忍容性は良好であったと考える。

薬物動態の検討では、本剤投与時の C_{trough} 及び薬物動態パラメータを算出し、C_{trough}、C_{max} 及び AUC は用量に依存して上昇することを確認した。

免疫原性評価では、ADA 陽性又は抗体価が上昇することによる有効性への影響は不明確であり、安全性への影響は認められなかった。NAb 陽性例は少数例であり、有効性及び安全性への影響は明確ではなかった。

2.7.6.4.2　治療期 B（52 週）の成績

本項では終了時解析結果に基づく成績を提示した。終了時解析では、本剤の長期投与下の有効性、薬力学、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討した。なお、中間解析結果に基づく成績は 2.7.6.4.1 に示した。

2.7.6.4.2.1　試験方法

本治験の試験方法は治療期 A（24 週）の成績の項（表 2.7.6.4-1）に示した。本項では表 2.7.6.4-1 のうち終了時の総括報告書にて更新された情報を表 2.7.6.4-39 に示す。

表 2.7.6.4-39　試験方法の概要

項目	内容
治験実施期間	2018 年 9 月 4 日～2020 年 10 月 21 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
評価項目及び評価基準	有効性 以下の有効性評価項目について評価を実施した。なお、治療期 B では mTSS、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコアの評価は実施しなかった。 ACR20、ACR50、ACR70、DAS28-CRP、DAS28-ESR、ACR-N、圧痛関節数（68 関節）、腫脹関節数（66 関節）、患者による VAS を用いた疼痛評価、医師による VAS を用いた全般評価、患者による VAS を用いた全般評価、朝のこわばりの持続時間、EULAR 反応率（CRP）、EULAR 反応率（ESR）、CDAI、SDAI、Boolean 寛解、HAQ-DI、EQ-5D-5L 薬力学、安全性、免疫原性、薬物動態 表 2.7.6.4-1 参照
統計手法	解析対象集団 FAS、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団を対象とした。個々の対象集団の定義は表 2.7.6.4-1 参照。 薬剤群 終了時解析では、以下に示す薬剤群別に集計解析を実施した。 ・プラセボ群：治療期 A でプラセボを投与された被験者群（治療期 A 中止例） ・P/30 mg 群：治療期 A でプラセボを投与され、治療期 B で本剤 30 mg を投与された被験者群 ・P/80 mg 群：治療期 A でプラセボを投与され、治療期 B で本剤 80 mg を投与された被験者群 ・30 mg 群：治験期間中に本剤 30 mg を投与された被験者群（治療期 A 中止例を含む） ・30/80 mg 群：治験期 A で本剤 30 mg を投与され、治療期 B で本剤 80 mg を投与された被験者群 ・80 mg 群：治験期間中に本剤 80 mg を投与された被験者群（治療期 A 中止例を含む） 有効性 FAS を対象として、計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別に頻度集計を行った。 薬力学 FAS を対象として、薬剤群別に基本統計量を算出した。

項目	内容
統計手法（続き）	薬物動態 薬物動態解析対象集団のうち、本剤が投与された被験者を対象とし、薬剤群別に血漿中オゾラリズマブ濃度の基本統計量を算出した。 安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 P/30 mg 群及び P/80 mg 群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。プラセボ群は集計対象外とした。 1) 有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計を行った。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 2) 臨床検査、体重、バイタルサイン 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計を行った。 免疫原性 安全性解析対象集団を対象とし、各時点における血漿中 ADA の発現頻度を各薬剤群及び全投与群別に集計した。発現率についても各薬剤群及び全投与群並びに実薬投与群別に算出した。また、血漿中の NAb についても同様の解析を行った。 有意水準及び信頼係数 終了時解析では、検定を実施しなかったため有意水準は該当せず。なお、薬物動態と有効性／薬力学の解析においては、回帰直線の 95%信頼区間及び 95%予測区間を算出した。

2.7.6.4.2.2　試験対象

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団

中止例の内訳を表 2.7.6.4-40、52 週時の解析対象集団を表 2.7.6.4-41 に示した。

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 にて 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 にて 30 mg 又は 80 mg 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 での投与群変更は行わなかった。

治験薬を投与された 381 例のうち、46 例［プラセボ群（治療期 A でプラセボを投与され治療期 A 中に中止した被験者）8 例、P/30 mg 群 2 例、P/80 mg 群 1 例、30 mg 群 18 例、30/80 mg 群 2 例、80 mg 群 15 例］が治験を中止した。中止理由の内訳は対象疾患の悪化 4 例、治験実施計画書違反 4 例、有害事象 19 例、被験者による申し出 15 例、追跡不能 1 例、その他 3 例であった。FAS 全体（381 例）での試験継続率は 87.9%であった。

FAS 及び安全性解析対象集団はいずれも 381 例（プラセボ群 8 例、P/30 mg 群 44 例、P/80 mg 群 23 例、30 mg 群 143 例、30/80mg 群 9 例、80 mg 群 154 例；以下同順）、薬物動態解析対象集団は 380 例（8 例、44 例、23 例、143 例、9 例、153 例）であった。

表 2.7.6.4-40　中止例の内訳（FAS）

被験者の内訳 及び中止理由	プラセボ群	P/30 mg 群	P/80 mg 群	30 mg 群	30/80 mg 群	80 mg 群	合計
FAS （治験薬投与例）	8	44	23	143	9	154	381
完了例	0	42 (95.5)	22 (95.7)	125 (87.4)	7 (77.8)	139 (90.3)	335 (87.9)
中止例	8 (100)	2 (4.5)	1 (4.3)	18 (12.6)	2 (22.2)	15 (9.7)	46 (12.1)
対象疾患の悪化	1	1	0	0	1	1	4
治験実施計画書違反	0	1	0	1	0	2	4
有害事象	0	0	1	10	0	8	19
被験者による申し出	6	0	0	4	1	4	15
追跡不能	0	0	0	1	0	0	1
その他	1	0	0	2	0	0	3

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-33b から引用

表 2.7.6.4-41　52 週時の解析対象集団

解析対象集団	プラセボ群	P/30 mg 群	P/80 mg 群	30 mg 群	30/80 mg 群	80 mg 群	合計
FAS	8	44	23	143	9	154	381
薬物動態解析対象集団	8	44	23	143	9	153	380
安全性解析対象集団	8	44	23	143	9	154	381

例数
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-1b、Table 15.3-1b、Table 15.5-1b から引用

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-42 に示した。本治験での評価に大きな影響を及ぼす背景の偏りはなかった。

表 2.7.6.4-42　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	プラセボ群 (N=8)	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)
性別							
男性	2 (25.0)	9 (20.5)	7 (30.4)	44 (30.8)	3 (33.3)	31 (20.1)	96 (25.2)
女性	6 (75.0)	35 (79.5)	16 (69.6)	99 (69.2)	6 (66.7)	123 (79.9)	285 (74.8)
年齢（歳）							
＜65	7 (87.5)	31 (70.5)	18 (78.3)	110 (76.9)	9 (100.0)	116 (75.3)	291 (76.4)
65≦	1 (12.5)	13 (29.5)	5 (21.7)	33 (23.1)	0	38 (24.7)	90 (23.6)
平均値±標準偏差	50.3±14.8	54.6±12.8	55.1±9.8	54.9±11.5	53.8±5.7	55.5±10.9	55.0±11.2
中央値	53.0	59.0	55.0	55.0	56.0	57.0	56.0
最小値～最大値	25～75	24～72	37～75	21～75	45～63	25～72	21～75
体重（kg）							
＜40.0	0	3 (6.8)	1 (4.3)	5 (3.5)	0	5 (3.2)	14 (3.7)
40.0≦、＜50.0	2 (25.0)	11 (25.0)	3 (13.0)	26 (18.2)	1 (11.1)	40 (26.0)	83 (21.8)
50.0≦、＜60.0	4 (50.0)	17 (38.6)	6 (26.1)	49 (34.3)	4 (44.4)	55 (35.7)	135 (35.4)
60.0≦、＜70.0	1 (12.5)	10 (22.7)	7 (30.4)	31 (21.7)	4 (44.4)	27 (17.5)	80 (21.0)
70.0≦	1 (12.5)	3 (6.8)	6 (26.1)	32 (22.4)	0	27 (17.5)	69 (18.1)
平均値±標準偏差	57.34±12.02	55.46±11.38	64.44±16.13	60.00±13.12	59.70±6.51	57.61±11.58	58.72±12.49
中央値	54.00	54.60	62.10	58.50	58.40	55.45	56.90
最小値～最大値	44.3～83.4	38.3～94.1	37.7～102.0	36.5～105.4	49.9～67.3	35.8～92.1	35.8～105.4
BMI							
＜18.5	0	6 (13.6)	2 (8.7)	16 (11.2)	0	17 (11.0)	41 (10.8)
18.5≦、＜25.0	7 (87.5)	27 (61.4)	14 (60.9)	88 (61.5)	6 (66.7)	92 (59.7)	234 (61.4)
25.0≦、＜30.0	1 (12.5)	9 (20.5)	3 (13.0)	29 (20.3)	3 (33.3)	37 (24.0)	82 (21.5)
30.0≦	0	2 (4.5)	4 (17.4)	10 (7.0)	0	8 (5.2)	24 (6.3)
平均値±標準偏差	22.06±3.66	22.26±4.43	25.25±6.38	23.20±5.08	23.04±2.71	22.81±3.94	23.03±4.62
中央値	21.45	21.20	23.00	22.20	22.60	22.15	22.20
最小値～最大値	18.5～29.7	16.4～38.0	16.4～41.3	16.0～59.7	19.2～27.2	16.2～38.2	16.0～59.7
人種							
アジア人（日本人）	8	44	23	143	9	154	381
生物学的製剤の使用経験							
なし	4 (50.0)	27 (61.4)	15 (65.2)	90 (62.9)	7 (77.8)	93 (60.4)	236 (61.9)
あり	4 (50.0)	17 (38.6)	8 (34.8)	53 (37.1)	2 (22.2)	61 (39.6)	145 (38.1)
生物学的製剤の使用経験分類（重複あり）							
アバタセプト	0	1 (2.3)	2 (8.7)	3 (2.1)	1 (11.1)	5 (3.2)	12 (3.1)
アダリムマブ	0	4 (9.1)	3 (13.0)	10 (7.0)	0	10 (6.5)	27 (7.1)
セルトリズマブペゴル	0	2 (4.5)	2 (8.7)	2 (1.4)	0	3 (1.9)	9 (2.4)
エタネルセプト	2 (25.0)	1 (2.3)	2 (8.7)	16 (11.2)	1 (11.1)	22 (14.3)	44 (11.5)
ゴリムマブ	0	0	1 (4.3)	4 (2.8)	0	8 (5.2)	13 (3.4)
インフリキシマブ	0	4 (9.1)	0	7 (4.9)	1 (11.1)	7 (4.5)	19 (5.0)
トシリズマブ	1 (12.5)	4 (9.1)	2 (8.7)	7 (4.9)	0	6 (3.9)	20 (5.2)
デノスマブ	0	2 (4.5)	1 (4.3)	7 (4.9)	0	7 (4.5)	17 (4.5)
サリルマブ	0	2 (4.5)	0	6 (4.2)	0	4 (2.6)	12 (3.1)
その他	2 (25.0)	6 (13.6)	1 (4.3)	23 (16.1)	1 (11.1)	31 (20.1)	64 (16.8)

	プラセボ群 (N=8)	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)
TNF 阻害薬の使用経験							
なし	6 (75.0)	31 (70.5)	17 (73.9)	100 (69.9)	7 (77.8)	108 (70.1)	269 (70.6)
あり（1 剤）	0	10 (22.7)	4 (17.4)	28 (19.6)	2 (22.2)	31 (20.1)	75 (19.7)
あり（2 剤以上）	2 (25.0)	3 (6.8)	2 (8.7)	15 (10.5)	0	15 (9.7)	37 (9.7)
直近に RA 治療目的で使用した生物学的製剤							
アバタセプト	0	1	2	2	0	3	8
アダリムマブ	0	2	1	4	0	5	12
セルトリズマブペゴル	0	1	0	1	0	1	3
エタネルセプト	1	0	1	9	1	14	26
ゴリムマブ	0	0	1	2	0	3	6
インフリキシマブ	0	2	0	5	1	0	8
トシリズマブ	1	2	2	4	0	2	11
デノスマブ	0	2	0	3	0	3	8
サリルマブ	0	2	0	3	0	4	9
その他	2	4	1	17	0	23	47
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	1	1
二次無効	0	1	0	2	0	2	5
安全性	0	0	0	1	0	1	2
その他	2	7	4	31	2	29	75
開始時の副腎皮質ステロイド剤使用の有無							
なし	3 (37.5)	22 (50.0)	13 (56.5)	83 (58.0)	7 (77.8)	90 (58.4)	218 (57.2)
あり	5 (62.5)	22 (50.0)	10 (43.5)	60 (42.0)	2 (22.2)	64 (41.6)	163 (42.8)
罹病期間（年）							
＜1	0	4 (9.1)	1 (4.3)	14 (9.8)	4 (44.4)	18 (11.7)	41 (10.8)
1≦、＜3	3 (37.5)	9 (20.5)	7 (30.4)	30 (21.0)	1 (11.1)	27 (17.5)	77 (20.2)
3≦、＜5	1 (12.5)	6 (13.6)	2 (8.7)	15 (10.5)	2 (22.2)	20 (13.0)	46 (12.1)
5≦、＜10	1 (12.5)	9 (20.5)	8 (34.8)	46 (32.2)	0	36 (23.4)	100 (26.2)
10≦	3 (37.5)	16 (36.4)	5 (21.7)	38 (26.6)	2 (22.2)	53 (34.4)	117 (30.7)
平均値±標準偏差	6.1±4.5	8.8±8.6	6.0±5.2	7.0±6.5	3.2±4.4	7.8±7.5	7.4±7.1
中央値	5.5	7.5	5.0	6.0	1.0	6.0	6.0
最小値～最大値	1～12	0～37	0～20	0～31	0～11	0～37	0～37
合併症の有無							
なし	2 (25.0)	4 (9.1)	2 (8.7)	14 (9.8)	2 (22.2)	12 (7.8)	36 (9.4)
あり	6 (75.0)	40 (90.9)	21 (91.3)	129 (90.2)	7 (77.8)	142 (92.2)	345 (90.6)
治験薬初回投与開始時点の MTX 投与量（mg/週）							
なし	0	2 (4.5)	0	1 (0.7)	0	5 (3.2)	8 (2.1)
6≦、＜8	3 (37.5)	4 (9.1)	3 (13.0)	27 (18.9)	2 (22.2)	19 (12.3)	58 (15.2)
8≦、＜10	2 (25.0)	13 (29.5)	4 (17.4)	28 (19.6)	1 (11.1)	37 (24.0)	85 (22.3)
10≦、＜12	1 (12.5)	11 (25.0)	5 (21.7)	32 (22.4)	4 (44.4)	41 (26.6)	94 (24.7)
12≦、≦16	2 (25.0)	14 (31.8)	11 (47.8)	55 (38.5)	2 (22.2)	52 (33.8)	136 (35.7)
平均値±標準偏差	8.8±3.0	10.1±2.7	11.0±3.4	10.0±2.9	9.8±3.1	10.1±2.7	10.1±2.8
中央値	8.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
最小値～最大値	6～14	6～16	6～16	6～16	6～16	6～16	6～16

	プラセボ群 (N=8)	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)
DAS28-CRP							
＜3.2	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.5)
3.2≦、≦5.1	2 (25.0)	21 (47.7)	10 (43.5)	72 (50.3)	2 (22.2)	85 (55.2)	192 (50.4)
5.1＜	5 (62.5)	20 (45.5)	13 (56.5)	70 (49.0)	7 (77.8)	68 (44.2)	183 (48.0)
不明	1 (12.5)	2 (4.5)	0	0	0	1 (0.6)	4 (1.0)
平均値±標準偏差	5.78±1.17	4.96±0.86	5.05±1.13	5.17±1.04	6.00±1.05	5.07±0.90	5.13±0.98
中央値	5.89	5.01	5.14	5.07	5.89	4.98	5.07
最小値～最大値	4.1～7.8	3.1～6.4	3.4～7.3	3.0～8.0	4.6～7.5	3.4～7.4	3.0～8.0
DAS28-ESR							
＜3.2	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.3)
3.2≦、≦5.1	1 (12.5)	15 (34.1)	4 (17.4)	32 (22.4)	1 (11.1)	26 (16.9)	79 (20.7)
5.1＜	6 (75.0)	29 (65.9)	18 (78.3)	105 (73.4)	6 (66.7)	124 (80.5)	288 (75.6)
不明	1 (12.5)	0	0	6 (4.2)	2 (22.2)	4 (2.6)	13 (3.4)
平均値±標準偏差	6.45±1.15	5.61±0.86	5.82±1.12	5.88±1.03	6.70±1.16	5.81±0.89	5.84±0.97
中央値	6.49	5.52	5.82	5.77	6.48	5.71	5.77
最小値～最大値	4.8～8.2	3.8～7.3	2.9～7.7	3.2～8.7	5.0～8.0	3.4～8.2	2.9～8.7
圧痛関節数（68 関節）							
平均値±標準偏差	21.8±15.9	13.8±7.3	16.7±10.1	16.1±8.2	24.8±13.6	15.6±8.9	16.0±9.0
中央値	18.5	11.5	14.0	14.0	28.0	14.0	14.0
最小値～最大値	6～47	6～29	6～44	6～41	8～52	6～59	6～59
腫脹関節数（66 関節）							
平均値±標準偏差	19.5±14.8	11.9±6.2	13.6±8.9	13.6±7.2	18.1±6.9	12.8±6.4	13.3±7.2
中央値	17.0	10.0	9.0	11.0	19.0	11.0	11.0
最小値～最大値	8～54	6～31	6～40	6～43	7～26	6～40	6～54
圧痛関節数（28 関節）							
平均値±標準偏差	12.6±6.9	9.2±4.7	11.7±6.3	11.2±5.3	15.0±8.2	10.5±4.7	10.8±5.3
中央値	9.5	8.0	10.0	10.0	19.0	9.0	10.0
最小値～最大値	6～23	2～24	5～26	3～28	4～28	3～28	2～28
腫脹関節数（28 関節）							
平均値±標準偏差	12.1±6.8	9.1±3.6	10.3±5.5	10.1±4.8	13.1±5.7	9.6±4.2	9.9±4.6
中央値	10.0	8.0	9.0	9.0	13.0	9.0	9.0
最小値～最大値	8～28	3～19	4～26	3～28	4～22	2～28	2～28
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）							
平均値±標準偏差	62.6±35.4	54.5±23.8	44.8±29.8	49.9±27.5	65.9±26.5	51.0±27.4	51.2±27.4
中央値	77.0	55.5	40.0	48.0	60.0	56.0	51.0
最小値～最大値	16～100	0～94	0～100	1～100	27～100	3～100	0～100
患者による VAS を用いた全般評価（mm）							
平均値±標準偏差	69.0±37.0	55.1±25.9	46.7±29.1	52.3±27.0	74.8±22.2	52.6±27.1	53.2±27.3
中央値	91.0	51.0	43.0	53.0	70.0	52.0	52.0
最小値～最大値	16～100	1～96	0～100	2～100	46～100	2～100	0～100

	プラセボ群 (N=8)	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)	合計 (N=381)
医師による VAS を用いた全般評価（mm）							
平均値±標準偏差	59.3±19.7	56.1±21.9	55.8±22.2	60.1±20.9	79.6±17.0	61.2±19.0	60.3±20.4
中央値	65.0	56.0	60.0	64.0	87.0	63.0	62.0
最小値～最大値	20～81	11～99	27～90	8～99	48～100	16～100	8～100
CDAI							
≦10.0	0	0	0	0	0	0	0
10.0＜、≦22.0	1 (12.5)	10 (22.7)	7 (30.4)	26 (18.2)	1 (11.1)	26 (16.9)	71 (18.6)
22.0＜	6 (75.0)	34 (77.3)	16 (69.6)	115 (80.4)	8 (88.9)	125 (81.2)	304 (79.8)
不明	1 (12.5)	0	0	2 (1.4)	0	3 (1.9)	6 (1.6)
平均値±標準偏差	38.69±16.27	29.46±9.33	32.20±13.76	32.45±11.59	43.54±14.23	31.63±9.80	32.14±11.11
中央値	35.20	28.10	32.80	30.90	51.30	31.40	30.80
最小値～最大値	19.1～69.1	11.9～50.8	13.3～61.2	12.7～73.2	19.8～58.9	13.9～66.0	11.9～73.2
SDAI							
≦11.0	0	0	0	0	0	0	0
11.0＜、≦26.0	1 (12.5)	15 (34.1)	8 (34.8)	42 (29.4)	1 (11.1)	43 (27.9)	110 (28.9)
26.0＜	6 (75.0)	27 (61.4)	15 (65.2)	99 (69.2)	8 (88.9)	107 (69.5)	262 (68.8)
不明	1 (12.5)	2 (4.5)	0	2 (1.4)	0	4 (2.6)	9 (2.4)
平均値±標準偏差	40.61±16.78	30.61±9.54	33.61±14.31	34.03±12.50	45.53±15.06	33.02±10.28	33.61±11.78
中央値	38.49	29.45	34.44	31.78	53.67	33.21	32.36
最小値～最大値	19.5～72.7	12.5～51.4	13.8～61.7	12.8～73.9	21.1～64.7	14.2～67.6	12.5～73.9
HAQ-DI							
平均値±標準偏差	1.0938±0.5335	1.1278±0.5940	0.8641±0.7940	0.9747±0.6357	1.3333±1.0364	1.0407±0.6327	1.0233±0.6470
中央値	0.9375	1.2500	0.6250	1.0000	1.6250	1.0000	1.0000
最小値～最大値	0.500～1.875	0.000～2.250	0.000～2.375	0.000～2.500	0.000～3.000	0.000～2.625	0.000～3.000
hs-CRP（mg/dL）							
＜1.0	3 (37.5)	27 (61.4)	17 (73.9)	82 (57.3)	3 (33.3)	95 (61.7)	227 (59.6)
1.0≦	5 (62.5)	15 (34.1)	6 (26.1)	61 (42.7)	6 (66.7)	58 (37.7)	151 (39.6)
不明	0	2 (4.5)	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.8)
平均値±標準偏差	2.2969±1.9302	1.0528±1.0030	1.4062±2.4866	1.5721±2.0163	1.9902±2.3380	1.3160±1.8402	1.4260±1.8985
中央値	2.2000	0.8240	0.5450	0.7900	1.3200	0.5800	0.7395
最小値～最大値	0.158～4.900	0.019～4.370	0.037～11.600	0.016～11.400	0.166～7.840	0.016～12.300	0.016～12.300
ESR（mm/h）							
平均値±標準偏差	44.1±19.1	33.5±15.4	39.1±19.4	39.4±21.8	58.1±26.5	38.6±20.6	38.8±20.7
中央値	39.0	33.5	37.0	35.0	50.0	35.0	36.0
最小値～最大値	24～77	4～76	3～96	5～124	29～100	3～127	3～127

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-2b から引用

2.7.6.4.2.3　治験薬の投与状況

治験薬の投与回数を表 2.7.6.4-43 に示した。

治験薬の投与回数が計画通りの 13 回であった被験者は、P/30 mg 群 88.6%、P/80 mg 群 91.3%、30 mg 群 77.6%、30/80 mg 群 66.7%、80 mg 群 78.6%であり、30/80 mg 群でやや低かった。いずれの群でも治験薬の投与遵守状況は良好であった。

表 2.7.6.4-43　治験薬投与回数（安全性解析対象集団）

投与群		プラセボ群 (N=8)	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
治験薬投与回数	1	2 (25.0)	0	0	1 (0.7)	0	4 (2.6)
	2	3 (37.5)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	3	1 (12.5)	0	0	3 (2.1)	0	2 (1.3)
	4	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (1.3)
	5	1 (12.5)	0	0	5 (3.5)	0	1 (0.6)
	6	0	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（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-3b から引用

2.7.6.4.2.4　有効性

(1)　ACR20 改善率

52 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.4-44、ACR20 改善率の推移を図 2.7.6.4-15 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR20 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 92.3%（132/143 例）、80 mg 群 87.0%（134/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

表 2.7.6.4-44　ACR20 改善率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	ACR20 改善率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	25.0%（2/8）
	P/30 mg 群	81.8%（36/44）
	P/80 mg 群	91.3%（21/23）
	30 mg 群	92.3%（132/143）
	30/80 mg 群	66.7%（6/9）
	80 mg 群	87.0%（134/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-3b から引用

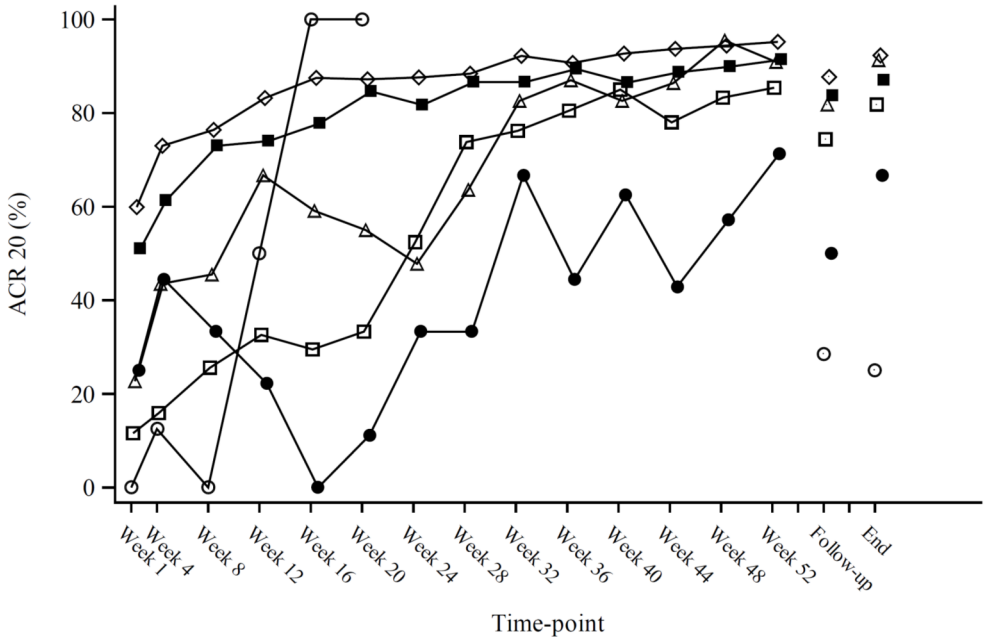


図 2.7.6.4-15　ACR20 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-1b から引用

(2)　ACR50 改善率

52 週時の ACR50 改善率を表 2.7.6.4-45、ACR50 改善率の推移を図 2.7.6.4-16 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR50 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 79.7%（114/143 例）、80 mg 群 66.9%（103/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

表 2.7.6.4-45　ACR50 改善率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	ACR50 改善率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.0%（0/8）
	P/30 mg 群	61.4%（27/44）
	P/80 mg 群	65.2%（15/23）
	30 mg 群	79.7%（114/143）
	30/80 mg 群	33.3%（3/9）
	80 mg 群	66.9%（103/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-4b から引用

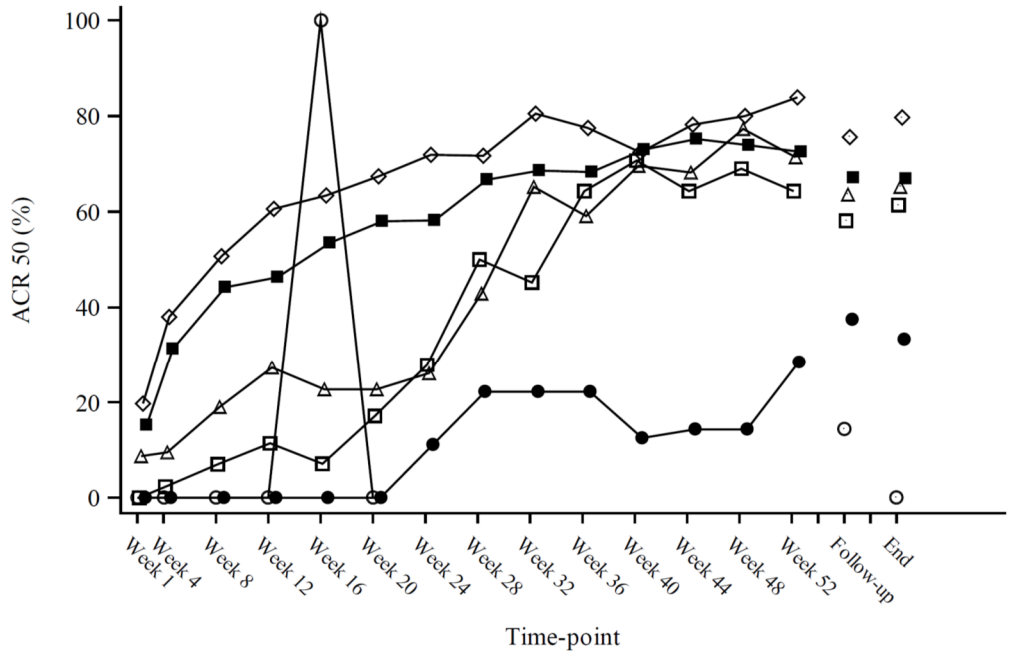


図 2.7.6.4-16　ACR50 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-2b から引用

(3)　ACR70 改善率

52 週時の ACR70 改善率を表 2.7.6.4-46、ACR70 改善率の推移を図 2.7.6.4-17 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR70 改善率（例数）は、本剤 30 mg 群 60.8%（87/143 例）、80 mg 群 43.5%（67/154 例）であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

表 2.7.6.4-46　ACR70 改善率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	ACR70 改善率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.0%（0/8）
	P/30 mg 群	45.5%（20/44）
	P/80 mg 群	43.5%（10/23）
	30 mg 群	60.8%（87/143）
	30/80 mg 群	11.1%（1/9）
	80 mg 群	43.5%（67/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-5b から引用

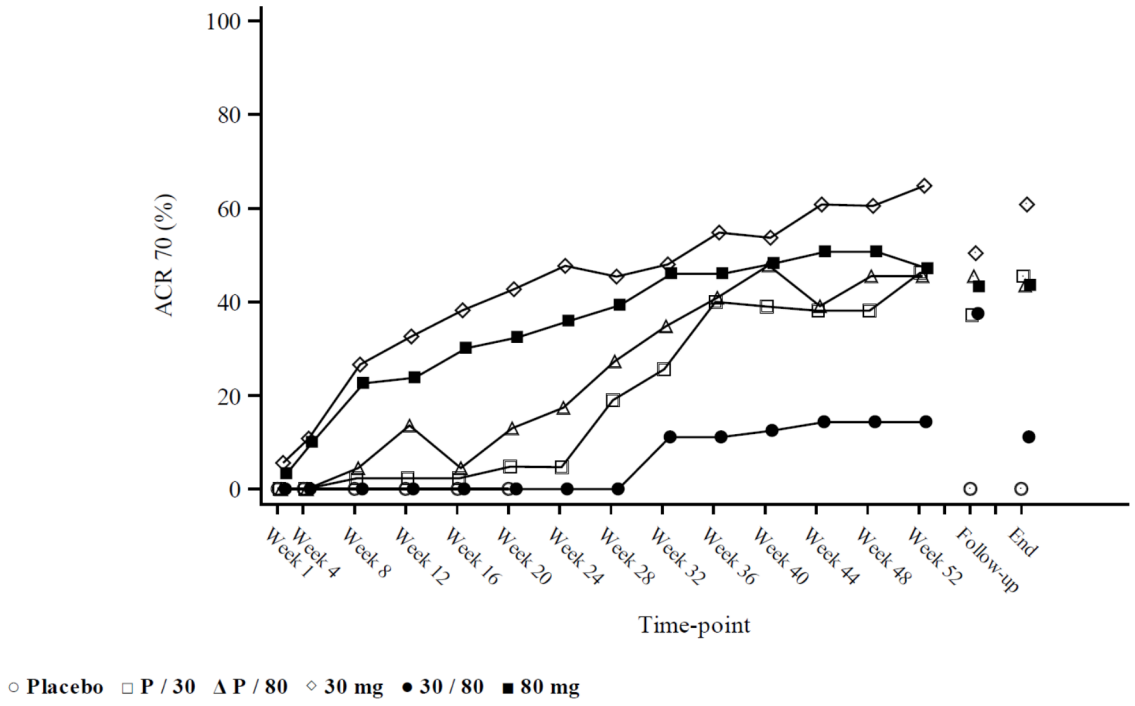


図 2.7.6.4-17　ACR70 改善率の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-3b から引用

(4)　ACR-N

52 週時の ACR-N を表 2.7.6.4-47、ACR-N の推移を図 2.7.6.4-18 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR-N の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群 68.35±27.60、80 mg 群 59.59±29.66 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、いずれの群も効果は持続した。

表 2.7.6.4-47　ACR-N（52 週時、LOCF）

時期	投与群	ACR-N 平均値±標準偏差
52 週時 （LOCF）	プラセボ群	13.52±17.55
	P/30 mg 群	57.74±31.48
	P/80 mg 群	60.32±29.09
	30 mg 群	68.35±27.60
	30/80 mg 群	30.68±25.18
	80 mg 群	59.59±29.66

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-17b から引用

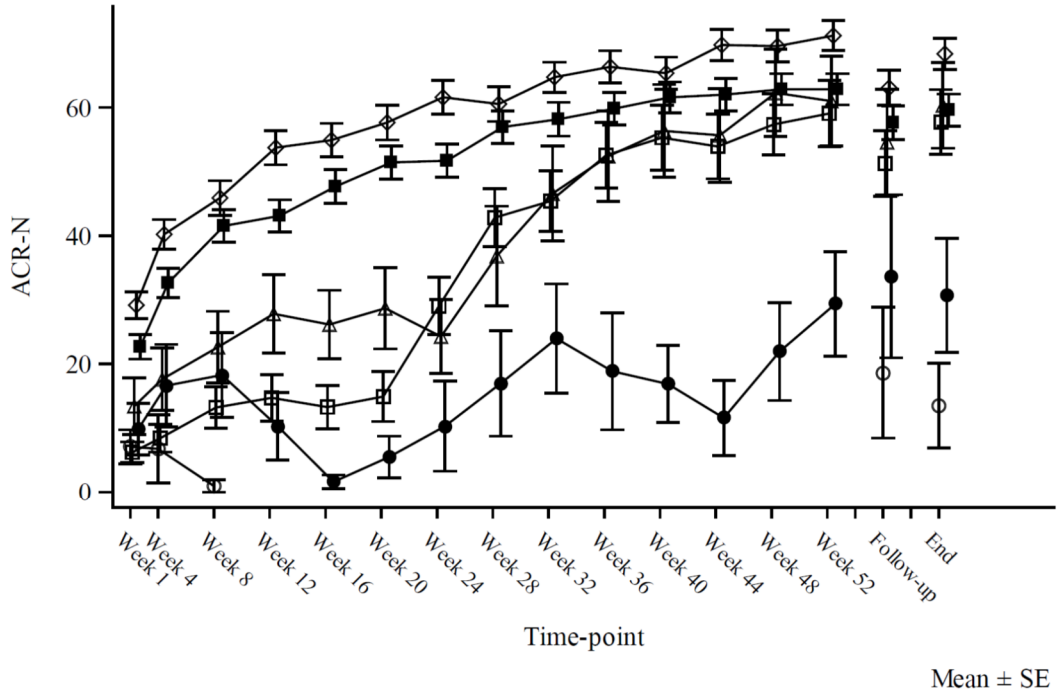


図 2.7.6.4-18　ACR-N の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-6b から引用

(5)　DAS28

1）　DAS28-CRP

52 週時の DAS28-CRP を表 2.7.6.4-48、DAS28-CRP 寛解の達成率を表 2.7.6.4-49、DAS28-CRP の推移を図 2.7.6.4-19 に示した。

52 週時（LOCF）の DAS28-CRP 変化量の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群-2.92±1.28、80 mg 群-2.66±1.18 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）に寛解基準（DAS28-CRP＜2.6）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 69.9%（100/143 例）、80 mg 群 64.3%（99/154 例）であった。

表 2.7.6.4-48　DAS28-CRP（52 週時、LOCF）

投与群	ベースライン	52 週時	変化量
プラセボ群	5.78±1.17	5.30±1.90	-0.58±1.06
P/30 mg 群	4.96±0.86	2.38±1.24	-2.56±1.10
P/80 mg 群	5.05±1.13	2.27±0.96	-2.78±1.31
30 mg 群	5.17±1.04	2.24±1.12	-2.92±1.28
30/80 mg 群	6.00±1.05	3.57±1.61	-2.43±1.51
80 mg 群	5.07±0.90	2.42±1.16	-2.66±1.18

平均値±標準偏差

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-15b から引用

表 2.7.6.4-49　DAS28-CRP 寛解の達成率（52 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
プラセボ群	12.5%（1/8）
P/30 mg 群	63.6%（28/44）
P/80 mg 群	65.2%（15/23）
30 mg 群	69.9%（100/143）
30/80 mg 群	44.4%（4/9）
80 mg 群	64.3%（99/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-6b から引用

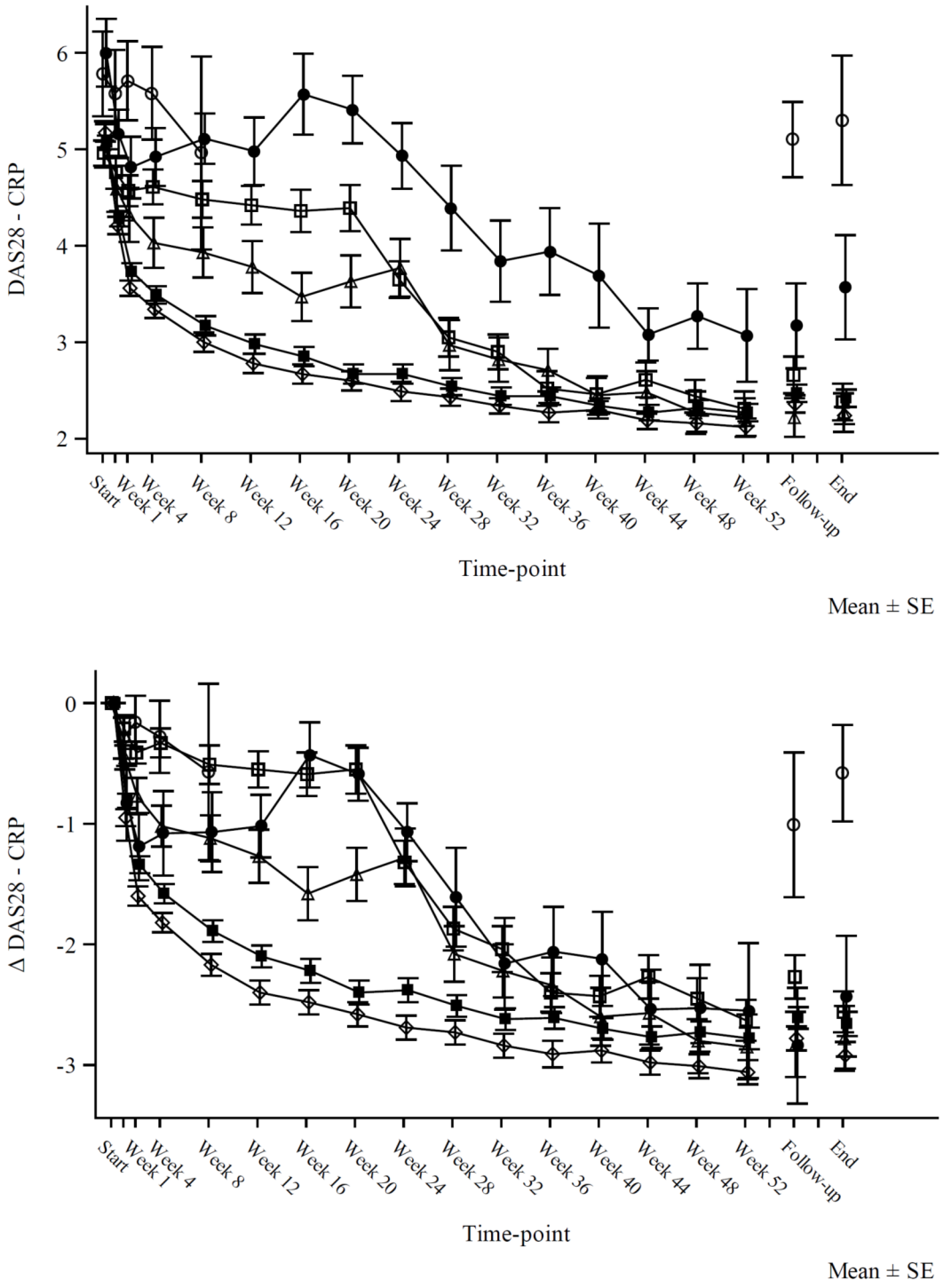


図 2.7.6.4-19　DAS28-CRP の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-4b から引用

2） DAS28-ESR

52 週時の DAS28-ESR を表 2.7.6.4-50、DAS28-ESR 寛解の達成率を表 2.7.6.4-51、DAS28-ESR の推移を図 2.7.6.4-20 に示した。

52 週時（LOCF）の DAS28-ESR 変化量の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群-3.12±1.34、80 mg 群-2.78±1.27 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）に寛解基準（DAS28-ESR＜2.6）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 47.6%（68/143 例）、80 mg 群 42.2%（65/154 例）であった。

表 2.7.6.4-50　DAS28-ESR（52 週時、LOCF）

投与群	ベースライン	52 週時	変化量
プラセボ群	6.45±1.15	5.94±1.80	-0.61±0.93
P/30 mg 群	5.61±0.86	2.90±1.37	-2.71±1.24
P/80 mg 群	5.82±1.12	2.83±1.06	-2.99±1.37
30 mg 群	5.88±1.03	2.77±1.27	-3.12±1.34
30/80 mg 群	6.70±1.16	3.36±1.54	-3.34±1.87
80 mg 群	5.81±0.89	3.03±1.37	-2.78±1.27

平均値±標準偏差
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-16b から引用

表 2.7.6.4-51　DAS28-ESR 寛解の達成率（52 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
プラセボ群	0.0%（0/8）
P/30 mg 群	52.3%（23/44）
P/80 mg 群	39.1%（9/23）
30 mg 群	47.6%（68/143）
30/80 mg 群	33.3%（3/9）
80 mg 群	42.2%（65/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-7b から引用

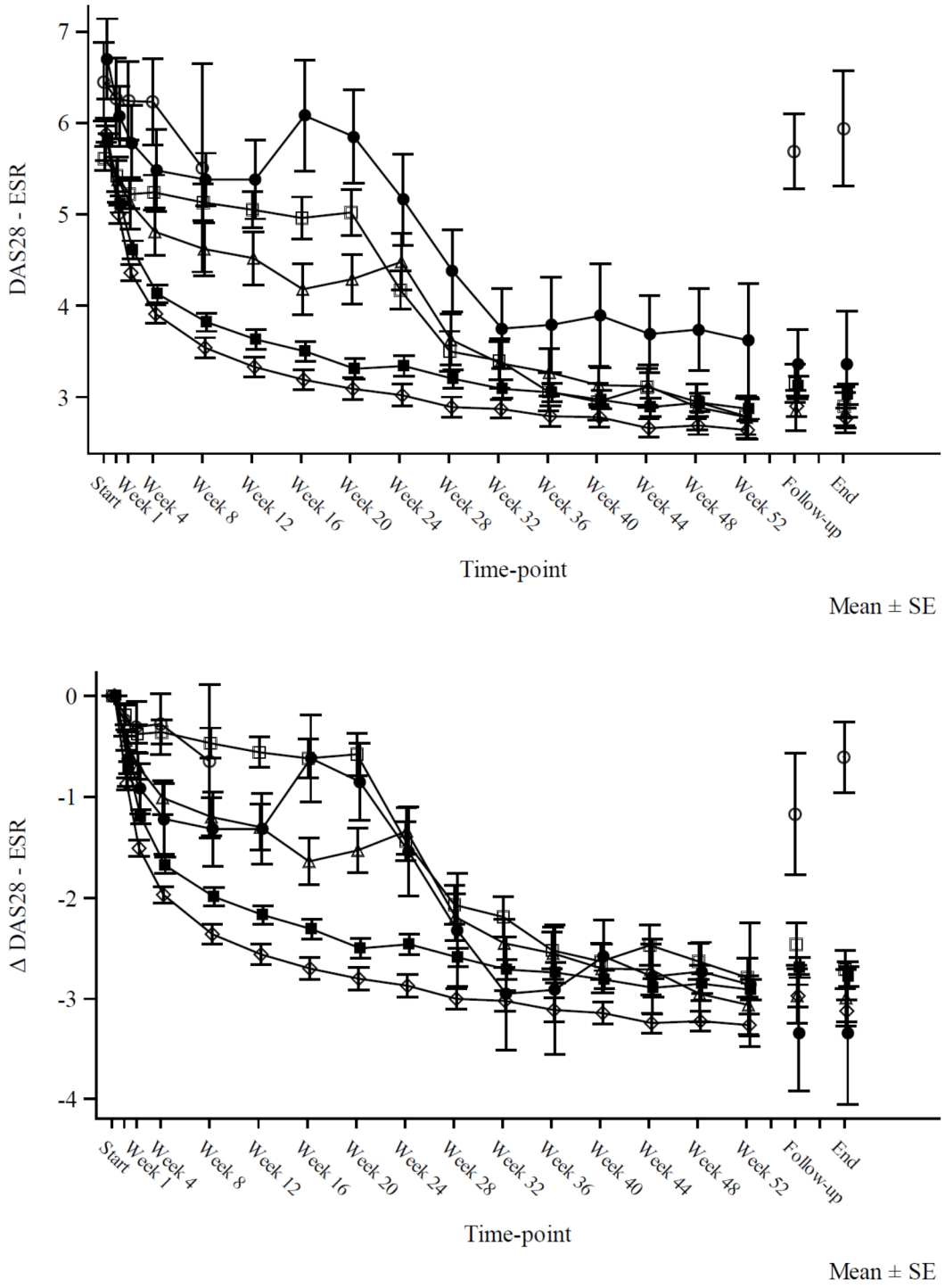


図 2.7.6.4-20　DAS28-ESR の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-5b から引用

(6)　ACR コアセット

52 週時の ACR コアセットの結果要約を表 2.7.6.4-52 に示した。

ACR コアセットのいずれの項目も、本剤 30 mg 群、本剤 80 mg 群ともに、24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

表 2.7.6.4-52　ACR コアセットの結果要約（52 週時、LOCF）

評価項目	時期	投与群	変化量
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	52 週時（LOCF）	プラセボ群	-0.1±11.1
		P/30 mg 群	-32.2±27.2
		P/80 mg 群	-28.3±25.9
		30 mg 群	-33.5±28.0
		30/80 mg 群	-35.8±40.4
		80 mg 群	-30.3±28.5
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	52 週時（LOCF）	プラセボ群	-10.7±11.1
		P/30 mg 群	-31.9±30.0
		P/80 mg 群	-29.0±28.7
		30 mg 群	-35.4±29.8
		30/80 mg 群	-43.3±40.4
		80 mg 群	-32.1±28.2
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	52 週時（LOCF）	プラセボ群	-5.6±14.8
		P/30 mg 群	-39.2±21.3
		P/80 mg 群	-43.7±24.1
		30 mg 群	-46.4±22.6
		30/80 mg 群	-39.6±27.0
		80 mg 群	-45.5±21.8
圧痛関節数（68 関節）	52 週時（LOCF）	プラセボ群	-3.0±14.7
		P/30 mg 群	-10.5±6.9
		P/80 mg 群	-14.1±9.1
		30 mg 群	-13.8±8.1
		30/80 mg 群	-16.1±11.3
		80 mg 群	-12.1±7.8
腫脹関節数（66 関節）	52 週時（LOCF）	プラセボ群	-1.4±10.2
		P/30 mg 群	-9.2±5.2
		P/80 mg 群	-11.1±7.6
		30 mg 群	-11.3±6.6
		30/80 mg 群	-9.7±8.6
		80 mg 群	-10.4±6.4
HAQ-DI	52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.0±0.6
		P/30 mg 群	-0.5±0.5
		P/80 mg 群	-0.5±0.5
		30 mg 群	-0.6±0.6
		30/80 mg 群	-0.8±1.0
		80 mg 群	-0.6±0.6
hs-CRP（mg/dL）	52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.3164±1.4190
		P/30 mg 群	-0.7963±0.9248
		P/80 mg 群	-0.9984±2.7336
		30 mg 群	-1.0850±2.3130
		30/80 mg 群	-1.2737±1.5714
		80 mg 群	-0.9112±2.1319

平均値±標準偏差

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-18b、Table 15.2-19b、Table 15.2-20b、Table 15.2-21b、Table 15.2-22b、Table 15.2-26b、Table 15.6-1b から引用

(7)　EULAR 反応率

1)　EULAR 反応率（CRP）

52 週時の EULAR 反応率（CRP）を表 2.7.6.4-53 に示した。

52 週時（LOCF）の EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、本剤 30 mg 群 95.1%、80 mg 群 96.1%であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

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）

時期	投与群	Good impression 達成率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	37.5%（3/8）
	P/30 mg 群	90.9%（40/44）
	P/80 mg 群	91.3%（21/23）
	30 mg 群	95.1%（136/143）
	30/80 mg 群	88.9%（8/9）
	80 mg 群	96.1%（148/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-8b から引用

2)　EULAR 反応率（ESR）

52 週時の EULAR 反応率（ESR）を表 2.7.6.4-54 に示した。

52 週時（LOCF）の EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、本剤 30 mg 群 90.9%、80 mg 群 90.9%であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

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）

時期	投与群	Good impression 達成率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	37.5%（3/8）
	P/30 mg 群	90.9%（40/44）
	P/80 mg 群	91.3%（21/23）
	30 mg 群	90.9%（130/143）
	30/80 mg 群	77.8%（7/9）
	80 mg 群	90.9%（140/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-9b から引用

(8)　SDAI

52 週時の SDAI の変化量を表 2.7.6.4-55、SDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.4-56、SDAI の推移を図 2.7.6.4-21 に示した。

52 週時（LOCF）の SDAI 変化量の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群-27.01±12.84、80 mg 群-24.60±10.53 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）に寛解基準（SDAI≦3.3）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 38.5%（55/143 例）、80 mg 群 37.0%（57/154 例）であった。

表 2.7.6.4-55　SDAI（52 週時、LOCF）

時期	投与群	変化量
52 週時（LOCF）	プラセボ群	-5.25±14.72
	P/30 mg 群	-21.90±8.97
	P/80 mg 群	-26.52±14.56
	30 mg 群	-27.01±12.84
	30/80 mg 群	-25.56±16.03
	80 mg 群	-24.60±10.53

平均値±標準偏差
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-25b から引用

表 2.7.6.4-56　SDAI 寛解の達成率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	寛解達成率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.0%（0/8）
	P/30 mg 群	43.2%（19/44）
	P/80 mg 群	34.8%（8/23）
	30 mg 群	38.5%（55/143）
	30/80 mg 群	11.1%（1/9）
	80 mg 群	37.0%（57/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-11b から引用

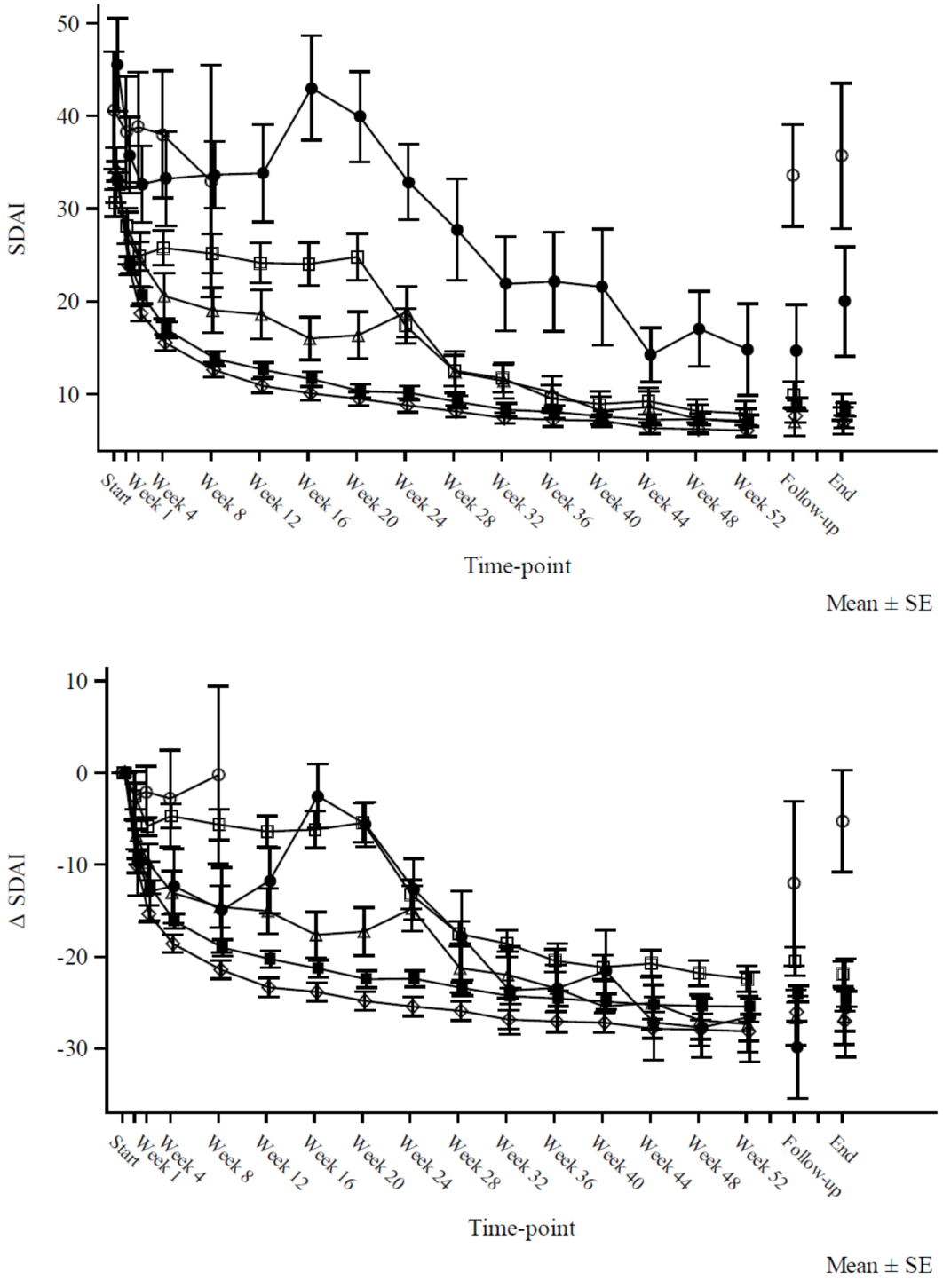


図 2.7.6.4-21 SDAI の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-14b から引用

(9)　CDAI

52 週時の CDAI の変化量を表 2.7.6.4-57、CDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.4-58、CDAI の推移を図 2.7.6.4-22 に示した。

52 週時（LOCF）の CDAI 変化量の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群-25.92±11.75、80 mg 群-23.59±10.02 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）に寛解基準（CDAI≦2.8）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 38.5%（55/143 例）、80 mg 群 35.1%（54/154 例）であった。

表 2.7.6.4-57　CDAI（52 週時、LOCF）

時期	投与群	変化量
52 週時（LOCF）	プラセボ群	-5.34±14.62
	P/30 mg 群	-21.14±8.81
	P/80 mg 群	-25.53±13.63
	30 mg 群	-25.92±11.75
	30/80 mg 群	-24.29±15.10
	80 mg 群	-23.59±10.02

平均値±標準偏差
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-24b から引用

表 2.7.6.4-58　CDAI 寛解の達成率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	寛解達成率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.0%（0/8）
	P/30 mg 群	36.4%（16/44）
	P/80 mg 群	30.4%（7/23）
	30 mg 群	38.5%（55/143）
	30/80 mg 群	11.1%（1/9）
	80 mg 群	35.1%（54/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-10b から引用

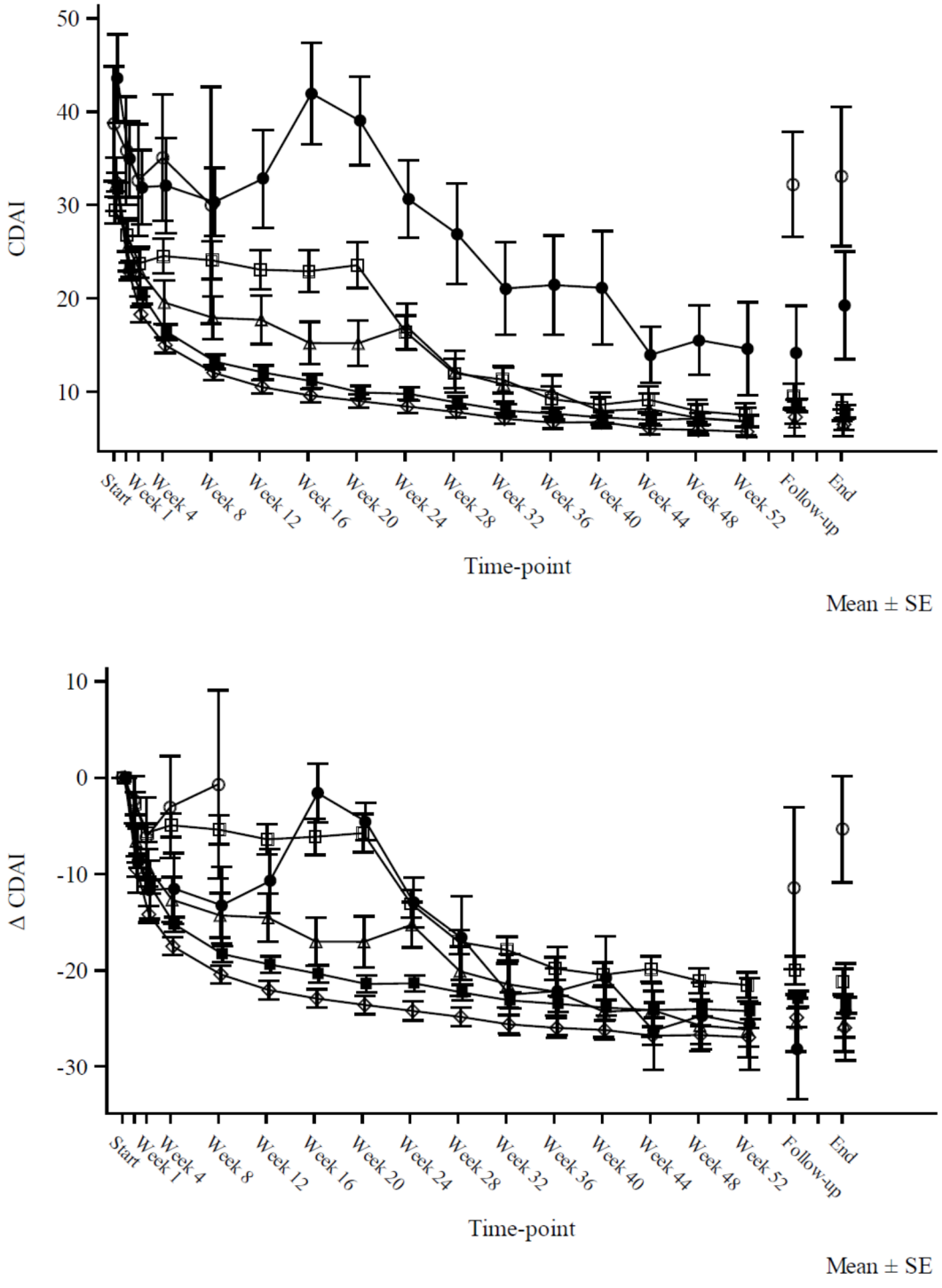


図 2.7.6.4-22　CDAI の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-13b から引用

(10)　Boolean 寛解

52 週時の Boolean 寛解の達成率を表 2.7.6.4-59 に示した。

52 週時（LOCF）に Boolean 寛解基準を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 35.0%（50/143 例）、80 mg 群 29.9%（46/154 例）であった。

表 2.7.6.4-59　Boolean 寛解の達成率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	寛解達成率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.0%（0/8）
	P/30 mg 群	27.3%（12/44）
	P/80 mg 群	26.1%（6/23）
	30 mg 群	35.0%（50/143）
	30/80 mg 群	0.0%（0/9）
	80 mg 群	29.9%（46/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-12b から引用

(11)　HAQ-DI

52 週時の HAQ-DI の変化量を表 2.7.6.4-60、HAQ-DI 改善基準の達成率を表 2.7.6.4-61、HAQ-DI 機能的寛解の達成率を表 2.7.6.4-62、HAQ-DI の推移を図 2.7.6.4-23 に示した。

52 週時（LOCF）の HAQ-DI 変化量の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群-0.6±0.6、80 mg 群-0.6±0.6 であった。24 週以降も、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）に臨床的に意味のある HAQ-DI 改善基準（0.22 を超える改善）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 97.9%（140/143 例）、80 mg 群 96.1%（148/154 例）であった。

52 週時（LOCF）に機能的寛解基準（HAQ-DI≦0.5）を達成した被験者の割合は、本剤 30 mg 群 75.5%（108/143 例）、80 mg 群 65.6%（101/154 例）であった。

表 2.7.6.4-60　HAQ-DI 変化量（52 週時、LOCF）

時期	投与群	変化量
52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.0±0.6
	P/30 mg 群	-0.5±0.5
	P/80 mg 群	-0.5±0.5
	30 mg 群	-0.6±0.6
	30/80 mg 群	-0.8±1.0
	80 mg 群	-0.6±0.6

平均値±標準偏差

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-26b から引用

表 2.7.6.4-61　HAQ-DI 改善基準の達成率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	寛解達成率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	75.0%（6/8）
	P/30 mg 群	95.5%（42/44）
	P/80 mg 群	95.7%（22/23）
	30 mg 群	97.9%（140/143）
	30/80 mg 群	88.9%（8/9）
	80 mg 群	96.1%（148/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-14b から引用

表 2.7.6.4-62　HAQ-DI 機能的寛解の達成率（52 週時、LOCF）

時期	投与群	寛解達成率（例数）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	25.0%（2/8）
	P/30 mg 群	47.7%（21/44）
	P/80 mg 群	65.2%（15/23）
	30 mg 群	75.5%（108/143）
	30/80 mg 群	66.7%（6/9）
	80 mg 群	65.6%（101/154）

3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.2-13b から引用

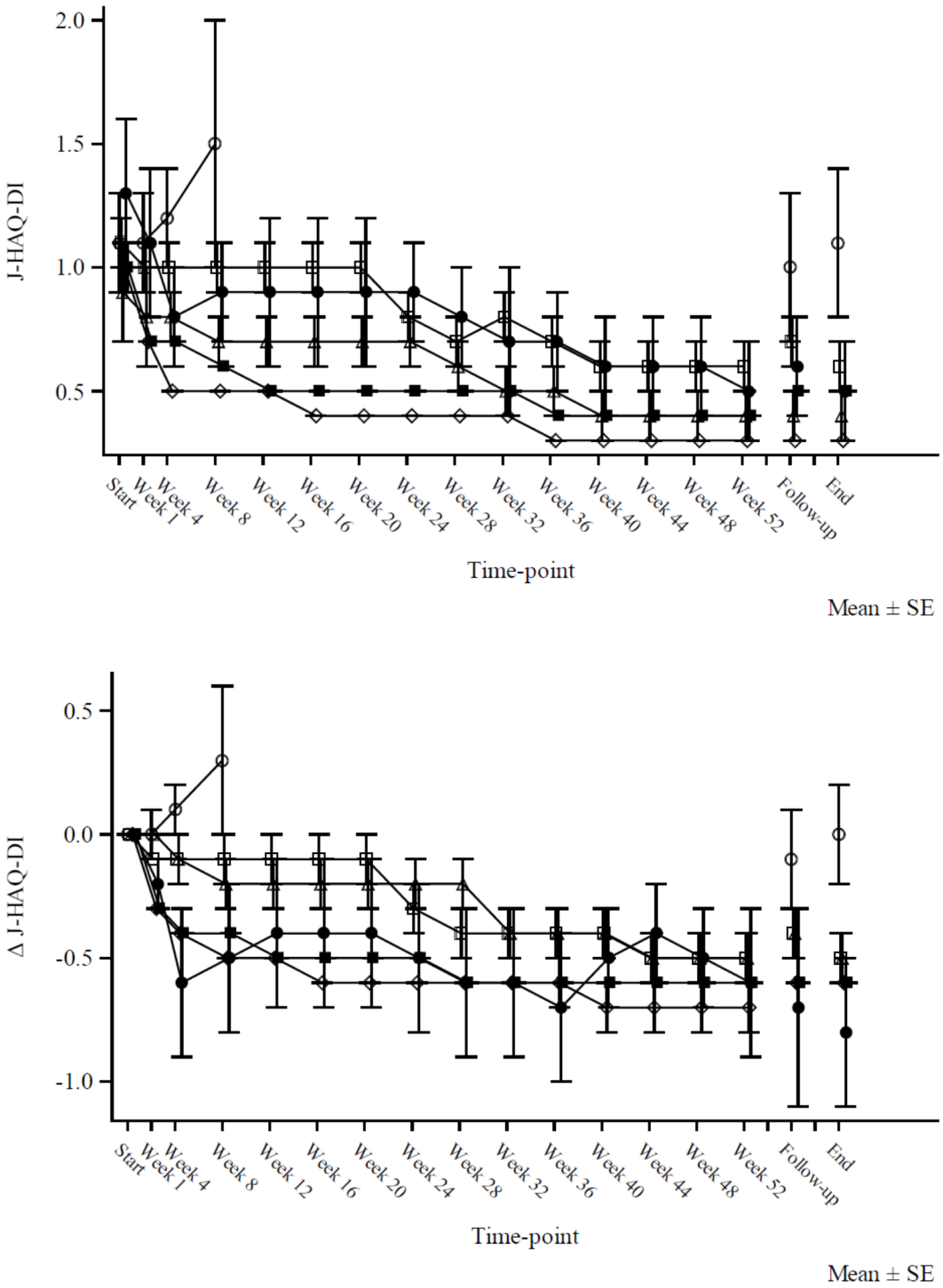


図 2.7.6.4-23 HAQ-DI の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.2-15b から引用

2.7.6.4.2.5　薬力学

(1)　hs-CRP

52 週時の hs-CRP の変化量を表 2.7.6.4-63、hs-CRP の推移を図 2.7.6.4-24 に示した。

52 週時（LOCF）の hs-CRP 変化量の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群-1.0850±2.3130 mg/dL、80 mg 群-0.9112±2.1319 mg/dL であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

表 2.7.6.4-63　hs-CRP 変化量（52 週時、LOCF）

時期	投与群	変化量（mg/dL）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	0.3164±1.4190
	P/30 mg 群	-0.7963±0.9248
	P/80 mg 群	-0.9984±2.7336
	30 mg 群	-1.0850±2.3130
	30/80 mg 群	-1.2737±1.5714
	80 mg 群	-0.9112±2.1319

平均値±標準偏差
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.6-1b から引用

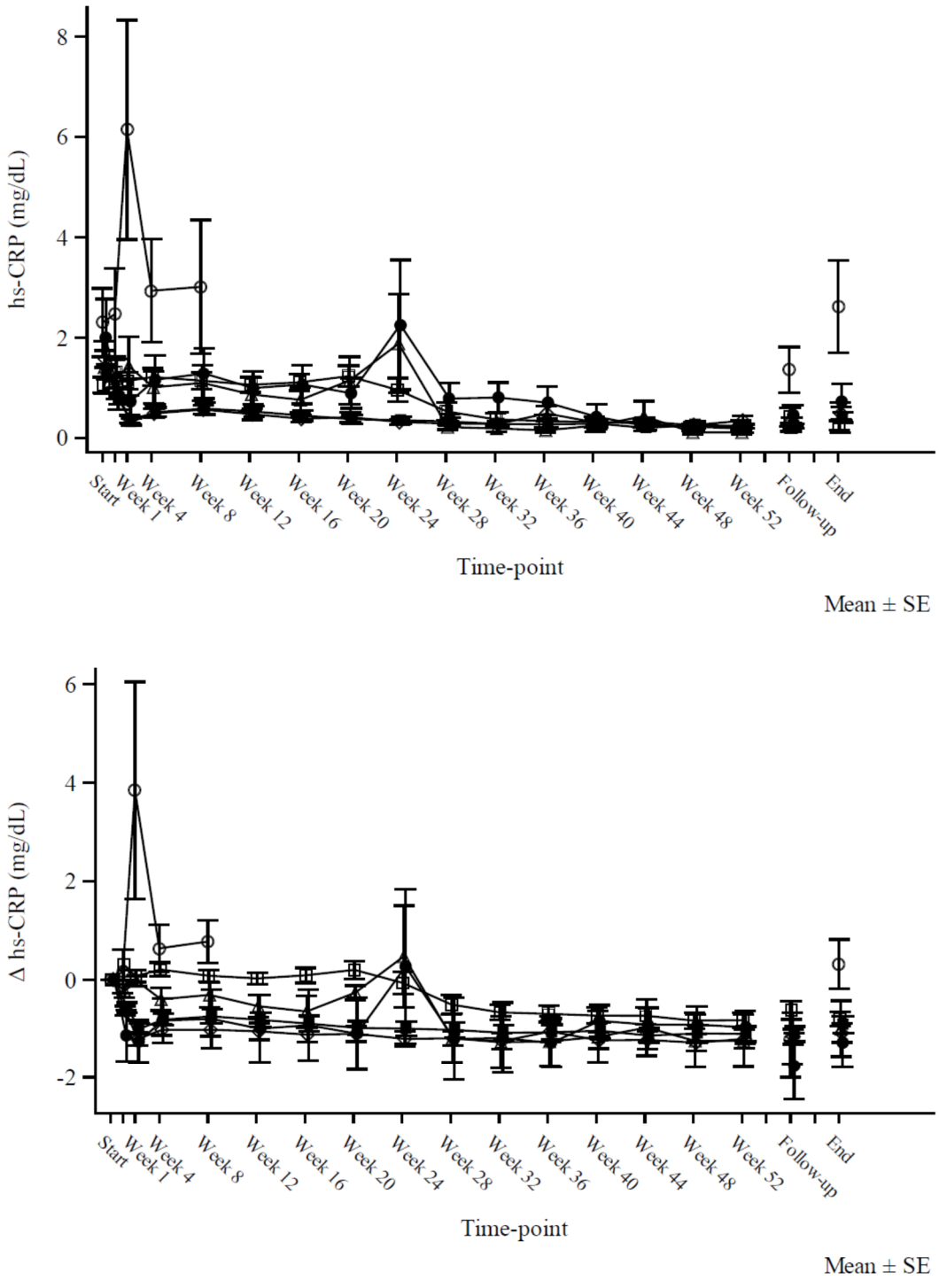


図 2.7.6.4-24　hs-CRP の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.6-1b から引用

(2)　ESR

52 週時の ESR の変化量を表 2.7.6.4-64、ESR の推移を図 2.7.6.4-25 に示した。

52 週時（LOCF）の ESR 変化量の平均値±標準偏差は、本剤 30 mg 群-19.9±22.2 mm/h、80 mg 群-16.3±20.5 mm/h であった。24 週以降も、52 週まで効果は持続した。

表 2.7.6.4-64　ESR 変化量（52 週時、LOCF）

時期	投与群	変化量（mm/h）
52 週時（LOCF）	プラセボ群	2.8±12.4
	P/30 mg 群	-16.4±17.5
	P/80 mg 群	-22.0±21.5
	30 mg 群	-19.9±22.2
	30/80 mg 群	-33.0±21.4
	80 mg 群	-16.3±20.5

平均値±標準偏差
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.6-2b から引用

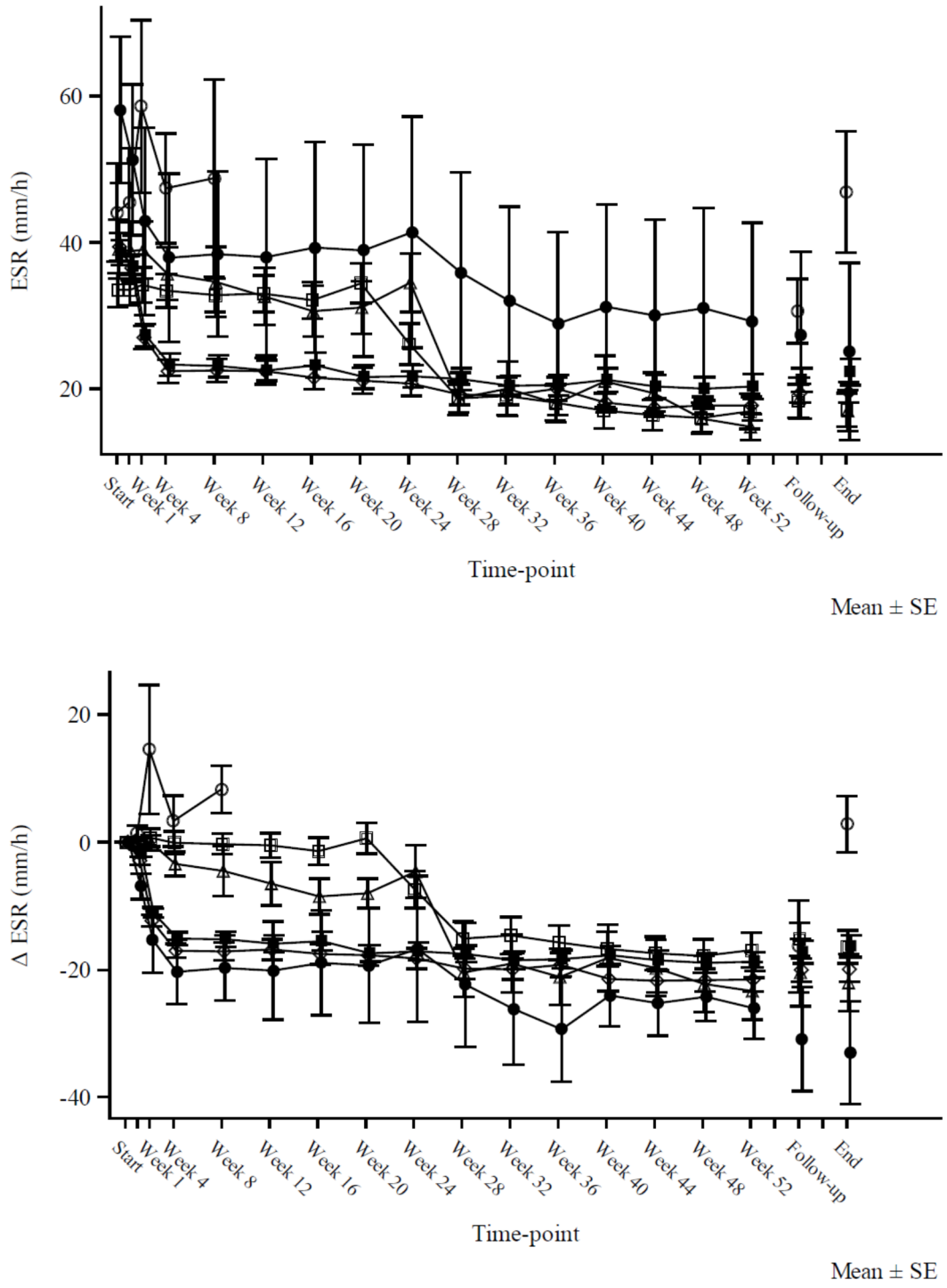


図 2.7.6.4-25 ESR の推移

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.6-2b から引用

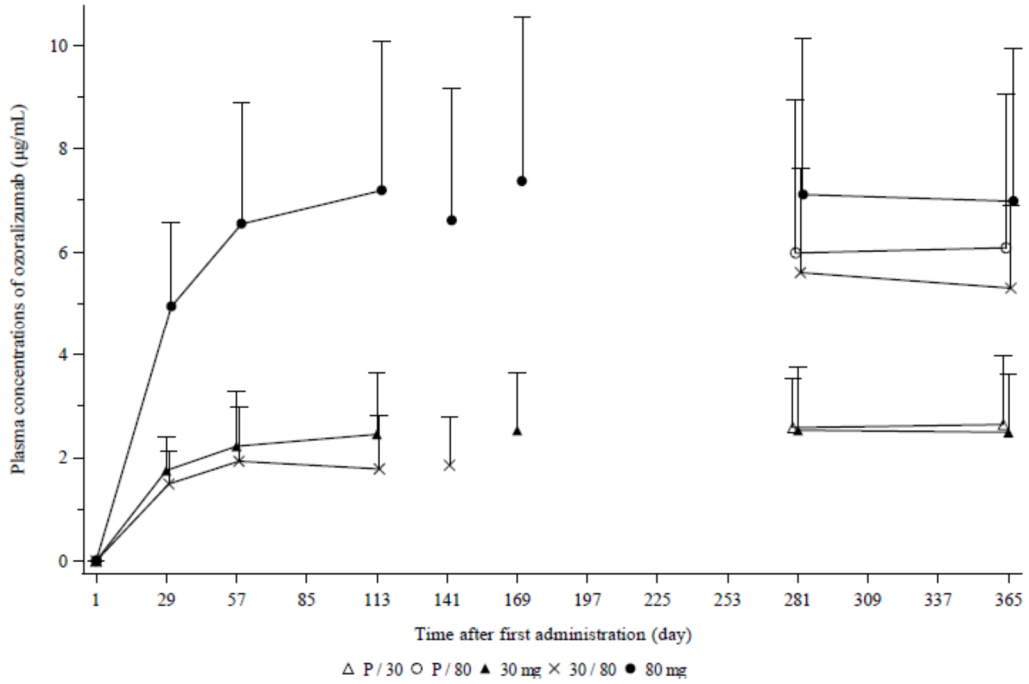
2.7.6.4.2.6　薬物動態

(1)　血漿中オゾラリズマブ濃度

血漿中オゾラリズマブの C_{trough} の推移を図 2.7.6.4-26、C_{trough} の要約を表 2.7.6.4-65 に示した。

投与量に応じて C_{trough} は上昇した。初回投与後 16 週までに定常状態に達し、定常状態における C_{trough} は 30 mg 群で約 2 µg/mL、80 mg 群で約 7 µg/mL であった。

52 週時の C_{trough} と DAS28-CRP のベースラインからの変化量との間に明確な関連は確認されなかった。その他の有効性評価項目でも同様であった。また、52 週時の C_{trough} をどの四分位点で区切った場合でも ACR20 改善率に差は認められなかった。



141 日は EE 移行例のみ、169 日は EE 非移行例のみ

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

3000-JA（5.3.5.1-4）Figure 15.5.3.19 から引用

表 2.7.6.4-65　血漿中オゾラリズマブの C_{trough}

投与群	統計量	投与前	4 週	8 週	16 週	20 週	24 週	40 週	52 週
P/30 mg 群	N	44	44	44	44	20	23	42	42
	平均値	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.58	2.64
	標準偏差	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.958	1.33
P/80 mg 群	N	23	23	23	23	0	23	23	22
	平均値	NC	NC	NC	NC	NC	NC	5.98	6.08
	標準偏差	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.96	2.98
30 mg 群	N	143	139	142	138	0	132	125	125
	平均値	NC	1.75	2.22	2.45	NC	2.53	2.53	2.49
	標準偏差	NC	0.658	1.06	1.20	NC	1.12	1.23	1.13
30/80mg 群	N	9	9	9	9	9	0	7	7
	平均値	NC	1.49	1.93	1.78	1.85	NC	5.60	5.30
	標準偏差	NC	0.642	1.04	1.03	0.946	NC	2.02	1.61
80 mg 群	N	152	150	148	145	11	132	141	139
	平均値	NC	4.94	6.54	7.19	6.62	7.38	7.11	6.98
	標準偏差	NC	1.63	2.36	2.88	2.55	3.16	3.01	2.96

20 週は EE 移行例のみ、24 週は EE 非移行例のみ
単位：μg/mL
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.5.3.1-2 から引用

2.7.6.4.2.7　安全性

(1)　有害事象の概要

本剤投与下で発現した有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-66 に示した。

本剤投与下での有害事象の発現率は、P/30 mg 群で 72.7%（32/44 例）、P/80 mg 群で 82.6%（19/23 例）、30 mg 群で 90.2%（129/143 例）、30/80 mg 群で 88.9%（8/9 例）、80 mg 群で 89.0%（137/154 例）（以下同順）であり、副作用の発現率は、43.2%（19/44 例）、39.1%（9/23 例）、42.7%（61/143 例）、33.3%（3/9 例）、40.3%（62/154 例）であった。

死亡に至った有害事象は 80 mg 群で 1 例に発現した。重篤な有害事象（死亡を除く）は、30 mg 群で 12 例、30/80 mg 群で 1 例、80 mg 群で 9 例に発現した。中止に至った有害事象は P/80 mg 群で 1 例、30 mg 群で 10 例、80 mg 群で 8 例に発現した。

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。

表 2.7.6.4-66　有害事象の発現状況

	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
有害事象	32 (72.7)	19 (82.6)	129 (90.2)	8 (88.9)	137 (89.0)
副作用	19 (43.2)	9 (39.1)	61 (42.7)	3 (33.3)	62 (40.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.6)
重篤な有害事象（死亡を除く）	0	0	12 (8.4)	1 (11.1)	9 (5.8)
中止に至った有害事象	0	1 (4.3)	10 (7.0)	0	8 (5.2)
治験薬の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)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-21b から引用

(2)　有害事象及び副作用

本剤投与下での有害事象の発現率は、P/30 mg 群 72.7%（32/44 例）、P/80 mg 群 82.6%（19/23 例）、30 mg 群 90.2%（129/143 例）、30/80 mg 群 88.9%（8/9 例）、80 mg 群 89.0%（137/154 例）であった（表 2.7.6.4-67）。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、上気道感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口内炎、湿疹、細胞マーカー増加、気管支炎、肝機能異常、齲歯、咽頭炎、背部痛、挫傷、インフルエンザ、胃食道逆流性疾患、靭帯捻挫、便秘、結膜炎、白血球数減少、頭痛、胃腸炎、足部白癬、蜂巣炎、凍瘡、歯周病、熱傷、変形性関節症、皮膚炎、感染性腸炎、腸炎、胆嚢ポリープ、腱炎、貨幣状湿疹、痔核、眼外傷、四肢腫瘤であった。

表 2.7.6.4-67　有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
全ての有害事象	32 (72.7)	19 (82.6)	129 (90.2)	8 (88.9)	137 (89.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	0	8 (5.6)	0	12 (7.8)
貧血	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	6 (3.9)
鉄欠乏性貧血	0	0	4 (2.8)	0	2 (1.3)
白血球減少症	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
リンパ節炎	0	0	1 (0.7)	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	2 (1.3)
血小板減少症	0	0	0	0	2 (1.3)
心臓障害	0	0	2 (1.4)	0	3 (1.9)
動悸	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	0	2 (1.4)	0	9 (5.8)
回転性めまい	0	0	0	0	5 (3.2)
頭位性回転性めまい	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)
耳不快感	0	0	0	0	1 (0.6)
突発性難聴	0	0	0	0	1 (0.6)
内分泌障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
副腎機能不全	0	0	0	0	1 (0.6)
甲状腺腫	0	0	1 (0.7)	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	1 (0.7)	0	0
眼障害	3 (6.8)	1 (4.3)	11 (7.7)	0	7 (4.5)
眼精疲労	0	0	2 (1.4)	0	0
白内障	0	0	0	0	1 (0.6)
霰粒腫	1 (2.3)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.3)	3 (2.1)	0	2 (1.3)
ドライアイ	1 (2.3)	0	4 (2.8)	0	1 (0.6)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.7)	0	0
眼脂	1 (2.3)	0	0	0	0
眼の炎症	0	0	0	0	1 (0.6)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.7)	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	1 (0.6)
角膜炎	0	0	0	0	1 (0.6)
眼充血	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
網膜出血	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	9 (20.5)	6 (26.1)	52 (36.4)	4 (44.4)	49 (31.8)
腹部不快感	2 (4.5)	0	5 (3.5)	0	2 (1.3)
腹痛	1 (2.3)	1 (4.3)	2 (1.4)	0	1 (0.6)
上腹部痛	0	0	2 (1.4)	0	4 (2.6)
口角口唇炎	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0
バレット食道	0	0	1 (0.7)	0	0
口唇炎	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
慢性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
便秘	1 (2.3)	1 (4.3)	2 (1.4)	1 (11.1)	6 (3.9)
齲歯	0	2 (8.7)	11 (7.7)	0	8 (5.2)
下痢	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (0.7)	0	6 (3.9)
口内乾燥	0	0	1 (0.7)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	0
消化不良	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
腸炎	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.6)
胃ポリープ	0	0	0	0	3 (1.9)
胃潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	0
胃炎	0	0	1 (0.7)	0	3 (1.9)
びらん性胃炎	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	2 (4.5)	0	5 (3.5)	1 (11.1)	5 (3.2)
胃腸障害	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
歯肉痛	0	0	1 (0.7)	0	0
歯肉腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0
舌炎	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
痔核	0	0	0	1 (11.1)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (0.6)
悪心	1 (2.3)	1 (4.3)	4 (2.8)	0	7 (4.5)
歯周病	0	1 (4.3)	0	1 (11.1)	2 (1.3)
口内炎	1 (2.3)	4 (17.4)	10 (7.0)	2 (22.2)	8 (5.2)
顎下腺腫大	0	0	1 (0.7)	0	0
変色歯	0	0	0	0	1 (0.6)
歯の障害	0	0	1 (0.7)	0	0
嘔吐	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)
口唇水疱	0	0	0	0	1 (0.6)
舌出血	0	0	1 (0.7)	0	0
大腸ポリープ	1 (2.3)	0	0	0	0
弛緩歯	1 (2.3)	0	0	0	0
軟便	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	2 (8.7)	11 (7.7)	0	11 (7.1)
胸痛	0	0	1 (0.7)	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (0.6)
疲労	0	0	1 (0.7)	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (0.6)
注射部位紅斑	0	0	3 (2.1)	0	2 (1.3)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	1 (0.6)
倦怠感	0	1 (4.3)	2 (1.4)	0	2 (1.3)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
疼痛	0	0	0	0	1 (0.6)
発熱	0	0	5 (3.5)	0	2 (1.3)
体調不良	1 (2.3)	0	0	0	0
小結節	0	1 (4.3)	0	0	0
異物感	0	0	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	3 (6.8)	4 (17.4)	10 (7.0)	1 (11.1)	12 (7.8)
胆石症	0	0	0	0	1 (0.6)
肝嚢胞	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.6)
肝機能異常	3 (6.8)	2 (8.7)	7 (4.9)	1 (11.1)	9 (5.8)
脂肪肝	0	1 (4.3)	1 (0.7)	0	1 (0.6)
肝障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
門脈血栓症	0	0	1 (0.7)	0	0
胆嚢ポリープ	0	2 (8.7)	0	0	0
免疫系障害	2 (4.5)	0	1 (0.7)	0	5 (3.2)
食物アレルギー	0	0	0	0	1 (0.6)
季節性アレルギー	2 (4.5)	0	1 (0.7)	0	4 (2.6)
感染症および寄生虫症	23 (52.3)	11 (47.8)	90 (62.9)	7 (77.8)	100 (64.9)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	1 (0.6)
細気管支炎	0	0	1 (0.7)	0	0
気管支炎	4 (9.1)	1 (4.3)	13 (9.1)	0	5 (3.2)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	5 (3.5)	0	0
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	9 (6.3)	0	2 (1.3)
膀胱炎	1 (2.3)	0	0	0	4 (2.6)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	4 (2.8)	0	0
播種性結核	0	0	0	0	1 (0.6)
耳感染	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.6)
胃腸炎	0	1 (4.3)	2 (1.4)	2 (22.2)	4 (2.6)
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0	0
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0
歯肉炎	0	1 (4.3)	1 (0.7)	0	3 (1.9)
手足口病	0	0	0	0	1 (0.6)
E 型肝炎	0	0	0	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	0	0	0	0	2 (1.3)
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0	0
帯状疱疹	0	0	4 (2.8)	0	5 (3.2)
麦粒腫	0	0	4 (2.8)	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	2 (1.3)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	5 (3.5)	1 (11.1)	8 (5.2)
喉頭炎	0	0	1 (0.7)	0	0
上咽頭炎	9 (20.5)	5 (21.7)	40 (28.0)	4 (44.4)	44 (28.6)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔カンジダ症	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
外耳炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
中耳炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
爪囲炎	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)
歯周炎	1 (2.3)	1 (4.3)	3 (2.1)	0	5 (3.2)
咽頭炎	3 (6.8)	1 (4.3)	7 (4.9)	1 (11.1)	7 (4.5)
肺炎	0	0	4 (2.8)	0	6 (3.9)
腎盂炎	0	0	0	0	1 (0.6)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.6)
腎膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6)
鼻炎	0	0	1 (0.7)	0	4 (2.6)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.7)	0	3 (1.9)
皮膚感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0
足部白癬	0	2 (8.7)	5 (3.5)	0	1 (0.6)
扁桃炎	0	0	4 (2.8)	0	2 (1.3)
上気道感染	1 (2.3)	0	12 (8.4)	0	15 (9.7)
尿路感染	0	0	1 (0.7)	0	0
腟感染	0	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.6)
外陰部膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0
外陰部炎	0	0	1 (0.7)	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.6)
ヘリコバクター感染	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
膿創	0	0	0	0	1 (0.6)
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (11.1)	1 (0.6)
白癬感染	1 (2.3)	1 (4.3)	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
鼓膜炎	0	0	0	0	1 (0.6)
レンサ球菌感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	0	0	0
細菌性腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0
口腔ヘルペス	2 (4.5)	0	4 (2.8)	0	3 (1.9)
手白癬	0	0	0	0	1 (0.6)
細菌性胸膜感染	0	0	1 (0.7)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
細菌性外陰腟炎	0	0	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	6 (13.6)	3 (13.0)	32 (22.4)	4 (44.4)	18 (11.7)
足関節部骨折	0	1 (4.3)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (2.3)	0	4 (2.8)	0	1 (0.6)
凍瘡	0	0	4 (2.8)	1 (11.1)	0
足骨折	0	0	3 (2.1)	0	0
靭帯捻挫	2 (4.5)	0	5 (3.5)	1 (11.1)	4 (2.6)
橈骨骨折	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
肋骨骨折	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
くも膜下出血	0	0	1 (0.7)	0	0
滑膜断裂	0	0	1 (0.7)	0	0
腱断裂	0	1 (4.3)	0	0	2 (1.3)
脛骨骨折	1 (2.3)	0	0	0	0
尺骨骨折	0	0	1 (0.7)	0	0
挫傷	0	0	7 (4.9)	2 (22.2)	8 (5.2)
創傷	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
熱傷	0	0	2 (1.4)	1 (11.1)	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
眼外傷	0	0	0	1 (11.1)	0
骨盤骨折	0	0	1 (0.7)	0	0
上肢骨折	1 (2.3)	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
外傷後疼痛	0	0	0	0	1 (0.6)
熱中症	0	1 (4.3)	3 (2.1)	0	1 (0.6)
眼瞼損傷	0	0	0	0	1 (0.6)
臨床検査	7 (15.9)	4 (17.4)	35 (24.5)	1 (11.1)	39 (25.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)	0	15 (10.5)	1 (11.1)	12 (7.8)
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 (9.8)	1 (11.1)	10 (6.5)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	0	0
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.7)	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (1.4)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	3 (2.1)	0	3 (1.9)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.7)	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (0.6)
顆粒球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.6)
免疫グロブリン増加	0	0	0	0	1 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	0	0	2 (1.4)	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)
好中球数減少	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6)
体重増加	0	0	0	0	1 (0.6)
白血球数減少	0	2 (8.7)	6 (4.2)	0	3 (1.9)
血中リン増加	0	0	1 (0.7)	0	0
血中 β-D-グルカン増加	0	0	1 (0.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.5)	1 (4.3)	2 (1.4)	0	2 (1.3)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	1 (0.7)	0	0
肝酵素上昇	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.6)
便潜血陽性	0	0	0	0	1 (0.6)
細胞マーカー増加	4 (9.1)	1 (4.3)	5 (3.5)	0	15 (9.7)
ヘリコバクター検査陽性	0	0	1 (0.7)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.7)	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (8.7)	4 (2.8)	0	7 (4.5)
脱水	0	0	0	0	1 (0.6)
糖尿病	0	1 (4.3)	2 (1.4)	0	1 (0.6)
痛風	0	0	1 (0.7)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.6)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.6)
脂質異常症	0	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
食欲減退	0	0	1 (0.7)	0	3 (1.9)
高脂血症	0	1 (4.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.4)	2 (8.7)	28 (19.6)	3 (33.3)	26 (16.9)
関節痛	0	1 (4.3)	3 (2.1)	0	0
関節炎	0	0	0	0	1 (0.6)
背部痛	2 (4.5)	1 (4.3)	7 (4.9)	0	9 (5.8)
頚部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.6)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	1 (0.6)
関節腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.6)
筋肉痛	0	0	3 (2.1)	0	2 (1.3)
頚部痛	0	0	1 (0.7)	0	3 (1.9)
変形性関節症	0	0	1 (0.7)	1 (11.1)	2 (1.3)
骨粗鬆症	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)
四肢痛	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)
関節周囲炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	0	0	3 (2.1)	0	2 (1.3)
滑液嚢腫	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (0.7)	0	0
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	1 (0.6)
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (0.6)
腱炎	0	0	1 (0.7)	1 (11.1)	0
腱鞘炎	0	0	1 (0.7)	0	0
椎間板突出	1 (2.3)	0	0	0	2 (1.3)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格硬直	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
脊椎すべり症	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
靭帯炎	0	0	1 (0.7)	0	0
骨折痛	0	0	0	0	1 (0.6)
四肢腫瘤	0	0	0	1 (11.1)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.3)	1 (4.3)	3 (2.1)	0	5 (3.2)
肺腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.6)
卵巣癌	0	0	0	0	1 (0.6)
脂漏性角化症	1 (2.3)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (4.3)	0	0	2 (1.3)
T 細胞型急性白血病	0	0	1 (0.7)	0	0
子宮癌	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔線維腫	0	0	0	0	1 (0.6)
前立腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	5 (11.4)	2 (8.7)	12 (8.4)	0	19 (12.3)
アカシジア	0	0	0	0	1 (0.6)
自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.6)
小脳出血	0	0	0	0	1 (0.6)
頚腕症候群	0	0	2 (1.4)	0	0
浮動性めまい	1 (2.3)	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (0.6)
頭部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
頭痛	3 (6.8)	1 (4.3)	3 (2.1)	0	4 (2.6)
感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (1.3)
片頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (0.6)
失神寸前の状態	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
坐骨神経痛	0	1 (4.3)	3 (2.1)	0	2 (1.3)
胸郭出口症候群	0	0	0	0	1 (0.6)
肋間神経痛	0	0	1 (0.7)	0	0
頚髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.6)
精神障害	0	0	1 (0.7)	0	5 (3.2)
不眠症	0	0	0	0	5 (3.2)
自殺念慮	0	0	1 (0.7)	0	0
アルコール離脱症候群	0	0	1 (0.7)	0	0
腎および尿路障害	2 (4.5)	1 (4.3)	3 (2.1)	0	7 (4.5)
緊張性膀胱	0	1 (4.3)	1 (0.7)	0	0
腎結石症	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.6)
頻尿	1 (2.3)	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	1 (0.7)	0	0
尿閉	0	0	0	0	2 (1.3)
腎機能障害	1 (2.3)	0	0	0	0
尿管結石症	0	0	0	0	2 (1.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	3 (1.9)
閉経期症状	0	0	0	0	2 (1.3)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (0.6)
陰部そう痒症	0	0	1 (0.7)	0	0
外陰腟そう痒症	1 (2.3)	0	0	0	0
性器出血	0	0	1 (0.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.8)	5 (21.7)	17 (11.9)	0	16 (10.4)
喘息	0	1 (4.3)	3 (2.1)	0	1 (0.6)
気管支拡張症	0	0	0	0	1 (0.6)
慢性気管支炎	1 (2.3)	0	0	0	0
咳嗽	1 (2.3)	1 (4.3)	5 (3.5)	0	6 (3.9)
呼吸困難	0	0	1 (0.7)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.6)
鼻出血	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
間質性肺疾患	0	1 (4.3)	3 (2.1)	0	2 (1.3)
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (0.7)	0	2 (1.3)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.7)	0	0
喀痰増加	0	0	1 (0.7)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	0	1 (4.3)	2 (1.4)	0	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (18.2)	4 (17.4)	37 (25.9)	3 (33.3)	32 (20.8)
ざ瘡	0	0	0	0	2 (1.3)
水疱	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.7)	1 (11.1)	2 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
接触皮膚炎	1 (2.3)	0	7 (4.9)	0	4 (2.6)
皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
湿疹	3 (6.8)	0	10 (7.0)	3 (33.3)	9 (5.8)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.7)	1 (11.1)	0
紅斑	1 (2.3)	0	0	0	0
皮下出血	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)
過角化	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (0.7)	0	1 (0.6)
嵌入爪	0	0	1 (0.7)	0	0
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	1 (0.6)
汗疹	0	0	1 (0.7)	0	0
神経皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0	0
掌蹠角皮症	0	1 (4.3)	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	2 (1.4)	0	0
そう痒症	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
乾癬	0	0	0	0	1 (0.6)
発疹	1 (2.3)	0	5 (3.5)	0	2 (1.3)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6)
酒さ	0	0	0	0	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚剥脱	1 (2.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (1.3)
乾皮症	0	0	1 (0.7)	0	0
掌蹠膿疱症	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
瘢痕そう痒感	0	1 (4.3)	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	2 (1.4)	0	0
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)
手皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
反応性穿孔性膠原線維症	0	0	1 (0.7)	0	0
機械性蕁麻疹	0	1 (4.3)	0	0	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.7)	0	0
副鼻腔手術	0	0	1 (0.7)	0	0
血管障害	2 (4.5)	2 (8.7)	2 (1.4)	0	6 (3.9)
高血圧	1 (2.3)	1 (4.3)	0	0	3 (1.9)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.6)
末梢血管障害	0	0	1 (0.7)	0	0
静脈炎	1 (2.3)	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.6)
ほてり	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)
大動脈硬化症	0	1 (4.3)	0	0	0

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

本剤投与下での副作用の発現率は、P/30 mg 群 43.2%（19/44 例）、P/80 mg 群 39.1%（9/23 例）、30 mg 群 42.7%（61/143 例）、30/80 mg 群 33.3%（3/9 例）、80 mg 群 40.3%（62/154 例）であった

（表 2.7.6.4-68）。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった副作用は、上咽頭炎、細胞マーカー増加、気管支炎、咽頭炎、蜂巣炎、胃腸炎であった。

表 2.7.6.4-68　副作用

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**P/30 mg 群 (N=44)**	**P/80 mg 群 (N=23)**	**30 mg 群 (N=143)**	**30/80 mg 群 (N=9)**	**80 mg 群 (N=154)**
全ての副作用	19 (43.2)	9 (39.1)	61 (42.7)	3 (33.3)	62 (40.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (2.1)	0	4 (2.6)
貧血	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.7)	0	0
白血球減少症	0	0	1 (0.7)	0	0
リンパ節炎	0	0	1 (0.7)	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.6)
心臓障害	0	0	0	0	1 (0.6)
動悸	0	0	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.7)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	0	1 (4.3)	2 (1.4)	0	9 (5.8)
上腹部痛	0	0	1 (0.7)	0	0
下痢	0	0	0	0	2 (1.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
歯周病	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.6)
口内炎	0	0	0	0	5 (3.2)
嘔吐	0	0	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	5 (3.5)	0	3 (1.9)
注射部位紅斑	0	0	3 (2.1)	0	2 (1.3)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	1 (0.6)
倦怠感	0	0	2 (1.4)	0	0
肝胆道系障害	2 (4.5)	0	5 (3.5)	0	3 (1.9)
肝機能異常	2 (4.5)	0	3 (2.1)	0	2 (1.3)
脂肪肝	0	0	1 (0.7)	0	0
肝障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	11 (25.0)	7 (30.4)	42 (29.4)	3 (33.3)	38 (24.7)
細菌性膣症	1 (2.3)	0	0	0	0
気管支炎	3 (6.8)	1 (4.3)	7 (4.9)	0	1 (0.6)
蜂巣炎	0	2 (8.7)	4 (2.8)	0	0
子宮頚管炎	1 (2.3)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	3 (2.1)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	3 (1.9)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)
播種性結核	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.6)
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	2 (22.2)	0
消化管感染	0	1 (4.3)	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0	0
陰部ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0	0
歯肉炎	0	1 (4.3)	1 (0.7)	0	2 (1.3)
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.6)
帯状疱疹	0	0	3 (2.1)	0	4 (2.6)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
上咽頭炎	4 (9.1)	2 (8.7)	14 (9.8)	1 (11.1)	9 (5.8)
食道カンジダ症	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
外耳炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
爪囲炎	0	0	1 (0.7)	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.6)
咽頭炎	1 (2.3)	1 (4.3)	2 (1.4)	1 (11.1)	3 (1.9)
肺炎	0	0	4 (2.8)	0	4 (2.6)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.6)
腎膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6)
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (1.3)
皮膚感染	0	0	1 (0.7)	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0
足部白癬	0	1 (4.3)	2 (1.4)	0	1 (0.6)
扁桃炎	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
上気道感染	1 (2.3)	0	5 (3.5)	0	7 (4.5)
腟感染	0	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.6)
外陰部膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0
感染性腸炎	0	1 (4.3)	0	0	1 (0.6)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
鼓膜炎	0	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性腸炎	1 (2.3)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.3)	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)
細菌性胸膜感染	0	0	1 (0.7)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.6)
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.6)
臨床検査	5 (11.4)	2 (8.7)	16 (11.2)	0	19 (12.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	4 (2.8)	0	4 (2.6)
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 (2.8)	0	3 (1.9)
血中コレステロール増加	1 (2.3)	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (1.4)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)
顆粒球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)
免疫グロブリン増加	0	0	0	0	1 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	0	0	2 (1.4)	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6)
白血球数減少	0	1 (4.3)	4 (2.8)	0	1 (0.6)
血中リン増加	0	0	1 (0.7)	0	0
血中 β-D-グルカン増加	0	0	1 (0.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
細胞マーカー増加	3 (6.8)	1 (4.3)	2 (1.4)	0	10 (6.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (1.3)
脱水	0	0	0	0	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.6)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (0.6)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	1 (0.6)
神経系障害	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.6)
頭痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (0.6)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0	6 (4.2)	0	3 (1.9)
咳嗽	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
呼吸困難	0	0	1 (0.7)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)
喀痰増加	0	0	1 (0.7)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (4.3)	1 (0.7)	0	8 (5.2)
ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)
湿疹	0	0	0	0	2 (1.3)
過角化	0	1 (4.3)	0	0	0
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	1 (0.6)
発疹	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
酒さ	0	0	0	0	1 (0.6)
掌蹠膿疱症	0	0	0	0	1 (0.6)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-5b から引用

(3)　死亡

死亡に至った有害事象を表 2.7.6.4-69 に示した。

治験中に発現した死亡に至った有害事象及び副作用は、80 mg 群 1 例に発現した「播種性結核」のみであり、その他の事象は当該症例の転帰が死亡となったことに伴い、「転帰：不明」と判断された事象であった。播種性結核を含む 7 件は副作用と判定された。当該事象の叙述を総括報告書（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）に示した。

表 2.7.6.4-69　死亡に至った有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.6)
播種性結核	0	0	0	0	1 (0.6)
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)
細胞マーカー増加	0	0	0	0	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-17b から引用

(4)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡を除く）を表 2.7.6.4-70 に示した。

治験中に発現した重篤な有害事象（死亡を除く）は、30 mg 群 12 例（8.4%）に 12 件、30/80 mg 群 1 例（11.1%）に 1 件、80 mg 群 9 例（5.8%）に 11 件であった。

治験中に発現した重篤な副作用（死亡を除く）は、30 mg 群 2 例（1.4%）に 2 件、80 mg 群 4 例（2.6%）に 4 件であった。

重篤な有害事象（死亡を除く）の叙述を総括報告書（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）に示した。

表 2.7.6.4-70　重篤な有害事象（死亡を除く）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
重篤な有害事象（死亡を除く）	0	0	12 (8.4)	1 (11.1)	9 (5.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.6)
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.7)	0	3 (1.9)
E 型肝炎	0	0	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)
腎膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6)
細菌性胸膜感染	0	0	1 (0.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (2.8)	1 (11.1)	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (11.1)	0
くも膜下出血	0	0	1 (0.7)	0	0
滑膜断裂	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
尺骨骨折	0	0	1 (0.7)	0	0
骨盤骨折	0	0	1 (0.7)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.6)
糖尿病	0	0	2 (1.4)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2 (1.3)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	1 (0.6)
椎間板突出	0	0	0	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)
肺腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0
卵巣癌	0	0	0	0	1 (0.6)
T 細胞型急性白血病	0	0	1 (0.7)	0	0
子宮癌	0	0	0	0	1 (0.6)
前立腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (0.6)
小脳出血	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
外科および内科処置	0	0	1 (0.7)	0	0
副鼻腔手術	0	0	1 (0.7)	0	0

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-19b から引用

(5)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.4-71 に示した。

治験中に発現した中止に至った有害事象は、P/80 mg 群 1 例（4.3%）に 1 件、30 mg 群 10 例（7.0%）に 10 件、80 mg 群 8 例（5.2%）に 11 件であった。中止に至った副作用は、P/80 mg 群 1 例（4.3%）に 1 件、30 mg 群 5 例（3.5%）に 5 件、80 mg 群 5 例（3.2%）に 6 件であった。

重症度別の中止に至った有害事象及び副作用の発現状況に、本剤の用量による違いは認められなかった。また、発現時期別の中止に至った有害事象及び副作用の発現状況にも、本剤の用量による違いは認められなかった。

表 2.7.6.4-71　中止に至った有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
中止に至った有害事象	0	1 (4.3)	10 (7.0)	0	8 (5.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.6)
貧血	0	0	0	0	1 (0.6)
眼障害	0	0	1 (0.7)	0	0
網膜出血	0	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.6)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	1 (4.3)	2 (1.4)	0	2 (1.3)
蜂巣炎	0	1 (4.3)	0	0	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	P/30 mg 群 (N=44)	P/80 mg 群 (N=23)	30 mg 群 (N=143)	30/80 mg 群 (N=9)	80 mg 群 (N=154)
播種性結核	0	0	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
腎膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6)
細菌性胸膜感染	0	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (0.6)
血中 β-D-グルカン増加	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.7)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	3 (2.1)	0	1 (0.6)
肺腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0
卵巣癌	0	0	0	0	1 (0.6)
T 細胞型急性白血病	0	0	1 (0.7)	0	0
子宮癌	0	0	0	0	1 (0.6)
前立腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (0.6)
小脳出血	0	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)
呼吸困難	0	0	1 (0.7)	0	
間質性肺疾患	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.6)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)

例数（%）
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.3-11b から引用

(6) 臨床検査値

本剤群において特筆すべき変動が認められた臨床検査値を以下に示す。

血液学的検査では、白血球数のベースラインからの変化量の平均値（52 週時 LOCF）は、プラセボ群で 737.5 × 10^6/L、P/30 mg 群で-1036.4 × 10^6/L、P/80 mg 群で-760.9 × 10^6/L、30 mg 群で -1237.8 × 10^6/L、30/80 mg 群で-1133.3 × 10^6/L、80 mg 群で-946.1 × 10^6/L であり、実薬群で減少傾向が認められた。好中球数（絶対数及び%）のベースラインからの変化量の平均値（52 週時 LOCF）は、プラセボ群で 900.0 × 10^6/L 及び 4.61%、P/30 mg 群で-1493.2 × 10^6/L 及び-11.70%、P/80 mg 群で-1278.3 × 10^6/L 及び-11.74%、30 mg 群で-1526.6 × 10^6/L 及び-10.88%、30/80 mg 群で-1255.6 × 10^6/L 及び-6.90%、80 mg 群で-1410.4 × 10^6/L 及び-12.73%であり、実薬群で減少傾向が認められた。リンパ球数（絶対数及び%）のベースラインからの変化量の平均値（52 週時 LOCF）は、プラセボ群で-137.5 × 10^6/L 及び-3.73%、P/30 mg 群で 425.0 × 10^6/L 及び 10.13%、P/80 mg 群で 456.5 × 10^6/L 及び 9.73%、30 mg 群で 302.8 × 10^6/L 及び 9.27%、30/80 mg 群で 288.9 × 10^6/L 及び 7.50%、80 mg 群で 442.2 × 10^6/L 及び 11.36%であり、実薬群で増加傾向が認められた。

肝機能検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのベースラインからの変化量の平均値（52 週時 LOCF）は、プラセボ群で 0.6 U/L、P/30 mg 群で 5.0 U/L、P/80 mg 群で 6.1 U/L、30mg 群で 6.5 U/L、30/80 mg 群で 2.8 U/L、80 mg 群で 4.7 U/L であり、いずれの群でも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のベースラインからの変化量の平均値（52 週時 LOCF）

は、プラセボ群で 3.5 U/L、P/30 mg 群で 8.9 U/L、P/80 mg 群で 9.4 U/L、30 mg 群で 8.1 U/L、30/80 mg 群で 3.9 U/L、80 mg 群で 5.9 U/L であり、いずれの群でも増加傾向が認められた。

その他の検査項目のうち、KL-6 のベースラインからの変化量の平均値（52 週時 LOCF）は、プラセボ群で-24.9 U/mL、P/30 mg 群で 84.7 U/mL、P/80 mg 群で 83.0 U/mL、30 mg 群で 53.5 U/mL、30/80 mg 群で 79.6 U/mL、80 mg 群で 68.6 U/mL であり、プラセボ群に対して実薬群で大きな増加が認められた。クレアチンキナーゼのベースラインからの変化量の平均値（52 週時 LOCF）は、プラセボ群で-16.8 U/L、P/30 mg 群で 18.7 U/L、P/80 mg 群で 29.4 U/L、30 mg 群で 19.6 U/L、30/80 mg 群で 27.1 U/L、80 mg 群で 18.8 U/L であり、実薬群で増加傾向が認められた。

(7)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重に、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、バイタルサイン、体重、体温の推移について、投与群間に違いは認められなかった。

(8)　注射部位反応

「注射部位反応」に該当する有害事象は、30 mg 群 3 例（2.1%）に 6 件、80 mg 群 3 例（1.9%）に 3 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。認められた事象は、30 mg 群では注射部位紅斑が 3 例（2.1%）、80 mg 群では注射部位紅斑が 2 例（1.3%）、注射部位そう痒感が 1 例（0.6%）であった。なお、30 mg 群の 3 例中 1 例では、同一症例で 4 件（投与 3、4、5、12 回目にそれぞれ 1 件）の注射部位紅斑が発現したが、いずれも軽度であり、発現日当日に回復した。

2.7.6.4.2.8　免疫原性

(1)　ADA

血漿中 ADA 評価の結果を表 2.7.6.4-72 に示した。ADA 発現率については、総例数に対する陽性被験者の割合（%All）及び ADA 評価可能例数に対する陽性被験者の割合（%Evaluable）の 2 通りを算出した。

P/30 mg 群では、治験終了時までの ADA 評価の結果は、陰性 12 例（%All、%Evaluable ともに 27.3%）、BL-ADA 陽性 25 例（%All、%Evaluable ともに 56.8%）、TB-ADA 陽性なし、TI-ADA 陽性 7 例（%All、%Evaluable ともに 15.9%）、TB/TI-ADA 陽性 7 例（%All、%Evaluable ともに 15.9%）であった。P/80 mg 群では、治験終了時までの ADA 評価の結果は、陰性 6 例（%All、%Evaluable ともに 26.1%）、BL-ADA 陽性 7 例（%All、%Evaluable ともに 30.4%）、TB-ADA 陽性 5 例（%All、%Evaluable ともに 21.7%）、TI-ADA 陽性 5 例（%All、%Evaluable ともに 21.7%）、TB/TI-ADA 陽性 10 例（%All、%Evaluable ともに 43.5%）であった。

30 mg 群では、治験終了時までの ADA 評価の結果は、陰性 40 例（%All、%Evaluable ともに 28.0%）、BL-ADA 陽性 59 例（%All、%Evaluable ともに 41.3%）、TB-ADA 陽性 9 例（%All、%Evaluable ともに 6.3%）、TI-ADA 陽性 35 例（%All、%Evaluable ともに 24.5%）、TB/TI-ADA 陽性 44 例（%All、%Evaluable ともに 30.8%）であった。

30/80 mg 群では、治験終了時までの ADA 評価の結果は、陰性 2 例（%All、%Evaluable ともに 22.2%）、BL-ADA 陽性 4 例（%All、%Evaluable ともに 44.4%）、TB-ADA 陽性 1 例（%All、%Evaluable ともに 11.1%）、TI-ADA 陽性 2 例（%All、%Evaluable ともに 22.2%）、TB/TI-ADA 陽性 3 例（%All、%Evaluable ともに 33.3%）であった。

80 mg 群では、治験終了時までの ADA 評価の結果は、陰性 51 例（%All、%Evaluable ともに 33.1%）、BL-ADA 陽性 58 例（%All、%Evaluable ともに 37.7%）、TB-ADA 陽性 21 例（%All、%Evaluable ともに 13.6%）、TI-ADA 陽性 24 例（%All、%Evaluable ともに 15.6%）、TB/TI-ADA 陽性 45 例（%All、%Evaluable ともに 29.2%）であった。

表 2.7.6.4-72　血漿中 ADA の評価結果

投与群	ADA 評価	ADA 不確定	ADA 陰性	BL-ADA 陽性	TB-ADA 陽性	TI-ADA 陽性	TB-ADA + TI-ADA 陽性
P/30 mg	N	0	12	25	0	7	7
	総例数に対する割合（%）	0.0	27.3	56.8	0.0	15.9	15.9
	ADA 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	27.3	56.8	0.0	15.9	15.9
P/80 mg	N	0	6	7	5	5	10
	総例数に対する割合（%）	0.0	26.1	30.4	21.7	21.7	43.5
	ADA 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	26.1	30.4	21.7	21.7	43.5
30 mg	N	0	40	59	9	35	44
	総例数に対する割合（%）	0.0	28.0	41.3	6.3	24.5	30.8
	ADA 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	28.0	41.3	6.3	24.5	30.8
30/80 mg	N	0	2	4	1	2	3
	総例数に対する割合（%）	0.0	22.2	44.4	11.1	22.2	33.3
	ADA 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	22.2	44.4	11.1	22.2	33.3
80 mg	N	0	51	58	21	24	45
	総例数に対する割合（%）	0.0	33.1	37.7	13.6	15.6	29.2
	ADA 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	33.1	37.7	13.6	15.6	29.2
合計	N	0	111	153	36	73	109
	総例数に対する割合（%）	0.0	29.8	41.0	9.7	19.6	29.2
	ADA 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	29.8	41.0	9.7	19.6	29.2

a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.7.1.3-2-1、Table 15.7.1.3-2-2 から引用

(2)　NAb

血漿中 NAb 評価の結果を表 2.7.6.4-73 に示した。NAb 発現率については、総例数に対する陽性被験者の割合（%All）及び NAb 評価可能例数に対する陽性被験者の割合（%Evaluable）の 2 通りを算出した。

P/30 mg 群では、治験終了時までの NAb 評価の結果は、陰性 40 例（%All、%Evaluable ともに 90.9%）、陽性 4 例（%All、%Evaluable ともに 9.1%）であった。

P/80 mg 群では、治験終了時までの NAb 評価の結果は、陰性 19 例（%All、%Evaluable ともに 82.6%）、陽性 4 例（%All、%Evaluable ともに 17.4%）であった。

30 mg 群では、治験終了時までの NAb 評価の結果は、陰性 133 例（%All、%Evaluable ともに 93.0%）、陽性 10 例（%All、%Evaluable ともに 7.0%）であった。

30/80 mg 群では、治験終了時までの NAb 評価の結果は、陰性 7 例（%All、%Evaluable ともに 77.8%）、陽性 2 例（%All、%Evaluable ともに 22.2%）であった。

80 mg 群では、治験終了時までの NAb 評価の結果は、陰性 146 例（%All、%Evaluable ともに 94.8%）、陽性 8 例（%All、%Evaluable ともに 5.2%）であった。

表 2.7.6.4-73　血漿中 NAb の評価結果

投与群	NAb 評価	NAb 不確定	NAb 陰性	NAb 陽性
P/30 mg	N	0	40	4
	総例数に対する割合（%）	0.0	90.9	9.1
	NAb 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	90.9	9.1
P/80 mg	N	0	19	4
	総例数に対する割合（%）	0.0	82.6	17.4
	NAb 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	82.6	17.4
30 mg	N	0	133	10
	総例数に対する割合（%）	0.0	93.0	7.0
	NAb 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	93.0	7.0
30/80 mg	N	0	7	2
	総例数に対する割合（%）	0.0	77.8	22.2
	NAb 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	77.8	22.2
80 mg	N	0	146	8
	総例数に対する割合（%）	0.0	94.8	5.2
	NAb 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	94.8	5.2
合計	N	0	345	28
	総例数に対する割合（%）	0.0	92.5	7.5
	NAb 評価可能例数[a]に対する割合（%）	-	92.5	7.5

a: 評価結果が「不確定」を除いた症例数の合計
3000-JA（5.3.5.1-4）Table 15.7.1.4-2 から引用

(3)　有効性評価への影響

ADA 評価別［ADA 陰性、BL-ADA 陽性と TB/TI-ADA 陽性（一過性及び持続性）］の ACR20 改善率について、30 mg 群と 80 mg 群のいずれの投与群でも明確な差はなかった。一過性 TB/TI-ADA 陽性例と持続性 TB/TI-ADA 陽性例の ACR20 改善率にも差は認められなかった。P/30 mg 群、P/80 mg 群、30/80 mg 群の各評価別の結果については被験者数が少なく、有効性への影響は不明で

あった。その他の有効性評価項目（ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI 及び SDAI）についても同様の傾向であった。

NAb 評価別については、NAb 陽性例が少なく影響は明確ではなかったものの、30 mg 群、80 mg 群のいずれの投与群でも、ACR20 改善率は NAb 陰性例と NAb 陽性例で同程度であった。その他の有効性評価項目（ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI 及び SDAI）についても同様の傾向であった。P/30 mg 群、P/80 mg 群、30/80 mg 群については、NAb 陽性例が更に少なく、NAb による有効性への影響は不明であった。なお、NAb 陽性例にて、原疾患の悪化のために治験を中止した症例はいなかった。

(4) 安全性評価への影響

ADA 評価別［ADA 陰性、BL-ADA 陽性と TB/TI-ADA 陽性（一過性及び持続性）］の有害事象及び副作用発現頻度に 30 mg 群と 80 mg 群のいずれの投与群も、明確な差はなかった。P/30 mg 群、P/80 mg 群、30/80 mg 群では、各評価別の被験者数が少なく、有害事象及び副作用発現頻度への影響は不明であった。

NAb 評価別では、NAb 陽性例で有害事象の発現率がいずれの群も 100.0%であり、副作用の発現率も NAb 陰性例と比較し高かったが、いずれの群も NAb 陽性例が少なく（P/30 mg 群 4 例、P/80 mg 群 4 例、30 mg 群 10 例、30/80 mg 群 2 例、80 mg 群 8 例）、影響は明確ではなかった。

2.7.6.4.2.9 結論

本剤は MTX 併用下で、投与後速やかに効果を発現し、各有効性評価項目で経時的に改善を示し、52 週時まで高い臨床改善効果及び臨床的寛解達成率を維持した。また、いずれの本剤投与群でも臨床上問題となる安全性の問題は認められず、忍容性は良好であった。

免疫原性評価では、NAb 陽性例が少なく、明確に結論付けることはできないものの、30 mg 群と 80 mg 群では、有効性及び安全性への影響は認められなかった。その他の P/30 mg 群、P/80 mg 群、30/80 mg 群は NAb 陽性例が更に少なく、有効性及び安全性への影響は不明であった。

2.7.6.5　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2000-WW）

資料番号 5.3.5.1-3（参考）

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	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
試験番号	3242K1-2000-WW
治験実施医療機関	52 施設（9 カ国：米国、カナダ、ハンガリー、南アフリカ、ベルギー、スイス、セルビア、ドイツ、ロシア）
治験実施期間	2009 年 9 月 3 日～2011 年 1 月 12 日
開発の相	第Ⅰ/Ⅱ相
治験の目的	主目的： 活動性 RA 患者を対象に、ATN-103（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を皮下に反復漸増投与したときの安全性及び有効性をプラセボとの比較により評価する。 副次目的： 本剤を皮下に反復漸増投与したときの忍容性、薬物動態、薬力学及び投与頻度（Q4W 及び Q8W）を評価する。
治験方法	シームレス第Ⅰ/Ⅱ相、無作為化、層別割付、二重盲検プラセボ対照試験として実施した。反復漸増投与試験として開始し、その後、並行群間、アダプティブ、proof of concept、用量設定試験に移行した。TNF 阻害薬の使用経験を層別割付の因子とした。各被験者の治験期間は約 24 週間であり、最長 4 週間のスクリーニング期間、16 週間の治験薬投与期間及び 4 週間の追跡期間から構成された。 投与群数は計 6 群とした。反復漸増投与試験として 10 mg Q4W の用量から開始し（本剤とプラセボの割付比率は 3 : 1）、本剤投与例が約 6 例となった時点で安全性を評価し、忍容性が確認された場合、より高用量に移行した。80 mg Q8W までの安全性が確認された後に並行群間試験に移行し、残りの被験者を各投与群（6 群）で均等になるように組み入れた。
目標被験者数	1 群あたり 40 例（合計 240 例） 設定根拠 16 週時の本剤群とプラセボ群の ACR20 改善率の差を 30%と仮定した。連続修正を行わないカイ二乗検定を用いた場合、この差を検出力 80%で検出するためには、有意水準片側 5%として、1 群あたり 33 例が必要と算出された。類似試験の結果より中止率を最大 20%と仮定し、1 群あたり 40 例と設定した。
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 18 歳以上 80 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 • 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 • 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 週間前から用量（7.5～25 mg/週）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

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準（続き）	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 ・免疫抑制剤（副腎皮質ステロイド剤を除く）（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 ・MTX を除く DMARDs（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 ・アナキンラ ・関節に対する外科的介入療法（直視下又は関節鏡視下） • 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、ゴリムマブなど） • 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 ・エタネルセプト、ヒドロキシクロロキン又はサラゾスルファピリジン ・ヒアルロン酸の関節腔内注射 ・生物学的製剤を除く他の治験薬又は治験中の療法 ・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の投与、プレドニゾン又は副腎皮質ステロイド剤の用量変更 ・副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾン又はプレドニゾン換算で 20 mg/日を超える）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） ・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 ・葉酸製剤の用量変更
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計 4 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（4 及び 12 週時はプラセボ投与） 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（4 及び 12 週時はプラセボ投与） プラセボ群：プラセボを 4 週間隔で投与
治験薬投与期間	16 週間（計 4 回皮下投与）
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 主要評価項目 16 週時の ACR20 改善率 副次評価項目 腫脹関節数（28 関節）、圧痛関節数（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）、ACR20 改善率（16 週時を除く評価時点）、ACR50 改善率、ACR70 改善率、ACR-N、HAQ-DI、SF-36 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>薬力学</u>
hs-CRP、MMP-3、SAA 及び IL-6
評価時期：0、2、4、8、12、16、20 週及び中止時

<u>薬物動態</u>
血漿中オゾラリズマブ濃度、尿中オゾラリズマブ濃度
全ての被験者について 1、14、28、56、84、112、140 日に血漿検体を採取した。尿検体については 28 日に 24 時間蓄尿を採取した。さらに、多時点採血について同意の得られた被験者については、1、3、7、14、21、28、56、84、86、90、97、104、112、140 日に血漿検体を採取し、本剤の薬物動態プロファイルを評価した。

<u>安全性</u>
有害事象、身体所見、バイタルサイン、自己抗体、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（20 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 及び血漿中 NAb
0、4、8、16 及び 20 週に ADA 測定用の血漿検体を採取した。治験薬投与開始後の ADA が陽性の場合は、さらに NAb を測定した。
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高く、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。 ・薬物動態解析対象集団は、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 主要評価項目である 16 週時の ACR20 改善率について、TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。 副次評価項目のうち、ACR50 改善率、ACR70 改善率及び他のカテゴリカル変数は、主要評価項目と同じ方法で解析した。DAS28-CRP、医師及び患者による全般評価、疼痛 VAS 及び健康状態の評価などの連続変数は、投与群及び TNF 阻害薬の使用経験を因子、ベースラインを共変量とする共分散分析を用いて解析した。 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、投与群、TNF 阻害薬の使用経験を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて解析した。 薬物動態 初回及び最終投与時の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び AUC_{τ}、最終投与時の $t_{1/2}$、初回及び最終投与時の AUC_{τ} の R、Vz/F、CL/F を算出した。 安全性 有害事象が発現した被験者数について、Fisher の直接確率法を用いて投与群間で比較した。臨床検査値は連続変数及びカテゴリカル変数として要約した。連続変数の評価項目は、ベースライン値を共変量とする共分散分析を用いて解析した。カテゴリカル変数の評価項目は、Fisher の直接確率法を用いて全ての投与群の比較又は各本剤群とプラセボ群の比較を行った。 免疫原性 安全性解析対象集団を対象に検討した。

2.7.6.5.2　試験対象

2.7.6.5.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

254 例の被験者が無作為化され、253 例に治験薬が投与された。各投与群の治験薬投与例は 40～45 例であった。223 例（88.1%）が試験を完了し、30 例（11.9%）が試験を中止した（表 2.7.6.5-2）。主な中止理由は、有害事象 16 例（6.3%）及び効果不十分 5 例（2.0%）であった。有害事象による中止例は、プラセボ群 2 例（4.4%）、10 mg Q4W 群 3 例（7.1%）、30 mg Q4W 群 3 例（7.5%）、80 mg Q4W 群 1 例（2.3%）、10 mg Q8W 群 2 例（4.9%）及び 80 mg Q8W 群 5 例（11.9%）であった（表 2.7.6.5-2）。

治験薬が投与された全ての被験者（253 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（mITT）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 2.7.6.5-2　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=45)	本剤					全体 (N=253)
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)	
合計	45 (100.0)	42 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	41 (100.0)	42 (100.0)	253 (100.0)
完了例	38 (84.4)	36 (85.7)	36 (90.0)	42 (97.7)	36 (87.8)	35 (83.3)	223 (88.1)
中止例	7 (15.6)	6 (14.3)	4 (10.0)	1 (2.3)	5 (12.2)	7 (16.7)	30 (11.9)
有害事象	2 (4.4)	3 (7.1)	3 (7.5)	1 (2.3)	2 (4.9)	5 (11.9)	16 (6.3)
死亡	0	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
治験依頼者による中止	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
治験実施計画書違反	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	2 (4.9)	0	4 (1.6)
被験者による申し出	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
効果不十分	3 (6.7)	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0	5 (2.0)
その他	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)

例数（%）
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 8-1 から引用

2.7.6.5.2.2　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 253 例のうち、女性は 203 例（80.2%）、男性は 50 例（19.8%）であった。各投与群の年齢の平均値は 49.10～55.29 歳、体重の平均値は 75.8～87.6 kg、BMI の平均値は 28.5～31.9 kg/m^2 であった（表 2.7.6.5-3）。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。

DAS28-CRP のベースライン値は、投与群間で統計学的に有意な偏りがみられ（p = 0.048）、80 mg Q4W 群の平均値が最も高く、10 mg Q4W、30 mg Q4W 及び 10 mg Q8W 群の平均値が最も低かった。このほかの基準値については、投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.5-3）。

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）

	プラセボ (N=45)	本剤					全体 (N=253)	p 値
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)		
年齢（歳）								
N	45	42	40	43	41	42	253	0.224 [a]
平均値±標準偏差	51.16± 13.14	55.29± 10.45	49.10± 13.62	50.42± 14.12	53.76± 10.17	52.64± 12.06	52.06± 12.41	
最小値～最大値	24～79	21～74	18～73	26～79	31～74	27～76	18～79	
中央値	50.0	56.0	52.0	49.0	53.0	51.5	52.0	
性別								
女性	35 (77.8)	34 (81.0)	31 (77.5)	37 (86.0)	28 (68.3)	38 (90.5)	203 (80.2)	0.170 [b]
男性	10 (22.2)	8 (19.0)	9 (22.5)	6 (14.0)	13 (31.7)	4 (9.5)	50 (19.8)	
人種								
アジア人	1 (2.2)	2 (4.8)	3 (7.5)	3 (7.0)	3 (7.3)	3 (7.1)	15 (5.9)	0.959 [b]
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (4.4)	3 (7.1)	4 (10.0)	7 (16.3)	4 (9.8)	4 (9.5)	24 (9.5)	
白人	40 (88.9)	36 (85.7)	31 (77.5)	32 (74.4)	33 (80.5)	33 (78.6)	205 (81.0)	
その他	2 (4.4)	1 (2.4)	2 (5.0)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.8)	9 (3.6)	
民族								
ヒスパニック系又はラテン系	1 (2.2)	4 (9.5)	3 (7.5)	2 (4.7)	1 (2.4)	4 (9.5)	15 (5.9)	0.514 [b]
ヒスパニック系及びラテン系でない	44 (97.8)	38 (90.5)	37 (92.5)	41 (95.3)	40 (97.6)	38 (90.5)	238 (94.1)	
身長（ベースライン）（cm）								
N	45	42	40	43	41	42	253	0.375 [a]
平均値±標準偏差	165.43± 9.17	163.77± 9.16	162.88± 8.35	166.02± 9.48	167.01± 11.29	164.52± 8.43	164.96± 9.37	
最小値～最大値	144.8～ 188.0	149.0～ 193.0	147.0～ 183.0	144.0～ 189.2	150.0～ 190.0	144.8～ 190.0	144.0～ 193.0	
中央値	165.1	162.6	162.0	166.0	164.0	164.0	164.0	
体重（ベースライン）（kg）								
N	45	42	40	43	41	42	253	0.101 [a]
平均値±標準偏差	80.6±20.8	79.3±17.2	75.8±20.5	85.5±23.7	87.6±24.7	86.2±22.7	82.5±21.9	
最小値～最大値	43.1～128.6	44.6～124.7	43.3～125.2	43.4～142.9	49.0～150.3	53.0～135.2	43.1～150.3	
中央値	83.0	80.4	72.9	82.1	87.1	82.3	80.0	
BMI（kg/m^2）								
N	45	42	40	43	41	42	253	0.266 [a]
平均値±標準偏差	29.4±7.1	29.6±6.6	28.5±7.0	30.8±7.6	31.7±9.4	31.9±8.7	30.3±7.8	
最小値～最大値	18.2～44.4	19.2～47.2	18.6～50.3	18.8～49.0	18.5～56.5	19.8～52.8	18.2～56.5	
中央値	28.7	29.2	27.2	28.9	29.9	30.8	29.2	
罹病期間（年）								
N	45	42	40	43	41	42	253	0.745 [a]
平均値±標準偏差	8.5±9.3	8.6±8.5	7.8±6.9	7.0±5.2	9.6±9.2	8.5±6.0	8.3±7.7	
最小値～最大値	0.5～34.6	0.4～30.8	0.5～29.5	0.6～20.4	0.5～40.5	0.4～24.1	0.4～40.4	
中央値	4.8	5.5	5.2	5.6	7.4	8.3	5.9	
層別因子								
TNF 阻害薬の使用経験なし	34 (75.6)	25 (59.5)	32 (80.0)	34 (79.1)	26 (63.4)	29 (69.0)	180 (71.1)	0.198 [b]
TNF 阻害薬の使用経験あり	11 (24.4)	17 (40.5)	8 (20.0)	9 (20.9)	15 (36.6)	13 (31.0)	73 (28.9)	

	プラセボ (N=45)	本剤					全体 (N=253)	p 値
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)		
TNF 阻害薬中止理由（複数回答）								
効果不十分	4 (36.4)	6 (35.3)	1 (12.5)	2 (22.2)	3 (20.0)	3 (23.1)	19 (26.0)	0.855 [b]
効果減弱	3 (27.3)	3 (17.6)	4 (50.0)	2 (22.2)	2 (13.3)	3 (23.1)	17 (23.3)	
不耐容	0	2 (11.8)	0	0	1 (6.7)	0	3 (4.1)	
その他	5 (45.5)	9 (52.9)	7 (87.5)	6 (66.7)	10 (66.7)	6 (46.2)	43 (58.9)	
hs-CRP（mg/L）								
N	45	42	40	43	41	42	253	0.603 [a]
平均値±標準偏差	24.3±22.7	19.8±11.3	21.1±20.0	25.6±30.0	20.1±15.3	19.4±12.9	21.8±19.8	
最小値～最大値	1.3～97.7	2.1～53.1	0.59～105.0	0.92～160.0	4.1～71.2	3.3～48.5	0.59～160.0	
中央値	16.2	17.4	14.9	16.8	16.7	18.3	16.5	
DAS28-CRP								
N	45	42	40	43	41	42	253	0.048 [a]
平均値±標準偏差	6.2±0.93	6.1±0.66	6.1±0.94	6.6±0.81	6.1±0.77	6.3±0.78	6.2±0.83	
最小値～最大値	4.5～7.8	4.6～7.4	3.9～7.9	4.9～8.5	4.5～8.0	4.3～7.6	3.9～8.5	
中央値	6.2	6.1	6.0	6.6	6.1	6.3	6.2	

例数（%）
a：投与群を因子とした一元配置分散分析
b：カイ二乗検定（両側）
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 8-3 から引用

2.7.6.5.3　治験薬の投与状況

治験薬投与期間は 16 週間であり、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。

予定された 4 回の投与を全て受けたのは 227 例（89.7%）であった（表 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4　治験薬投与状況（安全性解析対象集団）

	回数	プラセボ (N=45)	本剤					全体 (N=253)
			10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)	
投与回数	1	2 (4.4)	4 (9.5)	3 (7.5)	0	2 (4.9)	3 (7.1)	14 (5.5)
	2	2 (4.4)	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	6 (2.4)
	3	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.4)	4 (9.5)	6 (2.4)
	4	40 (88.9)	37 (88.1)	36 (90.0)	42 (97.7)	37 (90.2)	35 (83.3)	227 (89.7)
累積投与回数	≧1	45 (100.0)	42 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	41 (100.0)	42 (100.0)	253 (100.0)
	≧2	43 (95.6)	38 (90.5)	37 (92.5)	43 (100.0)	39 (95.1)	39 (92.9)	239 (94.5)
	≧3	41 (91.1)	37 (88.1)	36 (90.0)	42 (97.7)	38 (92.7)	39 (92.9)	233 (92.1)
	4	40 (88.9)	37 (88.1)	36 (90.0)	42 (97.7)	37 (90.2)	35 (83.3)	227 (89.7)

例数（%）
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 10-1 から引用

2.7.6.5.4　有効性

主要評価項目である 16 週時の ACR20 改善率（LOCF）は、プラセボ群 42.2%、10 mg Q4W 群 52.4%、30 mg Q4W 群 60.0%、80 mg Q4W 群 72.1%、10 mg Q8W 群 48.8%及び 80 mg Q8W 群 59.5%であった。4 週間隔で投与した各投与群の ACR20 改善率は、投与量の増加に伴い増加し、80 mg

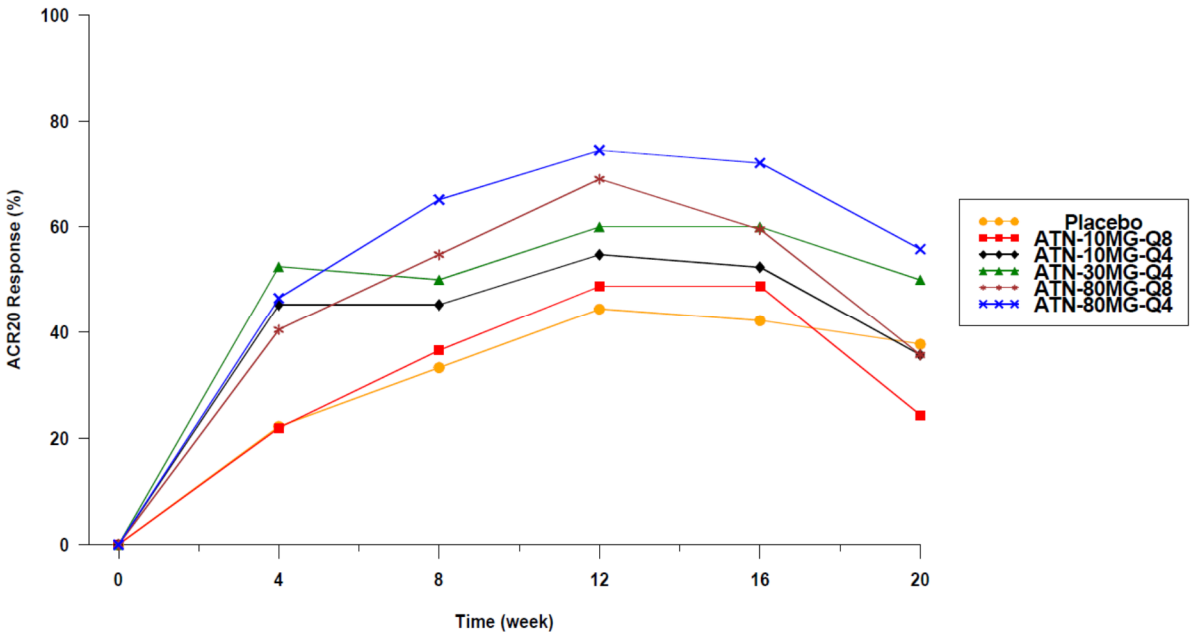
Q4W 群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差（p = 0.006）が認められた。プラセボ群と各投与群との ACR20 改善率の差は、10 mg Q4W 群 10.2%、30 mg Q4W 群 17.8%、80 mg Q4W 群 29.9%、10 mg Q8W 群 6.6%及び 80 mg Q8W 群 17.3%であった（表 2.7.6.5-5）。ACR20 改善率は経時的に上昇がみられた（図 2.7.6.5-1）。

副次評価項目の 16 週時の結果を表 2.7.6.5-6 に示した。16 週時の ACR50 改善率（LOCF）は、プラセボ群 17.8%に対して 80 mg Q4W 群 37.2%であり、統計学的な有意差がみられた（p = 0.047）。16 週時の ACR70 改善率では統計学的な有意差はみられなかった。その他の副次評価項目のうち、16 週時にプラセボ群と比較して 80 mg Q4W 群で統計学的に有意な改善がみられた項目は、ACR-N、DAS28-CRP、EULAR 反応率（CRP）、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及び HAQ-DI であった。

表 2.7.6.5-5　16 週の ACR20 改善率（LOCF）

投与群	ACR20 改善率 [a]	p 値 [b]		プラセボ群との差（信頼区間 [c]）
		プラセボ群との比較	Overall	
プラセボ (N=45)	19 (42.2)	-	0.120	-
本剤 10 mg Q4W (N=42)	22 (52.4)	0.130		10.2 (9.3, 24.7)
本剤 30 mg Q4W (N=40)	24 (60.0)	0.122		17.8 (9.4, 25.0)
本剤 80 mg Q4W (N=43)	31 (72.1)	0.006		29.9 (23.5, 38.7)
本剤 10 mg Q8W (N=41)	20 (48.8)	0.390		6.6 (3.6, 19.6)
本剤 80 mg Q8W (N=42)	25 (59.5)	0.101		17.3 (12.2, 27.9)

a：例数（%）
b：TNF 阻害薬の使用経験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
c：30%下限、80%上限
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 9-1 から引用



ATN：オゾラリズマブ、Q4：Q4W、Q8：Q8W

図 2.7.6.5-1　ACR20 改善率の推移（LOCF）

2000-WW（5.3.5.1-3）Figure 9-1 から引用

表 2.7.6.5-6　16 週時の副次評価項目（LOCF）

評価項目		プラセボ (N=45)	本剤				
			10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
ACR50 改善率	16 週の改善例数（%）	8 (17.8)	9 (21.4)	13 (32.5)	16 (37.2)	10 (24.4)	13 (31.0)
	p 値 [a]	-	0.494	0.139	0.047*	0.299	0.157
ACR70 改善率	16 週の改善例数（%）	4 (8.9)	2 (4.8)	8 (20.0)	5 (11.6)	5 (12.2)	8 (19.0)
	p 値 [a]	-	0.536	0.167	0.700	0.496	0.184
ACR-N	16 週 [b]	5.7±6.4	19.8±6.4	15.8±6.8	32.7±6.5	20.2±6.5	27.7±6.5
	p 値 [c]	-	0.117	0.265	0.003**	0.109	0.014*
DAS28-CRP	ベースライン平均値	6.17	6.10	6.10	6.59	6.12	6.25
	16 週の変化量 [b]	-1.20±0.2	-1.63±0.2	-2.04±0.2	-2.18±0.2	-1.70±0.2	-1.85±0.2
	p 値 [d]	-	0.141	0.005**	＜0.001***	0.085	0.025*
EULAR 反応率（CRP）	good response の例数（%）	9 (20.0)	5 (11.9)	15 (37.5)	10 (23.3)	8 (19.5)	10 (23.8)
	p 値 [a]	-	0.608	0.066	0.022*	0.595	0.173
圧痛関節数（28 関節）	ベースライン平均値	17.3	16.1	16.9	19.9	16.2	18.1
	16 週の変化量 [b]	-6.0±1.1	-8.3±1.1	-8.2±1.2	-10.2±1.1	-9.6±1.1	-8.7±1.1
	p 値 [d]	-	0.134	0.166	0.007**	0.020*	0.085
腫脹関節数（28 関節）	ベースライン平均値	13.4	12.1	13.3	16.0	13.8	14.4
	16 週の変化量 [b]	-6.0±0.8	-7.8±0.8	-8.6±0.8	-8.6±0.8	-8.4±0.8	-8.5±0.8
	p 値 [d]	-	0.105	0.023*	0.018*	0.029*	0.027*
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	ベースライン平均値	60.7	61.0	58.2	69.3	64.6	57.0
	16 週の変化量 [b]	-9.0±3.7	-16.9±3.7	-17.5±4.0	-25.9±3.9	-15.4±3.8	-23.1±3.8
	p 値 [d]	-	0.133	0.111	0.001**	0.228	0.007**
医師による全般評価（10 段階）	ベースライン平均値	6.9	6.7	6.4	7.5	7.0	7.2
	16 週の変化量 [b]	-1.9±0.3	-2.9±0.3	-3.2±0.4	-3.4±0.3	-2.9±0.3	-3.3±0.3
	p 値 [d]	-	0.036*	0.011*	0.003**	0.036*	0.004**
患者による全般評価（10 段階）	ベースライン平均値	7.0	7.1	6.9	7.6	7.3	7.2
	16 週の変化量 [b]	-1.3±0.4	-2.0±0.4	-2.1±0.4	-2.5±0.4	-2.0±0.4	-2.5±0.4
	p 値 [d]	-	0.184	0.122	0.017*	0.174	0.020*
HAQ-DI	ベースライン平均値	1.6	1.5	1.5	1.8	1.7	1.5
	16 週の変化量 [b]	-0.3±0.1	-0.4±0.1	-0.4±0.1	-0.5±0.1	-0.3±0.1	-0.4±0.1
	p 値 [d]	-	0.658	0.361	0.041*	0.950	0.765
朝のこわばりの持続時間（分）	ベースライン平均値	358.9	432.3	302.7	629.0	464.3	466.4
	16 週の変化量 [b]	-111.1±57.9	-135.1±58.4	-212.1±61.9	-216.0±60.3	-254.7±59.3	-304.0±59.1
	p 値 [d]	-	0.769	0.219	0.199	0.080	0.018*

有意水準 0.05、0.01、0.001 におけるプラセボ群に対する統計学的有意差を*、**、***で表す

a：TNF 阻害薬の使用経験により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（多重性の調整無）

b：ベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）。平均値はモデル内の他の全ての効果に関する投与群間の不均衡を考慮して調整済み

c：TNF 阻害薬の使用経験を因子とした分散分析（多重性の調整無）

d：TNF 阻害薬の使用経験を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析（多重性の調整無）

2000-WW（5.3.5.1-3）Table 9-3、Table 9-4、Table 9-5、Table 9-6、Table 9-7、Table 9-9、Table 9-10、Table 9-11、Table 9-12、Supportive Table 15.5、Supportive Table 15.8、Supportive Table 15.11 から引用

2.7.6.5.5　薬力学

薬力学バイオマーカーとして hs-CRP、MMP-3、SAA 及び IL-6 の血中濃度を測定した。いずれの薬力学バイオマーカーも 2 週時の平均値は全ての本剤群で低下した。プラセボ群では、薬力学バイオマーカーの血中濃度の平均値の変動には一定の傾向はなかった。

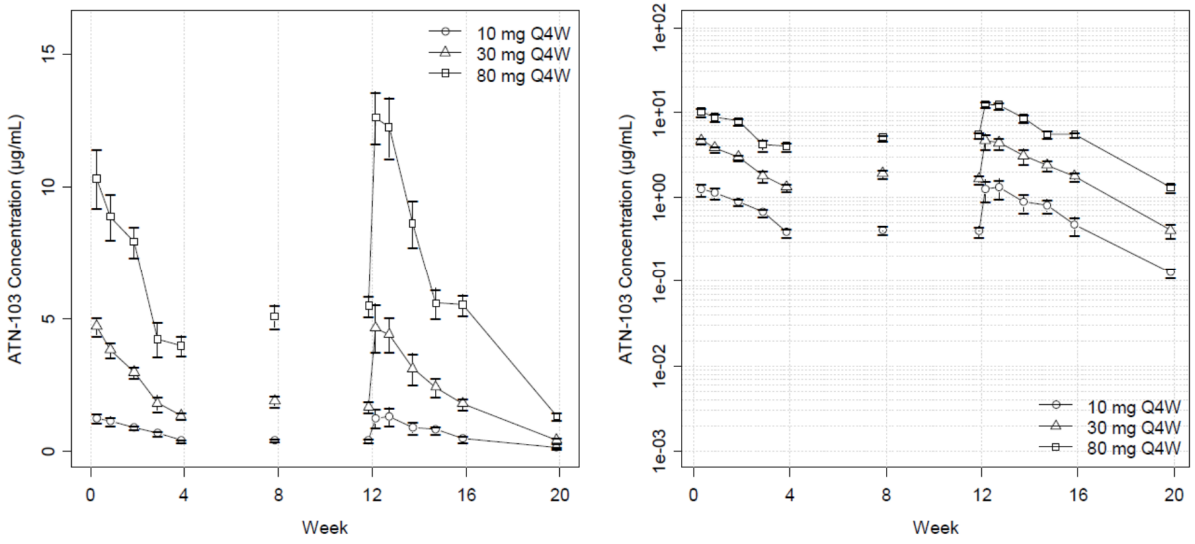
薬力学バイオマーカーの血中濃度はバラツキが大きく、明確な用量反応関係は明らかにできなかった。

2.7.6.5.6　薬物動態

2.7.6.5.6.1　血漿中オゾラリズマブ濃度

4 週間隔投与時及び 8 週間隔投与時の血漿中オゾラリズマブ濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.5-2 及び図 2.7.6.5-3 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 49 例（Q4W 群 30 例及び Q8W 群 19 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それぞれ表 2.7.6.5-7 及び表 2.7.6.5-8 に示した。

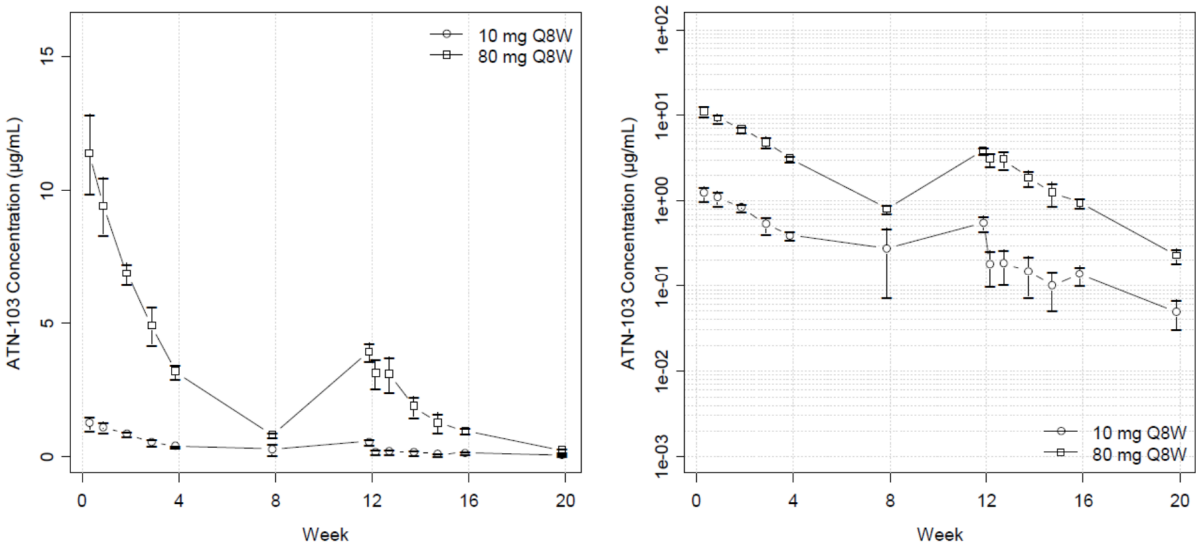
4 週間隔投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ について用量比例性を検討したところ、パワーモデルの回帰係数及び 95%信頼区間はそれぞれ 1.0535（0.9182～1.189）及び 1.0152（0.8730～1.157）であり、10～80 mg の範囲で用量比例性が確認された。



ATN-103：オゾラリズマブ

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

2000-WW（5.3.5.1-3）Figure 11-1 から引用



ATN-103：オゾラリズマブ

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

2000-WW（5.3.5.1-3）Figure 11-2 から引用

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

投与間隔	用量 (mg)	N	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (日)
Q4W	10	11	1.27± 0.56	71.8 (22.8～382.7)	690± 199 [a]	513± 205	2.94± 1.80 [b]	11.80± 1.37 [b]	6.99± 3.61 [b]
	30	10	4.87± 1.12	47.5 (44.3～288.3)	1715± 508 [c]	1800± 535	3.19± 1.18 [b]	22.18± 13.56 [b]	5.68± 5.01 [b]
	80	9	10.53± 2.92	49.3 (23.8～167.9)	3712± 1489 [b]	4006± 1170	4.23± 1.00 [b]	22.17± 10.95 [b]	6.65± 4.59 [b]
Q8W	10	9	1.25± 0.67	69.9 (22.5～312.7)	489± 281 [d]	599± 358	5.58± 2.87 [e]	19.89± 10.82 [e]	9.15± 4.13 [e]
	80	10	11.51± 4.57	58.2 (18.6～142.0)	4546± 1719 [f]	5409± 2359	6.68± 2.27 [f]	15.58± 8.18 [f]	13.21± 2.68 [f]

平均値±標準偏差、t_{max} では中央値（最小値～最大値）

a：N=3、b：N=2、c：N=6、d：N=8、e：N=7、f：N=9

2000-WW（5.3.5.1-3）Table 11-1、Supportive Table 15.46、Supportive Table 15.48 から引用

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

投与間隔	用量 (mg)	N	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)	Vz/F (L)	CL_{ss}/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (日)	R [a]
Q4W	10	9	1.41± 1.01	118.5 (23.1～175.5)	532± 427	656± 558	4.79± 1.82 [b]	385.33± 707.24	11.09± 4.75 [b]	0.89± 0.43 [c]
	30	10	4.87± 1.47	119.2 (45.0～454.3)	1602± 467 [d]	1987± 641	5.78± 1.95 [b]	20.92± 8.97 [d]	9.33± 2.84 [b]	0.93± 0.12 [b]
	80	9	13.51± 3.14	164.7 (21.3～599.3)	5569± 1367	6889± 1874	5.88± 2.16	15.04± 3.16	11.46± 3.54	1.48± 0.79 [c]

平均値±標準偏差、t_{max} では中央値（最小値～最大値）

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

b：N=6、c：N=2、d：N=9

2000-WW（5.3.5.1-3）Table 11-2、Supportive Table 15.47 から引用

2.7.6.5.6.2　オゾラリズマブの尿中排泄

尿中オゾラリズマブは、10 mg Q4W 群の 1 例、80 mg Q4W 群の 3 例及び 80 mg Q8W 群の 2 例の被験者でのみ検出され、尿中濃度は 3.33～5.02 ng/mL の範囲であった。尿中からの排泄の割合は無視できるレベルであった。

2.7.6.5.7　安全性

2.7.6.5.7.1　有害事象の概要

有害事象（TEAE）は、プラセボ群 40.0%（18/45 例）、10 mg Q4W 群 50.0%（21/42 例）、30 mg Q4W 群 47.5%（19/40 例）、80 mg Q4W 群 53.5%（23/43 例）、10 mg Q8W 群 56.1%（23/41 例）及び 80 mg Q8W 群 57.1%（24/42 例）の被験者に発現した（表 2.7.6.5-9）。投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.824）。有害事象（TEAE）の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

副作用（TEAE）は、プラセボ群 13.3%（6/45 例）、10 mg Q4W 群 9.5%（4/42 例）、30 mg Q4W 群 7.5%（3/40 例）、80 mg Q4W 群 18.6%（8/43 例）、10 mg Q8W 群 17.1%（7/41 例）及び 80 mg Q8W 群 14.3%（6/42 例）の被験者に発現した（表 2.7.6.5-9）。

死亡に至った有害事象は 10 mg Q4W 群の 1 例に発現した（自殺既遂）。重篤な有害事象（死亡を含む）は、試験全体で 13 例（5.1%）に 18 件が発現した。中止に至った有害事象は、試験全体で 16 例（6.3%）に発現した。

表 2.7.6.5-9　有害事象の発現状況

	p 値 [a]	プラセボ (N=45)	本剤				
			10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
全ての有害事象	0.824	20 (44.4)	24 (57.1)	20 (50.0)	23 (53.5)	23 (56.1)	24 (57.1)
TEAE	0.623	18 (40.0)	21 (50.0)	19 (47.5)	23 (53.5)	23 (56.1)	24 (57.1)
因果関係あり	-	6 (13.3)	4 (9.5)	3 (7.5)	8 (18.6)	7 (17.1)	6 (14.3)
因果関係なし	-	12 (26.7)	17 (40.5)	16 (40.0)	15 (34.9)	16 (39.0)	18 (42.9)
重篤な有害事象（死亡を含む）	0.446	2 (4.4)	2 (4.8)	2 (5.0)	0	3 (7.3)	4 (9.5)
高度の有害事象							
因果関係あり	-	0	0	2 (5.0)	0	0	2 (4.8)
因果関係なし	-	2 (4.4)	1 (2.4)	0	0	2 (4.9)	3 (7.1)
中止に至った有害事象	0.561	2 (4.4)	3 (7.1)	3 (7.5)	1 (2.3)	2 (4.9)	5 (11.9)
死亡	0.411	0	1 (2.4)	0	0	0	0

例数（%）
a：全投与群を比較した p 値。Fisher の直接確率法（両側）
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 10-2 から引用

2.7.6.5.7.2　有害事象及び副作用

有害事象（TEAE）は、プラセボ群 40.0%（18/45 例）、10 mg Q4W 群 50.0%（21/42 例）、30 mg Q4W 群 47.5%（19/40 例）、80 mg Q4W 群 53.5%（23/43 例）、10 mg Q8W 群 56.1%（23/41 例）及び 80 mg Q8W 群 57.1%（24/42 例）の被験者に発現した（表 2.7.6.5-9）。

いずれかの群で 5%を超えて発現した有害事象（TEAE）は、上気道感染、尿路感染、高血圧、副鼻腔炎、発熱、末梢性浮腫及び挫傷であり、挫傷を除き、投与群間で統計学的に有意な偏りはみられなかった。このうち、上気道感染は試験全体での発現率が最も高く、5.1%（13/253 例）の被験者に発現した（表 2.7.6.5-10）。

表 2.7.6.5-10　有害事象（TEAE）

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
有害事象（TEAE）	18 (40.0)	21 (50.0)	19 (47.5)	23 (53.5)	23 (56.1)	24 (57.1)
血液およびリンパ系障害	1 (2.2)	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)
白血球増加症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (2.4)
好中球減少症	0	0	1 (2.5)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.4)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (2.4)	0
耳および迷路障害	1 (2.2)	1 (2.4)	0	0	0	0
乗物酔い	1 (2.2)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	1 (2.4)	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (2.5)	0	0	0
眼障害	2 (4.4)	0	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
白内障	1 (2.2)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (2.4)
眼痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0
眼部腫脹	0	0	0	1 (2.3)	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
網膜血管障害	1 (2.2)	0	0	0	0	0
霧視	1 (2.2)	0	1 (2.5)	0	0	0
胃腸障害	2 (4.4)	4 (9.5)	2 (5.0)	4 (9.3)	8 (19.5)	2 (4.8)
腹痛	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
下腹部痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (2.4)	0	1 (2.3)	0	0
腹部圧痛	0	1 (2.4)	0	0	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
下痢	0	0	1 (2.5)	0	2 (4.9)	1 (2.4)
憩室	0	1 (2.4)	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (2.4)	0
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
消化不良	0	0	0	0	2 (4.9)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
悪心	2 (4.4)	0	1 (2.5)	1 (2.3)	2 (4.9)	0
膵嚢胞	0	0	0	0	1 (2.4)	0

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
歯周炎	0	1 (2.4)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	2 (4.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (2.2)	1 (2.4)	2 (5.0)	1 (2.3)	7 (17.1)	3 (7.1)
疲労	0	0	1 (2.5)	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (2.5)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (2.4)
末梢性浮腫	0	1 (2.4)	0	0	3 (7.3)	1 (2.4)
疼痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0
発熱	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	3 (7.3)	1 (2.4)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (2.5)	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (2.5)	2 (4.7)	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (2.5)	2 (4.7)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (13.3)	9 (21.4)	9 (22.5)	8 (18.6)	8 (19.5)	13 (31.0)
膿瘍	0	0	0	0	0	1 (2.4)
気管支炎	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)
気管支肺炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	2 (4.8)
憩室炎	0	0	0	0	0	1 (2.4)
毛包炎	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
真菌感染	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)
インフルエンザ	1 (2.2)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (2.4)	0	2 (4.7)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.4)	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	1 (2.4)
咽頭炎	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.4)
肺炎	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (4.8)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ウイルス性気道感染	0	2 (4.8)	0	1 (2.3)	0	0
鼻炎	0	1 (2.4)	0	0	2 (4.9)	0
副鼻腔炎	2 (4.4)	0	3 (7.5)	0	1 (2.4)	1 (2.4)
ブドウ球菌感染	0	1 (2.4)	0	0	0	0
白癬感染	0	0	1 (2.5)	0	0	0
扁桃炎	0	0	2 (5.0)	0	0	0
歯感染	0	0	0	1 (2.3)	0	0
結核	0	0	0	0	0	1 (2.4)
上気道感染	1 (2.2)	1 (2.4)	4 (10.0)	1 (2.3)	4 (9.8)	2 (4.8)
尿路感染	2 (4.4)	2 (4.8)	0	2 (4.7)	3 (7.3)	2 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.4)	2 (4.8)	2 (5.0)	0	2 (4.9)	4 (9.5)
節足動物咬傷	0	0	1 (2.5)	0	0	0
第 2 度熱傷	0	0	0	0	0	1 (2.4)
挫傷	0	0	1 (2.5)	0	0	3 (7.1)
腓骨骨折	0	1 (2.4)	0	0	0	0
仙骨骨折	1 (2.2)	0	0	0	0	0
関節損傷	0	1 (2.4)	0	0	0	0
靭帯断裂	0	1 (2.4)	0	0	0	0
恥骨骨折	1 (2.2)	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	1 (2.4)	0
腱損傷	0	0	0	0	1 (2.4)	0
歯牙破折	0	0	1 (2.5)	0	0	0

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
創傷	1 (2.2)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (2.2)	5 (11.9)	2 (5.0)	4 (9.3)	3 (7.3)	2 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.4)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (2.4)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (2.4)	0
拡張期血圧上昇	0	2 (4.8)	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	1 (2.4)	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	1 (2.3)	0	0
DNA 抗体陽性	0	0	0	0	1 (2.4)	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (2.3)	0	0
ビタミン D 減少	0	1 (2.4)	0	0	0	0
体重増加	0	0	2 (5.0)	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (2.4)
代謝および栄養障害	2 (4.4)	1 (2.4)	0	0	2 (4.9)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (2.4)	0
低血糖症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
2 型糖尿病	0	1 (2.4)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.4)	3 (7.1)	2 (5.0)	5 (11.6)	5 (12.2)	1 (2.4)
関節痛	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
背部痛	0	2 (4.8)	1 (2.5)	0	0	0
肋軟骨炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	1 (2.4)	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (2.4)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (2.4)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (2.3)	0	0
筋骨格硬直	1 (2.2)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0
頚部痛	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
四肢痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.3)	0	0
関節リウマチ	1 (2.2)	0	1 (2.5)	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
滑液嚢腫	0	0	0	1 (2.3)	0	0
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	1 (2.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (2.4)	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	1 (2.4)	0
神経系障害	3 (6.7)	0	2 (5.0)	4 (9.3)	2 (4.9)	2 (4.8)
反射消失	0	0	0	1 (2.3)	0	0
平衡障害	0	0	0	1 (2.3)	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	1 (2.4)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.3)	0	0

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
頭痛	1 (2.2)	0	2 (5.0)	1 (2.3)	1 (2.4)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.3)	0	0
片頭痛	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
錯感覚	1 (2.2)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.4)
精神障害	0	1 (2.4)	0	2 (4.7)	2 (4.9)	1 (2.4)
不安	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
自殺既遂	0	1 (2.4)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
統合失調症、妄想型	0	0	0	0	0	1 (2.4)
腎および尿路障害	1 (2.2)	0	0	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.8)
尿路結石	0	0	0	0	0	1 (2.4)
血尿	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	0	0
腎結石症	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (2.4)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	0	0	0	1 (2.4)	0
機能性子宮出血	0	0	0	1 (2.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.4)	3 (7.1)	3 (7.5)	2 (4.7)	4 (9.8)	1 (2.4)
喘息	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)	0
気管支刺激	0	1 (2.4)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (2.4)	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (4.7)	0	1 (2.4)
呼吸困難	0	1 (2.4)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0
低換気	1 (2.2)	0	0	0	0	0
特発性肺線維症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (2.5)	1 (2.3)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
咽喉刺激感	1 (2.2)	0	0	0	0	0
上気道うっ血	0	0	1 (2.5)	0	0	0
喘鳴	1 (2.2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	5 (11.9)	3 (7.5)	8 (18.6)	3 (7.3)	3 (7.1)
ざ瘡	0	0	0	1 (2.3)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (2.3)	0	0
接触性皮膚炎	1 (2.2)	0	1 (2.5)	2 (4.7)	0	0
斑状出血	0	0	0	1 (2.3)	0	0
湿疹	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (2.4)	0	0	0	0
紅斑	1 (2.2)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	1 (2.3)	0	0
男性型多毛症	0	0	0	1 (2.7)	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
前癌性皮膚病変	0	1 (2.4)	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
発疹	0	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
丘疹	0	0	0	0	1 (2.4)	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (2.4)

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
皮膚潰瘍	0	0	1 (2.5)	0	0	0
血管障害	4 (8.9)	2 (4.8)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.8)
潮紅	0	0	0	0	1 (2.4)	0
高血圧	3 (6.7)	2 (4.8)	1 (2.5)	1 (2.3)	0	2 (4.8)
低血圧	1 (2.2)	0	0	0	0	0

例数（%）
2000-WW（5.3.5.1-3）Supportive Table 15.31 から引用

副作用（TEAE）は、プラセボ群 13.3%（6/45 例）、10 mg Q4W 群 9.5%（4/42 例）、30 mg Q4W 群 7.5%（3/40 例）、80 mg Q4W 群 18.6%（8/43 例）、10 mg Q8W 群 17.1%（7/41 例）及び 80 mg Q8W 群 14.3%（6/42 例）の被験者に発現した（表 2.7.6.5-9）。

いずれかの群で 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（表 2.7.6.5-11）。

表 2.7.6.5-11　副作用（TEAE）

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
副作用（TEAE）	6 (13.3)	4 (9.5)	3 (7.5)	8 (18.6)	7 (17.1)	6 (14.3)
血液およびリンパ系障害						
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (2.4)
好中球減少症	0	0	1 (2.5)	0	0	0
眼障害						
眼痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0
眼充血	0	0	0	0	1 (2.4)	0
胃腸障害						
下腹部痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (2.4)	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (2.5)	0	0	0
悪心	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (2.3)	0	0
全身障害および投与局所様態						
疼痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0
発熱	1 (2.2)	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
感染症および寄生虫症						
膿瘍	0	0	0	0	0	1 (2.4)
気管支炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (2.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.4)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (2.4)
副鼻腔炎	1 (2.2)	0	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0
ブドウ球菌感染	0	1 (2.4)	0	0	0	0
結核	0	0	0	0	0	1 (2.4)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (2.4)
尿路感染	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
傷害、中毒および処置合併症						

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (2.4)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	0	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.8)
体重増加	0	0	1 (2.5)	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (2.4)
神経系障害						
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.3)	0	0
頭痛	1 (2.2)	0	1 (2.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
特発性肺線維症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
肺臓炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (2.3)	0	0
紅斑	1 (2.2)	0	0	0	0	0
男性型多毛症	0	0	0	1 (2.3)	0	0
そう痒症	0	1 (2.4)	0	0	0	0
発疹	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0

例数（%）
2000-WW（5.3.5.1-3）Supportive Table 15.30 から引用

2.7.6.5.7.3　死亡

死亡に至った有害事象（自殺既遂）は 10 mg Q4W 群の 1 例に発現した（表 2.7.6.5-12）。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。自殺既遂は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（5.3.5.1-3 SUBJECT NARRATIVE）に示した。

表 2.7.6.5-12　死亡に至った有害事象一覧

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 10 mg Q4W								
[redacted]	6[redacted] 歳女性 白人	自殺既遂	自殺死	Day 114 1 日	生命を 脅かす	なし	死亡	関連なし

a：MedDRA/J ver 13.0
2000-WW（5.3.5.1-3）Supportive Table 15.32、Subject Demography And Baseline Characteristics から引用

2.7.6.5.7.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡を含む）は、試験全体で 13 例（5.1%）に 18 件が発現した。投与群別では、プラセボ群 2 例（4.4%）、10 mg Q4W 群 2 例（4.8%）、30 mg Q4W 群 2 例（5.0%）、10 mg Q8W 群 3 例（7.3%）及び 80 mg Q8W 群 4 例（9.5%）であった。80 mg Q4W 群ではみられなかった。投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.6.5-9）。

重篤な有害事象（死亡を含む）の発現例数はいずれの事象でも 1 例であり、同一の事象で複数例に発現したものはなかった。18 件の重篤な有害事象（死亡を含む）のうち、治験薬との因果関係ありと判断されたのは 6 件［肺臓炎、特発性肺線維症、肺炎／蜂巣炎／膿瘍（同一例）、結核］であった（表 2.7.6.5-13）。

重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述を総括報告書（5.3.5.1-3　SUBJECT NARRATIVE）に示した。

表 2.7.6.5-13　重篤な有害事象（死亡を含む）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
プラセボ								
[redacted]	3[redacted] 歳女性 白人	低カリウム血症	低カリウム血症	Day 73 13 日	中等度	なし	回復	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳女性 白人	低血糖症	低血糖症	Day 24 7 日	高度	なし	回復	関連なし
		低血糖症	低血糖症	Day 34 3 日	高度	中止	回復	関連なし
		仙骨骨折	右仙骨骨折	Day 39 未回復	高度	なし	未回復	関連なし
		恥骨骨折	右恥骨骨折	Day 39 未回復	高度	なし	未回復	関連なし
本剤 10 mg Q4W								
[redacted]	6[redacted] 歳女性 白人	自殺既遂	自殺死	Day 114 1 日	生命を 脅かす	なし	死亡	関連なし
[redacted]	7[redacted] 歳女性 白人	慢性閉塞性肺疾患	COPD	Day 110 16 日	中等度	なし	回復	関連なし
本剤 30 mg Q4W								
[redacted]	5[redacted] 歳女性 アジア人	気管支肺炎	気管支肺炎	Day 16 18 日	軽度	中止	回復	関連なし
[redacted]	6[redacted] 歳男性 アジア人	肺臓炎	急性肺臓炎	Day 34 38 日	中等度	中止	回復	関連あり
本剤 10 mg Q8W								
[redacted]	5[redacted] 歳女性 白人	腎盂腎炎	腎盂腎炎	Day 119 13 日	高度	なし	回復	関連なし
[redacted]	5[redacted] 歳男性 白人	心房細動	心房細動	Day 85 15 日	生命を 脅かす	なし	回復	関連なし
[redacted]	5[redacted] 歳女性 白人	特発性肺線維症	特発性線維化性胞隔炎	Day 33 未回復	中等度	中止	未回復	関連あり
本剤 80 mg Q8W								
[redacted]	6[redacted] 歳女性 白人	憩室炎	憩室炎	Day 32 3 日	高度	なし	回復	関連なし
[redacted]	2[redacted] 歳女性 白人	肺炎	肺炎	Day 17 5 日	高度	中止	回復	関連あり
		蜂巣炎	左上肢蜂巣炎	Day 17 5 日	高度	中止	回復	関連あり
		膿瘍	左上肢膿瘍	Day 17 5 日	高度	中止	回復	関連あり
[redacted]	6[redacted] 歳女性 白人	結核	胸膜結核	Day 80 未回復	高度	中止	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]	5[redacted]歳女性 黒人	腎結石症	右腎盂尿管移行部 腎結石	Day 60 11 日	高度	中止	回復	関連なし

a：MedDRA/J ver 13.0
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 10-4、Supportive Table 15.32、Subject Demography And Baseline Characteristics から引用

2.7.6.5.7.5　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、試験全体で 16 例（6.3%）に発現した。投与群別では、プラセボ群 2 例（4.4%）、10 mg Q4W 群 3 例（7.1%）、30 mg Q4W 群 3 例（7.5%）、80 mg Q4W 群 1 例（2.3%）、10 mg Q8W 群 2 例（4.9%）及び 80 mg Q8W 群 5 例（11.9%）の計 16 例（6.3%）に発現した。投与群間で統計学的な有意差はみられなかった（表 2.7.6.5-9）。

本剤群で中止に至った有害事象は、尿路感染（2 例）、リンパ節症、憩室、歯周炎、膿瘍、気管支肺炎、蜂巣炎、肺炎、ブドウ球菌感染、結核、低血糖症、全身性エリテマトーデス、血尿、腎結石症、特発性肺線維症、肺臓炎、アレルギー性皮膚炎（各 1 例）であった（表 2.7.6.5-14）。

表 2.7.6.5-14　中止に至った有害事象

MedDRA/J ver 13.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=45)	本剤				
		10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
中止に至った有害事象	2 (4.4)	3 (7.1)	3 (7.5)	1 (2.3)	2 (4.9)	5 (11.9)
血液およびリンパ系障害						
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (2.4)
胃腸障害						
憩室	0	1 (2.4)	0	0	0	0
歯周炎	0	1 (2.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
膿瘍	0	0	0	0	0	1 (2.4)
気管支肺炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (2.4)
肺炎	0	0	0	0	0	1 (2.4)
ブドウ球菌感染	0	1 (2.4)	0	0	0	0
結核	0	0	0	0	0	1 (2.4)
尿路感染	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.4)
代謝および栄養障害						
低血糖症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
全身性エリテマトーデス	0	0	0	0	1 (2.4)	0
腎および尿路障害						
血尿	1 (2.2)	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
特発性肺線維症	0	0	0	0	1 (2.4)	0
肺臓炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (2.3)	0	0

例数（%）
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 10-5 から引用

2.7.6.5.7.6　臨床検査値

投与後に一度でも変動基準に該当した臨床検査値について、いずれの検査項目でも投与群間で統計学的な有意差はみられなかった（p = 0.089～0.939）（表 2.7.6.5-15）。

表 2.7.6.5-15　臨床検査値で変動基準に該当した被験者

検査項目	p 値 [a]	プラセボ (N=45)	本剤				
			10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
全体	0.014	24 (53.3)	26 (61.9)	23 (57.5)	27 (62.8)	13 (31.7)	29 (69.0)
生化学検査							
アルブミン（低下）	0.320	0	0	0	0	1 (2.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ（上昇）	0.904	2 (4.4)	3 (7.1)	1 (2.5)	3 (7.0)	1 (2.4)	2 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（上昇）	0.325	0	1 (2.4)	0	3 (7.0)	1 (2.4)	2 (4.8)
アルカリホスファターゼ（上昇）	0.593	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
血中尿素窒素（上昇）	0.939	1 (2.2)	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
カルシウム（低下）	0.598	1 (2.2)	3 (7.1)	1 (2.5)	2 (4.7)	0	1 (2.4)
クレアチニン（上昇）	0.652	0	1 (2.4)	0	0	0	0
クレアチンキナーゼ（上昇）	0.924	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (4.7)	0	1 (2.4)
血糖（上昇）	0.652	6 (13.3)	10 (23.8)	6 (15.0)	5 (11.6)	5 (12.2)	8 (19.0)
カリウム（上昇）	0.763	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.4)
ナトリウム（低下）	0.922	2 (4.4)	0	1 (2.5)	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (2.4)
ナトリウム（上昇）	0.520	2 (4.4)	2 (4.8)	2 (5.0)	1 (2.3)	-	0
総コレステロール（上昇）	0.089	6 (13.3)	9 (21.4)	6 (15.0)	10 (23.3)	2 (4.9)	3 (7.1)
トリグリセリド（上昇）	0.652	0	1 (2.4)	0	0	0	0
尿検査							
尿潜血（上昇）	0.443	5 (11.1)	3 (7.1)	8 (20.0)	7 (16.3)	3 (7.3)	6 (14.3)
尿糖（上昇）	0.622	1 (2.2)	4 (9.5)	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.8)
尿蛋白アルブミン（上昇）	0.483	3 (6.7)	3 (7.1)	3 (7.5)	0	1 (2.4)	2 (4.8)
尿中赤血球（上昇）	0.870	3 (9.1)	5 (13.9)	5 (13.9)	4 (11.1)	2 (6.3)	5 (15.6)
尿中白血球（上昇）	0.372	6 (13.6)	10 (25.0)	5 (12.5)	6 (14.6)	5 (12.8)	11 (26.2)
その他の検査							
血清妊娠検査（陽性）	0.809	0	0	0	0	0	1 (2.8) [b]

例数（%）

a：Fisher の直接確率法（両側）

b：16 週（Day 115）の血清 HCG 検査で陽性であったが、尿妊娠検査は全検査時点で陰性であり、妊娠したとの報告はなかった

2000-WW（5.3.5.1-3）Table 10-13 から引用

2.7.6.5.7.7　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について、投与後に一度でも変動基準に該当した被験者の割合を表 2.7.6.5-16 に示した。治験薬投与開始後に体重が 5%以上増加した被験者数について、投与群間で統計学的な有意差がみられた（p = 0.034）。体重の 5%以上の減少は、投与群間で統計学的な有意差はみられなかった（p = 0.363）。血圧（収縮期及び拡張期）の上昇又は低下は投与群間で統計学的な有意差はみられなかった（p = 0.538～1.000）。

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

検査項目	p 値 [a]	プラセボ (N=45)	本剤				
			10 mg Q4W (N=42)	30 mg Q4W (N=40)	80 mg Q4W (N=43)	10 mg Q8W (N=41)	80 mg Q8W (N=42)
収縮期血圧							
上昇（≧20 mmHg）かつ高値（≧180 mmHg）	0.538	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0
低下（≧20 mmHg）かつ低値（≦90 mmHg）	0.821	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.4)	0
拡張期血圧							
上昇（≧15 mmHg）かつ高値（≧105 mmHg）	0.593	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
低下（≧15 mmHg）かつ低値（≦50 mmHg）	1.000	1 (2.2)	0	0	0	0	0
体重							
増加（≧5%）	0.034	0	5 (11.9)	7 (17.5)	4 (9.3)	2 (4.9)	2 (4.8)
減少（≧5%）	0.363	4 (8.9)	2 (4.8)	1 (2.5)	5 (11.6)	1 (2.4)	1 (2.4)

例数（%）
a：Fisher の直接確率法（両側）
2000-WW（5.3.5.1-3）Table 10-14 から引用

2.7.6.5.7.8 注射部位反応

試験全体で 3 例に注射部位反応がみられた。30 mg Q4W 群の 1 例（腫脹）、80 mg Q8W 群の 1 例（発赤）は、いずれも初回投与後にのみ発現した。80 mg Q4W 群の 1 例では、3 及び 4 回目投与後に発赤及びそう痒が認められた。注射部位反応は全て処置なく回復した。

2.7.6.5.8 免疫原性

2.7.6.5.8.1 ADA

確認アッセイの結果、プラセボ群 43 例中 ADA が陽性の被験者数はベースラインで 8 例であった。ベースラインで ADA が陰性であった被験者のうち 2 例が投与期間中に陽性化した。本剤群合計 204 例中 ADA 陽性の被験者数はベースラインで 58 例であり、ベースラインで陰性であった被験者のうち 58 例が投与期間中に陽性化した。

2.7.6.5.8.2 NAb

本剤群で NAb が陽性であったのは 203 例中 5 例（2%）であった。5 例のうち 4 例は 10 mg Q4W 群、1 例は 30 mg Q4W 群の被験者であった。NAb が陽性の症例数が少なく、NAb と薬物動態プロファイルとの相関性は明確ではなかった。NAb に関連する安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.5.9 結論

本剤 80 mg Q4W 群の 16 週時の ACR20 改善率はプラセボ群より統計学的に有意に高く、本剤の活動性 RA に対する有効性が示された。本剤の忍容性は良好で安全性に大きな問題はなかった。1 例に死亡（自殺既遂）が認められたが、治験薬との因果関係なしと判断された。重篤な有害事象又は中止に至った有害事象例が用量依存的に増加することはなかった。