2.7.6.6　第Ⅱ相継続長期試験（2003-WW）

資料番号 5.3.5.2-1（参考）

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	An open-label, extension study to assess the long term safety and tolerability of ATN-103 in subjects with rheumatoid arthritis
試験番号	3242K1-2003-WW
治験実施医療機関	103 施設（10 カ国：カナダ、ドイツ、ハンガリー、日本、ロシア、セルビア、南アフリカ、スイス、台湾、米国）
治験実施期間	2010 年 2 月 15 日～2012 年 2 月 8 日 （最初の被験者の初回観察日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅱ相
治験の目的	RA 患者に ATN-103（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を皮下投与したときの長期の安全性及び忍容性を検討する。
治験方法	・RA 患者に本剤の 3 用量（10、30 及び 80 mg）を Q4W で長期皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討する多施設共同、非盲検継続投与試験とした。投与期間は 48 週間とし、その後の追跡期間は 8 週間とした。 ・本治験の対象被験者は 2000-WW 試験又は 2001-JA 試験（以下、当該 2 試験を前試験と記載）を完了した被験者とし、前試験の 20 週時（追跡調査時）を本治験の開始時（スクリーニング及びベースライン）とした。
目標被験者数	約 260 例が組み入れられると想定した。本治験は、前試験を完了した被験者に対し、治験薬をさらに投与する試験デザインであるため、統計的な検出力に基づく例数設計は行わなかった。
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. 前試験を完了し、本治験への組入れに問題となる有害事象を有しないと治験責任医師により判断された被験者 2. 妊娠可能な女性で、前試験の同意時から最終の検査・観察までの全ての尿妊娠検査で陰性であった被験者 3. 妊娠可能な女性で、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に、治験期間（同意時から最終の検査・観察まで）を通して、有効性の高い方法を用いて避妊することに同意した被験者。本治験で許容される避妊方法は、ホルモン法、二重バリア法（ペッサリーと殺精子剤の併用）、避妊器具の子宮内装着などとした。 4. 外科的不妊状態でない男性で、妊娠可能な女性と性交渉をもつ場合に、治験期間（同意時から最終の検査・観察まで）を通して、有効性の高い方法（殺精子剤付きコンドームなど）で避妊することに同意した被験者。なお、投与開始 24 週前までに精管切除を行った場合、外科的不妊状態とした。 5. 本治験で規定された項目を遵守する意思があり実施可能な被験者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>診断及び主要な組入れ基準（続き）</td><td>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. 妊婦又は授乳婦
2. 治験責任医師により、重大な疾患・臨床症状を有する又は安定した状態にないと判断され、有害事象又は重篤な有害事象の発現リスクが増大する、又は臨床評価が困難になると判断された被験者：例えば、腎疾患、肝疾患、心血管系疾患、血液系疾患、消化器系疾患、内分泌系疾患、肺疾患、免疫疾患（フェルティ症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染）、感染症、神経系疾患、脳精神疾患、脱髄疾患など
3. 本治験の開始時（前試験の 20 週時）の身体所見又はバイタルサインで臨床的に問題となる異常が認められた被験者、又は前試験の 20 週時までの臨床検査で臨床的に問題となる異常が認められ、回復していない被験者
4. 前試験で何らかの併用禁止治療を受けた被験者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>オゾラリズマブ
注射用滅菌水で溶解して使用した（本剤濃度 100 mg/mL）。</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>本剤を 4 週に 1 回皮下投与した。
投与量の規定は以下のとおりとした。
・治験薬の初期投与量は 10 mg とした。治験薬投与開始後 12 週間は、被験者の疾患活動性及び安全性に基づき、治験責任医師の判断により増量を可能とし（増量基準は下表参照）、増量後の安全性に問題がみられた場合は減量も可能とした。12 週時以降は投与量の変更不可とし、20 週時の CDAI スコアが 22 を超える場合は中止することとした。
<table>
<tr><th>評価時期</th><th>CDAI スコア</th><th>本剤投与量の変更</th></tr>
<tr><td rowspan="2">4 週</td><td>≦22</td><td>現行の投与量を継続</td></tr>
<tr><td>＞22</td><td>一段階上の用量への増量可能</td></tr>
<tr><td rowspan="2">8 週</td><td>≦22</td><td>現行の投与量を継続</td></tr>
<tr><td>＞22</td><td>一段階上の用量への増量可能</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12 週</td><td>≦10</td><td>現行の投与量を継続</td></tr>
<tr><td>＞10</td><td>一段階上の用量への増量可能</td></tr>
<tr><td rowspan="2">20 週</td><td>≦22</td><td>現行の投与量を継続</td></tr>
<tr><td>＞22</td><td>中止</td></tr>
</table>
・本治験実施中に 2000-WW 試験の結果が得られ、本剤 10 mg Q4W の有効性がプラセボと差がなかったこと、より高用量でも安全性に問題がなかったことから、本治験での投与量の変更規定を変更した（2011 年 3 月 23 日付の計画書変更、下表参照）。変更後は 10 mg での投与は行わないこととし、規定変更時の投与量が 10 mg の場合は評価時期に関わりなく増量することとした。30 mg の場合も同様に増量を検討することとし、80 mg の場合は治験継続の可否を検討することとした。
<table>
<tr><th>本剤投与量</th><th>CDAI スコア</th><th>本剤投与量の変更</th></tr>
<tr><td>10 mg Q4W</td><td>全て</td><td>30 mg Q4W 又は 80 mg Q4W に増量</td></tr>
<tr><td rowspan="2">30 mg Q4W</td><td>≦22</td><td>80 mg Q4W への増量を検討（増量により更なる効果が見込まれる場合）</td></tr>
<tr><td>＞22</td><td>80 mg Q4W に増量</td></tr>
<tr><td>80 mg Q4W</td><td>＞22
（2 回連続の評価時期）</td><td>被験者の最善の利益の観点から、治験を継続するか、治験を中止して別の治療に変更するか、被験者と相談のうえ決定しなければならない。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>48 週間</td></tr>
</table>

項目	内容
評価項目及び評価基準	有効性 有効性評価は全て探索的な位置付けとした。 ・ACR 評価基準：ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、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 ・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 ・医師による全般評価（10 段階） ・患者による全般評価（10 段階） ・hs-CRP ・CDAI ・HAQ-DI ・SF-36 評価時期：4、8、12、20、24、36、48 週又は中止時 薬物動態 下記時期の本剤皮下投与前に薬物動態評価用の採血を行った。 採血時期：4、8、12、20、24、36、48 週又は中止時 薬力学 下記時期の本剤皮下投与前に薬力学（hs-CRP）評価用の採血を行った。 採血時期：4、8、12、20、24、36、48 週又は中止時 安全性 ・有害事象 ・治療下で発現した有害事象 ・臨床検査 ・免疫血清学検査（抗核抗体、二本鎖 DNA 抗体、抗カルジオリピン抗体） ・バイタルサイン ・身体所見 ・注射部位反応 ・注目すべき安全性評価項目 有害事象 有害事象の調査期間は同意取得時から事後検査（最終投与後 8 週）までとした。TEAE の定義は、「治験薬の初回投与から最終投与後 30 日の間に新たに発現した又は投与開始前よりも悪化した事象」とした。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 15.0 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。

<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>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（そう痒感、発赤、腫脹、疼痛、潰瘍形成）の発現について、治験薬投与後少なくとも 60 分間観察した。皮下注射手技に起因する症状（注射による局所外傷など）は除外した。

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>
下記時期の本剤皮下投与前に免疫原性評価用の採血を行い、ADA 及び NAb を測定した。
採血時期：12、24、36、48 週又は中止時</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td><u>解析対象集団</u>
有効性の解析には有効性解析対象集団（mITT 集団）、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。いずれの集団も本治験で治験薬が 1 度でも投与された被験者の集団とした。

<u>有効性</u>
有効性評価は全て探索的な位置付けとした。欠測値の補完は行わず、各評価時点で実際に得られているデータの集計とした。各評価時点の有効性評価項目について、測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出した。開始前データ（ベースライン）は、前試験での開始時データとした。本治験 12 週時までに変更された投与量別の集計も行い、その場合のベースラインは前試験での最終評価時とした。

<u>安全性</u>
有害事象について発現割合を算出した。臨床検査値やバイタルサインなどの評価項目については、計量値データは各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出し、計数値データは各評価時点の集計表を作成した。

<u>薬物動態</u>
各測定時点の血漿中オゾラリズマブ濃度の基本統計量を算出した。

<u>薬力学</u>
薬力学評価項目（hs-CRP）については、有効性評価項目と同じ集計を行った。</td></tr>
</table>

2.7.6.6.2　試験対象

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本治験のスクリーニングを受けた 267 例（100%）のうち 266 例（99.6%）が組み入れられた。266 例全例に治験薬が投与され、このうち 229 例（86.1%）が治験を完了し、37 例（13.9%）が治験中止となった。中止理由で最も多いのは有害事象 14 例（5.3%）であり、次いで効果不十分 13 例（4.9%）であった（表 2.7.6.6-2）。

治験薬が 1 度でも投与された 266 例全例を有効性解析対象集団（mITT）及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由	例数（%）
スクリーニング例	267 (100.0)
スクリーニング中止例	1 (0.4)
無作為化例	266 (99.6)
完了例	229 (86.1)
中止例	37 (13.9)
有害事象	14 (5.3)
追跡不能	3 (1.1)
治験責任医師による中止	2 (0.8)
被験者による申し出	4 (1.5)
効果不十分	13 (4.9)
その他	1 (0.4)

2003-WW（5.3.5.2-1）Table 5 から引用

2.7.6.6.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の 266 例の性別は、女性 213 例（80.08%）、男性 53 例（19.92%）であった。人種は、白人が 173 例（65.04%）と最も多く、次いでアジア人 67 例（25.19%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 20 例（7.52%）であった。年齢の中央値は 53 歳（最小値～最大値：18～79 歳）であり、体重の平均値±標準偏差は 77.51±23.40 kg であった（表 2.7.6.6-3）。

前試験別の内訳は、2000-WW 試験が 211 例（79.32%）、日本人集団を対象とした 2001-JA 試験が 55 例（20.68%）であった。前試験での投与群は、プラセボ群 44 例（16.54%）本剤 10 mg Q4W 群が 44 例（16.54%）、10 mg Q8W 群が 42 例（15.79%）、30 mg Q4W 群が 46 例（17.29%）、80 mg Q4W 群が 49 例（18.42%）、80 mg Q8W 群が 41 例（15.41%）であった（表 2.7.6.6-3）。

表 2.7.6.6-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		本剤 (N=266)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	52.11±12.08
	最小値～最大値	18.00～79.00
	中央値	53.00
性別	男性	53 (19.92)
	女性	213 (80.08)
人種	アジア人	67 (25.19)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20 (7.52)
	白人	173 (65.04)
	その他	6 (2.26)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	12 (4.51)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	254 (95.49)
身長（cm）[a]	平均値±標準偏差	163.19±9.85
	最小値～最大値	137.20～193.00
体重（kg）[a]	平均値±標準偏差	77.51±23.40
	最小値～最大値	37.00～152.00
BMI（kg/m^2）[a]	平均値±標準偏差	28.89±7.81
	最小値～最大値	16.67～56.81
前試験	2000-WW 試験	211 (79.32)
	2001-JA 試験	55 (20.68)
前試験の投与群	本剤 10 mg Q4W	44 (16.54)
	本剤 10 mg Q8W	42 (15.79)
	本剤 30 mg Q4W	46 (17.29)
	本剤 80 mg Q4W	49 (18.42)
	本剤 80 mg Q8W	41 (15.41)
	プラセボ	44 (16.54)

例数（%）
a：前試験での直近の時点のデータ
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 6、Table 14.1.3 から引用

2.7.6.6.3　治験薬の投与状況

安全性解析対象集団の 266 例全例に治験薬が投与され、このうち、予定された 13 回の投与を完了したのは 206 例（77.4%）であった（表 2.7.6.6-4）。

本治験では初期投与量を 10 mg Q4W とし、12 週時までは CDAI スコアに基づく医師の判断により 30 mg Q4W 及び 80 mg Q4W に漸増できることとした。治験薬投与例 266 例のうち、48 週時の投与量は 10 mg が 35 例（13.16%）、30 mg が 67 例（25.19%）、80 mg が 129 例（48.50%）であった（表 2.7.6.6-5）。

表 2.7.6.6-4　治験薬投与状況（安全性解析対象集団）

本剤 (N=266)			
投与回数		累積投与回数	
回数	例数（%）	回数	例数（%）
1	1 (0.4)	≧1	266 (100.0)
2	0	≧2	265 (99.6)
3	4 (1.5)	≧3	265 (99.6)
4	5 (1.9)	≧4	261 (98.1)
5	8 (3.0)	≧5	256 (96.2)
6	2 (0.8)	≧6	248 (93.2)
7	5 (1.9)	≧7	246 (92.5)
8	3 (1.1)	≧8	241 (90.6)
9	3 (1.1)	≧9	238 (89.5)
10	1 (0.4)	≧10	235 (88.3)
11	5 (1.9)	≧11	234 (88.0)
12	23 (8.6)	≧12	229 (86.1)
13	206 (77.4)	≧13	206 (77.4)
14	0	≧14	0

2003-WW（5.3.5.2-1）Table 7 から引用

表 2.7.6.6-5　治験薬投与量（安全性解析対象集団）

本剤 (N=266)				
時期	投与量			
	10 mg	16 mg	30 mg	80 mg
ベースライン	266 (100.00)	0	0	0
4 週	127 (47.74)	1 (0.38)	135 (50.75)	0
8 週	97 (36.47)	0	79 (29.70)	84 (31.58)
12 週	59 (22.18)	0	65 (24.44)	129 (48.50)
16 週	62 (23.31)	0	63 (23.68)	131 (49.25)
20 週	60 (22.56)	0	59 (22.18)	125 (46.99)
24 週	58 (21.80)	0	60 (22.56)	122 (45.86)
28 週	56 (21.05)	0	59 (22.18)	123 (46.24)
32 週	56 (21.05)	0	57 (21.43)	121 (45.49)
36 週	52 (19.55)	0	52 (19.55)	125 (46.99)
40 週	48 (18.05)	0	59 (22.18)	124 (46.62)
44 週	42 (15.79)	0	61 (22.93)	126 (47.37)
48 週	35 (13.16)	0	67 (25.19)	129 (48.50)

例数（%）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 14.1.5 から引用

2.7.6.6.4　有効性

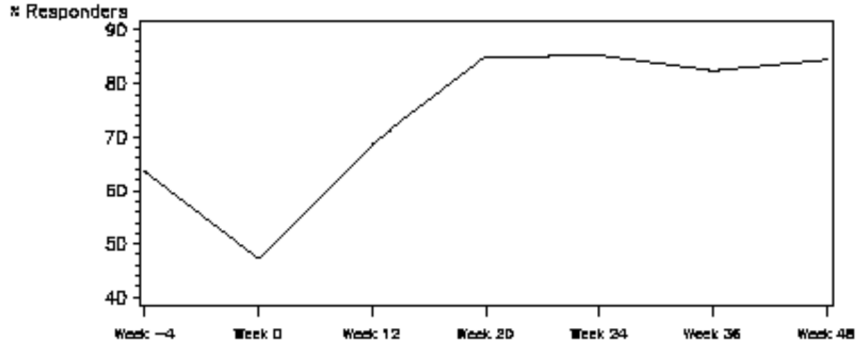
ACR20 改善率は-4 週［前試験の治療期最終評価時（16 週）］で 63.53%、0 週で 47.37%、48 週で 84.42%であった。ACR50 改善率は-4 週で 30.94%、0 週で 23.68%、48 週で 63.48%であった。ACR70 改善率は-4 週で 14.66%、0 週で 9.77%、48 週で 32.47%であった（表 2.7.6.6-6、図 2.7.6.6-1）。

表 2.7.6.6-6　ACR 改善率

評価時期	ACR20 改善率	ACR50 改善率	ACR70 改善率
-4 週 [a]	169/266 (63.53)	82/265 (30.94)	39/266 (14.66)
0 週	126/266 (47.37)	63/266 (23.68)	26/266 (9.77)
12 週	176/256 (68.75)	93/256 (36.33)	45/256 (17.58)
20 週	214/252 (84.92)	138/251 (54.98)	70/251 (27.89)
24 週	206/242 (85.12)	145/240 (60.42)	68/241 (28.22)
36 週	192/233 (82.40)	131/232 (56.47)	64/233 (27.47)
48 週	195/231 (84.42)	146/230 (63.48)	75/231 (32.47)

前試験のベースラインと比較した改善率：例数（%）
a：前試験の治療期最終評価時（16 週）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 14.2.1、Table 14.2.4、Table 14.2.7 から引用

ACR20 改善率



ACR50 改善率



ACR70 改善率

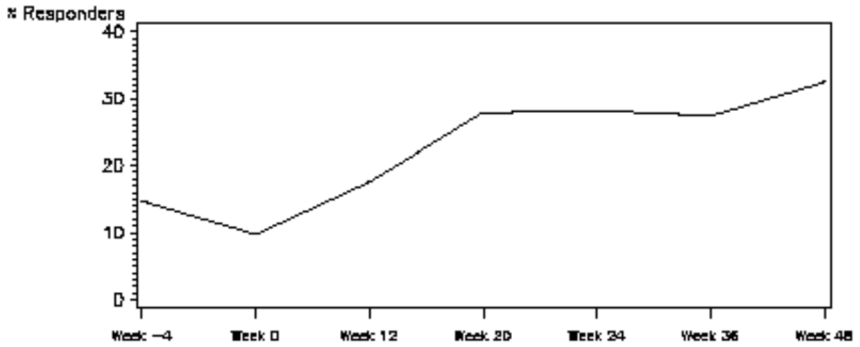


図 2.7.6.6-1　ACR 改善率の推移

2003-WW（5.3.5.2-1）Figure 14.2.3、Figure 14.2.6、Figure 14.2.9 から引用

48 週時の圧痛関節数（28 関節）のベースラインからの変化量（平均値）は-12.99 であった。48 週時の腫脹関節数（28 関節）のベースラインからの変化量（平均値）は-11.00 であった。48 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（平均値）は-0.57 であった。ACR コアセットの他の項目でも 0 週から 48 週にかけて改善が維持された（表 2.7.6.6-7）。

表 2.7.6.6-7　ACR コアセット

評価時期	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（mm）	医師による全般評価（10 段階）	患者による全般評価（10 段階）	HAQ-DI	hs-CRP（mg/L）
ベースライン [a]	16.40±6.88 (266)	13.44±5.96 (266)	59.06±23.43 (266)	6.88±1.62 (266)	6.92±1.94 (266)	1.47±0.62 (266)	21.55±18.87 (266)
4 週 [b]	-7.59±7.82 (264)	-6.87±6.24 (264)	-	-2.56±2.51 (264)	-2.00±2.58 (264)	-	-9.55±21.33 (261)
8 週 [b]	-8.36±7.93 (261)	-7.95±6.53 (261)	-	-3.08±2.46 (261)	-2.33±2.65 (261)	-	-10.72±20.52 (261)
12 週 [b]	-10.13±7.32 (257)	-9.34±6.20 (257)	-23.27±30.60 (254)	-3.51±2.47 (257)	-2.87±2.72 (257)	-0.46±0.58 (254)	-11.84±20.56 (258)
20 週 [b]	-12.63±6.76 (252)	-11.25±6.09 (252)	-31.10±28.41 (252)	-4.53±2.01 (251)	-3.58±2.36 (252)	-0.57±0.59 (252)	-11.85±23.67 (250)
24 週 [b]	-12.66±7.25 (242)	-10.85±6.04 (242)	-33.19±28.18 (242)	-4.47±2.13 (242)	-3.66±2.44 (241)	-0.59±0.59 (242)	-13.44±18.63 (242)
36 週 [b]	-12.59±6.92 (233)	-10.79±6.30 (233)	-30.30±29.21 (233)	-4.55±2.07 (233)	-3.51±2.52 (233)	-0.54±0.60 (233)	-13.29±20.16 (231)
48 週 [b]	-12.99±7.07 (232)	-11.00±6.01 (232)	-30.37±28.29 (231)	-4.70±2.08 (232)	-3.63±2.51 (232)	-0.57±0.60 (232)	-12.69±22.03 (231)

-：評価せず
a：前試験のベースラインの平均値±標準偏差（評価例数）
b：前試験のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（評価例数）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 14.2.18、Table 14.2.21、Table 14.2.24、Table 14.2.33、Table 14.2.36、Table 14.2.43、Table 14.2.47 から引用

他の有効性評価項目についても、ベースラインと比べて改善がみられた。48 週時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は-3.05 であった（表 2.7.6.6-8）。

EULAR 反応（CRP）が Good であった被験者の割合は、12 週時の 31.1%（79/254 例）と比べて 48 週時には 57.39%（132/230 例）に増加した。48 週時の EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は 96.96%であった（表 2.7.6.6-9）。

表 2.7.6.6-8　有効性評価項目

評価時期	ACR-N [b]	DAS28-CRP [c]	患者による全般的健康状態 VAS（mm） [c]	CDAI [b]
ベースライン [a]	-	6.11±0.87 (266)	64.30±21.20 (266)	-
4 週	-	-	-	24.63±17.38 (264)
8 週	-	-	-	22.14±16.66 (261)
12 週	38.29±29.15 (257)	-2.30±1.37 (254)	-27.59±30.51 (254)	18.06±12.60 (257)
20 週	49.90±26.40 (252)	-2.90±1.18 (250)	-35.03±26.98 (252)	11.49±7.69 (252)
24 週	51.88±27.30 (242)	-2.97±1.25 (241)	-36.56±27.05 (241)	-
36 週	50.17±27.43 (233)	-2.94±1.31 (230)	-33.88±29.03 (233)	-
48 週	52.76±27.86 (232)	-3.05±1.26 (230)	-35.58±27.02 (231)	-

-：評価せず
a：前試験のベースラインの平均値±標準偏差（評価例数）
b：平均値±標準偏差（評価例数）
c：前試験のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（評価例数）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 14.2.10、Table 14.2.11、Table 14.2.30、Table 14.2.39 から引用

表 2.7.6.6-9　EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合

評価時期	Good	Moderate	None
12 週	79/254 (31.1)	142/254 (55.91)	33/254 (12.99)
20 週	128/250 (51.2)	113/250 (45.2)	9/250 (3.6)
24 週	131/241 (54.36)	96/241 (39.83)	14/241 (5.81)
36 週	126/230 (54.78)	98/230 (42.61)	6/230 (2.61)
48 週	132/230 (57.39)	91/230 (39.57)	7/230 (3.04)

例数（%）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 14.2.15 から引用

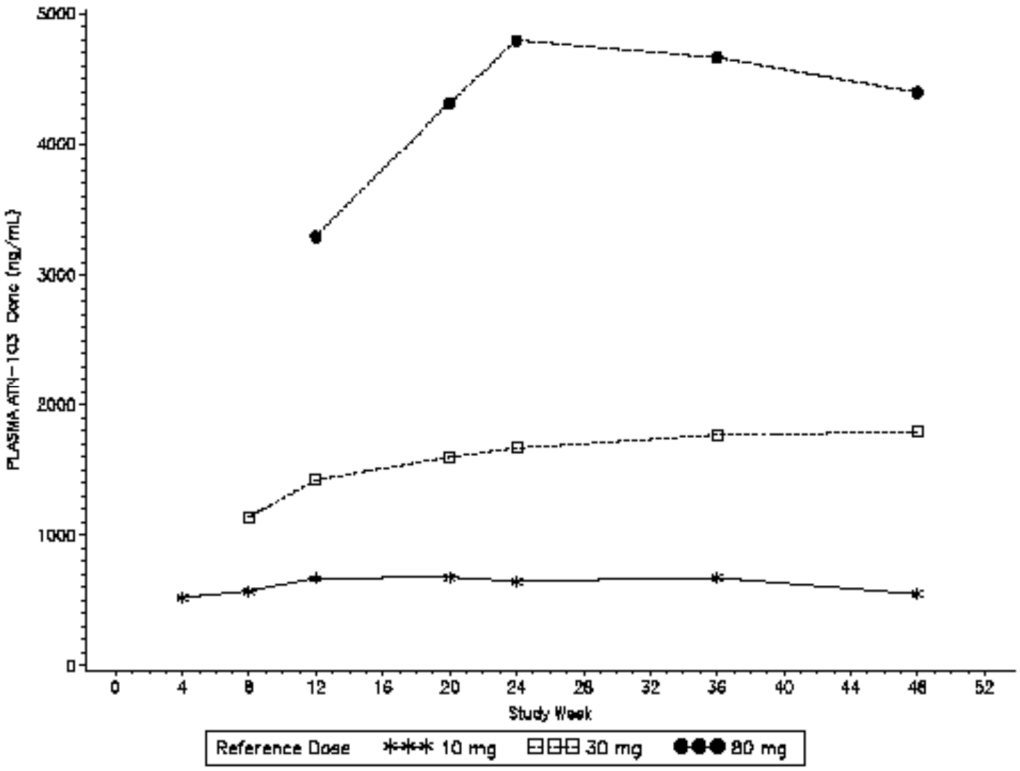
2.7.6.6.5　薬力学

hs-CRP の平均値はベースラインで 21.55 mg/L であり、48 週時の hs-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は-12.69 mg/L であった（表 2.7.6.6-7）。

2.7.6.6.6　薬物動態

2.7.6.6.6.1　血漿中オゾラリズマブ濃度

血漿中オゾラリズマブ濃度の推移を図 2.7.6.6-2 に示した。本剤投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度は投与量に依存して増加した。



ATN-103：オゾラリズマブ

図 2.7.6.6-2　血漿中オゾラリズマブ濃度（平均値）の推移

2003-WW（5.3.5.2-1）Figure 14.4.8 から引用

2.7.6.6.7　安全性

2.7.6.6.7.1　有害事象の概要

安全性解析対象集団の 266 例のうち 179 例（67.3%）に有害事象（TEAE）が発現した。有害事象（TEAE）の重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度は 29 例（10.9%）、生命を脅かすものは 3 例（1.1%）に発現した。副作用（TEAE）は 266 例中 66 例（24.8%）に発現し、その多くが軽度又は中等度であった。前試験での有害事象の発現状況と大きな違いはみられず、本剤の長期投与に特有と考えられる有害事象の発現はないと考えられた。

死亡に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は 35 例（13.2%）に 55 件発現した（治験薬最終投与日から 30 日以上経過後に発現した 2 例を含む）。このうち、治験薬との因果関係ありと判定されたのは 5 件であった。中止に至った有害事象は 14 例（5.3%）に発現し、このうち 11 例に発現したのは重篤な有害事象であった。

2.7.6.6.7.2　有害事象及び副作用

安全性解析対象集団の 266 例のうち 179 例（67.3%）に有害事象（TEAE）が発現した。最も多く発現した有害事象（TEAE）は上気道感染（23 例、8.6%）であり、次いで鼻咽頭炎（22 例、8.3%）、副鼻腔炎（12 例、4.5%）が多かった（表 2.7.6.6-10）。有害事象（TEAE）の重症度は、軽度 94 例

（35.3%）、中等度 53 例（19.9%）、高度 29 例（10.9%）、生命を脅かすもの 3 例（1.1%）であった。

表 2.7.6.6-10　有害事象（TEAE）

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
有害事象（TEAE）	179 (67.3)
血液およびリンパ系障害	9 (3.4)
貧血	4 (1.5)
慢性疾患の貧血	1 (0.4)
低色素性貧血	1 (0.4)
白血球増加症	1 (0.4)
リンパ節症	1 (0.4)
好中球増加症	1 (0.4)
正色素性正球性貧血	1 (0.4)
心臓障害	10 (3.8)
狭心症	1 (0.4)
心房細動	4 (1.5)
うっ血性心不全	1 (0.4)
冠動脈疾患	2 (0.8)
左室肥大	1 (0.4)
心筋梗塞	3 (1.1)
心嚢液貯留	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)
耳および迷路障害	7 (2.6)
耳垢栓塞	1 (0.4)
内耳障害	1 (0.4)
回転性めまい	5 (1.9)
内分泌障害	3 (1.1)
甲状腺腫	1 (0.4)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4)
慢性甲状腺炎	1 (0.4)
眼障害	14 (5.3)
白内障	2 (0.8)
霰粒腫	1 (0.4)
結膜出血	2 (0.8)
結膜炎	3 (1.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)
眼乾燥	1 (0.4)
眼出血	1 (0.4)
眼刺激	1 (0.4)
眼充血	1 (0.4)
老視	1 (0.4)
網膜出血	1 (0.4)
強膜炎	1 (0.4)
霧視	1 (0.4)
視力障害	1 (0.4)
胃腸障害	45 (16.9)
腹部不快感	3 (1.1)
腹痛	3 (1.1)
上腹部痛	2 (0.8)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
バレット食道	1 (0.4)
口唇炎	1 (0.4)
口唇症	1 (0.4)
大腸炎	1 (0.4)
便秘	2 (0.8)
齲歯	5 (1.9)
下痢	5 (1.9)
十二指腸潰瘍	1 (0.4)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.4)
十二指腸炎	1 (0.4)
消化不良	3 (1.1)
嚥下障害	1 (0.4)
胃障害	1 (0.4)
胃炎	1 (0.4)
びらん性胃炎	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)
歯肉痛	1 (0.4)
痔核	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	2 (0.8)
鼠径ヘルニア	1 (0.4)
口唇障害	1 (0.4)
悪心	5 (1.9)
食道炎	1 (0.4)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.4)
膵炎	2 (0.8)
歯根嚢胞	1 (0.4)
唾液腺嚢胞	1 (0.4)
歯の知覚過敏	1 (0.4)
口内炎	4 (1.5)
歯痛	1 (0.4)
嘔吐	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (6.4)
無力症	1 (0.4)
萎縮	1 (0.4)
胸部不快感	1 (0.4)
医療機器位置異常	1 (0.4)
疲労	4 (1.5)
注射部位出血	1 (0.4)
倦怠感	2 (0.8)
末梢性浮腫	5 (1.9)
疼痛	1 (0.4)
発熱	2 (0.8)
肝胆道系障害	8 (3.0)
急性胆嚢炎	1 (0.4)
慢性胆嚢炎	1 (0.4)
薬物性肝障害	1 (0.4)
肝機能異常	2 (0.8)
脂肪肝	3 (1.1)
免疫系障害	7 (2.6)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
薬物過敏症	1 (0.4)
過敏症	1 (0.4)
季節性アレルギー	5 (1.9)
感染症および寄生虫症	100 (37.6)
腹部感染	1 (0.4)
ダニ皮膚炎	1 (0.4)
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)
急性副鼻腔炎	1 (0.4)
細菌感染	1 (0.4)
気管支炎	6 (2.3)
気管支肺炎	1 (0.4)
蜂巣炎	2 (0.8)
クロストリジウム感染	1 (0.4)
膀胱炎	5 (1.9)
憩室炎	1 (0.4)
耳感染	1 (0.4)
蓄膿	1 (0.4)
感染性小腸結腸炎	1 (0.4)
大腸菌感染	1 (0.4)
毛包炎	3 (1.1)
真菌感染	1 (0.4)
せつ	2 (0.8)
胃感染	1 (0.4)
胃腸炎	3 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.1)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)
ヘリコバクター感染	1 (0.4)
単純ヘルペス	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)
膿痂疹	1 (0.4)
インフルエンザ	5 (1.9)
カンジダ性間擦疹	1 (0.4)
限局性感染	1 (0.4)
下気道感染	2 (0.8)
鼻咽頭炎	22 (8.3)
爪真菌症	1 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.4)
中耳炎	2 (0.8)
爪囲炎	1 (0.4)
咽頭炎	5 (1.9)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.8)
肺炎	3 (1.1)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)
気道感染	1 (0.4)
ウイルス性気道感染	2 (0.8)
鼻炎	3 (1.1)
敗血症	1 (0.4)
副鼻腔炎	12 (4.5)
ブドウ球菌感染	2 (0.8)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
顔面白癬	1 (0.4)
足部白癬	2 (0.8)
扁桃炎	3 (1.1)
歯膿瘍	1 (0.4)
歯感染	2 (0.8)
胸腔内リンパ節結核	1 (0.4)
上気道感染	23 (8.6)
尿路感染	11 (4.1)
尿路性敗血症	1 (0.4)
ウイルス感染	2 (0.8)
細菌性創感染	1 (0.4)
シュードモナス性創感染	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	26 (9.8)
動物咬傷	1 (0.4)
節足動物咬傷	3 (1.1)
節足動物刺傷	1 (0.4)
凍瘡	1 (0.4)
脳振盪	1 (0.4)
挫傷	4 (1.5)
擦過傷	2 (0.8)
転倒	2 (0.8)
大腿骨骨折	1 (0.4)
腓骨骨折	1 (0.4)
尾骨骨折	1 (0.4)
上腕骨骨折	1 (0.4)
靭帯捻挫	4 (1.5)
下肢骨折	1 (0.4)
肉離れ	1 (0.4)
処置後出血	1 (0.4)
処置による悪心	1 (0.4)
処置による疼痛	2 (0.8)
橈骨骨折	2 (0.8)
滑膜断裂	1 (0.4)
脛骨骨折	1 (0.4)
歯牙破折	1 (0.4)
尺骨骨折	1 (0.4)
創傷	1 (0.4)
臨床検査	32 (12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.8)
抗核抗体増加	5 (1.9)
抗核抗体陽性	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)
血中重炭酸塩減少	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)
血圧上昇	1 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.4)
尿中血陽性	1 (0.4)
体温上昇	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)
心雑音	1 (0.4)
カルジオリピン抗体陽性	3 (1.1)
胸部X線異常	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	3 (1.1)
肝酵素上昇	3 (1.1)
肝機能検査異常	2 (0.8)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.4)
足脈拍減少	1 (0.4)
ツベルクリン反応陽性	1 (0.4)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.4)
体重減少	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.4)
白血球数増加	1 (0.4)
尿中白血球陽性	1 (0.4)
代謝および栄養障害	9 (3.4)
脱水	2 (0.8)
糖尿病	1 (0.4)
耐糖能障害	2 (0.8)
高コレステロール血症	2 (0.8)
高カリウム血症	1 (0.4)
高リン酸塩血症	1 (0.4)
低カルシウム血症	1 (0.4)
乳酸アシドーシス	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.4)
ビタミンD欠乏	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	30 (11.3)
関節炎	1 (0.4)
背部痛	6 (2.3)
外骨腫	1 (0.4)
椎間板突出	1 (0.4)
関節腫脹	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)
筋痙縮	3 (1.1)
筋骨格痛	4 (1.5)
筋肉痛	1 (0.4)
頚部痛	1 (0.4)
変形性関節症	2 (0.8)
四肢痛	5 (1.9)
関節リウマチ	7 (2.6)
変形性脊椎症	1 (0.4)
滑液嚢腫	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (2.6)
結腸癌	1 (0.4)
脂肪腫	1 (0.4)
肺腺癌	1 (0.4)
メラノサイト性母斑	1 (0.4)
良性髄膜腫	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
甲状腺新生物	1 (0.4)
神経系障害	22 (8.3)
灼熱感	1 (0.4)
頚動脈狭窄	1 (0.4)
手根管症候群	2 (0.8)
浮動性めまい	2 (0.8)
本態性振戦	1 (0.4)
頭痛	8 (3.0)
感覚鈍麻	1 (0.4)
片頭痛	3 (1.1)
神経圧迫	1 (0.4)
錯感覚	2 (0.8)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)
失神寸前の状態	1 (0.4)
血管性脳症	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)
自然流産	1 (0.4)
精神障害	14 (5.3)
急性精神病	1 (0.4)
不安	3 (1.1)
うつ病	4 (1.5)
失見当識	1 (0.4)
不眠症	5 (1.9)
大うつ病	1 (0.4)
気分変化	1 (0.4)
精神病性障害	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)
腎および尿路障害	4 (1.5)
腎結石症	2 (0.8)
腎硬化症	1 (0.4)
膿尿	1 (0.4)
急性腎不全	1 (0.4)
慢性腎不全	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)
出血性卵巣嚢胞	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (7.1)
気管支反応性亢進	1 (0.4)
慢性気管支炎	1 (0.4)
咳嗽	3 (1.1)
呼吸困難	2 (0.8)
鼻出血	1 (0.4)
間質性肺疾患	3 (1.1)
鼻茸	1 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (0.8)
肺塞栓症	1 (0.4)
肺線維症	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.4)
気道うっ血	2 (0.8)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	36 (13.5)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
ざ瘡	1 (0.4)
脱毛症	5 (1.9)
皮膚嚢腫	1 (0.4)
皮膚炎	1 (0.4)
接触性皮膚炎	4 (1.5)
斑状出血	1 (0.4)
剥脱性発疹	2 (0.8)
紅色汗疹	1 (0.4)
汗腺炎	1 (0.4)
過角化	1 (0.4)
爪の障害	1 (0.4)
そう痒症	3 (1.1)
乾癬	2 (0.8)
発疹	8 (3.0)
全身性皮疹	1 (0.4)
丘疹落屑性皮疹	1 (0.4)
瘢痕	1 (0.4)
皮膚潰瘍	1 (0.4)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.4)
皮下結節	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
社会環境	1 (0.4)
パートナーの妊娠	1 (0.4)
血管障害	12 (4.5)
深部静脈血栓症	1 (0.4)
高血圧	11 (4.1)
低血圧	1 (0.4)
静脈瘤	1 (0.4)

例数（%）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 14.3.1.2 から引用

副作用（TEAE）は 266 例中 66 例（24.8%）に発現した。最も多く発現した副作用（TEAE）は鼻咽頭炎（13 例、4.9%）であり、次いで上気道感染（9 例、3.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 例、2.6%）が多かった（表 2.7.6.6-11）。副作用（TEAE）の重症度は、軽度 45 例（16.9%）、中等度 14 例（5.3%）、高度 5 例（1.9%）、生命を脅かすもの 2 例（0.8%）であった。

表 2.7.6.6-11　副作用（TEAE）

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
副作用（TEAE）	66 (24.8)
心臓障害	1 (0.4)
心筋梗塞	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.4)
慢性甲状腺炎	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
眼障害	4 (1.5)
結膜炎	2 (0.8)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)
眼乾燥	1 (0.4)
強膜炎	1 (0.4)
霧視	1 (0.4)
胃腸障害	13 (4.9)
腹痛	1 (0.4)
上腹部痛	1 (0.4)
便秘	2 (0.8)
齲歯	1 (0.4)
下痢	1 (0.4)
胃障害	1 (0.4)
びらん性胃炎	1 (0.4)
歯肉痛	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	1 (0.4)
口唇障害	1 (0.4)
悪心	2 (0.8)
歯根嚢胞	1 (0.4)
歯の知覚過敏	1 (0.4)
口内炎	2 (0.8)
嘔吐	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.9)
注射部位出血	1 (0.4)
倦怠感	2 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.4)
発熱	2 (0.8)
肝胆道系障害	3 (1.1)
肝機能異常	2 (0.8)
脂肪肝	1 (0.4)
免疫系障害	2 (0.8)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	40 (15.0)
気管支炎	1 (0.4)
気管支肺炎	1 (0.4)
クロストリジウム感染	1 (0.4)
蓄膿	1 (0.4)
感染性小腸結腸炎	1 (0.4)
大腸菌感染	1 (0.4)
毛包炎	1 (0.4)
胃腸炎	2 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.4)
膿痂疹	1 (0.4)
インフルエンザ	2 (0.8)
カンジダ性間擦疹	1 (0.4)
鼻咽頭炎	13 (4.9)
爪真菌症	1 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.4)
中耳炎	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
爪囲炎	1 (0.4)
咽頭炎	3 (1.1)
肺炎	2 (0.8)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)
鼻炎	1 (0.4)
副鼻腔炎	2 (0.8)
顔面白癬	1 (0.4)
足部白癬	2 (0.8)
扁桃炎	2 (0.8)
上気道感染	9 (3.4)
尿路感染	3 (1.1)
ウイルス感染	1 (0.4)
臨床検査	19 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.6)
抗核抗体増加	4 (1.5)
抗核抗体陽性	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.9)
カルジオリピン抗体陽性	3 (1.1)
胸部 X 線異常	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)
肝機能検査異常	2 (0.8)
ツベルクリン反応陽性	1 (0.4)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.4)
白血球数増加	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (0.8)
高コレステロール血症	2 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.5)
背部痛	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)
筋痙縮	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
肺腺癌	1 (0.4)
神経系障害	5 (1.9)
浮動性めまい	2 (0.8)
本態性振戦	1 (0.4)
頭痛	2 (0.8)
錯感覚	1 (0.4)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)
精神障害	4 (1.5)
不眠症	2 (0.8)
大うつ病	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.3)
慢性気管支炎	1 (0.4)
間質性肺疾患	2 (0.8)
肺線維症	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 器官別大分類 基本語	本剤 (N=266)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.4)
ざ瘡	1 (0.4)
皮膚炎	1 (0.4)
剥脱性発疹	1 (0.4)
爪の障害	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)
乾癬	1 (0.4)
発疹	1 (0.4)
全身性皮疹	1 (0.4)
瘢痕	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
血管障害	2 (0.8)
高血圧	2 (0.8)

例数（%）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 14.3.1.4 から引用

2.7.6.6.7.3　死亡

死亡に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.6.7.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 35 例（13.2%）に 55 件発現した。なお、このうち 2 例（21 トリソミー、肺塞栓症の各 1 例）では、治験薬最終投与日から 30 日以上経過後に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、心房細動（3 例）、心筋梗塞（3 例）、膵炎（2 例）、間質性肺疾患（2 例）、肺塞栓症（2 例）であった（表 2.7.6.6-12）。重篤な副作用は 5 例に発現し、その内訳はレジオネラ菌性肺炎、心筋梗塞、肺腺癌、間質性肺疾患、肺炎（各 1 例）であった。

重篤な有害事象の叙述を総括報告書（5.3.5.2-1　14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events）に示した。

表 2.7.6.6-12　重篤な有害事象

MedDRA/J ver 15.0 器官別大分類 基本語	本剤 (N=266)
重篤な有害事象	35 (13.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)
低色素性貧血	1 (0.4)
心臓障害	7 (2.6)
狭心症	1 (0.4)
心房細動	3 (1.1)
心筋梗塞	3 (1.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)
21 トリソミー	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
回転性めまい	1 (0.4)
胃腸障害	4 (1.5)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	1 (0.4)
膵炎	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)
医療機器位置異常	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)
急性胆嚢炎	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.4)
過敏症	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	6 (2.3)
気管支炎	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.4)
敗血症	1 (0.4)
胸腔内リンパ節結核	1 (0.4)
ウイルス感染	1 (0.4)
細菌性創感染	1 (0.4)
シュードモナス性創感染	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.3)
大腿骨骨折	1 (0.4)
腓骨骨折	1 (0.4)
下肢骨折	1 (0.4)
処置後出血	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.4)
滑膜断裂	1 (0.4)
脛骨骨折	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.5)
椎間板突出	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.4)
関節リウマチ	1 (0.4)
変形性脊椎症	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.5)
結腸癌	1 (0.4)
肺腺癌	1 (0.4)
良性髄膜腫	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)
血管性脳症	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)
自然流産	1 (0.4)
精神障害	2 (0.8)
急性精神病	1 (0.4)
うつ病	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
失見当識	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)
急性腎不全	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.9)
間質性肺疾患	2 (0.8)
肺塞栓症	2 (0.8)
呼吸不全	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
深部静脈血栓症	1 (0.4)
低血圧	1 (0.4)

例数（%）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 11 から引用

2.7.6.6.7.5　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は 14 例（5.3%）に発現し、2 例以上に発現したものは間質性肺疾患（3 例、1.1%）であった。中止に至った有害事象のうち 11 例は重篤な有害事象であった（表 2.7.6.6-13）。

表 2.7.6.6-13　中止に至った有害事象

MedDRA/J ver 15.0 **器官別大分類** **基本語**	**本剤** **(N=266)**
中止に至った有害事象	14 (5.3)
心臓障害	1 (0.4)
心房細動	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	4 (1.5)
気管支炎	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.4)
敗血症	1 (0.4)
胸腔内リンパ節結核	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
処置後出血	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)
ツベルクリン反応陽性	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
脱水	1 (0.4)
乳酸アシドーシス	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)
肺腺癌	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.4)

MedDRA/J ver 15.0 器官別大分類 基本語	本剤 (N=266)
精神障害	1 (0.4)
うつ病	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)
急性腎不全	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.5)
間質性肺疾患	3 (1.1)
呼吸不全	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)
乾癬	1 (0.4)
発疹	1 (0.4)

例数（%）
2003-WW（5.3.5.2-1）Table 9 から引用

2.7.6.6.7.6 臨床検査値

臨床検査値で投与後に一度でも変動基準に該当した被験者数は、266 例中 126 例（47.4%）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼではそれぞれ 19 例（7.1%）及び 15 例（5.6%）に高値がみられたが、Hy's law の基準に合致する異常値はみられなかった。クレアチンキナーゼでは 2 例（0.8%）に高値がみられた。尿検査で投与後に一度でも変動基準に該当した被験者数は 79 例（29.8%）であったが、その多くは有害事象に関連するものではなかった。

2.7.6.6.7.7 バイタルサイン、体重及びその他の安全性評価項目

バイタルサイン及び体重で投与後に一度でも変動基準に該当した被験者は、体重の増加が 71 例（26.7%）、体重の減少が 45 例（16.9%）にみられた。また、血圧の上昇は、収縮期血圧で 1 例（0.4%）、拡張期血圧で 2 例（0.8%）に認められ、血圧の低下は収縮期血圧で 2 例（0.8%）に認められた。

2.7.6.6.7.8 注射部位反応

注射部位反応は 2 例（0.7%）に認められ、いずれも無処置で回復した。1 例では 40 週（80 mg）の投与後に右上腕部に腫脹がみられたが、44 週及び 48 週（ともに 80 mg）の投与では注射部位反応はみられなかった。もう 1 例では、開始時、8、12、16、24、28 及び 32 週（全て 10 mg）の腹部への投与後に発赤がみられたが、投与部位を上腕に変更し、その後（全て 10 mg）の投与では注射部位反応の発現はなかった。

2.7.6.6.7.9 間質性肺疾患

間質性肺疾患は 3 例に発現し、いずれも中止に至った。3 例中 2 例は重篤な有害事象と判断された。なお、残る 1 例では前試験の組入れ時に無症候性の間質性肺疾患を有していたが、治験依頼者に報告されていなかった。

2.7.6.6.8 免疫原性

2.7.6.6.8.1 NAb

治験期間のいずれかの時点で NAb が陽性であった被験者は 265 例中 7 例（2.64%）であった。

2.7.6.6.9 結論

RA 患者に本剤を長期投与したときの安全性を検討した結果、有害事象の発現状況は前試験と同様であり、本剤の忍容性は良好で安全性に大きな問題はなかった。有効性面では、本剤の長期投与により ACR 改善率などの評価項目で改善を示唆する結果が得られた。

2.7.6.7　第Ⅲ相試験（3001-JA）

資料番号 5.3.5.2-2、5.3.5.2-4

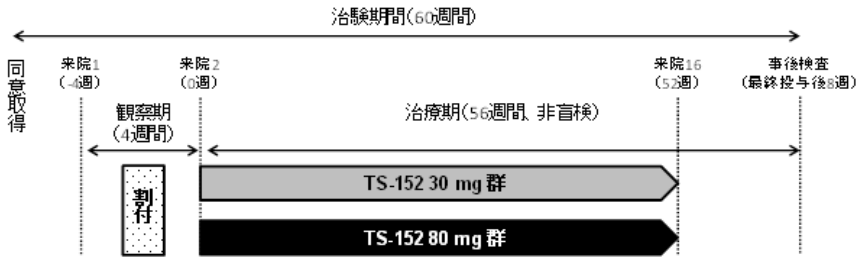
2.7.6.7.1　24 週の成績

本治験の評価期間は 52 週間であるが、本項では治験薬投与 24 週のデータカットオフ後に実施した中間解析結果に基づく成績を提示した。

2.7.6.7.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	メトトレキサート非併用の関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の第Ⅲ相臨床試験
試験番号	TS152-3001-JA
治験実施医療機関	[redacted] 他、計 30 施設
治験実施期間	2018 年 10 月 2 日～2020 年 3 月 18 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の 24 週時観察日）
開発の相	一般試験（第Ⅲ相）
治験の目的	MTX 非併用の RA 患者を対象に、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安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
治験方法	本治験は、本剤 30 mg（本剤 30 mg 群）又は本剤 80 mg（本剤 80 mg 群）を 4 週間隔で皮下投与する無作為化、非盲検、多施設共同試験とした。治験期間は観察期及び治療期を合わせて最大 60 週間とした。 
目標被験者数	135 例（治験薬投与例数：本剤 30 mg 群 90 例、本剤 80 mg 群 45 例）（割付比 2：1） 設定根拠 RA 患者での MTX 非併用時の本剤の安全性検討及び長期安全性評価例数を考慮し設定した。

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）時に以下のいずれかに該当する患者 a) 来院 1（-4 週）の 8 週間以上前から承認用量の範囲内で csDMARDs（MTX を含む）による治療を継続している患者 b) 安全性上の理由から csDMARDs（MTX を含む）を中止した患者 (5) 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 4 カ所以上 b) 66 関節評価で、腫脹関節数が 4 カ所以上 (6) 来院 1（-4 週）の hs-CRP が 0.4 mg/dL（4 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）

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準（続き）	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） (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

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準（続き）	(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) デノスマブ b) 他の治験用生物学的製剤 (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 (24) 来院 2（0 週）前 8 週間以内に以下の治療を受けた患者 d) トシリズマブ、サリルマブ a) アバタセプト b) 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) エタネルセプト b) MTX c) JAK 阻害薬 d) 生（弱毒化）ワクチン (26) 過去にオゾラリズマブの投与を受けた患者 (27) 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 (28) 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 (29) 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 (30) 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 (31) 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） いずれもプレフィルドシリンジ製剤を使用した。
治験薬の用量及び投与方法	本剤 30 mg（液量 0.375 mL）又は本剤 80 mg（液量 1 mL）を、4 週間に 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。
治験薬投与期間	52 週間（0 週から 48 週まで、計 13 回皮下投与）
評価項目及び評価基準	<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。

<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。

免疫原性
ADA、NAb（血漿中 ADA が陽性の場合のみ）

有効性
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
hs-CRP、ESR

薬物動態
血漿中オゾラリズマブ濃度</td></tr>
</table>

項目	内容
統計手法	解析対象集団 FAS： 治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に有効性評価項目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。 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評価項目又は免疫原性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団。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 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 有害事象は、MedDRA/J Ver.22.1 に従って読み替えた。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。なお、有害事象と治験薬との因果関係を「関連あり」と「関連なし」で判定し、副作用は「関連あり」のものと定義した。 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で集計した。発現率についても各薬剤群及び全投与群で算出した。また、血漿中の NAb についても同様の解析を行った。 有効性 FAS を解析対象集団とし、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。 薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象とし、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。 有意水準及び信頼係数 本治験では、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。

2.7.6.7.1.2　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 2.7.6.7-2、24 週までの中止例の内訳を表 2.7.6.7-3、24 週時の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-4 に示した。

本治験では 205 例から同意を取得し、このうち 63 例が治験薬割付前に中止した。割付前の中止理由は、組入れ基準不適格 61 例、治験実施計画書違反 1 例、被験者による申し出 1 例であった。

治験薬割付例は 142 例であり、このうち 2 例［本剤 30 mg 群（以下、30 mg 群）1 例、本剤 80 mg 群（以下、80 mg 群）1 例］は投与前に中止した。投与前の中止理由は、被験者による申し出 1 例（30 mg 群）、治験実施計画書違反 1 例（80 mg 群）であった。

割付に従って治験薬投与を開始した 140 例（30 mg 群 94 例、80 mg 群 46 例）のうち、18 例（30 mg 群 10 例、80 mg 群 8 例）が 24 週までに中止した。中止理由は、30 mg 群で対象疾患の悪化 5 例、治験実施計画書違反 1 例、有害事象 3 例、HBV-DNA 検出 1 例、80 mg 群で対象疾患の悪化 5 例、有害事象 3 例であった。治験薬投与を開始した被験者における 24 週までの治験継続率は、30 mg 群で 89.4%、80 mg 群で 82.6%であった。中止率は、30 mg 群で 10.6%（10/94 例）、80 mg 群で 17.4%（8/46 例）であり、80 mg 群でやや高かった。

24 週中間解析時の FAS、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は、いずれも 140 例（30 mg 群 94 例、80 mg 群 46 例）であり、割付後、治験薬投与前に中止した 2 例を解析から除外した。

表 2.7.6.7-2　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	205
治験薬割付例	142 (69.3)
割付前中止例	63 (30.7)
組み入れ基準不適格	61
治験実施計画書違反	1
被験者による申し出	1

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.1-1a から引用

表 2.7.6.7-3　24 週までの中止例の内訳（FAS）

被験者の内訳及び中止理由	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群	合計
FAS（治験薬投与例）	94	46	140
完了例（24 週まで）	84 (89.4)	38 (82.6)	122 (87.1)
中止例（24 週まで）	10 (10.6)	8 (17.4)	18 (12.9)
対象疾患の悪化	5	5	10
治験実施計画書違反	1	0	1
有害事象	3	3	6
HBV-DNA 検出	1	0	1

例数（%）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-33a から引用

表 2.7.6.7-4　24 週時の解析対象集団の内訳

解析対象集団	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群	合計
治験薬割付例	95	47	142
FAS	94 (98.9)	46 (97.9)	140 (98.6)
薬物動態解析対象集団	94 (98.9)	46 (97.9)	140 (98.6)
安全性解析対象集団	94 (98.9)	46 (97.9)	140 (98.6)

例数（%）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-1a、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 2.7.6.7-5 に示した。

全ての被験者が日本人であった。投与開始時に csDMARDs を併用していなかった被験者は、30 mg 群 43 例（45.7%）、80 mg 群 25 例（54.3%）であった。RA の罹病期間（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 7.0±7.4 年、80 mg 群で 10.0±10.2 年であり、80 mg 群で長かった。FAS 及び薬物動態解析対象集団のいずれにおいても、本治験での評価に大きな影響を及ぼす人口統計学的及び他の基準値の特性の偏りはなかった。

表 2.7.6.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)	全体 (N=140)
性別	男性	23 (24.5)	6 (13.0)	29 (20.7)
	女性	71 (75.5)	40 (87.0)	111 (79.3)
年齢（歳）	＜65	59 (62.8)	28 (60.9)	87 (62.1)
	65≦	35 (37.2)	18 (39.1)	53 (37.9)
	平均値±標準偏差	58.0±12.3	57.6±13.1	57.9±12.6
	中央値	59	56	58.5
	最小値～最大値	27～84	27～81	27～84
体重（kg）	＜40.0	1 (1.1)	0	1 (0.7)
	40.0≦、＜50.0	27 (28.7)	10 (21.7)	37 (26.4)
	50.0≦、＜60.0	28 (29.8)	19 (41.3)	47 (33.6)
	60.0≦、＜70.0	18 (19.1)	12 (26.1)	30 (21.4)
	70.0≦	20 (21.3)	5 (10.9)	25 (17.9)
	平均値±標準偏差	59.74±14.63	59.04±12.68	59.51±13.98
	中央値	56.1	56.35	56.1
	最小値～最大値	35.3～106.2	41.1～111.6	35.3～111.6
BMI	＜18.5	8 (8.5)	1 (2.2)	9 (6.4)
	18.5≦、＜25.0	60 (63.8)	32 (69.6)	92 (65.7)
	25.0≦、＜30.0	16 (17.0)	8 (17.4)	24 (17.1)
	30.0≦	10 (10.6)	5 (10.9)	15 (10.7)
	平均値±標準偏差	23.75±5.01	23.62±3.79	23.71±4.63
	中央値	23.05	22.7	23
	最小値～最大値	16.1～41.2	16.8～36.4	16.1～41.2
人種	アジア人（日本人）	94	46	140
開始時の csDMARDs 使用の有無	なし	43 (45.7)	25 (54.3)	68 (48.6)
	あり	51 (54.3)	21 (45.7)	72 (51.4)

		本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)	全体 (N=140)
開始時の csDMARDs の分類（重複あり）	サラゾスルファピリジン	32 (34.0)	11 (23.9)	43 (30.7)
	ブシラミン	18 (19.1)	5 (10.9)	23 (16.4)
	タクロリムス	8 (8.5)	6 (13.0)	14 (10.0)
	その他	0	0	0
開始時の副腎皮質ステロイド剤使用の有無	なし	45 (47.9)	25 (54.3)	70 (50.0)
	あり	49 (52.1)	21 (45.7)	70 (50.0)
罹病期間（年）	＜1	10 (10.6)	3 (6.5)	13 (9.3)
	1≦、＜3	29 (30.9)	11 (23.9)	40 (28.6)
	3≦、＜5	10 (10.6)	2 (4.3)	12 (8.6)
	5≦、＜10	15 (16.0)	11 (23.9)	26 (18.6)
	10≦	30 (31.9)	19 (41.3)	49 (35.0)
	平均値±標準偏差	7.0±7.4	10.0±10.2	8.0±8.5
	中央値	4	7.5	5
	最小値～最大値	0～31	0～43	0～43
合併症の有無	なし	3 (3.2)	3 (6.5)	6 (4.3)
	あり	91 (96.8)	43 (93.5)	134 (95.7)
DAS28-CRP	＜3.2	0	3 (6.5)	3 (2.1)
	3.2≦、≦5.1	40 (42.6)	18 (39.1)	58 (41.4)
	5.1＜	53 (56.4)	25 (54.3)	78 (55.7)
	不明	1 (1.1)	0	1 (0.7)
	平均値±標準偏差	5.34±0.99	5.19±1.06	5.29±1.01
	中央値	5.33	5.17	5.24
	最小値～最大値	3.5～7.5	2.9～7.2	2.9～7.5
DAS28-ESR	＜3.2	0	0	0
	3.2≦、≦5.1	24 (25.5)	12 (26.1)	36 (25.7)
	5.1＜	65 (69.1)	32 (69.6)	97 (69.3)
	不明	5 (5.3)	2 (4.3)	7 (5.0)
	平均値±標準偏差	5.84±0.97	5.81±1.05	5.83±0.99
	中央値	5.88	5.82	5.83
	最小値～最大値	3.5～7.9	3.3～7.8	3.3～7.9
圧痛関節数（68 関節）	平均値±標準偏差	16.4±9.8	14.1±8.1	15.7±9.3
	中央値	14	11	13
	最小値～最大値	4～49	4～38	4～49
腫脹関節数（66 関節）	平均値±標準偏差	12.1±6.0	11.4±6.7	11.9±6.2
	中央値	11	8.5	10
	最小値～最大値	4～32	4～30	4～32
圧痛関節数（28 関節）	平均値±標準偏差	11.2±6.0	9.3±5.1	10.6±5.8
	中央値	10.5	8.5	10
	最小値～最大値	2～26	1～23	1～26
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	平均値±標準偏差	55.3±26.5	60.4±27.7	57.0±26.9
	中央値	56.5	62	59
	最小値～最大値	2～98	6～100	2～100
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±標準偏差	58.1±26.4	62.0±27.2	59.4±26.6
	中央値	58	65.5	61
	最小値～最大値	1～98	8～100	1～100
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	平均値±標準偏差	63.1±18.1	61.8±18.0	62.7±18.0
	中央値	66	61.5	65
	最小値～最大値	22～98	28～97	22～98

		本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)	全体 (N=140)
CDAI	≦10.0	0	0	0
	10.0＜、≦22.0	20 (21.3)	12 (26.1)	32 (22.9)
	22.0＜	74 (78.7)	34 (73.9)	108 (77.1)
	平均値±標準偏差	32.46±11.71	30.03±11.21	31.67±11.57
	中央値	30.85	28.75	30.3
	最小値～最大値	13.1～63.6	11.0～57.5	11.0～63.6
SDAI	≦11.0	0	0	0
	11.0＜、≦26.0	25 (26.6)	17 (37.0)	42 (30.0)
	26.0＜	68 (72.3)	29 (63.0)	97 (69.3)
	不明	1 (1.1)	0	1 (0.7)
	平均値±標準偏差	34.44±12.52	32.11±11.76	33.67±12.28
	中央値	32.77	31.02	31.94
	最小値～最大値	13.6～65.8	11.1～58.2	11.1～65.8
HAQ-DI	平均値±標準偏差	1.0093±0.6518	1.2799±0.7542	1.0982±0.6962
	中央値	1	1.25	1.125
	最小値～最大値	0.000～2.625	0.000～3.000	0.000～3.000
hs-CRP（mg/dL）	＜1.0	36 (38.3)	21 (45.7)	57 (40.7)
	1.0≦	57 (60.6)	25 (54.3)	82 (58.6)
	不明	1 (1.1)	0	1 (0.7)
	平均値±標準偏差	2.0560±2.2576	2.0786±2.2384	2.0635±2.2432
	中央値	1.43	1.145	1.4
	最小値～最大値	0.019～13.200	0.127～8.390	0.019～13.200
ESR（mm/h）	平均値±標準偏差	41.1±22.9	45.7±28.4	42.6±24.8
	中央値	38	42.5	40
	最小値～最大値	1～115	6～148	1～148

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-2a から引用

2.7.6.7.1.3　治験薬の投与状況

24 週までの規定の治験薬投与回数は 6 回であった。治験薬の投与回数が規定通りの 6 回であった被験者の割合は、30 mg 群で 89.4%（84/94 例）、80 mg 群で 80.4%（37/46 例）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 2.7.6.7-6）。

表 2.7.6.7-6　治験薬投与回数（安全性解析対象集団）

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

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

2.7.6.7.1.4　有効性

(1)　ACR20

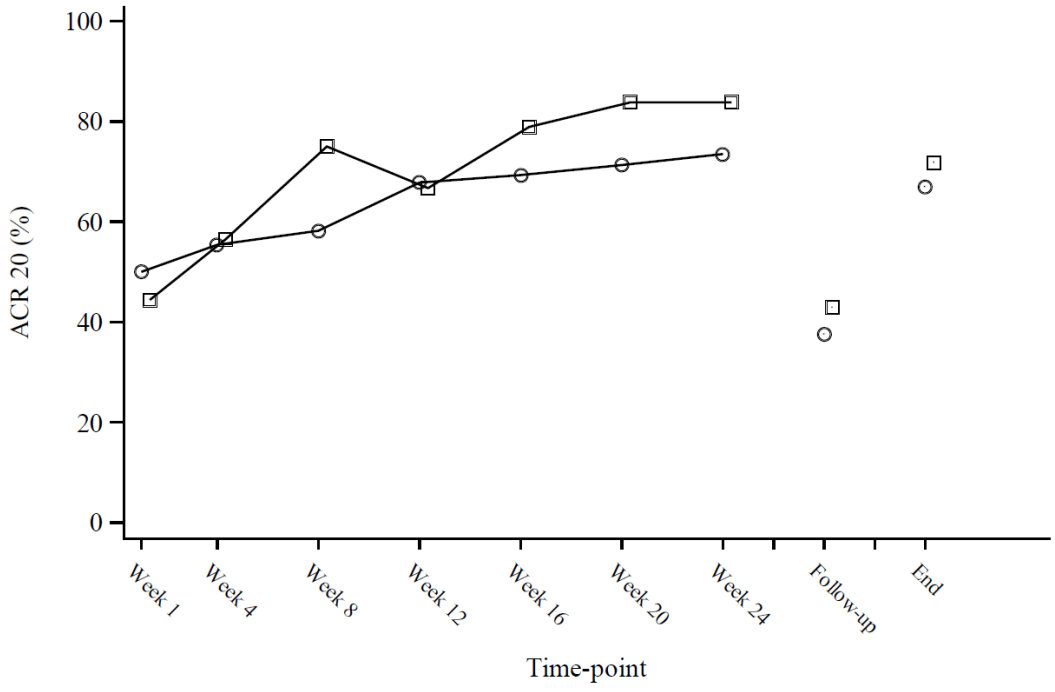
1、16 及び 24 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.7-7、ACR20 改善率の推移を図 2.7.6.7-1 に示した。

24 週時（LOCF）の ACR20 改善率は、30 mg 群で 67.0%（63/94 例）、80 mg 群で 71.7%（33/46 例）であり、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、1 週時の ACR20 改善率は 30 mg 群で 50.0%（46/92 例）、80 mg 群で 44.4%（20/45 例）であり、改善率は 24 週まで経時的に上昇した。

表 2.7.6.7-7　ACR20 改善率（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR20 改善率（例数）
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	50.0%（46/92）
	本剤 80 mg 群	44.4%（20/45）
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	69.3%（61/88）
	本剤 80 mg 群	78.9%（30/38）
24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	67.0%（63/94）
	本剤 80 mg 群	71.7%（33/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-3a から引用



○ 30 mg　□ 80 mg

図 2.7.6.7-1　ACR20 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-1a から引用

(2)　ACR50

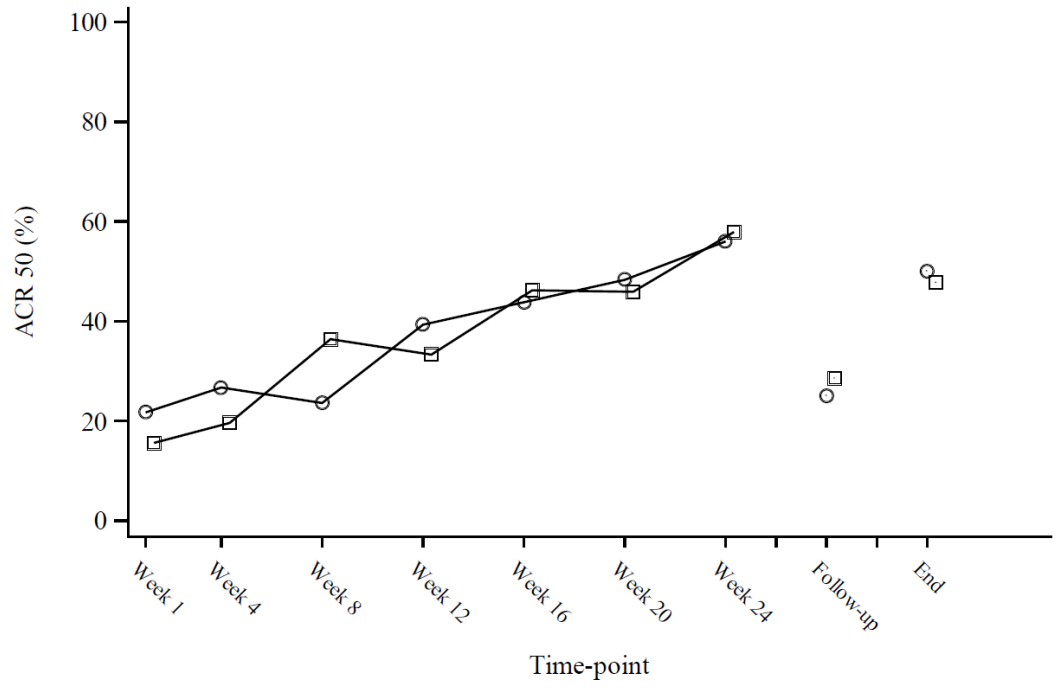
1、16 及び 24 週時の ACR50 改善率を表 2.7.6.7-8、ACR50 改善率の推移を図 2.7.6.7-2 に示した。

24 週時（LOCF）の ACR50 改善率は、30 mg 群で 50.0%（47/94 例）、80 mg 群で 47.8%（22/46 例）であり、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、1 週時の ACR50 改善率は 30 mg 群で 21.7%（20/92 例）、80 mg 群で 15.6%（7/45 例）であり、改善率は 24 週まで経時的に上昇した。

表 2.7.6.7-8　ACR50 改善率（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR50 改善率（例数）
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	21.7%（20/92）
	本剤 80 mg 群	15.6%（7/45）
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	43.8%（39/89）
	本剤 80 mg 群	46.2%（18/39）
24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	50.0%（47/94）
	本剤 80 mg 群	47.8%（22/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-4a から引用



○ **30 mg**　□ **80 mg**

図 2.7.6.7-2　ACR50 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-2a から引用

(3)　ACR70

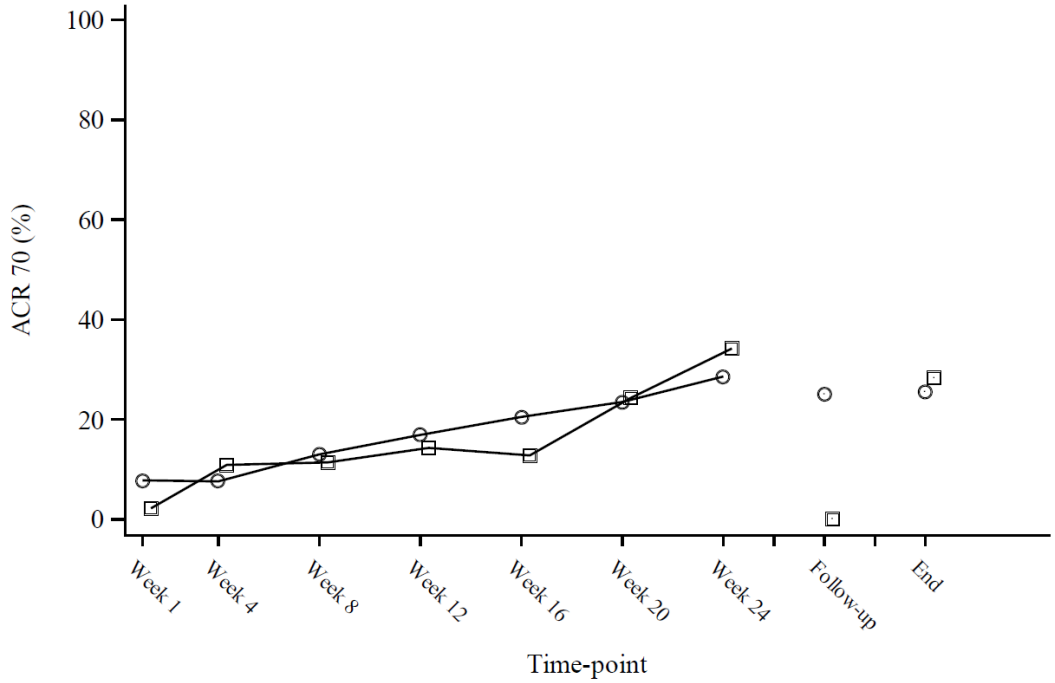
1、16 及び 24 週時の ACR70 改善率を表 2.7.6.7-9、ACR70 改善率の推移を図 2.7.6.7-3 に示した。

24 週時（LOCF）の ACR70 改善率は、30 mg 群で 25.5%（24/94 例）、80 mg 群で 28.3%（13/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。1 週時の ACR70 改善率は 30 mg 群で 7.8%（7/90 例）、80 mg 群で 2.2%（1/45 例）であり、改善率は 24 週まで経時的に上昇した。

表 2.7.6.7-9　ACR70 改善率（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR70 改善率（例数）
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	7.8%（7/90）
	本剤 80 mg 群	2.2%（1/45）
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	20.5%（18/88）
	本剤 80 mg 群	12.8%（5/39）
24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	25.5%（24/94）
	本剤 80 mg 群	28.3%（13/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-5a から引用



○ **30 mg**　□ **80 mg**

図 2.7.6.7-3　ACR70 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-3a から引用

(4)　ACR-N

1、16 及び 24 週時の ACR-N を表 2.7.6.7-10、ACR-N の推移を図 2.7.6.7-4 に示した。

24 週時（LOCF）の ACR-N（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 43.52±31.91、80 mg 群で 43.24±32.61 であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、24 週まで経時的に上昇した。

表 2.7.6.7-10　ACR-N（1、16、24 週時）

時期	投与群	ACR-N
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	24.05±25.54
	本剤 80 mg 群	20.33±21.33

時期	投与群	ACR-N
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	42.52±30.65
	本剤 80 mg 群	43.96±26.68
24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	43.52±31.91
	本剤 80 mg 群	43.24±32.61

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-17a から引用

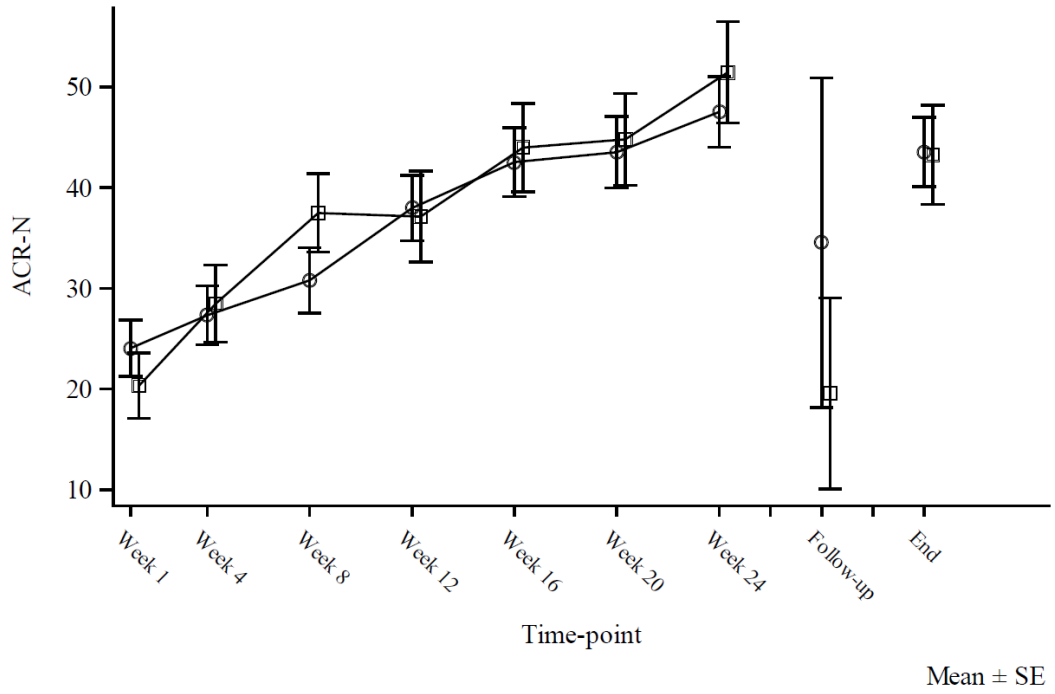


図 2.7.6.7-4　ACR-N の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-6a から引用

(5)　DAS28

1）　DAS28-CRP

24 週時の DAS28-CRP を表 2.7.6.7-11、DAS28-CRP 寛解の達成率を表 2.7.6.7-12、DAS28-CRP の推移を図 2.7.6.7-5 に示した。

24 週時（LOCF）の DAS28-CRP（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 3.35±1.55、80 mg 群で 3.07±1.48 であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-2.00±1.49、80 mg 群で-2.12±1.38 であった。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、24 週まで経時的に改善を示した。

24 週時（LOCF）の寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）は、30 mg 群で 39.4%（37/94 例）、80 mg 群で 41.3%（19/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-11　DAS28-CRP（24 週時、LOCF）

投与群	ベースライン	24 週時	変化量
本剤 30 mg 群	5.34±0.99	3.35±1.55	-2.00±1.49
本剤 80 mg 群	5.19±1.06	3.07±1.48	-2.12±1.38

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-15a から引用

表 2.7.6.7-12　DAS28-CRP 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	39.4%（37/94）
本剤 80 mg 群	41.3%（19/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-6a から引用

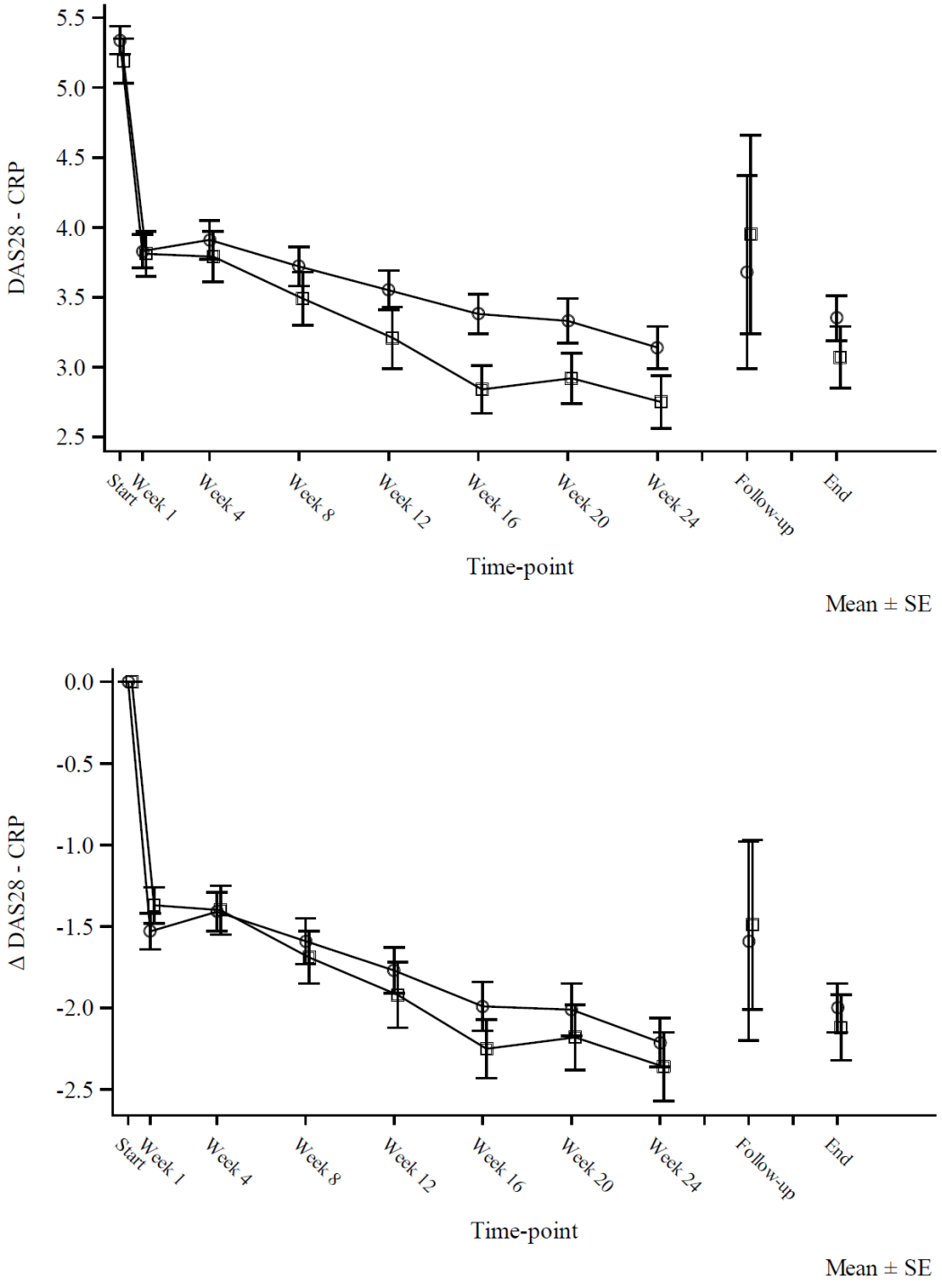


図 2.7.6.7-5　DAS28-CRP の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-4a から引用

2） DAS28-ESR

24 週時の DAS28-ESR を表 2.7.6.7-13、DAS28-ESR 寛解の達成率を表 2.7.6.7-14、DAS28-ESR の推移を図 2.7.6.7-6 に示した。

24 週時（LOCF）の DAS28-ESR（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 3.86±1.58、80 mg 群で 3.61±1.60 であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-2.00±1.50、80 mg 群で-2.21±1.53 であった。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、24 週まで経時的に改善を示した。

24 週時（LOCF）の寛解達成率（DAS28-ESR＜2.6）は、30 mg 群で 21.3%（20/94 例）、80 mg 群で 23.9%（11/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-13　DAS28-ESR（24 週時、LOCF）

投与群	ベースライン	24 週時	変化量
本剤 30 mg 群	5.84±0.97	3.86±1.58	-2.00±1.50
本剤 80 mg 群	5.81±1.05	3.61±1.60	-2.21±1.53

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-16a から引用

表 2.7.6.7-14　DAS28-ESR 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	21.3%（20/94）
本剤 80 mg 群	23.9%（11/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-7a から引用

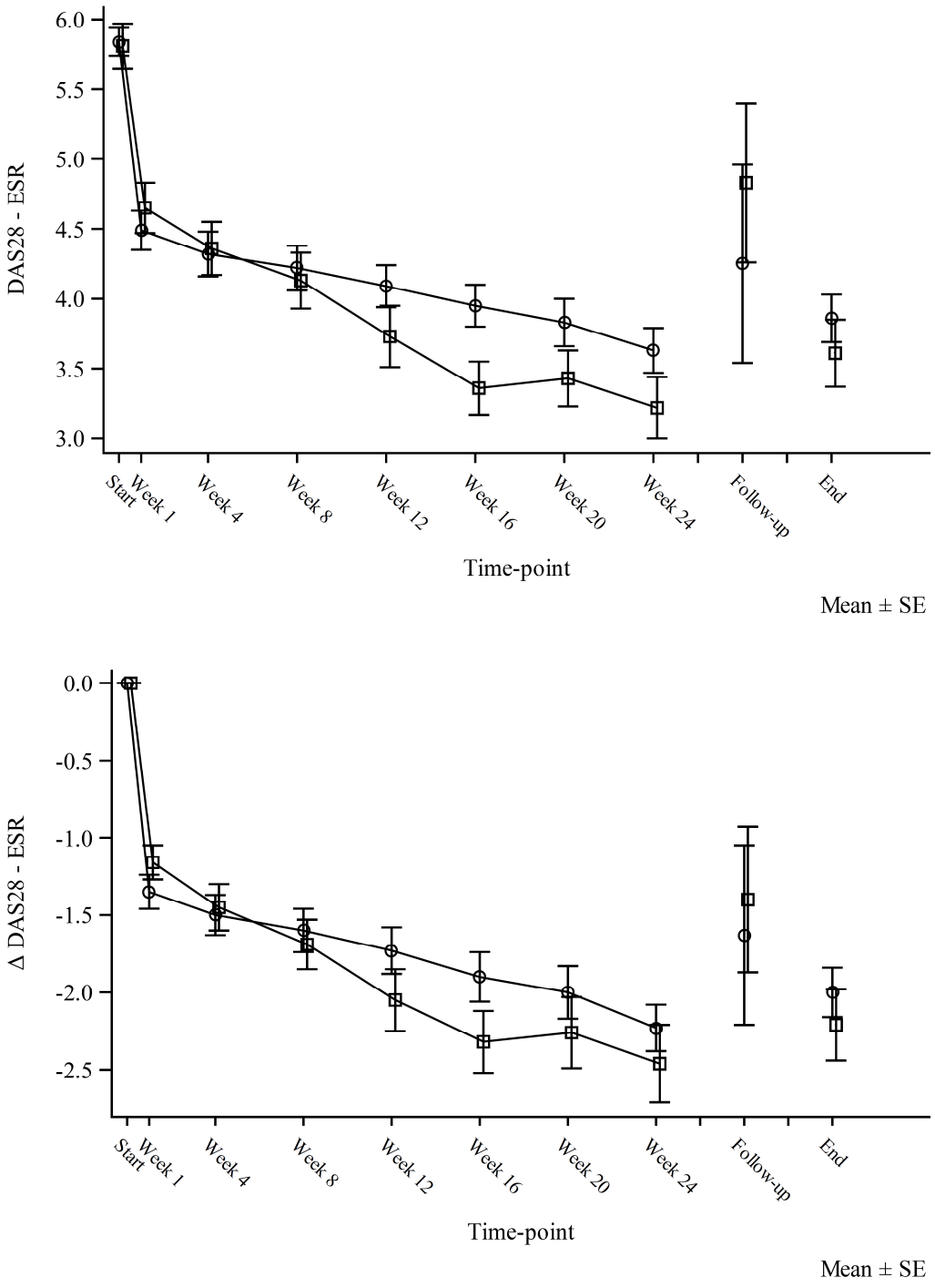


図 2.7.6.7-6　DAS28-ESR の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-5a から引用

(6)　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 2.7.6.7-15 に示した。

ACR コアセットのいずれの項目においても、30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週時から改善が認められ、24 週まで効果は持続した。

表 2.7.6.7-15　最短評価時点及び 24 週時の ACR コアセットの結果要約

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）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-19.4±24.5
		本剤 80 mg 群	-21.3±23.4
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-22.9±27.3
		本剤 80 mg 群	-30.0±29.5
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-20.9±26.5
		本剤 80 mg 群	-20.8±23.0
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-24.7±29.8
		本剤 80 mg 群	-31.4±32.6
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-26.5±22.7
		本剤 80 mg 群	-23.7±19.8
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-35.7±24.2
		本剤 80 mg 群	-35.9±24.3
圧痛関節数（68 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-6.0±7.6
		本剤 80 mg 群	-4.2±3.9
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-10.2±8.8
		本剤 80 mg 群	-9.3±6.9
腫脹関節数（66 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-4.9±5.0
		本剤 80 mg 群	-3.6±4.0
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-7.2±6.3
		本剤 80 mg 群	-6.6±5.7
HAQ-DI	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-0.3±0.5
		本剤 80 mg 群	-0.4±0.5
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-0.4±0.6
		本剤 80 mg 群	-0.6±0.7
hs-CRP（mg/dL）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-1.5471±1.6041
		本剤 80 mg 群	-1.6085±1.6997
	24 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-0.8831±2.0574
		本剤 80 mg 群	-0.9884±1.5656

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-18a、Table 15.2-19a、Table 15.2-20a、Table 15.2-21a、Table 15.2-22a、Table 15.2-26a、Table 15.6-1a から引用

(7)　EULAR 反応

1）　EULAR 反応率（CRP）

24 週時の EULAR 反応率（CRP）を表 2.7.6.7-16 に示した。

24 週時（LOCF）に EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、30 mg 群で 83.0%（78/94 例）、80 mg 群で 80.4%（37/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、1 週時に 30 mg 群で 80.0%（72/90 例）、80 mg 群で 77.8%（35/45 例）であり、24 週まで経時的に増加した。

24 週時（LOCF）に EULAR 反応（CRP）が Good であった被験者の割合は、30 mg 群で 50.0%（47/94 例）、80 mg 群で 50.0%（23/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

表 2.7.6.7-16　EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF）

投与群	Good impression 達成率（例数）
本剤 30 mg 群	83.0%（78/94）
本剤 80 mg 群	80.4%（37/46）

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-8a から引用

2）　EULAR 反応率（ESR）

24 週時の EULAR 反応率（ESR）を表 2.7.6.7-17 に示した。

24 週時（LOCF）に EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、30 mg 群で 79.8%（75/94 例）、80 mg 群で 80.4%（37/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、1 週時に 30 mg 群で 67.8%（59/87 例）、80 mg 群で 67.4%（29/43 例）であり、24 週まで経時的に増加した。

24 週時（LOCF）に EULAR 反応（ESR）が Good であった被験者の割合は、30 mg 群で 35.1%（33/94 例）、80 mg 群で 43.5%（20/46 例）であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で高かった。

表 2.7.6.7-17　EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（24 週時、LOCF）

投与群	Good impression 達成率（例数）
本剤 30 mg 群	79.8%（75/94）
本剤 80 mg 群	80.4%（37/46）

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-9a から引用

(8)　SDAI

24 週時の SDAI の変化量を表 2.7.6.7-18、SDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.7-19、SDAI の推移を図 2.7.6.7-7 に示した。

24 週時（LOCF）の SDAI のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-19.36±15.00、80 mg 群で-19.15±12.16 であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、1 週時に 30 mg 群で-14.39±11.73、80 mg 群で-11.77±8.00 であり、24 週まで経時的に改善した。

24 週時（LOCF）の SDAI 寛解（SDAI≦3.3）の達成率は、30 mg 群で 19.1%（18/94 例）、80 mg 群で 19.6%（9/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-18　SDAI（24 週時、LOCF）

投与群	変化量
本剤 30 mg 群	-19.36±15.00
本剤 80 mg 群	-19.15±12.16

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-25a から引用

表 2.7.6.7-19　SDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	19.1%（18/94）
本剤 80 mg 群	19.6%（9/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-11a から引用

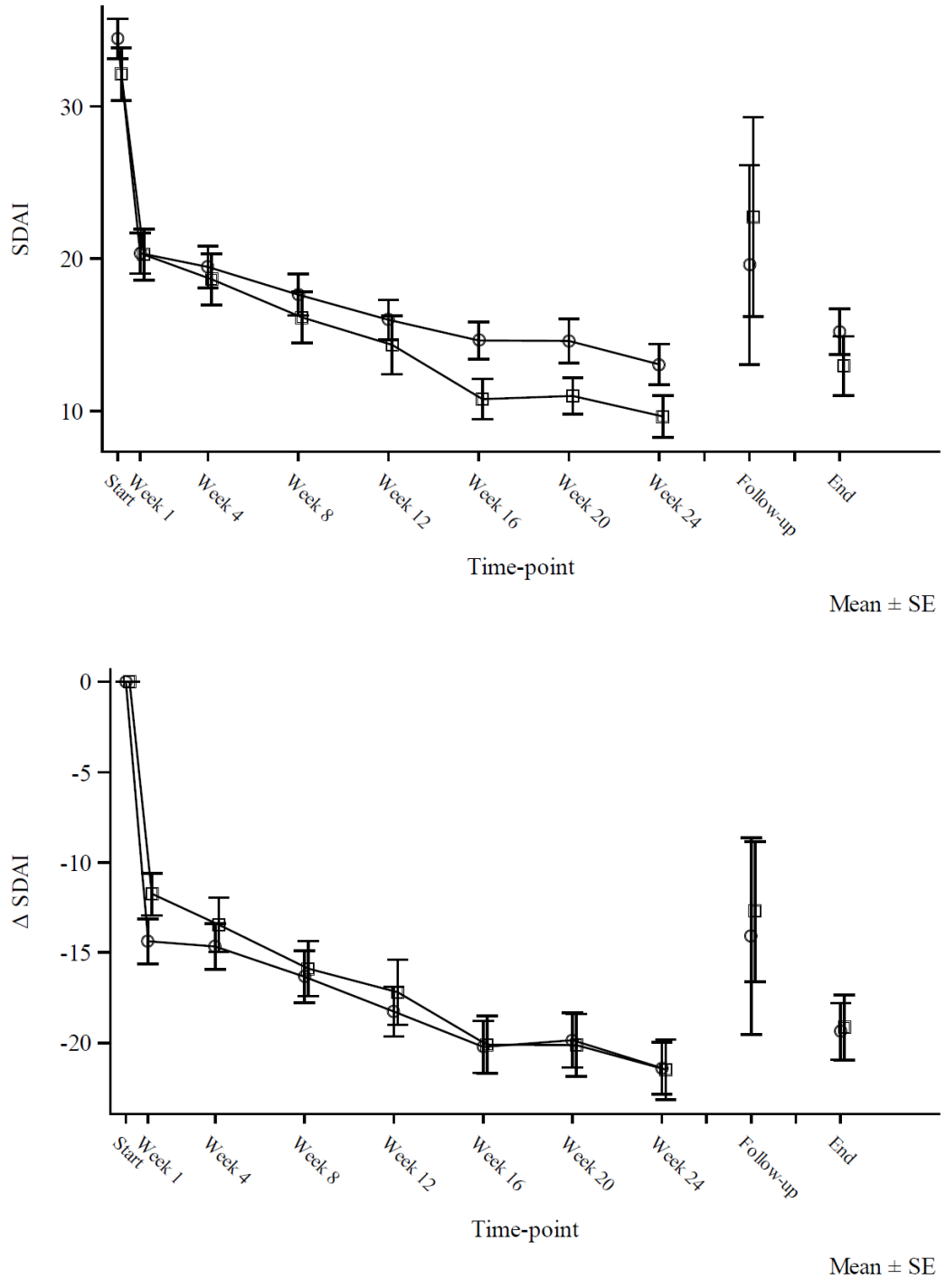


図 2.7.6.7-7　SDAI の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-14a から引用

(9)　CDAI

24 週時の CDAI の変化量を表 2.7.6.7-20、CDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.7-21、CDAI の推移を図 2.7.6.7-8 に示した。

24 週時（LOCF）の CDAI のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-18.41±13.81、80 mg 群で-18.16±11.30 であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、1 週時に 30 mg 群で-12.71±11.27、80 mg 群で-10.16±7.35 であり、24 週まで経時的に改善した。

24 週時（LOCF）の CDAI 寛解（CDAI≦2.8）の達成率は、30 mg 群で 18.1%（17/94 例）、80 mg 群で 17.4%（8/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-20　CDAI（24 週時、LOCF）

投与群	変化量
本剤 30 mg 群	-18.41±13.81
本剤 80 mg 群	-18.16±11.30

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-24a から引用

表 2.7.6.7-21　CDAI 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	18.1%（17/94）
本剤 80 mg 群	17.4%（8/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-10a から引用

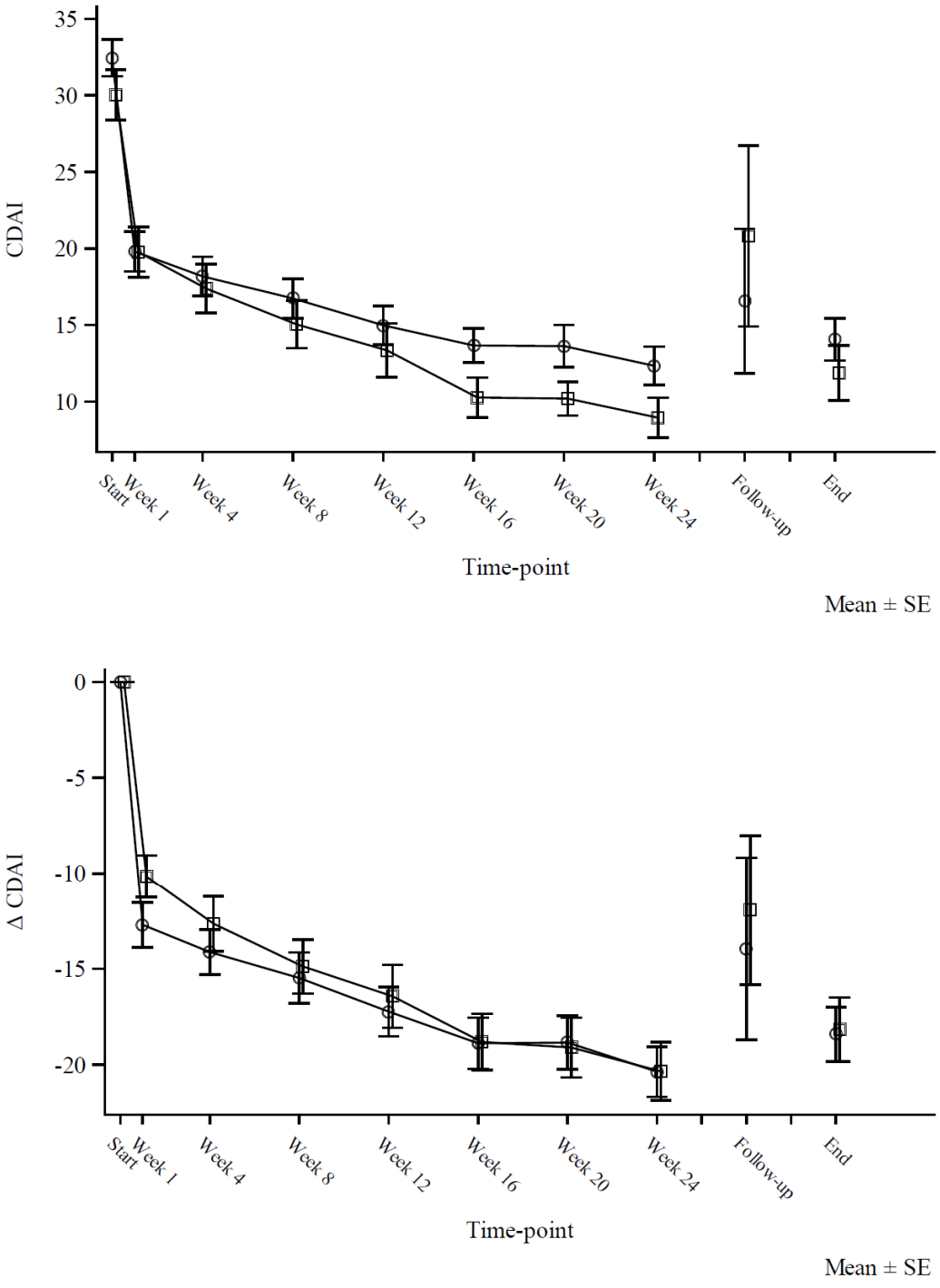


図 2.7.6.7-8　CDAI の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-13a から引用

(10)　Boolean 寛解

24 週時の Boolean 寛解の達成率を表 2.7.6.7-22 に示した。

24 週時（LOCF）の Boolean 寛解の達成率は、30 mg 群で 10.6%（10/94 例）、80 mg 群で 19.6%（9/46 例）であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で高かった。

表 2.7.6.7-22　Boolean 寛解の達成率（24 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	10.6%（10/94）
本剤 80 mg 群	19.6%（9/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-12a から引用

(11)　HAQ-DI

24 週時の HAQ-DI の変化量を表 2.7.6.7-23、HAQ-DI 改善基準の達成率を表 2.7.6.7-24、HAQ-DI 機能的寛解の達成率を表 2.7.6.7-25、HAQ-DI の推移を図 2.7.6.7-9 に示した。

24 週時（LOCF）の HAQ-DI のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で -0.4±0.6、80 mg 群で-0.6±0.7 であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で大きかった。

30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、24 週まで経時的に改善した。

24 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、30 mg 群で 89.4%（84/94 例）、80 mg 群で 93.5%（43/46 例）であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で高かった。

24 週時（LOCF）の HAQ-DI 機能的寛解（HAQ-DI≦0.5）の達成率は、30 mg 群で 57.4%（54/94 例）、80 mg 群で 50.0%（23/46 例）であり、80 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。

表 2.7.6.7-23　HAQ-DI 変化量（24 週時、LOCF）

投与群	変化量
本剤 30 mg 群	-0.4±0.6
本剤 80 mg 群	-0.6±0.7

平均値±標準偏差

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-26a から引用

表 2.7.6.7-24　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）
本剤 30 mg 群	89.4%（84/94）
本剤 80 mg 群	93.5%（43/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-14a から引用

表 2.7.6.7-25　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）
本剤 30 mg 群	57.4%（54/94）
本剤 80 mg 群	50.0%（23/46）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.2-13a から引用

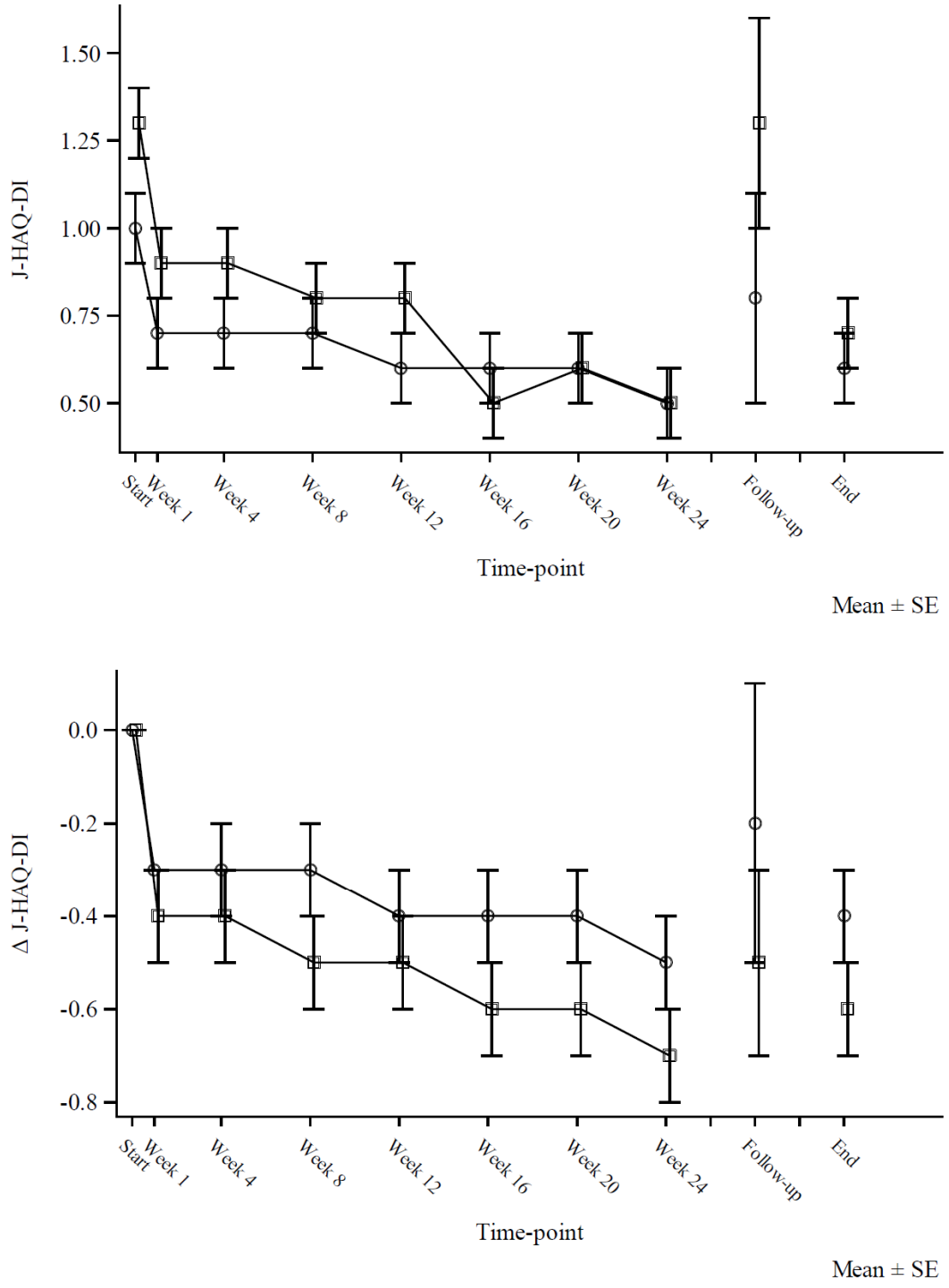


図 2.7.6.7-9　HAQ-DI の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.2-15a から引用

2.7.6.7.1.5　薬力学

(1)　hs-CRP

24 週時の hs-CRP の変化量を表 2.7.6.7-26、hs-CRP の推移を図 2.7.6.7-10 に示した。

24 週時（LOCF）の hs-CRP のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-0.8831±2.0574 mg/dL、80 mg 群で-0.9884±1.5656 mg/dL であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

hs-CRP のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、1 週時には 30 mg 群で-1.5471±1.6041 mg/dL、80 mg 群で-1.6085±1.6997 mg/dL まで改善し、その後 4 週から 24 週まで効果は持続した。

表 2.7.6.7-26　hs-CRP 変化量（24 週時、LOCF）

投与群	変化量
本剤 30 mg 群	-0.8831±2.0574
本剤 80 mg 群	-0.9884±1.5656

平均値±標準偏差（mg/dL）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.6-1a から引用

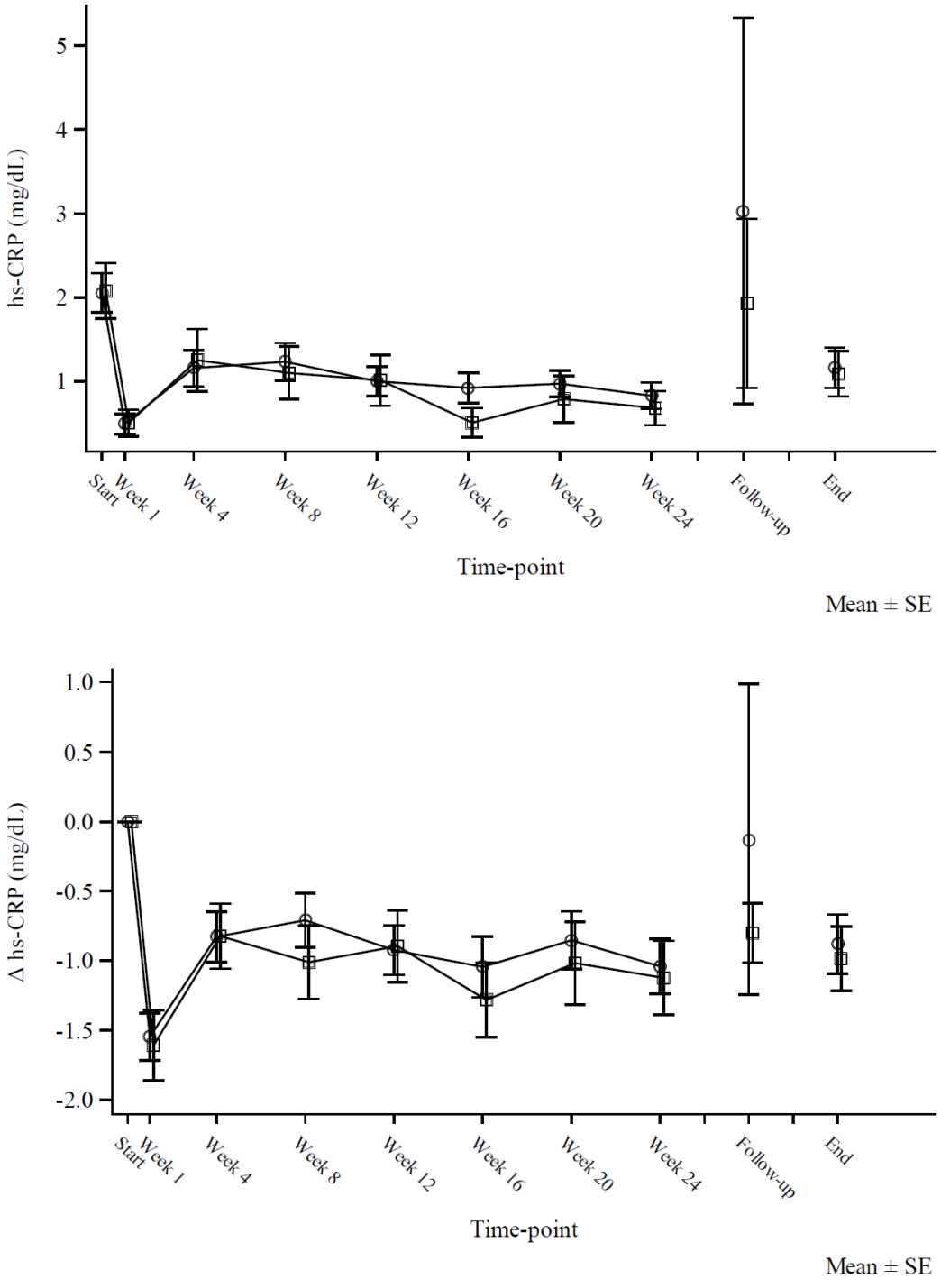


図 2.7.6.7-10　hs-CRP の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.6-1a から引用

(2)　ESR

24 週時の ESR の変化量を表 2.7.6.7-27、ESR の推移を図 2.7.6.7-11 に示した。

24 週時（LOCF）の ESR のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-10.8±19.8 mm/h、80 mg 群で-14.1±20.1 mm/h であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で大きかった。

ESR のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、1 週時には 30 mg 群で-12.0±8.3 mm/h、80 mg 群で-13.2±10.1 mm/h であり、効果は 24 週まで持続した。

表 2.7.6.7-27　ESR 変化量（24 週時、LOCF）

投与群	変化量
本剤 30 mg 群	-10.8±19.8
本剤 80 mg 群	-14.1±20.1

平均値±標準偏差（mm/h）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.6-2a から引用

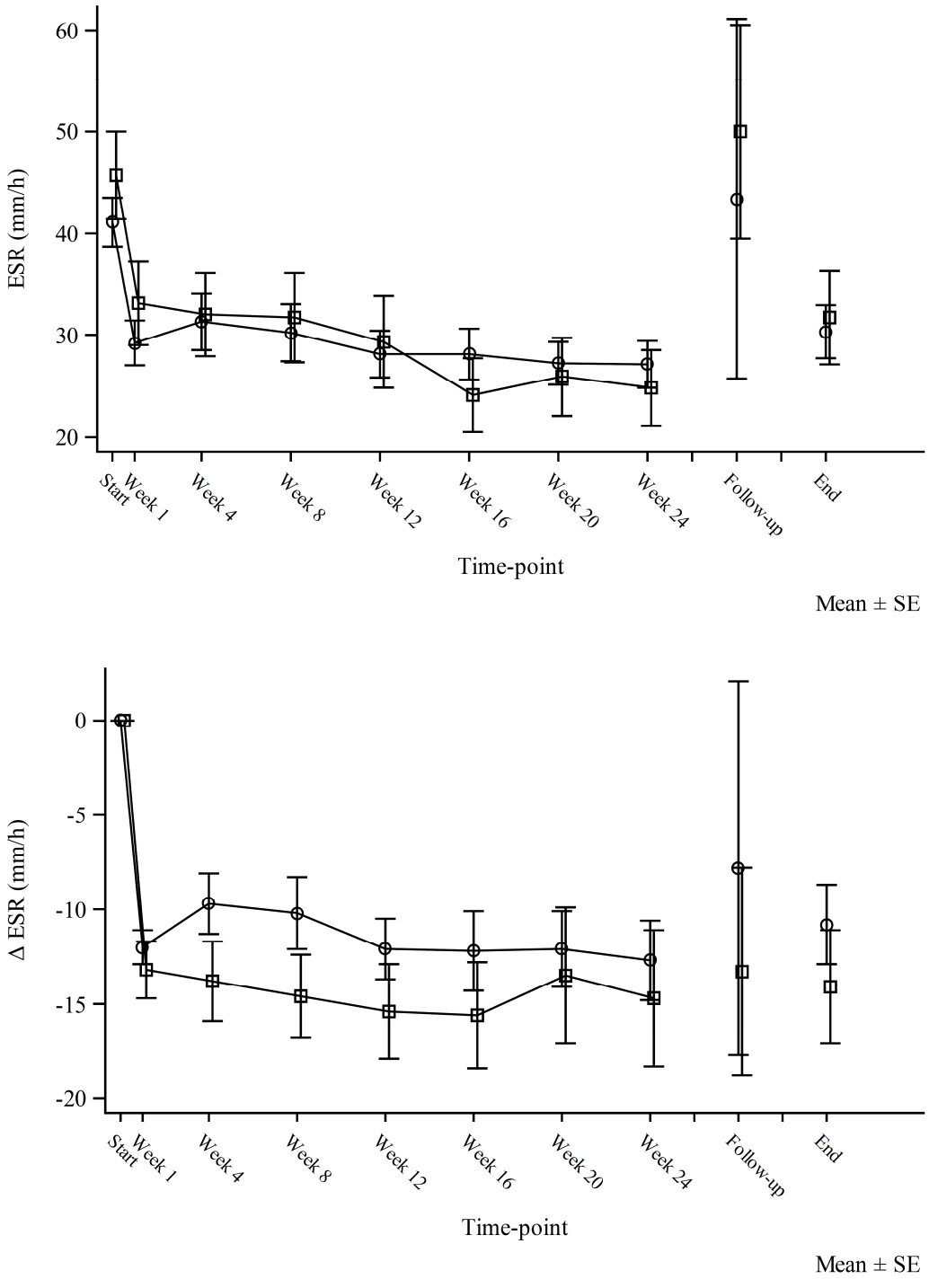


図 2.7.6.7-11　ESR の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.6-2a から引用

2.7.6.7.1.6　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 2.7.6.7-12、C_{trough} の要約を表 2.7.6.7-28 に示した。

投与量に応じて C_{trough} は上昇した。

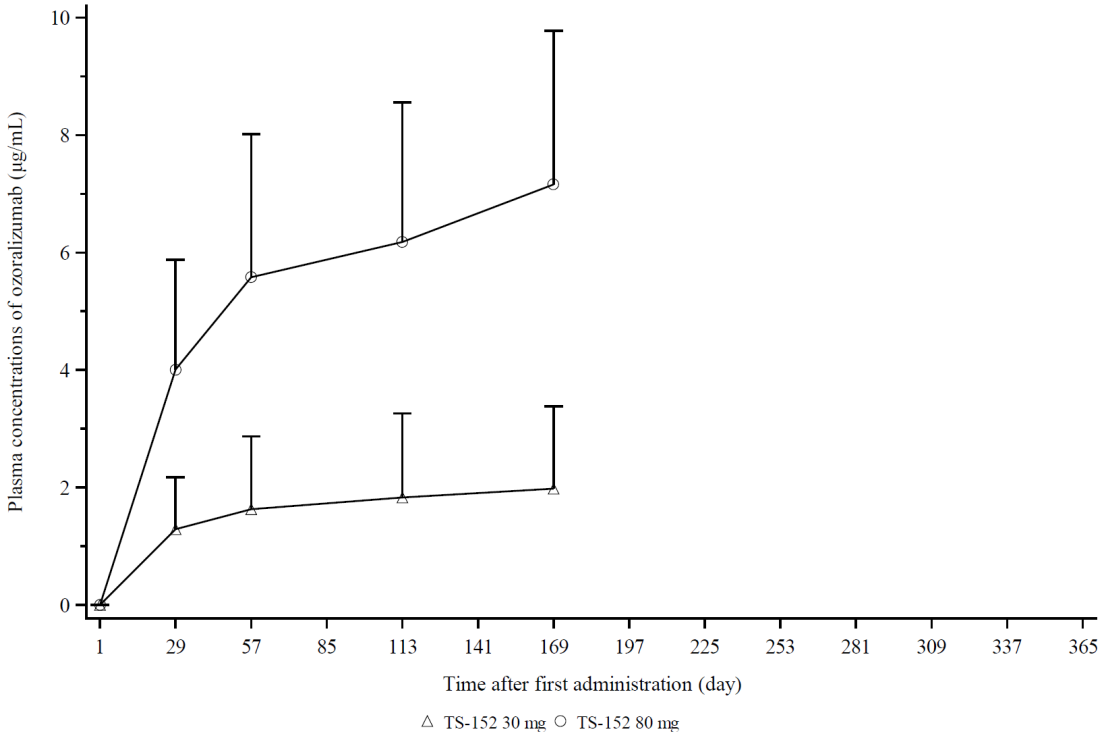


図 2.7.6.7-12　血漿中オゾラリズマブの C_{trough}（平均値±標準偏差）の推移

3001-JA（5.3.5.2-2）Figure 15.5.3.1 から引用

表 2.7.6.7-28　血漿中オゾラリズマブの C_{trough}

投与群	C_{trough}（μg/mL）	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週	事後検査
本剤 30 mg 群	N	94	93	90	89	84	8
	平均値±標準偏差	NC	1.29±0.886	1.63±1.24	1.83±1.43	1.98±1.40	NC
本剤 80 mg 群	N	46	45	45	39	38	7
	平均値±標準偏差	NC	4.01±1.87	5.58±2.44	6.18±2.38	7.16±2.62	1.14±1.00

NC：計算せず

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.5.3.1 から引用

2.7.6.7.1.7　安全性

(1)　有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-29 に示した。

24 週までの有害事象の発現率は、30 mg 群で 74.5%（70/94 例）、80 mg 群で 80.4%（37/46 例）（以下同順）であり、副作用の発現率は、31.9%（30/94 例）、30.4%（14/46 例）であった。有害事象及び副作用のいずれも、発現率に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なかった。重篤な有害事象（死亡を除く）は、30 mg 群で 5 例 5 件、80 mg 群で 4 例 4 件発現し、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 80 mg 群の 1 例 1 件（蜂巣炎）のみであった。中止に至った有害事象は、30 mg 群で 4 例、80 mg 群で 3 例に発

現し、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、30 mg 群で 2 例、80 mg 群で 1 例に認められた。

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 2.7.6.7-29　有害事象の発現状況

	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
有害事象	70 (74.5)	37 (80.4)
副作用	30 (31.9)	14 (30.4)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象（死亡を除く）	5 (5.3)	4 (8.7)
中止に至った有害事象	4 (4.3)	3 (6.5)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	5 (5.3)	1 (2.2)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-21a から引用

(2)　有害事象及び副作用

24 週までの有害事象の発現率は、30 mg 群で 74.5%（70/94 例）、80 mg 群で 80.4%（37/46 例）であった（表 2.7.6.7-30）。各投与群で発現率が 3%以上の有害事象は、30 mg 群では上咽頭炎 18.1%（17/94 例）、湿疹 7.4%（7/94 例）、下痢 5.3%（5/94 例）、胃腸炎 5.3%（5/94 例）、発疹 4.3%（4/94 例）、齲歯 3.2%（3/94 例）、肝機能異常 3.2%（3/94 例）、背部痛 3.2%（3/94 例）、喘息 3.2%（3/94 例）、蕁麻疹 3.2%（3/94 例）、80 mg 群では上咽頭炎 21.7%（10/46 例）、湿疹 8.7%（4/46 例）、下痢 8.7%（4/46 例）、肝機能異常 6.5%（3/46 例）、歯周炎 6.5%（3/46 例）、口角口唇炎 4.3%（2/46 例）、気管支炎 4.3%（2/46 例）、咳嗽 4.3%（2/46 例）、高血圧 4.3%（2/46 例）であった。

表 2.7.6.7-30　有害事象（24 週時）

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
全ての有害事象	70 (74.5)	37 (80.4)
血液およびリンパ系障害	4 (4.3)	0
貧血	2 (2.1)	0
肺門リンパ節腫脹	1 (1.1)	0
リンパ節症	1 (1.1)	0
心臓障害	0	1 (2.2)
動悸	0	1 (2.2)
耳および迷路障害	1 (1.1)	1 (2.2)
耳管機能障害	1 (1.1)	0
回転性めまい	0	1 (2.2)
内分泌障害	0	1 (2.2)
甲状腺腫	0	1 (2.2)
眼障害	3 (3.2)	1 (2.2)
眼瞼炎	1 (1.1)	0
結膜出血	0	1 (2.2)
ドライアイ	1 (1.1)	0
眼瞼浮腫	1 (1.1)	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
緑内障	0	1 (2.2)
流涙増加	1 (1.1)	0
胃腸障害	16 (17.0)	9 (19.6)
上腹部痛	1 (1.1)	1 (2.2)
口角口唇炎	0	2 (4.3)
アフタ性潰瘍	1 (1.1)	0
便秘	2 (2.1)	0
齲歯	3 (3.2)	0
下痢	5 (5.3)	4 (8.7)
胃ポリープ	1 (1.1)	0
びらん性胃炎	1 (1.1)	0
舌炎	2 (2.1)	0
歯周病	1 (1.1)	0
口内炎	2 (2.1)	0
嘔吐	0	1 (2.2)
大腸ポリープ	2 (2.1)	1 (2.2)
胃障害	0	1 (2.2)
軟便	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	2 (4.3)
胸部不快感	0	1 (2.2)
注射部位内出血	0	1 (2.2)
倦怠感	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	4 (4.3)	3 (6.5)
肝嚢胞	1 (1.1)	0
肝機能異常	3 (3.2)	3 (6.5)
免疫系障害	0	1 (2.2)
季節性アレルギー	0	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	31 (33.0)	19 (41.3)
細気管支炎	1 (1.1)	0
気管支炎	2 (2.1)	2 (4.3)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
結膜炎	1 (1.1)	0
膀胱炎	0	1 (2.2)
胃腸炎	5 (5.3)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	0
歯肉炎	1 (1.1)	1 (2.2)
帯状疱疹	2 (2.1)	0
インフルエンザ	1 (1.1)	0
上咽頭炎	17 (18.1)	10 (21.7)
中耳炎	0	1 (2.2)
慢性中耳炎	0	1 (2.2)
歯周炎	0	3 (6.5)
咽頭炎	2 (2.1)	0
肺炎	2 (2.1)	1 (2.2)
副鼻腔炎	0	1 (2.2)
足部白癬	1 (1.1)	0
扁桃炎	1 (1.1)	0
歯膿瘍	0	1 (2.2)
上気道感染	2 (2.1)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.2)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
感染性腸炎	1 (1.1)	0
白癬感染	1 (1.1)	1 (2.2)
ウイルス性腸炎	1 (1.1)	0
口腔ヘルペス	2 (2.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (6.4)	4 (8.7)
節足動物刺傷	0	1 (2.2)
腓骨骨折	0	1 (2.2)
足骨折	1 (1.1)	0
損傷	1 (1.1)	0
関節脱臼	1 (1.1)	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)	0
挫傷	2 (2.1)	1 (2.2)
熱傷	0	1 (2.2)
臨床検査	9 (9.6)	5 (10.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)
血中カルシウム減少	1 (1.1)	0
血中コレステロール増加	0	1 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.2)
血圧上昇	0	1 (2.2)
血中トリグリセリド増加	2 (2.1)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.2)
好中球数減少	1 (1.1)	0
白血球数減少	1 (1.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (1.1)	0
肝酵素上昇	1 (1.1)	0
便潜血陽性	1 (1.1)	0
細胞マーカー増加	1 (1.1)	1 (2.2)
肝機能検査値上昇	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	4 (4.3)	3 (6.5)
脱水	1 (1.1)	1 (2.2)
糖尿病	0	1 (2.2)
高カリウム血症	0	1 (2.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.2)
高尿酸血症	1 (1.1)	0
ビタミン欠乏症	1 (1.1)	0
脂質異常症	1 (1.1)	0
高脂血症	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (10.6)	1 (2.2)
背部痛	3 (3.2)	1 (2.2)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.1)	0
筋痙縮	1 (1.1)	0
頚部痛	1 (1.1)	0
滑液嚢腫	2 (2.1)	0
椎間板突出	1 (1.1)	0
脊柱管狭窄症	1 (1.1)	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）	3 (3.2)	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
乳癌	1 (1.1)	0
結腸癌	1 (1.1)	0
胃癌	1 (1.1)	0
神経系障害	4 (4.3)	0
頭痛	2 (2.1)	0
感覚鈍麻	1 (1.1)	0
神経痛	1 (1.1)	0
精神障害	2 (2.1)	0
不眠症	2 (2.1)	0
腎および尿路障害	0	4 (8.7)
緊張性膀胱	0	1 (2.2)
夜間頻尿	0	1 (2.2)
頻尿	0	1 (2.2)
尿細管間質性腎炎	0	1 (2.2)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (2.2)
良性前立腺肥大症	1 (1.1)	0
性器出血	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (11.7)	3 (6.5)
喘息	3 (3.2)	0
咳嗽	2 (2.1)	2 (4.3)
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	0
肺臓炎	2 (2.1)	0
リウマチ肺	0	1 (2.2)
器質化肺炎	1 (1.1)	0
口腔咽頭痛	2 (2.1)	0
皮膚および皮下組織障害	18 (19.1)	10 (21.7)
ざ瘡	0	1 (2.2)
皮膚嚢腫	0	1 (2.2)
皮膚炎	2 (2.1)	0
接触皮膚炎	1 (1.1)	0
薬疹	0	1 (2.2)
湿疹	7 (7.4)	4 (8.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	0
紅斑	1 (1.1)	1 (2.2)
口囲皮膚炎	1 (1.1)	0
光線過敏性反応	1 (1.1)	0
痒疹	1 (1.1)	0
そう痒症	0	1 (2.2)
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0
発疹	4 (4.3)	1 (2.2)
そう痒性皮疹	1 (1.1)	0
蕁麻疹	3 (3.2)	1 (2.2)
血管障害	1 (1.1)	3 (6.5)
高血圧	1 (1.1)	2 (4.3)
四肢静脈血栓症	0	1 (2.2)

例数（%）

3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-4a から引用

24 週までの副作用の発現率は、30 mg 群で 31.9%（30/94 例）、80 mg 群で 30.4%（14/46 例）（以下同順）であった（表 2.7.6.7-31）。各投与群で発現率が 3%以上の副作用は、30 mg 群及び 80 mg 群のいずれも上咽頭炎［6.4%（6/94 例）、6.5%（3/46 例）］であった。

表 2.7.6.7-31　副作用（24 週時）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
全ての副作用	30 (31.9)	14 (30.4)
血液およびリンパ系障害	2 (2.1)	0
貧血	1 (1.1)	0
肺門リンパ節腫脹	1 (1.1)	0
胃腸障害	4 (4.3)	1 (2.2)
上腹部痛	1 (1.1)	0
下痢	1 (1.1)	1 (2.2)
舌炎	1 (1.1)	0
口内炎	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	2 (2.1)	1 (2.2)
肝機能異常	2 (2.1)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	14 (14.9)	10 (21.7)
気管支炎	1 (1.1)	1 (2.2)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
膀胱炎	0	1 (2.2)
胃腸炎	1 (1.1)	0
帯状疱疹	2 (2.1)	0
上咽頭炎	6 (6.4)	3 (6.5)
中耳炎	0	1 (2.2)
慢性中耳炎	0	1 (2.2)
咽頭炎	1 (1.1)	0
肺炎	2 (2.1)	1 (2.2)
歯膿瘍	0	1 (2.2)
上気道感染	2 (2.1)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.2)
白癬感染	0	1 (2.2)
ウイルス性腸炎	1 (1.1)	0
臨床検査	6 (6.4)	1 (2.2)
血中コレステロール増加	0	1 (2.2)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.2)
好中球数減少	1 (1.1)	0
白血球数減少	1 (1.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (1.1)	0
便潜血陽性	1 (1.1)	0
細胞マーカー増加	1 (1.1)	0
肝機能検査値上昇	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	2 (2.1)	1 (2.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.2)
脂質異常症	1 (1.1)	0
高脂血症	1 (1.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2)	0
肺臓炎	2 (2.1)	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
器質化肺炎	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (5.3)	2 (4.3)
皮膚嚢腫	0	1 (2.2)
皮膚炎	1 (1.1)	0
湿疹	2 (2.1)	0
紅斑	1 (1.1)	1 (2.2)
口囲皮膚炎	1 (1.1)	0
そう痒症	0	1 (2.2)
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0
蕁麻疹	1 (1.1)	0

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-5a から引用

(3)　死亡

24 週までに死亡に至った有害事象の発現はなかった。

(4)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.7-32 に示した。

24 週までに発現した重篤な有害事象は、30 mg 群で 5 例（5.3%）5 件（大腸ポリープ、関節脱臼、乳癌、結腸癌及び胃癌）、80 mg 群で 4 例（8.7%）4 件（大腸ポリープ、蜂巣炎、尿細管間質性腎炎及びリウマチ肺）であった。

24 週までに発現した重篤な副作用は、80 mg 群で 1 例（2.2%）1 件（蜂巣炎）のみであった。

重篤な有害事象の叙述を総括報告書（5.3.5.2-2　15.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述）に示した。

表 2.7.6.7-32　重篤な有害事象（24 週時）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
重篤な有害事象（死亡を除く）	5 (5.3)	4 (8.7)
胃腸障害	1 (1.1)	1 (2.2)
大腸ポリープ	1 (1.1)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.2)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0
関節脱臼	1 (1.1)	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）	3 (3.2)	0
乳癌	1 (1.1)	0
結腸癌	1 (1.1)	0
胃癌	1 (1.1)	0
腎および尿路障害	0	1 (2.2)
尿細管間質性腎炎	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.2)
リウマチ肺	0	1 (2.2)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）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 2.7.6.7-33 に示した。

24 週までに発現した中止に至った有害事象は、30 mg 群で 4 例（4.3%）4 件（B 型肝炎 DNA 測定陽性、乳癌、結腸癌及び膿疱性乾癬）、80 mg 群で 3 例（6.5%）3 件（蜂巣炎、尿細管間質性腎炎、リウマチ肺）であった。24 週までに発現した中止に至った副作用は、30 mg 群で 2 例（2.1%）2 件（B 型肝炎 DNA 測定陽性及び膿疱性乾癬）、80 mg 群で 1 例（2.2%）1 件（蜂巣炎）であった。

中止に至った有害事象の重症度は、30 mg 群では軽度 2 例、中等度 2 例であり、中止に至った副作用の重症度は軽度 2 例であった。80 mg 群では、中止に至った有害事象の重症度は中等度 1 例、高度 2 例であり、中止に至った副作用の重症度は高度 1 例であった。

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ついて、用量による違いは認められなかった。

表 2.7.6.7-33　中止に至った有害事象（24 週時）

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
中止に至った有害事象	4 (4.3)	3 (6.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.2)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
臨床検査	1 (1.1)	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (1.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.1)	0
乳癌	1 (1.1)	0
結腸癌	1 (1.1)	0
腎および尿路障害	0	1 (2.2)
尿細管間質性腎炎	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.2)
リウマチ肺	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	0
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.3-11a から引用

(6)　臨床検査値

特筆すべき変動が認められた臨床検査値を以下に示す。

白血球数のベースラインからの変化量（平均値）は、24 週時（LOCF）にて 30 mg 群で-686.2 × 10^6/L、80 mg 群で-763.0 × 10^6/L であり、いずれの群でも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（平均値）は、24 週時（LOCF）にて 30 mg 群で-1034.0 × 10^6/L 及び-8.98%、80 mg 群で-1217.4 × 10^6/L 及び-10.91%であり、いずれの群でも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（平均値）は、24 週時（LOCF）にて、30 mg 群で 329.8 × 10^6/L 及び 7.59%、80 mg 群で 428.3 × 10^6/L 及び 9.19%であり、いずれの群でも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、30 mg 群と 80 mg 群との間に違いは認められなかった。

(8)　注射部位反応

24 週までに「注射部位反応」の有害事象の発現はなかった。

2.7.6.7.1.8　免疫原性

(1)　ADA

血漿中 ADA の各評価時点の結果を表 2.7.6.7-34、24 週までの評価結果を表 2.7.6.7-35 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 11 例（%All、%Evaluable ともに 11.7%）、BL-ADA 陽性 42 例（%All、%Evaluable ともに 44.7%）、TI-ADA 陽性 24 例（%All、%Evaluable ともに 25.5%）、TB-ADA 陽性 17 例（%All、%Evaluable ともに 18.1%）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 41 例（%All、%Evaluable ともに 43.6%）であった。

80 mg 群では、24 週までの ADA 評価の結果は、陰性 14 例（%All、%Evaluable ともに 30.4%）、BL-ADA 陽性 16 例（%All、%Evaluable ともに 34.8%）、TI-ADA 陽性 11 例（%All、%Evaluable ともに 23.9%）、TB-ADA 陽性 5 例（%All、%Evaluable ともに 10.9%）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 16 例（%All、%Evaluable ともに 34.8%）であった。

表 2.7.6.7-34　血漿中 ADA の各評価時点の結果

投与群	ADA 評価	投与前	8 週	24 週
本剤 30 mg 群	ADA 陰性	35 (37.2)	13 (14.3)	15 (17.9)
	ADA 陽性	59 (62.8)	78 (85.7)	69 (82.1)
	ADA 不確定	0	0	0
	合計	94 (100.0)	91 (100.0)	84 (100.0)
本剤 80 mg 群	ADA 陰性	25 (54.3)	14 (31.1)	15 (39.5)
	ADA 陽性	21 (45.7)	31 (68.9)	21 (55.3)
	ADA 不確定	0	0	2 (5.3)
	合計	46 (100.0)	45 (100.0)	38 (100.0)
合計	ADA 陰性	60 (42.9)	27 (19.9)	30 (24.6)
	ADA 陽性	80 (57.1)	109 (80.1)	90 (73.8)
	ADA 不確定	0	0	2 (1.6)
	合計	140 (100.0)	136 (100.0)	122 (100.0)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.7.1.1 から引用

表 2.7.6.7-35　血漿中 ADA の 24 週までの評価結果

ADA 評価	本剤 30 mg 群			本剤 80 mg 群			合計		
	N	%All (N=94)	%Evaluable (N=94)	N	%All (N=46)	%Evaluable (N=46)	N	%All (N=140)	%Evaluable (N=140)
ADA 陰性	11	11.7	11.7	14	30.4	30.4	25	17.9	17.9
BL-ADA 陽性	42	44.7	44.7	16	34.8	34.8	58	41.4	41.4
TB-ADA 陽性	17	18.1	18.1	5	10.9	10.9	22	15.7	15.7
TI-ADA 陽性	24	25.5	25.5	11	23.9	23.9	35	25.0	25.0
TB-ADA 陽性＋TI-ADA 陽性	41	43.6	43.6	16	34.8	34.8	57	40.7	40.7
ADA 不確定	0	0.0	-	0	0.0	-	0	0.0	-

-：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（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.7.1.3-1 から引用

(2)　NAb

血漿中 NAb の 24 週までの評価結果を表 2.7.6.7-36 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 週の NAb 評価の結果は、陰性 74 例（%All、%Evaluable ともに 78.7%）、陽性 20 例（%All、%Evaluable ともに 21.3%）であった。

80 mg 群では、24 週の NAb 評価の結果は、陰性 45 例（%All、%Evaluable ともに 97.8%）、陽性 1 例（%All、%Evaluable ともに 2.2%）であった。

表 2.7.6.7-36　血漿中 NAb の 24 週までの評価結果

NAb 評価	本剤 30 mg 群			本剤 80 mg 群			合計		
	N	%All (N=94)	%Evaluable (N=94)	N	%All (N=46)	%Evaluable (N=46)	N	%All (N=140)	%Evaluable (N=140)
NAb 陰性	74	78.7	78.7	45	97.8	97.8	119	85.0	85.0
NAb 陽性	20	21.3	21.3	1	2.2	2.2	21	15.0	15.0
NAb 不確定	0	0.0	-	0	0.0	-	0	0.0	-

-：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（%）
3001-JA（5.3.5.2-2）Table 15.7.1.4-1 から引用

2.7.6.7.1.9　結論

本剤は MTX 非併用下で、30 及び 80 mg のいずれの投与群も投与後 24 週までに高い臨床改善効果及び臨床的寛解達成率を示し、安全性にも大きな問題はなかった。

免疫原性評価では、NAb 陽性例が 30 mg 群で 21.3%と高かったものの、80 mg 群では NAb 陽性例は 1 例のみであった。全体では ADA 又は NAb による有効性及び安全性への影響は 24 週までの評価では限定的であり、明確に結論付けることはできないと考える。

2.7.6.7.2　52 週の成績

本治験の評価期間は 52 週間であり、本項では 52 週時の最終解析結果に基づく成績を提示した。

2.7.6.7.2.1　試験方法

本治験の試験方法は 24 週の成績の項（表 2.7.6.7-1）に示した。本項では表 2.7.6.7-1 のうち終了時の総括報告書にて更新された情報を表 2.7.6.7-37 に示す。

表 2.7.6.7-37　試験方法の概要（終了時の更新情報の抜粋）

項目	内容
治験実施期間	2018 年 10 月 2 日～2020 年 10 月 23 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）

表 2.7.6.7-1 のうち 52 週時の総括報告書にて更新された情報を抜粋した。

2.7.6.7.2.2　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 2.7.6.7-38、中止例の内訳を表 2.7.6.7-39、52 週時の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-40 に示した。

本治験では 205 例から同意を取得し、このうち 63 例が治験薬割付前に中止した。割付前の中止理由の内訳は、組入れ基準不適格 61 例、治験実施計画書違反 1 例、被験者による申し出 1 例であった。

治験薬割付例は 142 例であり、このうち 2 例［本剤 30 mg 群（以下、30 mg 群）1 例、本剤 80 mg 群（以下、80 mg 群）1 例］は投与前に中止した。投与前の中止理由の内訳は、被験者による申し出 1 例（30 mg 群）、治験実施計画書違反 1 例（80 mg 群）であった。

割付に従って治験薬投与を開始した 140 例［30 mg 群 94 例、80 mg 群 46 例］のうち、39 例（30 mg 群 26 例、80 mg 群 13 例）が治験終了時までに中止した。中止理由の内訳は、30 mg 群で対象疾患の悪化 7 例、治験実施計画書違反 1 例、有害事象 12 例、被験者による申し出 4 例、HBV-DNA 検出 1 例、その他 1 例、80 mg 群で対象疾患の悪化 6 例、有害事象 7 例であった。治験薬投与を開始した被験者における治験継続率は、30 mg 群で 72.3%、80 mg 群で 71.7%であった。中止率は、30 mg 群で 27.7%（26/94 例）、80 mg 群で 28.3%（13/46 例）であり、用量による違いはなかった。

52 週時の FAS 及び薬物動態解析対象集団は、いずれも 140 例（30 mg 群 94 例、80 mg 群 46 例）であり、割付後、治験薬投与前に中止した 2 例を解析から除外した。

表 2.7.6.7-38　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	205
治験薬割付例	142 (69.3)
割付前中止例	63 (30.7)
組み入れ基準不適格	61
治験実施計画書違反	1
被験者による申し出	1

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.1-1b から引用

表 2.7.6.7-39　中止例の内訳（FAS）

被験者の内訳及び中止理由	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群	合計
FAS（治験薬投与例）	94	46	140
完了例	68 (72.3)	33 (71.7)	101 (72.1)
中止例	26 (27.7)	13 (28.3)	39 (27.9)
対象疾患の悪化	7	6	13
治験実施計画書違反	1	0	1
有害事象	12	7	19
被験者による申し出	4	0	4
HBV-DNA 検出	1	0	1
その他	1	0	1

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-33b から引用

表 2.7.6.7-40　52 週時の解析対象集団の内訳

解析対象集団	本剤 30 mg 群	本剤 80 mg 群	合計
治験薬割付例	95	47	142
FAS	94 (98.9)	46 (97.9)	140 (98.6)
薬物動態解析対象集団	94 (98.9)	46 (97.9)	140 (98.6)
安全性解析対象集団	94 (98.9)	46 (97.9)	140 (98.6)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）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 2.7.6.7-5 に示した。

全ての被験者が日本人であった。投与開始時に csDMARDs を併用していなかった被験者は、30 mg 群で 43 例（45.7%）、80 mg 群で 25 例（54.3%）であった。RA の罹病期間（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 7.0±7.4 年、80 mg 群で 10.0±10.2 年であり、80 mg 群で長かった。FAS 及び薬物動態解析対象集団のいずれにおいても、本治験での評価に大きな影響を及ぼす人口統計学的及び他の基準値の特性の偏りはなかった。

2.7.6.7.2.3　治験薬の投与状況

52 週時までの規定の治験薬投与回数は 13 回であった。治験薬の投与回数が規定通りの 13 回であった被験者の割合は、30 mg 群で 70.2%（66/94 例）、80 mg 群で 65.2%（30/46 例）であり、いずれの投与群でも治験薬の投与遵守状況は概ね良好であった。（表 2.7.6.7-41）。

表 2.7.6.7-41　治験薬投与回数（安全性解析対象集団）

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

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

2.7.6.7.2.4　有効性

(1)　ACR20

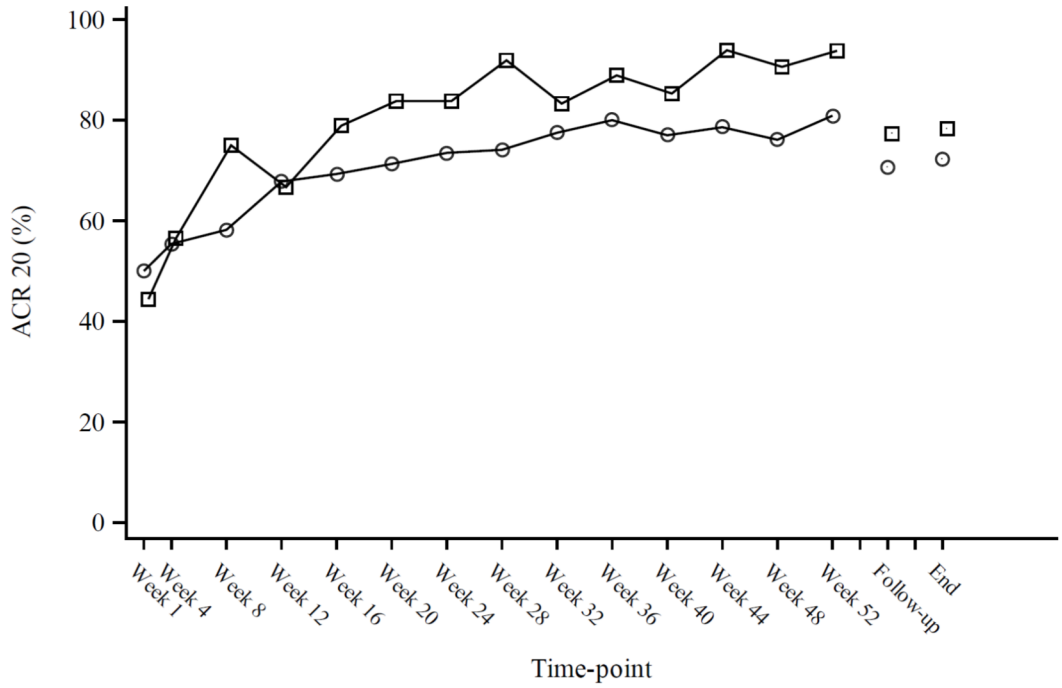
1、16、24 及び 52 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.7-42、ACR20 改善率の推移を図 2.7.6.7-13 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR20 改善率は、30 mg 群で 72.3%（68/94 例）、80 mg 群で 78.3%（36/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

表 2.7.6.7-42　ACR20 改善率（1、16、24、52 週時）

時期	投与群	ACR20 改善率（例数）
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	50.0%（46/92）
	本剤 80 mg 群	44.4%（20/45）
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	69.3%（61/88）
	本剤 80 mg 群	78.9%（30/38）
24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	73.5%（61/83）
	本剤 80 mg 群	83.8%（31/37）
52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	72.3%（68/94）
	本剤 80 mg 群	78.3%（36/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-3b から引用



○ **30 mg** □ **80 mg**

図 2.7.6.7-13　ACR20 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-1b から引用

(2)　ACR50

1、16、24 及び 52 週時の ACR50 改善率を表 2.7.6.7-43、ACR50 改善率の推移を図 2.7.6.7-14 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR50 改善率は、30 mg 群で 51.1%（48/94 例）、80 mg 群で 54.3%（25/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

表 2.7.6.7-43　ACR50 改善率（1、16、24、52 週時）

時期	投与群	ACR50 改善率（例数）
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	21.7%（20/92）
	本剤 80 mg 群	15.6%（7/45）
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	43.8%（39/89）
	本剤 80 mg 群	46.2%（18/39）
24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	56.0%（47/84）
	本剤 80 mg 群	57.9%（22/38）
52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	51.1%（48/94）
	本剤 80 mg 群	54.3%（25/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-4b から引用

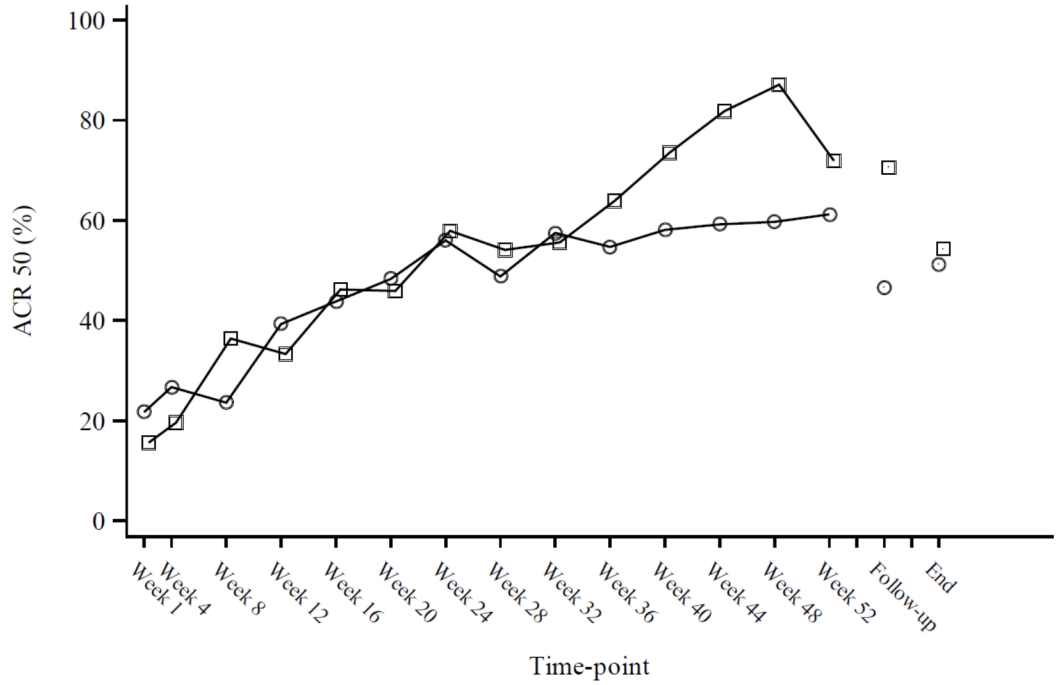


図 2.7.6.7-14　ACR50 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-2b から引用

(3)　ACR70

1、16、24 及び 52 週時の ACR70 改善率を表 2.7.6.7-44、ACR70 改善率の推移を図 2.7.6.7-15 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR70 改善率は、30 mg 群で 30.9%（29/94 例）、80 mg 群で 37.0%（17/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

表 2.7.6.7-44　ACR70 改善率（1、16、24、52 週時）

時期	投与群	ACR70 改善率（例数）
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	7.8%（7/90）
	本剤 80 mg 群	2.2%（1/45）
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	20.5%（18/88）
	本剤 80 mg 群	12.8%（5/39）
24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	28.6%（24/84）
	本剤 80 mg 群	34.2%（13/38）
52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	30.9%（29/94）
	本剤 80 mg 群	37.0%（17/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-5b から引用

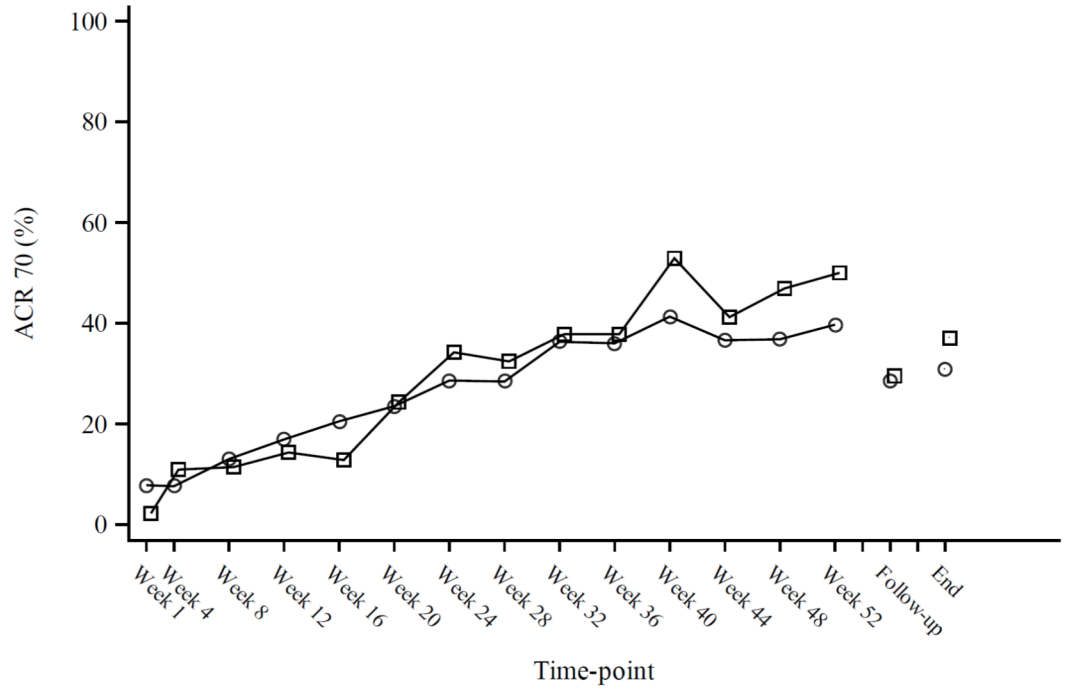


図 2.7.6.7-15　ACR70 改善率の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-3b から引用

(4)　ACR-N

1、16、24 及び 52 週時の ACR-N を表 2.7.6.7-45、ACR-N の推移を図 2.7.6.7-16 に示した。

52 週時（LOCF）の ACR-N（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 47.70±33.80、80 mg 群で 51.06±32.44 であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に上昇し、効果は持続した。

表 2.7.6.7-45　ACR-N（1、16、24、52 週時）

時期	投与群	ACR-N
1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	24.05±25.54
	本剤 80 mg 群	20.33±21.33
16 週時（OC）	本剤 30 mg 群	42.52±30.65
	本剤 80 mg 群	43.96±26.68
24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	47.50±30.68
	本剤 80 mg 群	51.43±30.16
52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	47.70±33.80
	本剤 80 mg 群	51.06±32.44

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-17b から引用

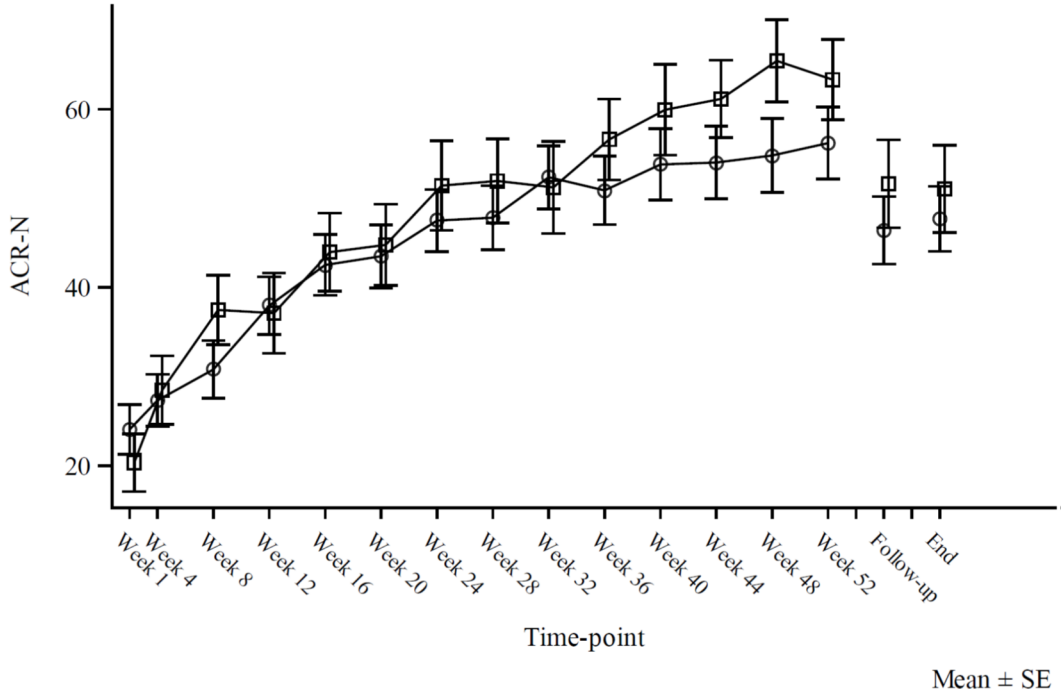


図 2.7.6.7-16　ACR-N の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-6b から引用

(5)　DAS28

1）　DAS28-CRP

52 週時の DAS28-CRP を表 2.7.6.7-46、DAS28-CRP 寛解の達成率を表 2.7.6.7-47、DAS28-CRP の推移を図 2.7.6.7-17 に示した。

52 週時（LOCF）の DAS28-CRP（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 3.09±1.50、80 mg 群で 2.83±1.58 であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-2.25±1.58、80 mg 群で-2.36±1.48 であった。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）の寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）は、30 mg 群で 44.7%（42/94 例）、80 mg 群で 58.7%（27/46 例）であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で高かった。

表 2.7.6.7-46　DAS28-CRP（52 週時、LOCF）

投与群	ベースライン	52 週時	変化量
本剤 30 mg 群	5.34±0.99	3.09±1.50	-2.25±1.58
本剤 80 mg 群	5.19±1.06	2.83±1.58	-2.36±1.48

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-15b から引用

表 2.7.6.7-47　DAS28-CRP 寛解の達成率（52 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	44.7%（42/94）
本剤 80 mg 群	58.7%（27/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-6b から引用

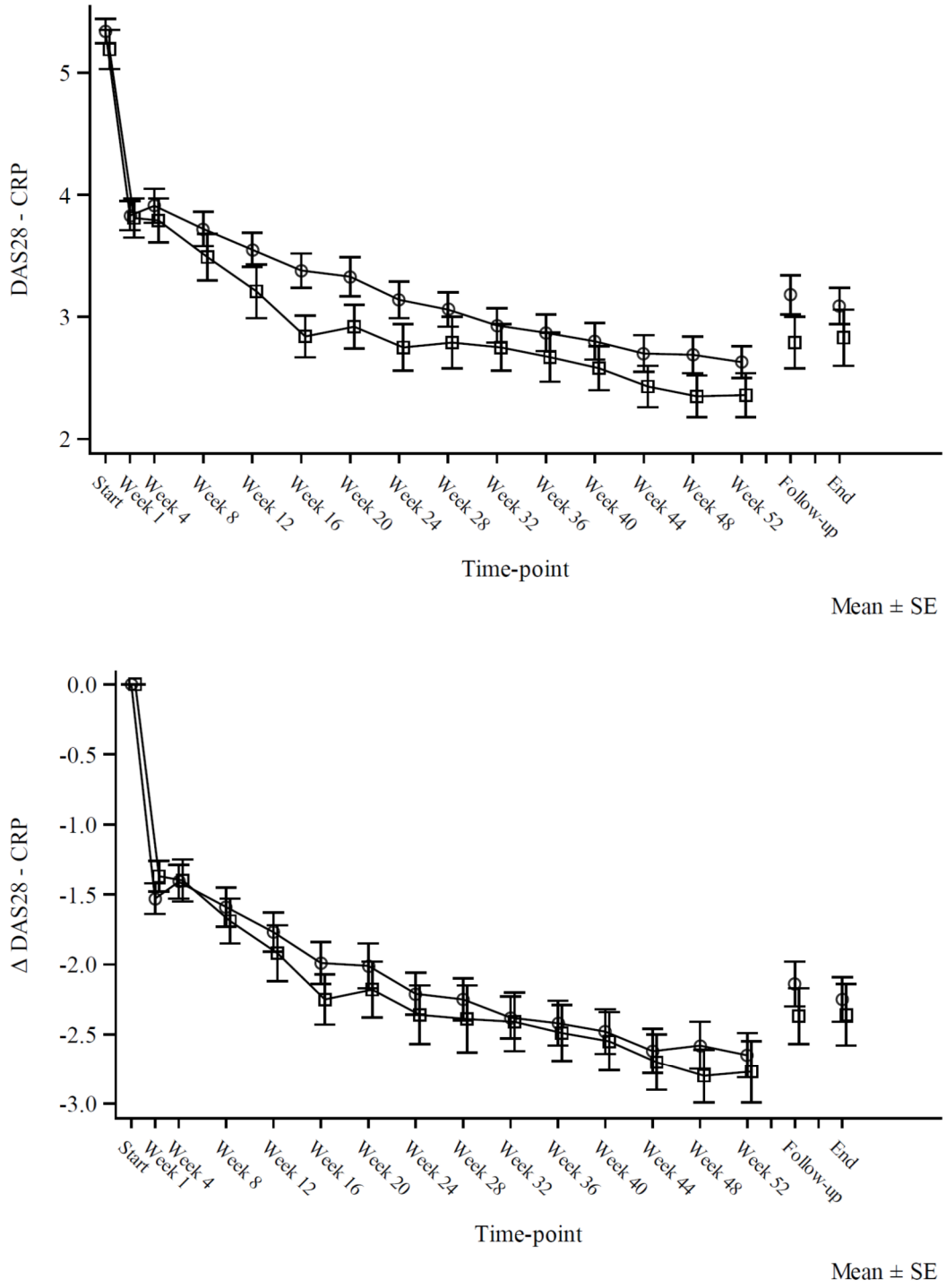


図 2.7.6.7-17　DAS28-CRP の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-4b から引用

2）　DAS28-ESR

52 週時の DAS28-ESR を表 2.7.6.7-48、DAS28-ESR 寛解の達成率を表 2.7.6.7-49、DAS28-ESR の推移を図 2.7.6.7-18 に示した。

52 週時（LOCF）の DAS28-ESR（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 3.71±1.62、80 mg 群で 3.46±1.58 であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-2.15±1.61、80 mg 群で-2.34±1.45 であった。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に改善を示し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）の寛解達成率（DAS28-ESR＜2.6）は、30 mg 群で 27.7%（26/94 例）、80 mg 群で 30.4%（14/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-48　DAS28-ESR（52 週時、LOCF）

投与群	ベースライン	52 週時	変化量
本剤 30 mg 群	5.84±0.97	3.71±1.62	-2.15±1.61
本剤 80 mg 群	5.81±1.05	3.46±1.58	-2.34±1.45

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-16b から引用

表 2.7.6.7-49　DAS28-ESR 寛解の達成率（52 週時、LOCF）

投与群	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	27.7%（26/94）
本剤 80 mg 群	30.4%（14/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-7b から引用

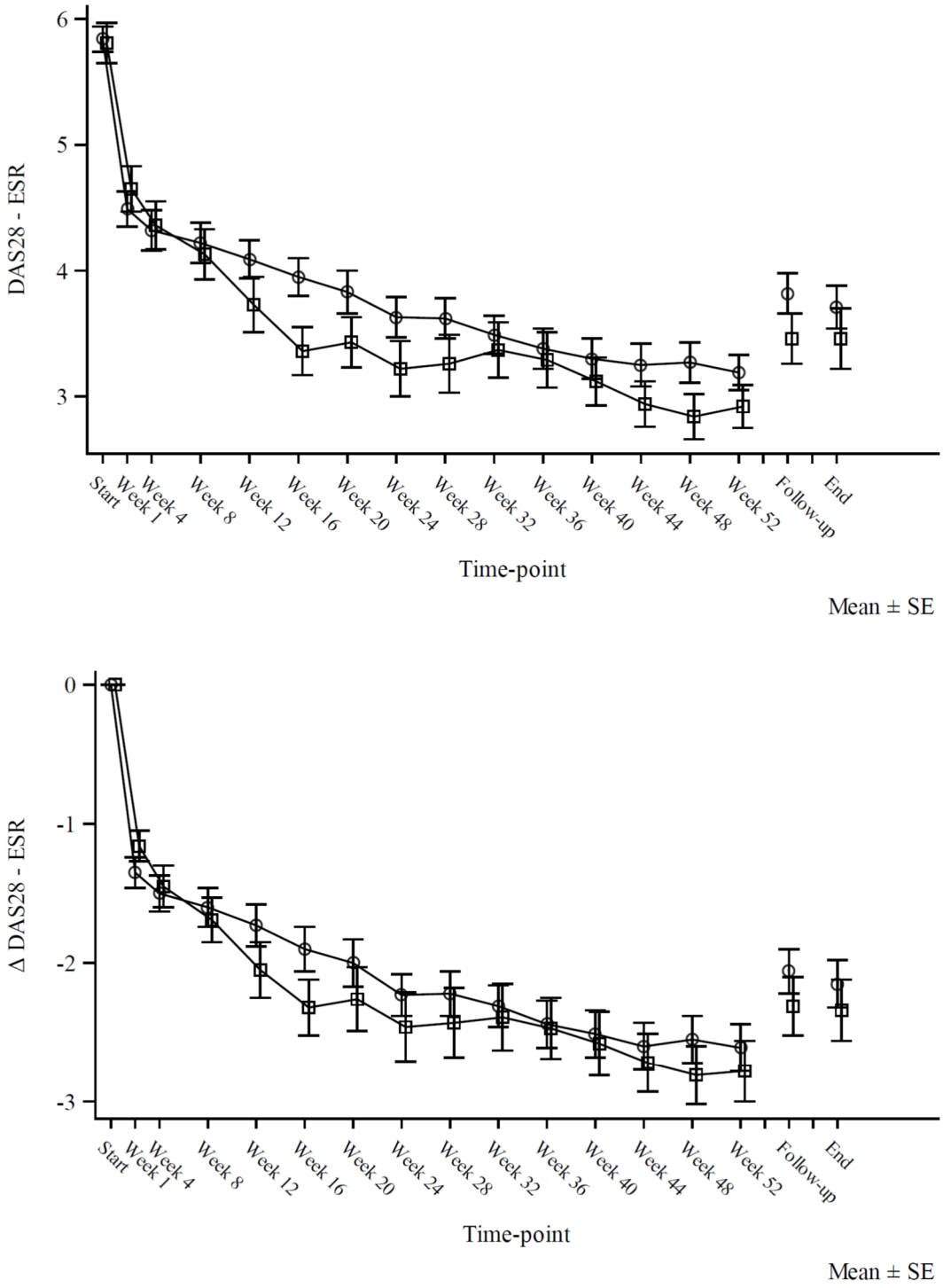


図 2.7.6.7-18　DAS28-ESR の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-5b から引用

(6)　ACR コアセット

最短評価時点、24 週時及び 52 週時の ACR コアセットの結果要約を表 2.7.6.7-50 に示した。

ACR コアセットのいずれの項目においても、30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週時から改善が認められ、52 週まで効果は持続した。

表 2.7.6.7-50　最短評価時点、24 週時及び 52 週時の ACR コアセットの結果要約

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）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-19.4±24.5
		本剤 80 mg 群	-21.3±23.4
	24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-25.4±26.8
		本剤 80 mg 群	-34.7±29.5
	52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-25.3±28.8
		本剤 80 mg 群	-34.0±31.5
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-20.9±26.5
		本剤 80 mg 群	-20.8±23.0
	24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-28.1±28.5
		本剤 80 mg 群	-35.4±33.3
	52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-28.1±32.2
		本剤 80 mg 群	-34.5±32.8
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-26.5±22.7
		本剤 80 mg 群	-23.7±19.8
	24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-38.7±22.4
		本剤 80 mg 群	-38.6±20.2
	52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-38.3±26.6
		本剤 80 mg 群	-38.3±25.5
圧痛関節数（68 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-6.0±7.6
		本剤 80 mg 群	-4.2±3.9
	24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-11.4±8.0
		本剤 80 mg 群	-10.2±6.5
	52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-11.5±9.9
		本剤 80 mg 群	-9.4±8.1
腫脹関節数（66 関節）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-4.9±5.0
		本剤 80 mg 群	-3.6±4.0
	24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-7.9±5.8
		本剤 80 mg 群	-7.6±4.5
	52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-7.9±6.4
		本剤 80 mg 群	-6.8±6.6
HAQ-DI	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-0.3±0.5
		本剤 80 mg 群	-0.4±0.5
	24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-0.5±0.5
		本剤 80 mg 群	-0.7±0.7
	52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-0.4±0.7
		本剤 80 mg 群	-0.6±0.7
hs-CRP（mg/dL）	1 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-1.5471±1.6041
		本剤 80 mg 群	-1.6085±1.6997
	24 週時（OC）	本剤 30 mg 群	-1.0428±1.7999
		本剤 80 mg 群	-1.1255±16373
	52 週時（LOCF）	本剤 30 mg 群	-1.0797±1.9890
		本剤 80 mg 群	-1.2317±1.8703

平均値±標準偏差

3001-JA（5.3.5.2-4）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

1)　EULAR 反応率（CRP）

1、24、52 週時の EULAR 反応率（CRP）を表 2.7.6.7-51 に示した。

52 週時（LOCF）に EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、30 mg 群で 84.0%（79/94 例）、80 mg 群で 87.0%（40/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から高値を示し、52 週まで効果は持続した。

52 週時（LOCF）に EULAR 反応（CRP）が Good であった被験者の割合は、30 mg 群で 57.4%（54/94 例）、80 mg 群で 63.0%（29/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

表 2.7.6.7-51　EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（1、24、52 週時）

投与群	時期	Good impression 達成率（例数）
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	80.0%（72/90）
	24 週時（OC）	89.2%（74/83）
	52 週時（LOCF）	84.0%（79/94）
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	77.8%（35/45）
	24 週時（OC）	86.8%（33/38）
	52 週時（LOCF）	87.0%（40/46）

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-8b から引用

2)　EULAR 反応率（ESR）

1 、24、52 週時の EULAR 反応率（ESR）を表 2.7.6.7-52 に示した。

52 週時（LOCF）に EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、30 mg 群で 77.7%（73/94 例）、80 mg 群で 84.8%（39/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。

EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合は、30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から高値を示し、52 週まで効果は持続した。

52 週時（LOCF）に EULAR 反応（ESR）が Good であった被験者の割合は、30 mg 群で 37.2%（35/94 例）、80 mg 群で 54.3%（25/46 例）であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で高かった。

表 2.7.6.7-52　EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合（1、24、52 週時）

投与群	時期	Good impression 達成率（例数）
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	67.8%（59/87）
	24 週時（OC）	89.9%（71/79）
	52 週時（LOCF）	77.7%（73/94）
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	67.4%（29/43）
	24 週時（OC）	88.9%（32/36）
	52 週時（LOCF）	84.8%（39/46）

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-9b から引用

(8)　SDAI

1、24、52 週時の SDAI の変化量を表 2.7.6.7-53、SDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.7-54、SDAI の推移を図 2.7.6.7-19 に示した。

52 週時（LOCF）の SDAI（平均値±標準偏差）は 30 mg 群で 13.04±13.88、80 mg 群で 12.07±14.54 であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 30 mg 群で-21.41±15.74、80 mg 群で-20.04±13.35 であった。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に低下し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）の SDAI 寛解（SDAI≦3.3）の達成率は、30 mg 群で 20.2%（19/94 例）、80 mg 群で 21.7%（10/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-53　SDAI（1、24、52 週時）

投与群	時期	変化量
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	-14.39±11.73
	24 週時（OC）	-21.39±13.07
	52 週時（LOCF）	-21.41±15.74
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	-11.77±8.00
	24 週時（OC）	-21.47±10.21
	52 週時（LOCF）	-20.04±13.35

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-25b から引用

表 2.7.6.7-54　SDAI 寛解の達成率（1、24、52 週時）

投与群	時期	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	5.5%（5/91）
	24 週時（OC）	20.2%（17/84）
	52 週時（LOCF）	20.2%（19/94）
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	2.2%（1/45）
	24 週時（OC）	21.1%（8/38）
	52 週時（LOCF）	21.7%（10/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-11b から引用

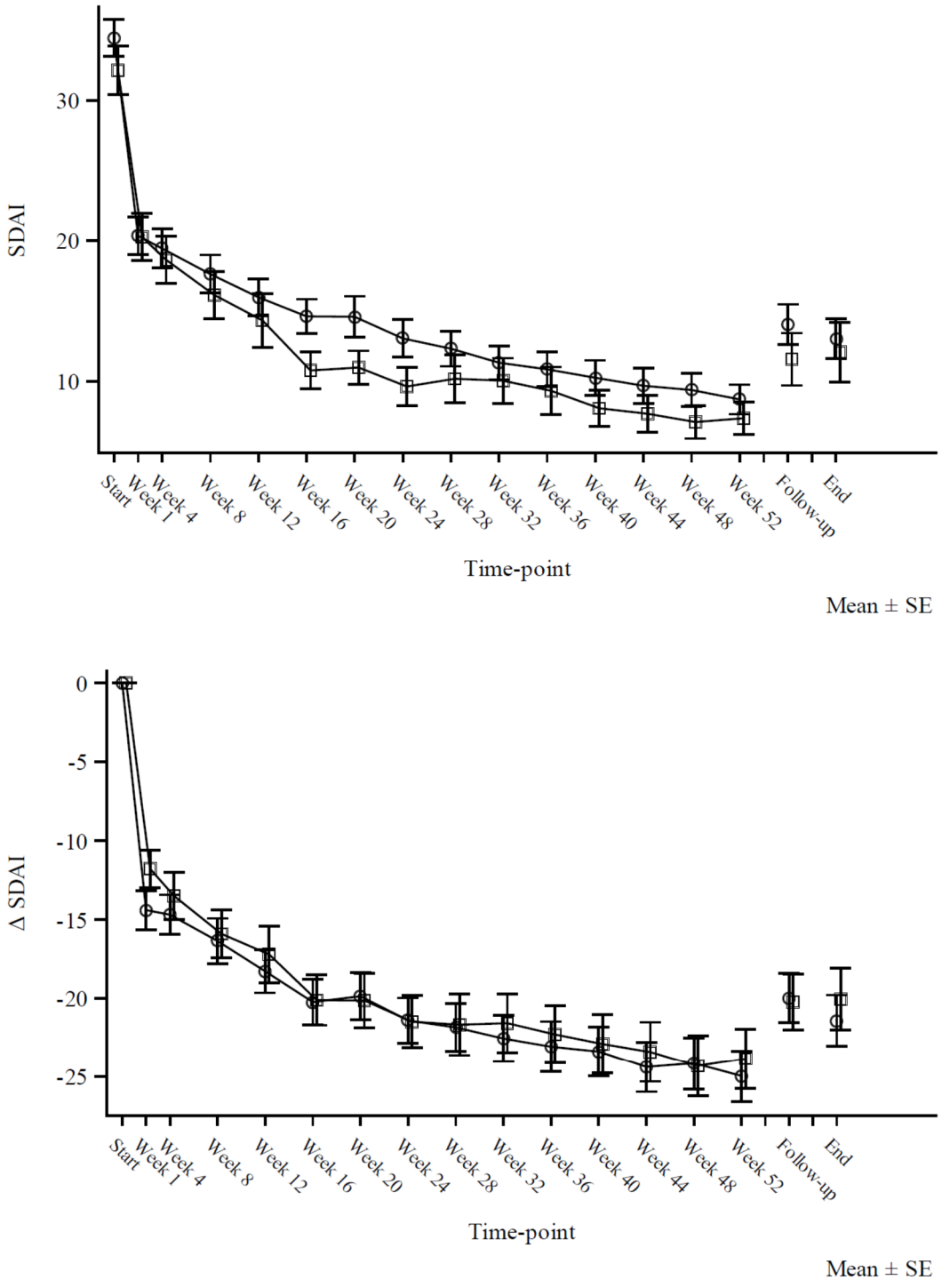


図 2.7.6.7-19　SDAI の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-14b から引用

(9)　CDAI

1、24、52 週時の CDAI の変化量を表 2.7.6.7-55、CDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.7-56、CDAI の推移を図 2.7.6.7-20 に示した。

52 週時（LOCF）の CDAI（平均値±標準偏差）は 30 mg 群で 12.07±12.86、80 mg 群で 11.23±13.49 であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 30 mg 群で-20.39±14.67、80 mg 群で-18.81±12.49 であった。30 mg 群と 80 mg 群の有効性は同程度であった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に低下し、効果は持続した。

52 週時（LOCF）の CDAI 寛解（CDAI≦2.8）の達成率は、30 mg 群で 19.1%（18/94 例）、80 mg 群で 21.7%（10/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-55　CDAI（1、24、52 週時）

投与群	時期	変化量
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	-12.71±11.27
	24 週時（OC）	-20.36±12.12
	52 週時（LOCF）	-20.39±14.67
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	-10.16±7.35
	24 週時（OC）	-20.34±9.28
	52 週時（LOCF）	-18.81±12.49

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-24b から引用

表 2.7.6.7-56　CDAI 寛解の達成率（1、24、52 週時）

投与群	時期	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	5.4%（5/92）
	24 週時（OC）	18.8%（16/85）
	52 週時（LOCF）	19.1%（18/94）
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	2.2%（1/45）
	24 週時（OC）	18.4%（7/38）
	52 週時（LOCF）	21.7%（10/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-10b から引用

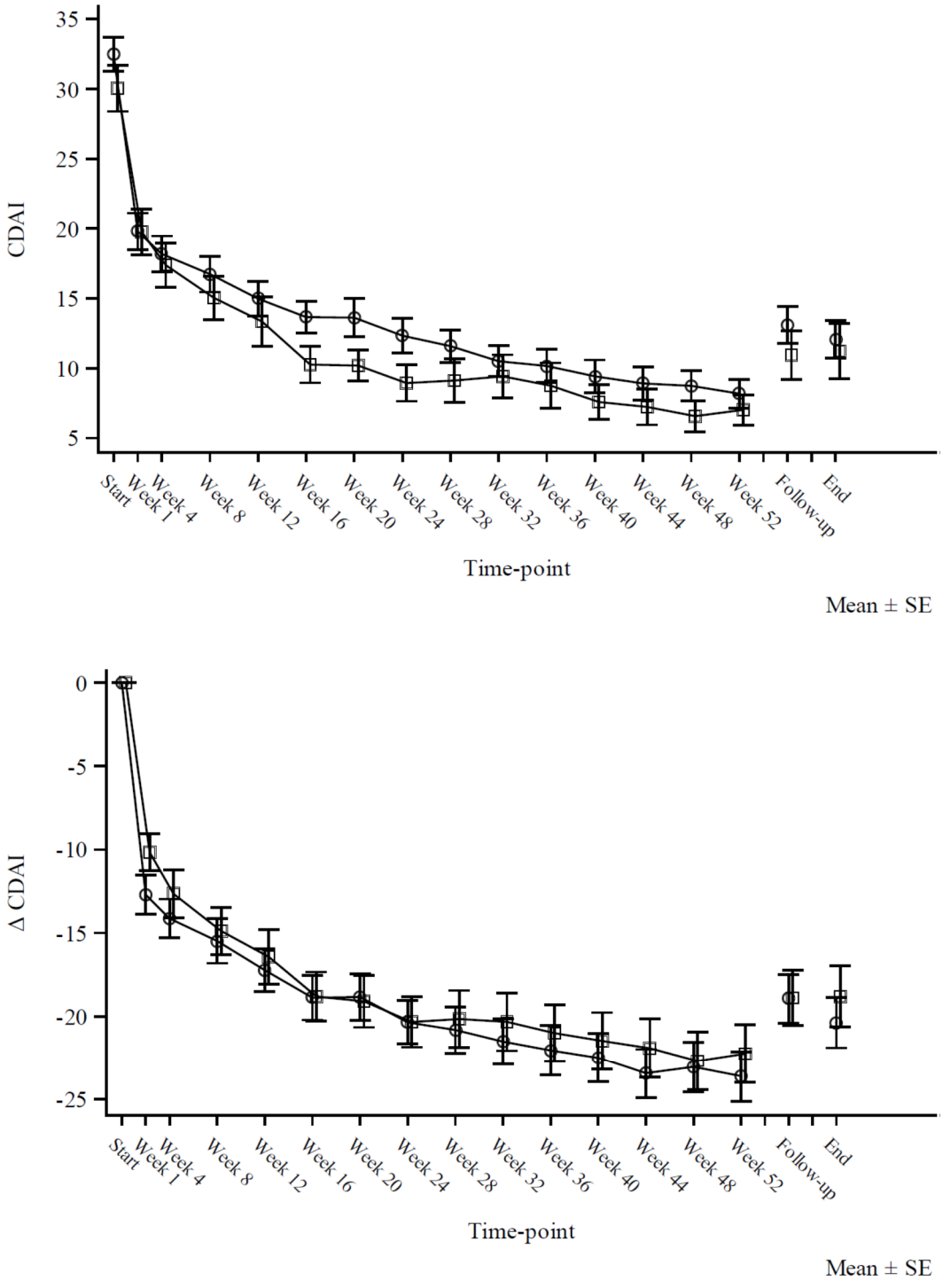


図 2.7.6.7-20　CDAI の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-13b から引用

(10)　Boolean 寛解

1、24、52 週時の Boolean 寛解の達成率を表 2.7.6.7-57 に示した。

52 週時（LOCF）の Boolean 寛解達成率は、30 mg 群で 17.0%（16/94 例）、80 mg 群で 15.2%（7/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-57　Boolean 寛解の達成率（1、24、52 週時）

投与群	時期	寛解達成率（例数）
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	5.5%（5/91）
	24 週時（OC）	11.9%（10/84）
	52 週時（LOCF）	17.0%（16/94）
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	2.2%（1/45）
	24 週時（OC）	21.1%（8/38）
	52 週時（LOCF）	15.2%（7/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-12b から引用

(11)　HAQ-DI

1、24、52 週時の HAQ-DI の変化量を表 2.7.6.7-58、HAQ-DI 改善基準の達成率を表 2.7.6.7-59、HAQ-DI 機能的寛解の達成率を表 2.7.6.7-60、HAQ-DI の推移を図 2.7.6.7-21 に示した。

52 週時（LOCF）の HAQ-DI（平均値±標準偏差）は 30 mg 群で 0.6±0.7、80 mg 群で 0.7±0.8 であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 30 mg 群で-0.4±0.7、80 mg 群で-0.6±0.7 であった。ベースラインからの変化量は 30 mg 群と比較して 80 mg 群で大きかった。30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、52 週まで経時的に低下し、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、30 mg 群で 90.4%（85/94 例）、80 mg 群で 93.5%（43/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

52 週時（LOCF）の HAQ-DI 機能的寛解（HAQ-DI≦0.5）の達成率は、30 mg 群で 61.7%（58/94 例）、80 mg 群で 58.7%（27/46 例）であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.7-58　HAQ-DI 変化量（1、24、52 週時）

投与群	時期	変化量
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	-0.3±0.5
	24 週時（OC）	-0.5±0.5
	52 週時（LOCF）	-0.4±0.7
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	-0.4±0.5
	24 週時（OC）	-0.7±0.7
	52 週時（LOCF）	-0.6±0.7

平均値±標準偏差
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-26b から引用

表 2.7.6.7-59　HAQ-DI 改善基準の達成率（1、24、52 週時）

投与群	時期	HAQ-DI 改善基準の達成率（例数）
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	95.7%（88/92）
	24 週時（OC）	94.1%（80/85）
	52 週時（LOCF）	90.4%（85/94）
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	91.1%（41/45）
	24 週時（OC）	94.7%（36/38）
	52 週時（LOCF）	93.5%（43/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-14b から引用

表 2.7.6.7-60　HAQ-DI 機能的寛解の達成率（1、24、52 週時）

投与群	時期	HAQ-DI機能的寛解の達成率（例数）
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	45.7%（42/92）
	24 週時（OC）	61.2%（52/85）
	52 週時（LOCF）	61.7%（58/94）
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	37.8%（17/45）
	24 週時（OC）	57.9%（22/38）
	52 週時（LOCF）	58.7%（27/46）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.2-13b から引用

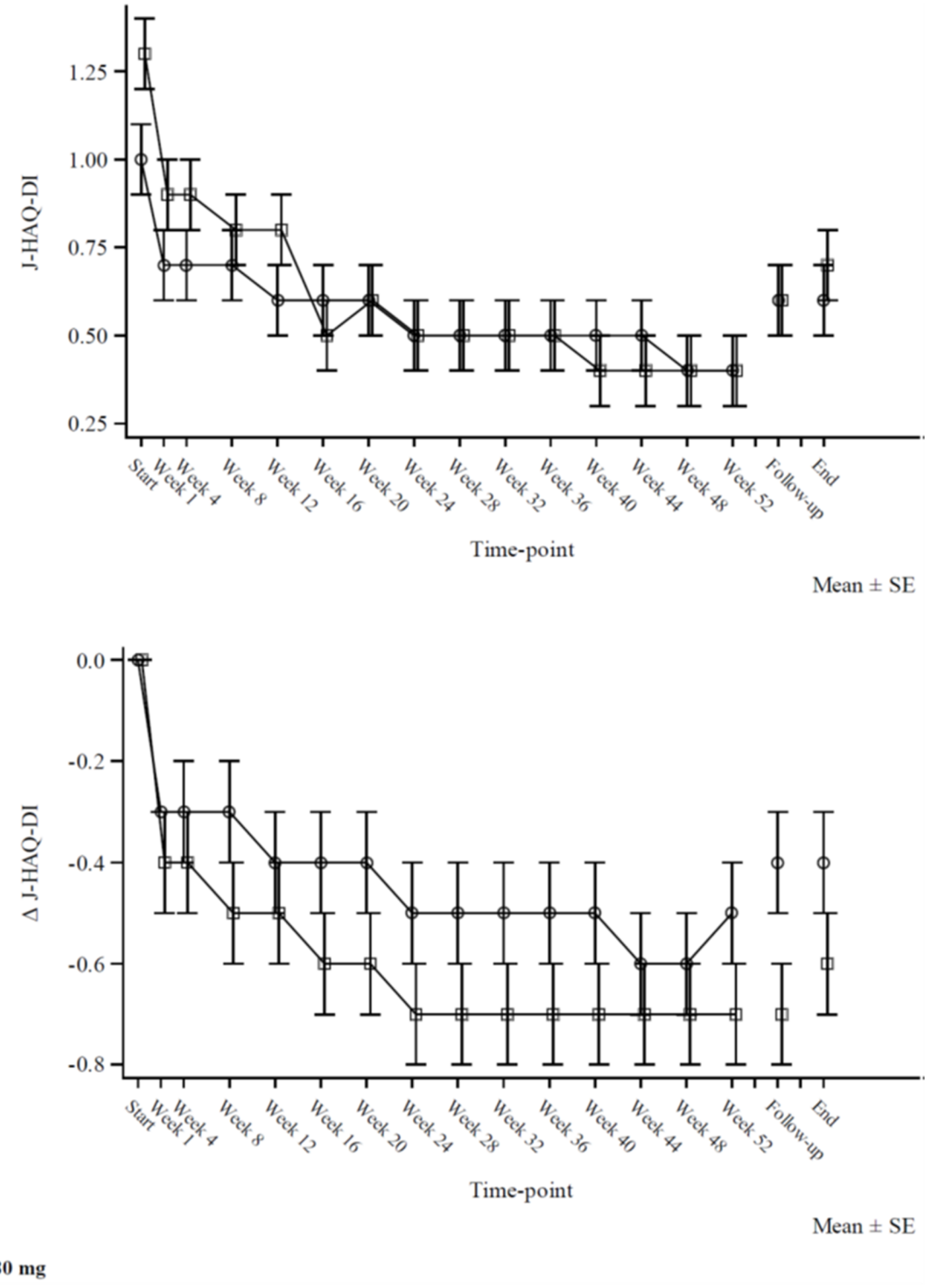


図 2.7.6.7-21　HAQ-DI の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.2-15b から引用

2.7.6.7.2.5　薬力学

(1)　hs-CRP

1、24、52 週時の hs-CRP の変化量を表 2.7.6.7-61、hs-CRP の推移を図 2.7.6.7-22 に示した。

52 週時（LOCF）の hs-CRP のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-1.0797±1.9890 mg/dL、80 mg 群で-1.2317±1.8703 mg/dL であり、30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに 1 週から改善が認められ、4 週から 52 週まで経時的に低下し、効果は持続した。

表 2.7.6.7-61　hs-CRP 変化量（1、24、52 週時）

投与群	時期	変化量
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	-1.5471±1.6041
	24 週時（OC）	-1.0428±1.7999
	52 週時（LOCF）	-1.0797±1.9890
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	-1.6085±1.6997
	24 週時（OC）	-1.1255±1.6373
	52 週時（LOCF）	-1.2317±1.8703

平均値±標準偏差（mg/dL）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.6-1b から引用

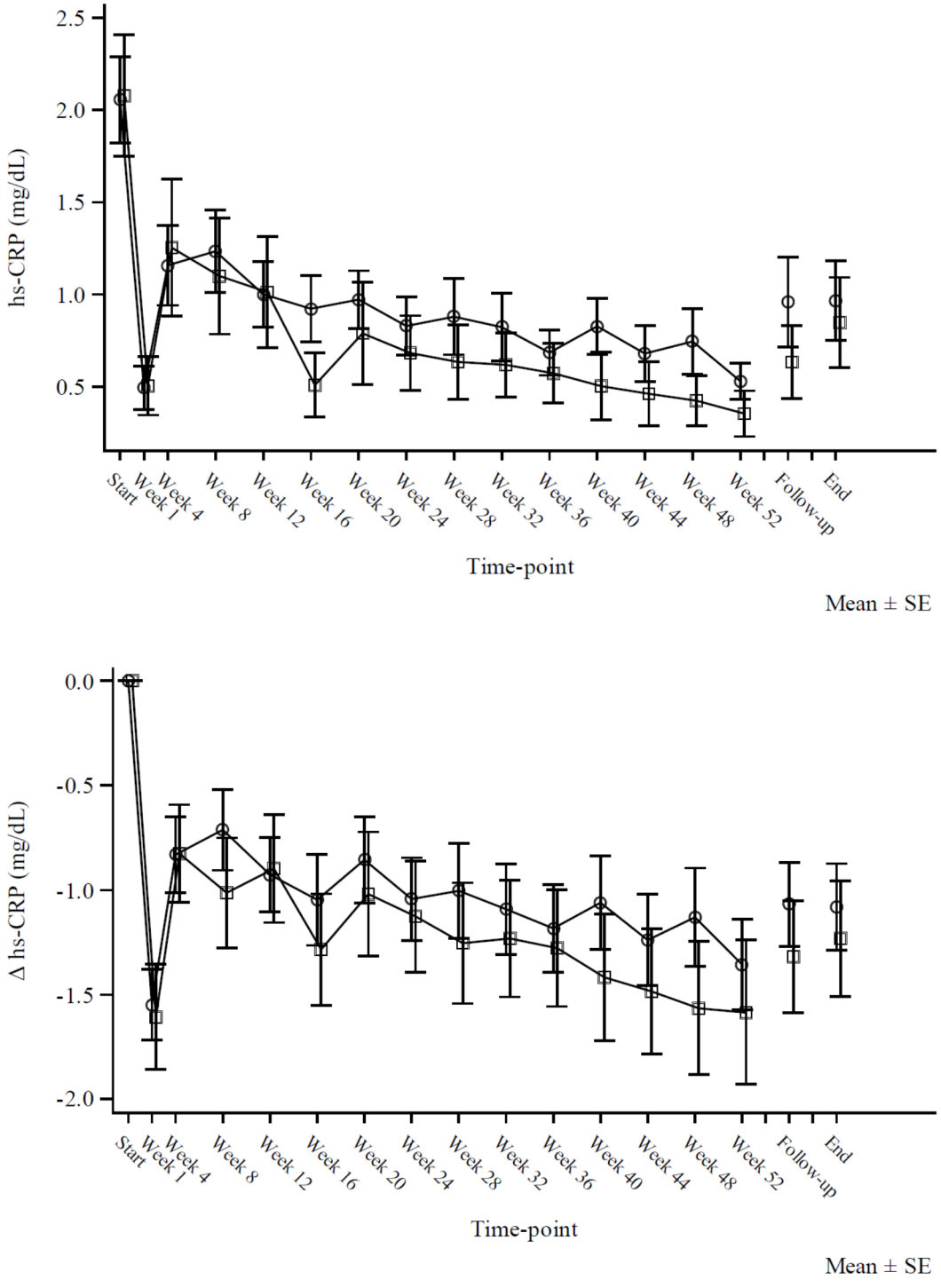


図 2.7.6.7-22　hs-CRP の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.6-1b から引用

(2)　ESR

1、24、52 週時の ESR の変化量を表 2.7.6.7-62、ESR の推移を図 2.7.6.7-23 に示した。

52 週時（LOCF）の ESR のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で-10.0±19.1 mm/h、80 mg 群で-16.9±18.7 mm/h であり、30 mg 群と比較して 80 mg 群で大きかった。

30 mg 群では 1 週から改善が認められ、効果は持続した。80 mg 群では 1 週から改善が認められ、4 週から 52 週まで経時的に低下し、効果は持続した。

表 2.7.6.7-62　ESR 変化量（1、24、52 週時）

投与群	時期	変化量
本剤 30 mg 群	1 週時（OC）	-12.0±8.3
	24 週時（OC）	-12.7±18.5
	52 週時（LOCF）	-10.0±19.1
本剤 80 mg 群	1 週時（OC）	-13.2±10.1
	24 週時（OC）	-14.7±21.8
	52 週時（LOCF）	-16.9±18.7

平均値±標準偏差（mm/h）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.6-2b から引用

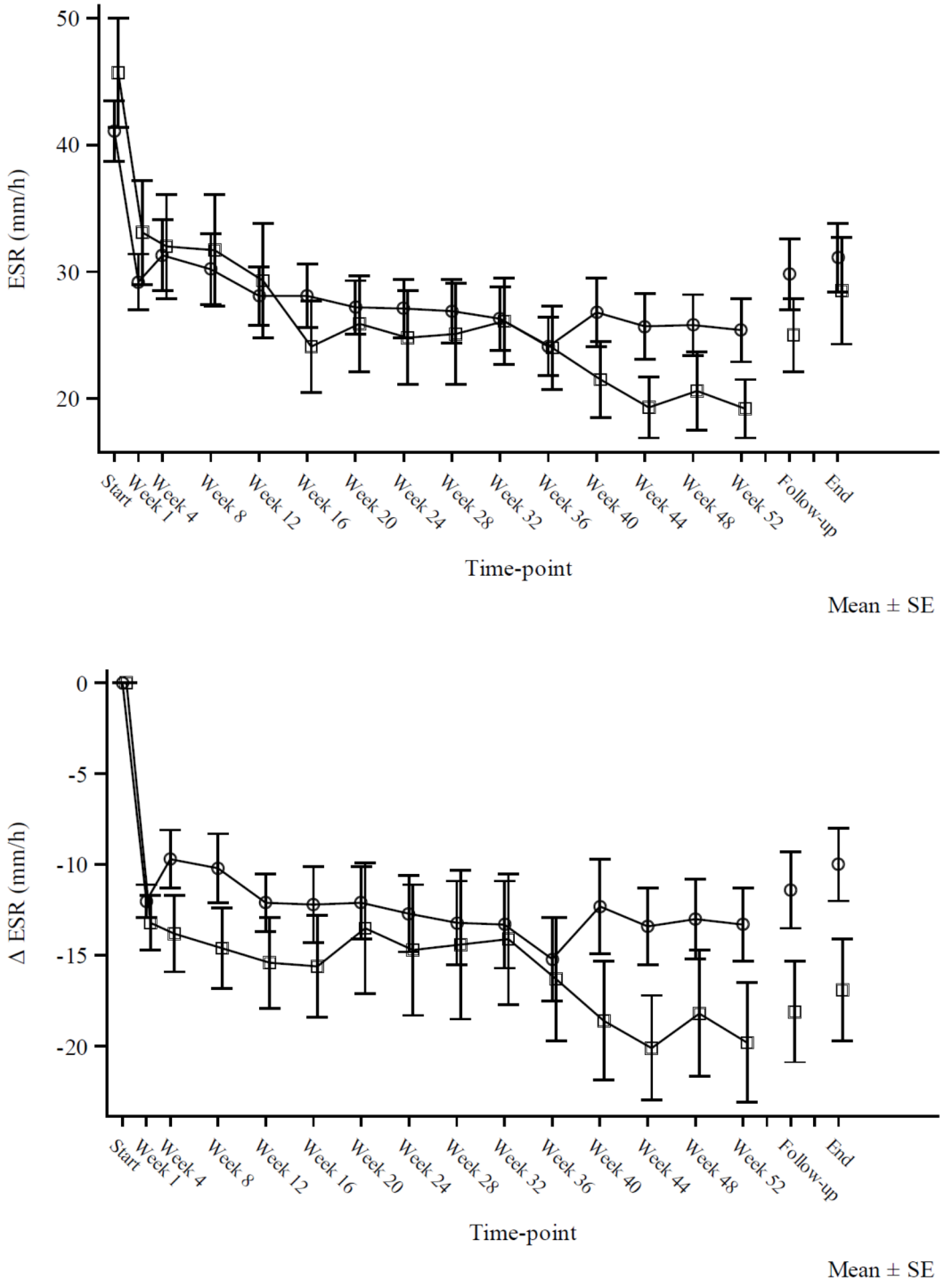


図 2.7.6.7-23 ESR の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.6-2b から引用

2.7.6.7.2.6　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 2.7.6.7-24、C_{trough} の要約を表 2.7.6.7-63 に示した。

血漿中オゾラリズマブの C_{trough} は、本剤の初回投与後 16 週（113 日）までに定常状態に達し、定常状態での血漿中オゾラリズマブの C_{trough} は 30 mg 群で約 2 μg/mL、80 mg 群で約 6～7 μg/mL であり、投与量に応じて上昇した。

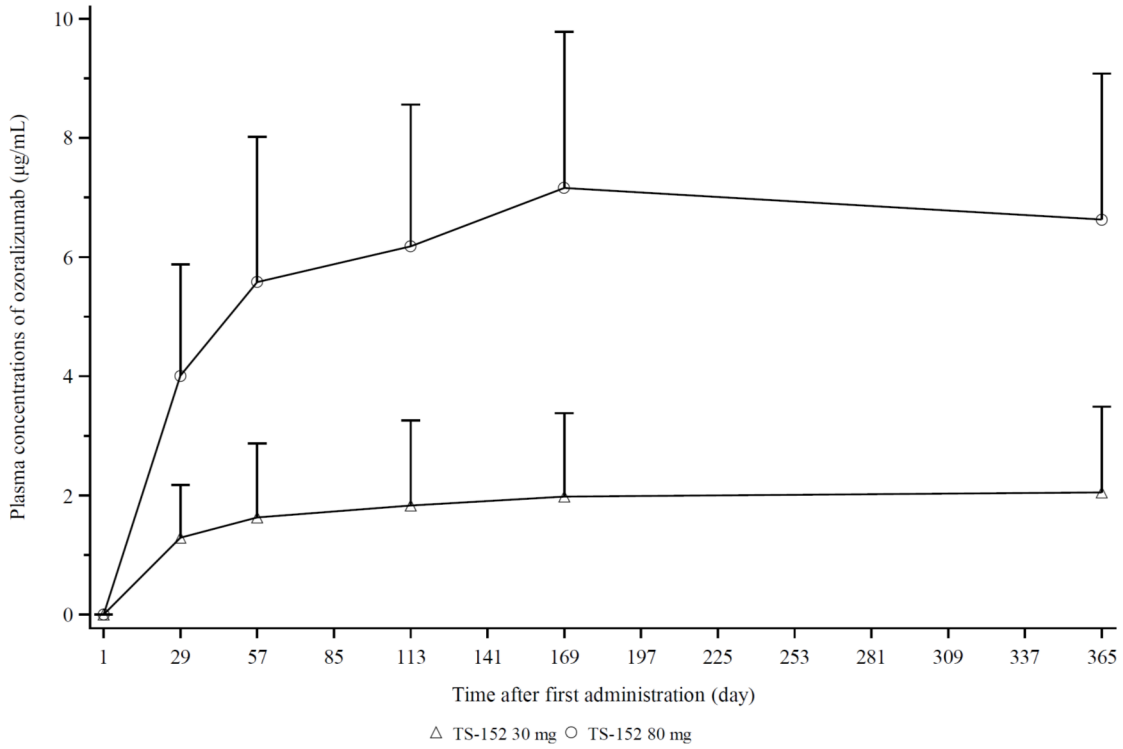


図 2.7.6.7-24　血漿中オゾラリズマブの C_{trough}（平均値±標準偏差）の推移

3001-JA（5.3.5.2-4）Figure 15.5.3.1 から引用

表 2.7.6.7-63　血漿中オゾラリズマブの C_{trough}

投与群	C_{trough} (μg/mL)	投与前	4 週	8 週	16 週	24 週	52 週	事後検査
本剤 30 mg 群	N	94	93	90	89	84	68	88
	平均値±標準偏差	NC	1.29±0.886	1.63±1.24	1.83±1.43	1.98±1.40	2.05±1.44	0.547±0.587
本剤 80 mg 群	N	46	45	45	39	38	33	45
	平均値±標準偏差	NC	4.01±1.87	5.58±2.44	6.18±2.38	7.16±2.62	6.63±2.45	1.95±1.11

NC：計算せず

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.5.3.1 から引用

2.7.6.7.2.7　安全性

(1)　有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-64 に示した。

治験中の有害事象の発現率は、30 mg 群で 80.9%（76/94 例）、80 mg 群で 93.5%（43/46 例）（以下同順）であり、副作用の発現率は、39.4%（37/94 例）及び 50.0%（23/46 例）であった。有害事象及び副作用のいずれも、30 mg 群と比較して 80 mg 群で発現率が高かったものの、発現した有害事象及び副作用に用量間で差は認められなかった。

治験中に死亡に至った有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象（死亡を除く）は、30 mg 群で 13 例 17 件、80 mg 群で 7 例 7 件発現し、このうち副作用は 30 mg 群で 5 例 6 件、80 mg 群で 2 例 2 件であった。中止に至った有害事象は、30 mg 群で 13 例、80 mg 群で 7 例に発現し、このうち副作用は、30 mg 群で 7 例、80 mg 群で 3 例に認められた。

治験中に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 2.7.6.7-64　有害事象の発現状況

	本剤 30 mg 群 (N=94)	**本剤 80 mg 群 (N=46)**
有害事象	76 (80.9)	43 (93.5)
副作用	37 (39.4)	23 (50.0)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象（死亡を除く）	13 (13.8)	7 (15.2)
中止に至った有害事象	13 (13.8)	7 (15.2)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	5 (5.3)	2 (4.3)

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-21b から引用

(2)　有害事象及び副作用

治験中の有害事象の発現率は、30 mg 群で 80.9%（76/94 例）、80 mg 群で 93.5%（43/46 例）（以下同順）であった（表 2.7.6.7-65）。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［23.4%（22/94 例）、30.4%（14/46 例）］、湿疹［7.4%（7/94 例）、13.0%（6/46 例）］、下痢［6.4%（6/94 例）、13.0%（6/46 例）］、咳嗽［3.2%（3/94 例）、10.9%（5/46 例）］、胃腸炎［5.3%（5/94 例）、4.3%（2/46 例）］、肝機能異常［4.3%（4/94 例）、6.5%（3/46 例）］、気管支炎［3.2%（3/94 例）、8.7%（4/46 例）］、発疹［5.3%（5/94 例）、4.3%（2/46 例）］、歯周炎［0%、10.9%（5/46 例）］、ドライアイ［1.1%（1/94 例）、6.5%（3/46 例）］及び糖尿病［1.1%（1/94 例）、6.5%（3/46 例）］であった。

表 2.7.6.7-65　有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	**本剤 30 mg 群 (N=94)**	**本剤 80 mg 群 (N=46)**
全ての有害事象	76 (80.9)	43 (93.5)
血液およびリンパ系障害	6 (6.4)	2 (4.3)
貧血	2 (2.1)	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
鉄欠乏性貧血	1 (1.1)	0
リンパ節炎	1 (1.1)	1 (2.2)
リンパ節症	2 (2.1)	1 (2.2)
脾嚢胞	1 (1.1)	0
心臓障害	0	1 (2.2)
動悸	0	1 (2.2)
耳および迷路障害	1 (1.1)	1 (2.2)
耳管機能障害	1 (1.1)	0
回転性めまい	0	1 (2.2)
内分泌障害	1 (1.1)	1 (2.2)
甲状腺腫	0	1 (2.2)
副甲状腺機能亢進症	1 (1.1)	0
眼障害	6 (6.4)	7 (15.2)
眼瞼炎	2 (2.1)	0
白内障	0	1 (2.2)
霰粒腫	0	1 (2.2)
結膜出血	0	1 (2.2)
アレルギー性結膜炎	1 (1.1)	0
ドライアイ	1 (1.1)	3 (6.5)
眼瞼浮腫	1 (1.1)	0
緑内障	0	1 (2.2)
流涙増加	1 (1.1)	0
網膜裂孔	0	1 (2.2)
ぶどう膜炎	1 (1.1)	0
硝子体出血	0	1 (2.2)
瞼裂斑炎	1 (1.1)	0
胃腸障害	24 (25.5)	17 (37.0)
腹部不快感	0	1 (2.2)
上腹部痛	4 (4.3)	1 (2.2)
口角口唇炎	0	2 (4.3)
アフタ性潰瘍	1 (1.1)	0
口唇炎	0	1 (2.2)
慢性胃炎	0	1 (2.2)
便秘	2 (2.1)	0
齲歯	4 (4.3)	1 (2.2)
下痢	6 (6.4)	6 (13.0)
口内乾燥	1 (1.1)	1 (2.2)
腸炎	1 (1.1)	0
胃ポリープ	1 (1.1)	0
びらん性胃炎	1 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0
歯肉腫脹	0	1 (2.2)
舌炎	2 (2.1)	0
過敏性腸症候群	0	1 (2.2)
口唇乾燥	1 (1.1)	0
悪心	1 (1.1)	1 (2.2)
口腔内不快感	1 (1.1)	0
歯周病	1 (1.1)	0
口内炎	2 (2.1)	2 (4.3)
舌障害	0	1 (2.2)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
嘔吐	1 (1.1)	2 (4.3)
大腸ポリープ	2 (2.1)	1 (2.2)
胃障害	0	1 (2.2)
軟便	0	1 (2.2)
歯嚢胞	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.2)	2 (4.3)
胸部不快感	0	1 (2.2)
注射部位内出血	0	1 (2.2)
倦怠感	2 (2.1)	0
腫瘤	0	1 (2.2)
注射部位腫脹	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	7 (7.4)	3 (6.5)
アルコール性肝疾患	1 (1.1)	0
肝嚢胞	1 (1.1)	0
肝機能異常	4 (4.3)	3 (6.5)
脂肪肝	1 (1.1)	0
免疫系障害	2 (2.1)	2 (4.3)
薬物過敏症	1 (1.1)	0
サルコイドーシス	1 (1.1)	0
季節性アレルギー	0	2 (4.3)
感染症および寄生虫症	41 (43.6)	25 (54.3)
放線菌性肺感染	1 (1.1)	0
細気管支炎	1 (1.1)	0
気管支炎	3 (3.2)	4 (8.7)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
結膜炎	1 (1.1)	0
膀胱炎	1 (1.1)	1 (2.2)
蓄膿	1 (1.1)	0
毛包炎	0	1 (2.2)
せつ	0	1 (2.2)
胃腸炎	5 (5.3)	2 (4.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1 (2.2)
歯肉炎	1 (1.1)	1 (2.2)
単純ヘルペス	1 (1.1)	0
帯状疱疹	2 (2.1)	1 (2.2)
麦粒腫	2 (2.1)	1 (2.2)
膿痂疹	0	1 (2.2)
インフルエンザ	1 (1.1)	1 (2.2)
上咽頭炎	22 (23.4)	14 (30.4)
中耳炎	0	2 (4.3)
慢性中耳炎	0	1 (2.2)
歯周炎	0	5 (10.9)
咽頭炎	3 (3.2)	1 (2.2)
肺炎	3 (3.2)	1 (2.2)
歯髄炎	1 (1.1)	0
腎盂腎炎	1 (1.1)	0
副鼻腔炎	1 (1.1)	2 (4.3)
足部白癬	1 (1.1)	0
扁桃炎	1 (1.1)	0
歯膿瘍	0	1 (2.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
上気道感染	3 (3.2)	0
外陰部膿瘍	1 (1.1)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.2)
感染性腸炎	1 (1.1)	0
白癬感染	2 (2.1)	1 (2.2)
ウイルス性腸炎	1 (1.1)	0
口腔ヘルペス	3 (3.2)	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	9 (9.6)	8 (17.4)
節足動物刺傷	1 (1.1)	2 (4.3)
腓骨骨折	0	1 (2.2)
足骨折	1 (1.1)	0
骨折	1 (1.1)	0
手骨折	0	1 (2.2)
損傷	2 (2.1)	0
関節脱臼	1 (1.1)	0
肋骨骨折	0	1 (2.2)
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)	0
胸骨骨折	1 (1.1)	0
挫傷	4 (4.3)	2 (4.3)
熱傷	0	1 (2.2)
臨床検査	14 (14.9)	8 (17.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)
血中カルシウム減少	1 (1.1)	0
血中コレステロール増加	1 (1.1)	2 (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.2)
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0
血圧上昇	0	1 (2.2)
血中トリグリセリド増加	3 (3.2)	1 (2.2)
血中尿酸増加	1 (1.1)	0
癌胎児性抗原増加	1 (1.1)	0
好酸球数増加	1 (1.1)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.2)
好中球数減少	1 (1.1)	0
白血球数減少	1 (1.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	2 (2.1)	0
便潜血陽性	1 (1.1)	0
細胞マーカー増加	3 (3.2)	2 (4.3)
肝機能検査値上昇	1 (1.1)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	8 (8.5)	6 (13.0)
脱水	1 (1.1)	1 (2.2)
糖尿病	1 (1.1)	3 (6.5)
痛風	1 (1.1)	0
高カリウム血症	0	1 (2.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.2)
高尿酸血症	1 (1.1)	0
低カリウム血症	1 (1.1)	1 (2.2)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
ビタミン欠乏症	1 (1.1)	0
脂質異常症	2 (2.1)	1 (2.2)
高脂血症	3 (3.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (14.9)	7 (15.2)
背部痛	4 (4.3)	1 (2.2)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.1)	0
筋痙縮	4 (4.3)	0
頚部痛	1 (1.1)	0
変形性関節症	0	2 (4.3)
骨粗鬆症	1 (1.1)	0
顎痛	0	1 (2.2)
滑液嚢腫	1 (1.1)	0
腱鞘炎	1 (1.1)	0
椎間板突出	1 (1.1)	1 (2.2)
ループス様症候群	0	1 (2.2)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.2)
筋骨格硬直	0	1 (2.2)
脊柱管狭窄症	1 (1.1)	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）	6 (6.4)	2 (4.3)
乳癌	2 (2.1)	0
結腸癌	1 (1.1)	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	1 (2.2)
胃癌	1 (1.1)	0
肺腺癌	1 (1.1)	0
子宮平滑筋腫	1 (1.1)	0
前立腺癌	0	1 (2.2)
神経系障害	9 (9.6)	0
頚腕症候群	1 (1.1)	0
浮動性めまい	1 (1.1)	0
頭痛	4 (4.3)	0
感覚鈍麻	1 (1.1)	0
神経痛	1 (1.1)	0
ヘルペス後神経痛	1 (1.1)	0
頚動脈硬化症	1 (1.1)	0
精神障害	4 (4.3)	0
うつ病	1 (1.1)	0
不眠症	3 (3.2)	0
腎および尿路障害	2 (2.1)	5 (10.9)
緊張性膀胱	0	1 (2.2)
腎結石症	0	1 (2.2)
夜間頻尿	0	1 (2.2)
頻尿	0	1 (2.2)
腎不全	1 (1.1)	0
尿細管間質性腎炎	0	1 (2.2)
尿管結石症	1 (1.1)	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	2 (4.3)
良性前立腺肥大症	1 (1.1)	0
月経困難症	0	1 (2.2)
子宮内膜症	0	1 (2.2)
性器出血	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (16.0)	6 (13.0)
喘息	4 (4.3)	0
咳嗽	3 (3.2)	5 (10.9)
間質性肺疾患	2 (2.1)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	0
肺臓炎	2 (2.1)	0
リウマチ肺	0	1 (2.2)
喀痰増加	0	1 (2.2)
器質化肺炎	1 (1.1)	0
口腔咽頭痛	2 (2.1)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	27 (28.7)	17 (37.0)
ざ瘡	0	1 (2.2)
円形脱毛症	1 (1.1)	1 (2.2)
褥瘡性潰瘍	1 (1.1)	0
皮膚嚢腫	0	1 (2.2)
皮膚炎	3 (3.2)	0
接触皮膚炎	2 (2.1)	0
薬疹	0	1 (2.2)
皮膚乾燥	1 (1.1)	0
湿疹	7 (7.4)	6 (13.0)
皮脂欠乏性湿疹	2 (2.1)	1 (2.2)
貨幣状湿疹	1 (1.1)	0
紅斑	2 (2.1)	1 (2.2)
多形紅斑	1 (1.1)	0
結節性紅斑	0	1 (2.2)
固定疹	1 (1.1)	0
汗疹	0	2 (4.3)
爪変色	0	1 (2.2)
口囲皮膚炎	1 (1.1)	0
光線過敏性反応	1 (1.1)	0
痒疹	1 (1.1)	0
そう痒症	2 (2.1)	2 (4.3)
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0
発疹	5 (5.3)	2 (4.3)
そう痒性皮疹	1 (1.1)	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (2.2)
蕁麻疹	3 (3.2)	1 (2.2)
黄色爪症候群	0	1 (2.2)
乾癬様皮膚炎	1 (1.1)	0
血管障害	3 (3.2)	4 (8.7)
大動脈瘤	0	1 (2.2)
高血圧	3 (3.2)	2 (4.3)
四肢静脈血栓症	0	1 (2.2)

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

治験中の副作用の発現率は、30 mg 群で 39.4%（37/94 例）、80 mg 群で 50.0%（23/46 例）（以下同順）であった（表 2.7.6.7-66）。いずれかの投与群で発現率が 3%以上であった副作用は、上咽頭炎［8.5%（8/94 例）、13.0%（6/46 例）］、気管支炎［2.1%（2/94 例）、4.3%（2/46 例）］、細胞マーカー増加［3.2%（3/94 例）、2.2%（1/46 例）］、副鼻腔炎［1.1%（1/94 例）、4.3%（2/46 例）］及び血中コレステロール増加［1.1%（1/94 例）、4.3%（2/46 例）］であった。

表 2.7.6.7-66　副作用

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
全ての副作用	37 (39.4)	23 (50.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	1 (2.2)
貧血	1 (1.1)	0
リンパ節炎	0	1 (2.2)
眼障害	2 (2.1)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.1)	0
ぶどう膜炎	1 (1.1)	0
胃腸障害	5 (5.3)	7 (15.2)
上腹部痛	1 (1.1)	0
口角口唇炎	0	1 (2.2)
齲歯	0	1 (2.2)
下痢	1 (1.1)	1 (2.2)
腸炎	1 (1.1)	0
舌炎	1 (1.1)	0
過敏性腸症候群	0	1 (2.2)
口内炎	1 (1.1)	1 (2.2)
舌障害	0	1 (2.2)
歯嚢胞	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	0
注射部位腫脹	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	2 (2.1)	1 (2.2)
肝機能異常	2 (2.1)	1 (2.2)
免疫系障害	1 (1.1)	0
サルコイドーシス	1 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	22 (23.4)	15 (32.6)
放線菌性肺感染	1 (1.1)	0
気管支炎	2 (2.1)	2 (4.3)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
膀胱炎	0	1 (2.2)
胃腸炎	1 (1.1)	0
単純ヘルペス	1 (1.1)	0
帯状疱疹	2 (2.1)	1 (2.2)
膿痂疹	0	1 (2.2)
上咽頭炎	8 (8.5)	6 (13.0)
中耳炎	0	1 (2.2)
慢性中耳炎	0	1 (2.2)
歯周炎	0	1 (2.2)
咽頭炎	1 (1.1)	0
肺炎	2 (2.1)	1 (2.2)
歯髄炎	1 (1.1)	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
副鼻腔炎	1 (1.1)	2 (4.3)
歯膿瘍	0	1 (2.2)
上気道感染	2 (2.1)	0
外陰部膿瘍	1 (1.1)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.2)
白癬感染	0	1 (2.2)
ウイルス性腸炎	1 (1.1)	0
口腔ヘルペス	1 (1.1)	0
臨床検査	8 (8.5)	2 (4.3)
血中コレステロール増加	1 (1.1)	2 (4.3)
血中トリグリセリド増加	1 (1.1)	0
血中尿酸増加	1 (1.1)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.2)
好中球数減少	1 (1.1)	0
白血球数減少	1 (1.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (1.1)	0
便潜血陽性	1 (1.1)	0
細胞マーカー増加	3 (3.2)	1 (2.2)
肝機能検査値上昇	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	2 (2.1)	1 (2.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.2)
脂質異常症	1 (1.1)	0
高脂血症	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.2)
ループス様症候群	0	1 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	0
肺腺癌	1 (1.1)	0
神経系障害	1 (1.1)	0
頭痛	1 (1.1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.2)
月経困難症	0	1 (2.2)
子宮内膜症	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.3)	1 (2.2)
咳嗽	0	1 (2.2)
間質性肺疾患	2 (2.1)	0
肺臓炎	1 (1.1)	0
喀痰増加	0	1 (2.2)
器質化肺炎	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (8.5)	3 (6.5)
皮膚嚢腫	0	1 (2.2)
皮膚炎	1 (1.1)	0
湿疹	2 (2.1)	1 (2.2)
紅斑	1 (1.1)	1 (2.2)
多形紅斑	1 (1.1)	0
固定疹	1 (1.1)	0
口囲皮膚炎	1 (1.1)	0
そう痒症	2 (2.1)	1 (2.2)
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
蕁麻疹	1 (1.1)	0
乾癬様皮膚炎	1 (1.1)	0

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-5b から引用

(3)　死亡

治験中に死亡に至った有害事象の発現はなかった。

(4)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.7-67 に示した。

治験中に発現した重篤な有害事象は、30 mg 群で 13 例（13.8%）17 件、80 mg 群で 7 例（15.2%）7 件であった。

治験中に発現した重篤な副作用は、30 mg 群で 5 例（5.3%）6 件、80 mg 群で 2 例（4.3%）2 件であった。

重篤な有害事象の叙述を総括報告書（5.3.5.2-4　15.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述）に示した。

表 2.7.6.7-67　重篤な有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
重篤な有害事象（死亡を除く）	13 (13.8)	7 (15.2)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.1)	0
胃腸障害	1 (1.1)	1 (2.2)
大腸ポリープ	1 (1.1)	1 (2.2)
免疫系障害	1 (1.1)	0
サルコイドーシス	1 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.1)	1 (2.2)
放線菌性肺感染	1 (1.1)	0
蜂巣炎	0	1 (2.2)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0
関節脱臼	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	1 (1.1)	0
低カリウム血症	1 (1.1)	0
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.2)
ループス様症候群	0	1 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (5.3)	2 (4.3)
乳癌	2 (2.1)	0
結腸癌	1 (1.1)	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	1 (2.2)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
胃癌	1 (1.1)	0
肺腺癌	1 (1.1)	0
前立腺癌	0	1 (2.2)
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (2.2)
腎不全	1 (1.1)	0
尿細管間質性腎炎	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.1)	1 (2.2)
間質性肺疾患	1 (1.1)	0
肺臓炎	1 (1.1)	0
リウマチ肺	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	0
多形紅斑	1 (1.1)	0

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）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 2.7.6.7-68 に示した。

治験中に発現した中止に至った有害事象は、30 mg 群で 13 例（13.8%）13 件、80 mg 群で 7 例（15.2%）7 件であった。治験中に発現した中止に至った副作用は、30 mg 群で 7 例（7.4%）に 7 件、80 mg 群で 3 例（6.5%）に 3 件であった。

中止に至った有害事象の重症度は、30 mg 群では軽度 4 例、中等度 8 例、高度 1 例であり、中止に至った副作用の重症度は軽度 2 例、中等度 4 例、高度 1 例であった。80 mg 群では、中止に至った有害事象の重症度は中等度 2 例、高度 5 例であり、中止に至った副作用の重症度は中等度 1 例、高度 2 例であった。重症度別の中止に至った有害事象及び中止に至った副作用の発現状況に、用量による違いは認められなかった。

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

表 2.7.6.7-68　中止に至った有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=94)	本剤 80 mg 群 (N=46)
中止に至った有害事象	13 (13.8)	7 (15.2)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	0
リンパ節症	1 (1.1)	0
胃腸障害	0	1 (2.2)
口内炎	0	1 (2.2)
免疫系障害	1 (1.1)	0
サルコイドーシス	1 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (2.2)
蜂巣炎	0	1 (2.2)
臨床検査	1 (1.1)	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.2)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=94)**	**本剤 80 mg 群** **(N=46)**
ループス様症候群	0	1 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (5.3)	2 (4.3)
乳癌	2 (2.1)	0
結腸癌	1 (1.1)	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	1 (2.2)
胃癌	1 (1.1)	0
子宮平滑筋腫	1 (1.1)	0
前立腺癌	0	1 (2.2)
腎および尿路障害	0	1 (2.2)
尿細管間質性腎炎	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2)	1 (2.2)
間質性肺疾患	2 (2.1)	0
肺臓炎	1 (1.1)	0
リウマチ肺	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.1)	0
膿疱性乾癬	1 (1.1)	0
乾癬様皮膚炎	1 (1.1)	0

例数（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.3-11b から引用

(6) 臨床検査値

特筆すべき変動が認められた臨床検査値を以下に示す。

白血球数のベースラインからの変化量（平均値）は、終了時（LOCF）に 30 mg 群で-791.5 × 10^6/L、80 mg 群で-817.4 × 10^6/L であり、いずれの群でも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（平均値）は、終了時（LOCF）に 30 mg 群で-1160.6 × 10^6/L 及び-9.76%、80 mg 群で-1310.9 × 10^6/L 及び-11.52%であり、いずれの群でも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（平均値）は、終了時（LOCF）に 30 mg 群で 354.3 × 10^6/L 及び 8.17%、80 mg 群で 458.7 × 10^6/L 及び 9.97%であり、いずれの群でも増加傾向が認められた。

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（平均値）は、終了時（LOCF）に 30 mg 群で 3.4 U/L、80 mg 群で 2.7 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（平均値）は、終了時（LOCF）に 30 mg 群で 3.9 U/L、80 mg 群で 4.2 U/L であり、いずれの群でも増加傾向が認められた。

KL-6 のベースラインからの変化量（平均値）は、終了時（LOCF）に 30 mg 群で 53.6 U/mL、80 mg 群で 37.2 U/mL であり、いずれの群でも増加傾向が認められた。

クレアチンキナーゼのベースラインからの変化量（平均値）は、終了時（LOCF）に 30 mg 群で 14.4 U/L、80 mg 群で 17.9 U/L であり、いずれの群でも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ず、また、30 mg 群と 80 mg 群との間に差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 群で 1 例（1.1%）2 件発現した注射部位腫脹であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれも重症度は軽度、発現期間は 4 日間であり、発現後速やかに回復した。

2.7.6.7.2.8　免疫原性

(1)　ADA

血漿中 ADA の各評価時点の結果を表 2.7.6.7-69、52 週の評価結果を表 2.7.6.7-70 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。

投与開始時に ADA 陽性であった被験者は、30 mg 群で 59 例（62.8%）、80 mg 群で 21 例（45.7%）であった。

30 mg 群では、52 週の ADA 評価の結果は、陰性 10 例（%All、%Evaluable ともに 10.6%）、BL-ADA 陽性 40 例（%All、%Evaluable ともに 42.6%）、TB/TI-ADA 陽性 44 例（%All、%Evaluable ともに 46.8%）であった。また、一過性 TB-ADA 陽性 10 例（%All、%Evaluable ともに 10.6%）、持続性 TB-ADA 陽性 9 例（%All、%Evaluable ともに 9.6%）、一過性 TI-ADA 陽性 5 例（%All、%Evaluable ともに 5.3%）、持続性 TI-ADA 陽性 20 例（%All、%Evaluable ともに 21.3%）であった。

80 mg 群では、52 週の ADA 評価の結果は、陰性 13 例（%All、%Evaluable ともに 28.3%）、BL-ADA 陽性 15 例（%All、%Evaluable ともに 32.6%）、TB/TI-ADA 陽性 18 例（%All、%Evaluable ともに 39.1%）であった。また、一過性 TB-ADA 陽性 4 例（%All、%Evaluable ともに 8.7%）、持続性 TB-ADA 陽性 2 例（%All、%Evaluable ともに 4.3%）、一過性 TI-ADA 陽性 4 例（%All、%Evaluable ともに 8.7%）、持続性 TI-ADA 陽性 8 例（%All、%Evaluable ともに 17.4%）であった。

表 2.7.6.7-69　血漿中 ADA の各評価時点の結果

投与群	ADA 評価	投与前	8 週	24 週	52 週	事後検査
本剤 30 mg 群	ADA 陰性	35 (37.2)	13 (14.3)	15 (17.9)	16 (23.5)	18 (20.2)
	ADA 陽性	59 (62.8)	78 (85.7)	69 (82.1)	52 (76.5)	71 (79.8)
	ADA 不確定	0	0	0	0	0
	合計	94 (100.0)	91 (100.0)	84 (100.0)	68 (100.0)	89 (100.0)
本剤 80 mg 群	ADA 陰性	25 (54.3)	14 (31.1)	15 (39.5)	15 (45.5)	16 (35.6)
	ADA 陽性	21 (45.7)	31 (68.9)	21 (55.3)	17 (51.5)	29 (64.4)
	ADA 不確定	0	0	2 (5.3)	1 (3.0)	0
	合計	46 (100.0)	45 (100.0)	38 (100.0)	33 (100.0)	45 (100.0)
合計	ADA 陰性	60 (42.9)	27 (19.9)	30 (24.6)	31 (30.7)	34 (25.4)
	ADA 陽性	80 (57.1)	109 (80.1)	90 (73.8)	69 (68.3)	100 (74.6)
	ADA 不確定	0	0	2 (1.6)	1 (1.0)	0
	合計	140 (100.0)	136 (100.0)	122 (100.0)	101 (100.0)	134 (100.0)

例数（%）

3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.7.1.1 から引用

表 2.7.6.7-70　血漿中 ADA の 52 週の評価結果

ADA 評価	本剤 30 mg 群			本剤 80 mg 群			合計		
	N	%All (N=94)	%Evaluable (N=94)	N	%All (N=46)	%Evaluable (N=46)	N	%All (N=140)	%Evaluable (N=140)
ADA 陰性	10	10.6	10.6	13	28.3	28.3	23	16.4	16.4
BL-ADA 陽性	40	42.6	42.6	15	32.6	32.6	55	39.3	39.3
TB-ADA+TI-ADA 陽性	44	46.8	46.8	18	39.1	39.1	62	44.3	44.3
一過性 TB-ADA 陽性	10	10.6	10.6	4	8.7	8.7	14	10.0	10.0
持続性 TB-ADA 陽性	9	9.6	9.6	2	4.3	4.3	11	7.9	7.9
一過性 TI-ADA 陽性	5	5.3	5.3	4	8.7	8.7	9	6.4	6.4
持続性 TI-ADA 陽性	20	21.3	21.3	8	17.4	17.4	28	20.0	20.0
ADA 不確定	0	0.0	-	0	0.0	-	0	0.0	-

-：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（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）Table 15.7.1.3-2-1、Table 15.7.1.3-2-2 から引用

(2)　NAb

血漿中 NAb の 52 週の評価結果を表 2.7.6.7-71 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、52 週の NAb 評価の結果は、陰性 68 例（%All、%Evaluable ともに 72.3%）、陽性 26 例（%All、%Evaluable ともに 27.7%）であった。

80 mg 群では、52 週の NAb 評価の結果は、陰性 45 例（%All、%Evaluable ともに 97.8%）、陽性 1 例（%All、%Evaluable ともに 2.2%）であった。

表 2.7.6.7-71　血漿中 NAb の 52 週の評価結果

NAb 評価	本剤 30 mg 群			本剤 80 mg 群			合計		
	N	%All (N=94)	%Evaluable (N=94)	N	%All (N=46)	%Evaluable (N=46)	N	%All (N=140)	%Evaluable (N=140)
NAb 陰性	68	72.3	72.3	45	97.8	97.8	113	80.7	80.7
NAb 陽性	26	27.7	27.7	1	2.2	2.2	27	19.3	19.3
NAb 不確定	0	0.0	-	0	0.0	-	0	0.0	-

-：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（%）
3001-JA（5.3.5.2-4）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）］について、30 mg 群の陰性、30 mg 群の一過性 TB/TI-ADA 陽性並びに 80 mg 群の各評価別の被験者数は少な

く、用量及び ADA 発現による有効性への影響は明確ではなかった。30 mg 群の ACR20 改善率及び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）は、BL-ADA 陽性例と TB/TI-ADA 陽性例（一過性及び持続性）で同程度の改善を示した。

NAb 評価別については、30 mg 群の ACR20 改善率は NAb 陰性例と NAb 陽性例で同程度であったが、ACR50 改善率及び ACR70 改善率では、30 mg 群では NAb 陽性例で陰性例と比べて低かった。その他の有効性評価項目（DAS28-CRP、DAS28-ESR、CDAI 及び SDAI）では、30 mg 群の NAb 陽性例では陰性例と比べてベースラインからの変化量が小さかった。80 mg 群は NAb 陽性例が 1 例のみで有効性評価への影響は不明であった。

(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の発現頻度について、30 mg 群の陰性、30 mg 群の一過性 TB/TI-ADA 陽性並びに 80 mg 群の各評価別については被験者数が少なく、安全性への影響は明確ではなかった。30 mg 群の BL-ADA 陽性例及び TB/TI-ADA 陽性例の間には明確に差はなかった。

30 mg 群では、NAb 評価別の有害事象及び副作用の発現頻度に NAb 陰性例と NAb 陽性例で差は認められなかったが、80 mg 群では NAb 陽性例が 1 例のみであり、影響は不明であった。

2.7.6.7.2.9 結論

本剤は MTX 非併用下で、30 mg 及び 80 mg のいずれの投与群も投与後速やかに効果が発現し、52 週まで持続した。また、本剤はいずれの投与群も 52 週時に高い臨床改善効果及び臨床的寛解達成率を示しており、多くの有効性評価項目で両群の有効性は同程度であった。いずれの投与群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 陽性例の割合が 30 mg 群で 27.7%であり、一部の NAb 陽性例では有効性の減弱が認められたが、有害事象及び副作用の発現頻度に差は認められなかった。80 mg 群では、NAb 陽性は 1 例のみであり、有効性及び安全性評価への影響は不明であった。