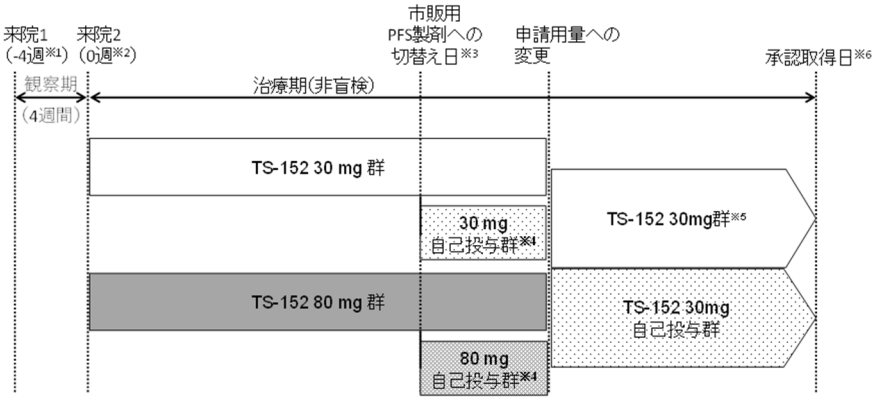
2.7.6.8　第Ⅲ相継続長期試験（3002-JA）

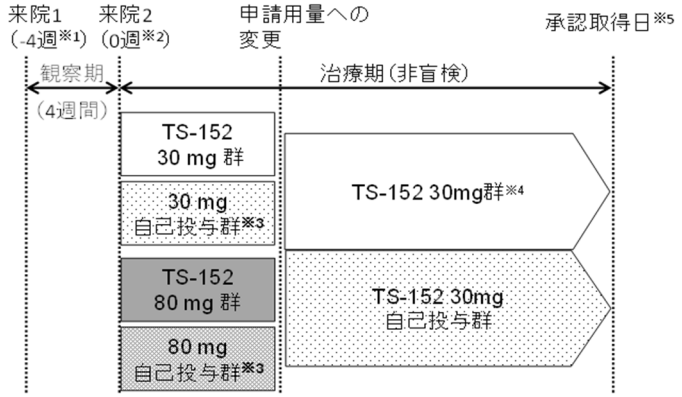
資料番号 5.3.5.2-3（参考）

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	関節リウマチ患者を対象とした TS-152 の継続長期試験
試験番号	TS152-3002-JA
治験実施医療機関	[redacted] 他、計 77 施設
治験実施期間	2019 年 10 月 10 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （最初の被験者の同意取得日～データカットオフ時点）
開発の相	第Ⅲ相
治験の目的	前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）を完了した関節リウマチ患者を対象に、TS-152（オゾラリズマブを有効成分とする製剤、以下本剤）を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。また、自己投与下における本剤の有効性及び安全性を検討する。
治験方法	本治験は、本剤 30 mg 又は本剤 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する非盲検、多施設共同試験とした。 本治験の来院 1 検査を、市販用プレフィルドシリンジ（PFS）製剤への切替え日より前に実施した場合と、市販用 PFS 製剤への切替え日以降に実施した場合とをそれぞれ以下の図に示した。 《市販用 PFS 製剤への切替え日より前に来院 1 検査を実施した場合》  ※1　来院 1 の検査・観察は前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）の投与 52 週時の検査・観察と兼ねた。 ※2　来院 2 の検査・観察は前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）の事後検査の検査・観察と兼ねた。 ※3　市販用 PFS 製剤への切替え時に、自己投与検討を開始した。投与量は治験開始時と同一用量とした。治験責任医師又は治験分担医師が 12 週間以上の自己投与が可能と判断し、本人から文書にて自己投与実施の同意が得られた被験者は自己投与群へ移行した。 ※4　自己投与開始後 12 週の検査・観察終了以降は、本剤 30 mg 群又は本剤 80 mg 群への移行を可能とした。 ※5　申請用量への変更後は、本剤 30 mg 投与下で直前に 2 回連続で低疾患活動性（DAS28-ESR＜3.2）を達成した被験者は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、4 週間隔投与又は 8 週間隔投与のいずれかを選択できることとした（自己投与

項目	内容
	群の被験者で 8 週間隔投与を選択した場合は自己投与を終了し、本剤 30 mg 群へ移行することとした）。
治験方法（続き）	※6　承認取得以降は製造販売後臨床試験に移行し、発売まで継続する予定とした。 《市販用 PFS 製剤への切替え日以降に来院 1 検査を実施した場合》  ※1　来院 1 の検査・観察は前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）の投与 52 週時の検査・観察と兼ねた。 ※2　来院 2 の検査・観察は前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）の事後検査の検査・観察と兼ねた。 ※3　自己投与開始後 12 週の検査・観察終了以降は、本剤 30 mg 群又は本剤 80 mg 群への移行を可能とした。 ※4　申請用量への変更後は、本剤 30 mg 投与下で直前に 2 回連続で低疾患活動性（DAS28-ESR＜3.2）を達成した被験者は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、4 週間隔投与又は 8 週間隔投与のいずれかを選択できることとした（自己投与群の被験者で 8 週間隔投与を選択する場合は自己投与を終了し、本剤 30 mg 群へ移行することとした）。 ※5　承認取得以降は製造販売後臨床試験に移行し、発売まで継続する予定とした。
目標被験者数	長期安全性及び有効性の検討：設定せず 自己投与下の有効性及び安全性の検討：45 例 <u>設定根拠</u> 本治験に参加した被験者のうち、自己投与可能な被験者は約 2 割と想定し、集積可能な症例数として、12 週間自己投与した症例を 40 例収集することとした。目標被験者数は、中止率を考慮して 45 例と設定した。
診断及び主要な組入れ基準	<u>選択基準</u> 1.　治験開始時 以下の基準を全て満たす者を本治験の対象とした。 (1)　来院 1（-4 週）時点で、本治験に関し十分に説明し、本人から文書にて治験参加の同意が得られた被験者 (2)　来院 2（0 週）時点で、前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）を完了し、規定された全ての事後検査の検査・観察を終了した被験者 2.　自己投与実施時 治験開始時の選択基準に加え、以下の基準を満たす者を自己投与群の組入れ対象とした。 (1)　治験責任医師又は治験分担医師が 12 週間以上の自己投与が可能と判断し、本人から文書にて自己投与実施の同意が得られた被験者 <u>除外基準</u> 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

項目	内容
	異常所見が認められた被験者 (2) 前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）にて治験薬との因果関係が
診断及び主要な組入れ基準（続き）	否定されていない重篤な有害事象が発現した被験者、又は、来院 1（-4 週）時点又は来院 2（0 週）時点で以下のいずれかに該当する臨床的に重要な有害事象が未回復の被験者 ・副作用の重篤度分類基準のグレード 3 ・CTCAE version 5.0 のグレード 3 及び 4 (3) 来院 1（-4 週）の臨床検査で、以下のいずれかに該当する臨床的に重要な異常が認められた被験者 ・副作用の重篤度分類基準のグレード 3 ・CTCAE version 5.0 のグレード 3 及び 4 ・KL-6 が異常値、かつ前試験（TS152-3000-JA 試験又は TS152-3001-JA 試験）の治験薬投与開始時の値から 200%以上の値へ変動 (4) 来院 1（-4 週）又は来院 2（0 週）の尿妊娠検査で陽性を示す被験者 (5) 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（同意取得日から事後検査の検査・観察（又は最終の検査・観察）を終了した時点までの期間と定義）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を用いて避妊することに合意せず、避妊の実行を確約できない被験者 (6) 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を行うことに合意せず、避妊の実行を確約できない被験者 (7) 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被験者
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）
治験薬の用量及び投与方法	全被験者共通 本剤 30 mg 又は本剤 80 mg を、4 週間に 1 回、皮下投与した。投与部位は上腕部、大腿部又は腹部（自己投与群の被験者は大腿部又は腹部）とし、前回と異なる部位に皮下投与した。投与量は前試験の最終投与時と同一用量とした。 自己投与実施時 自己投与群の被験者は、本剤 30 mg 又は本剤 80 mg を、4 週間に 1 回、被験者自身が皮下投与した。投与部位は大腿部又は腹部とし、前回と異なる部位に皮下投与した。また、自己投与開始後 12 週の検査・観察終了以降は、本剤 30 mg 群又は本剤 80 mg 群への移行を可能とした。 申請用量への変更後 本剤 30 mg を、4 週間に 1 回、皮下投与した（本剤 80 mg 群及び本剤 80 mg 自己投与群の被験者は本剤 30 mg に用量を変更することとした）。自己投与群は被験者自身が投与した。 なお、本剤 30 mg 投与下で、直前に 2 回連続で低疾患活動性（DAS28-ESR＜3.2）を達成した被験者は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、4 週間隔投与又は 8 週間隔投与のいずれかを選択できることとした（自己投与群の被験者で 8 週間隔投与を選択する場合は自己投与を終了し、本剤 30 mg 群へ移行することとした）。
治験薬投与期間	来院 2（0 週）の治験薬投与から承認まで 承認取得以降は製造販売後臨床試験に移行し、発売まで投与を継続する予定とした。
評価項目及び評価基準	＜長期安全性及び有効性の検討＞ 安全性 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（臨床検査値等の異常を含む）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には、最も重い重症度で判定した。
<table>
<tr><td>軽度</td><td>一過性で、日常の活動に支障を来さないもの（例えば、特に処置を必要としない又はごく軽い処置を必要とする症状）</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>日常の活動に支障を来すもの（例えば、医療機関での重要な処置を必要とする症状）</td></tr>
<tr><td>高度</td><td>日常の活動を不可能にするもの（例えば、入院加療を必要とする症状）</td></tr>
</table>

注射部位反応
注射部位反応とは、「治験薬投与後 4 時間以内に注射部位に発現し持続した全ての反応、又は治験薬投与後 4 時間以上経過した後に注射部位に発現した全ての反応」と定義した。ただし、皮下注射手技に起因する症状（注射による局所外傷など）は含まない。

<u>有効性</u>
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、EULAR 反応率（CRP）、EULAR 反応率（ESR）、CDAI、SDAI、Boolean 寛解、HAQ-DI

<u>薬力学</u>
hs-CRP、ESR

＜自己投与下の有効性及び安全性の検討＞
<u>有効性</u>
ACR20

<u>薬力学</u>
hs-CRP、ESR

<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
</td></tr>
</table>

項目	内容
統計手法	解析対象集団 FAS： 治療期に治験薬が 1 回でも投与され、治療期の治験薬投与後に有効性又は薬力学評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団。ただし、「症例およびデータの取り扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除くものとした。 安全性解析対象集団： 治療期に治験薬が 1 回でも投与され、治療期の治験薬投与後に安全性評価項目の測定・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 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 2)　臨床検査及びバイタルサイン 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。 有効性 FAS を主要な解析対象集団とし、以下の集計・解析を行った。 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。また、自己投与下の集計・解析を行った。 薬力学 FAS を対象とし、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、自己投与下の集計・解析を行った。 有意水準及び信頼係数 本治験では、検定及び推定を実施しないため、該当せず。

2.7.6.8.2　試験対象

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

2021 年 2 月 28 日データカットオフ時点（以下、データカットオフ時点）での試験全体の継続率（完了例）、中止例及び中止理由の内訳を投与群別に表 2.7.6.8-2、中止例の中止時期の内訳を投与群別に表 2.7.6.8-3 に示した。

治療期に治験薬が 1 回でも投与された被験者は 401 例であり、その内訳は本剤 30 mg 群（以下、30 mg 群）217 例、本剤 80 mg 群（以下、80 mg 群）184 例であった。401 例のうち 26 例（30 mg 群 12 例、80 mg 群 14 例；以下同順）が治験を中止した。中止理由の内訳は、対象疾患の悪化 1 例（1 例、なし）、治験実施計画書違反 2 例（1 例、1 例）、有害事象 12 例（3 例、9 例）、被験者による申し出 8 例（4 例、4 例）、HBV-DNA 検出 2 例（2 例、なし）、その他 1 例（1 例、なし）であった。

データカットオフ時点での治験継続率は 30 mg 群で 94.5%（205/217 例）、80 mg 群で 92.4%（170/184 例）であり、被験者全体では 93.5%（375/401 例）であった。

表 2.7.6.8-2　中止例の内訳（データカットオフ時点、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）	217	184	401
継続例（完了例）	205 (94.5)	170 (92.4)	375 (93.5)
中止例	12 (5.5)	14 (7.6)	26 (6.5)
対象疾患の悪化	1	0	1
治験実施計画書違反	1	1	2
有害事象	3	9	12
被験者による申し出	4	4	8
HBV-DNA 検出	2	0	2
その他	1	0	1

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-27a から引用

表 2.7.6.8-3　中止例の中止時期の内訳（データカットオフ時点、FAS）

投与群	被験者の内訳及び中止理由	本治験開始時	3 カ月目以下	3 カ月目超、6 カ月目以下	6 カ月目超、9 カ月目以下	9 カ月目超、12 カ月目以下	12 カ月目超	全期間
本剤 30 mg 群	継続例（完了例）	217	214	211	209	206	205	-
	中止例	-	3	3	2	3	1	12
	対象疾患の悪化	-	0	1	0	0	0	1
	治験実施計画書違反	-	1	0	0	0	0	1
	有害事象	-	0	0	2	1	0	3
	被験者による申し出	-	2	1	0	0	1	4
	HBV-DNA 検出	-	0	1	0	1	0	2
	その他	-	0	0	0	1	0	1
本剤 80 mg 群	継続例（完了例）	184	182	177	172	172	170	-
	中止例	-	2	5	5	0	2	14
	対象疾患の悪化	-	0	0	0	0	0	0
	治験実施計画書違反	-	0	1	0	0	0	1
	有害事象	-	1	2	4	0	2	9
	被験者による申し出	-	1	2	1	0	0	4
	HBV-DNA 検出	-	0	0	0	0	0	0
	その他	-	0	0	0	0	0	0

例数
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-28a から引用

2.7.6.8.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS のベースライン（前試験開始時）及び本治験開始時の、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8-4 に示した。

全ての被験者が日本人であった。

本治験開始時に csDMARDs を併用していなかった被験者は 30 mg 群 10.1%、80 mg 群 8.2%（以下同順）、MTX を併用していた被験者は 71.0%及び 82.1%、MTX 以外の csDMARDs を併用していた被験者は 18.9%及び 9.8%であり、MTX を併用していた被験者は 80 mg 群でやや高かった。

本治験開始時の DAS28-CRP（平均値±標準偏差）は 30 mg 群 2.56±1.21、80 mg 群 2.41±1.03 であり、いずれのカテゴリーも 30 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.8-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

			本剤 30 mg 群 (N=217)	本剤 80 mg 群 (N=184)	合計 (N=401)
性別	前試験のベースライン	男性	61 (28.1)	38 (20.7)	99 (24.7)
		女性	156 (71.9)	146 (79.3)	302 (75.3)
年齢（歳）	前試験のベースライン	＜65	159 (73.3)	139 (75.5)	298 (74.3)
		65≦	58 (26.7)	45 (24.5)	103 (25.7)
		平均値±標準偏差	55.3±12.0	54.8±11.2	55.0±11.6
		中央値	56.0	56.0	56.0
		最小値～最大値	21～84	25～81	21～84
体重（kg）	前試験のベースライン	＜40.0	7 (3.2)	6 (3.3)	13 (3.2)
		40.0≦、＜50.0	48 (22.1)	47 (25.5)	95 (23.7)
		50.0≦、＜60.0	80 (36.9)	59 (32.1)	139 (34.7)
		60.0≦、＜70.0	45 (20.7)	40 (21.7)	85 (21.2)
		70.0≦	37 (17.1)	32 (17.4)	69 (17.2)
		平均値±標準偏差	58.65±12.95	58.61±12.88	58.63±12.90
		中央値	56.00	56.95	56.20
		最小値～最大値	37.0～105.4	35.8～111.6	35.8～111.6
BMI	前試験のベースライン	＜18.5	24 (11.1)	20 (10.9)	44 (11.0)
		18.5≦、＜25.0	137 (63.1)	111 (60.3)	248 (61.8)
		25.0≦、＜30.0	41 (18.9)	39 (21.2)	80 (20.0)
		30.0≦	15 (6.9)	14 (7.6)	29 (7.2)
		平均値±標準偏差	23.02±4.95	23.15±4.40	23.08±4.70
		中央値	22.00	22.20	22.20
		最小値～最大値	16.0～59.7	16.2～41.3	16.0～59.7
人種	前試験のベースライン	アジア人（日本人）	217	184	401
罹病期間（年）	前試験のベースライン	＜1	19 (8.8)	19 (10.3)	38 (9.5)
		1≦、＜3	54 (24.9)	33 (17.9)	87 (21.7)
		3≦、＜5	25 (11.5)	21 (11.4)	46 (11.5)
		5≦、＜10	53 (24.4)	47 (25.5)	100 (24.9)
		10≦	66 (30.4)	64 (34.8)	130 (32.4)
		平均値±標準偏差	7.4±7.2	7.9±7.5	7.6±7.4
		中央値	6.0	6.0	6.0
		最小値～最大値	0～37	0～37	0～37
csDMARDs 使用の有無	前試験のベースライン	なし	33 (15.2)	18 (9.8)	51 (12.7)
		あり（MTX）	151 (69.6)	151 (82.1)	302 (75.3)
		あり（MTX 以外）	33 (15.2)	15 (8.2)	48 (12.0)
	本治験開始時	なし	22 (10.1)	15 (8.2)	37 (9.2)
		あり（MTX）	154 (71.0)	151 (82.1)	305 (76.1)
		あり（MTX 以外）	41 (18.9)	18 (9.8)	59 (14.7)
副腎皮質ステロイド剤使用の有無	前試験のベースライン	なし	122 (56.2)	108 (58.7)	230 (57.4)
		あり	95 (43.8)	76 (41.3)	171 (42.6)

			本剤 30 mg 群 (N=217)	本剤 80 mg 群 (N=184)	合計 (N=401)
DAS28-CRP	前試験のベースライン	＜3.2	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
		3.2≦、≦5.1	106 (48.8)	95 (51.6)	201 (50.1)
		5.1＜	107 (49.3)	87 (47.3)	194 (48.4)
		不明	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.0)
		平均値±標準偏差	5.14±0.99	5.11±0.95	5.12±0.97
		中央値	5.11	5.01	5.07
		最小値～最大値	3.1～8.0	2.9～7.4	2.9～8.0
	本治験開始時	＜2.6	120 (55.3)	108 (58.7)	228 (56.9)
		2.6≦、＜3.2	37 (17.1)	34 (18.5)	71 (17.7)
		3.2≦、≦5.1	53 (24.4)	37 (20.1)	90 (22.4)
		5.1＜	6 (2.8)	1 (0.5)	7 (1.7)
		不明	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (1.2)
		平均値±標準偏差	2.56±1.21	2.41±1.03	2.49±1.13
		中央値	2.32	2.34	2.34
		最小値～最大値	1.0～7.3	1.0～5.5	1.0～7.3
DAS28-ESR	前試験のベースライン	＜3.2	0	1 (0.5)	1 (0.2)
		3.2≦、≦5.1	56 (25.8)	35 (19.0)	91 (22.7)
		5.1＜	152 (70.0)	142 (77.2)	294 (73.3)
		不明	9 (4.1)	6 (3.3)	15 (3.7)
		平均値±標準偏差	5.78±0.97	5.82±0.95	5.79±0.96
		中央値	5.75	5.72	5.74
		最小値～最大値	3.2～8.7	2.9～8.2	2.9～8.7
	本治験開始時	＜2.6	87 (40.1)	68 (37.0)	155 (38.7)
		2.6≦、＜3.2	32 (14.7)	37 (20.1)	69 (17.2)
		3.2≦、≦5.1	72 (33.2)	65 (35.3)	137 (34.2)
		5.1＜	17 (7.8)	7 (3.8)	24 (6.0)
		不明	9 (4.1)	7 (3.8)	16 (4.0)
		平均値±標準偏差	3.11±1.32	3.03±1.17	3.07±1.25
		中央値	2.94	2.98	2.96
		最小値～最大値	0.0～6.9	0.5～6.3	0.0～6.9
圧痛関節数（68 関節）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	15.5±8.2	15.7±9.5	15.6±8.8
		中央値	14.0	13.0	14.0
		最小値～最大値	4～42	5～59	4～59
	本治験開始時	平均値±標準偏差	3.5±5.6	3.3±5.4	3.4±5.5
		中央値	2.0	2.0	2.0
		最小値～最大値	0～42	0～39	0～42
腫脹関節数（66 関節）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	12.7±6.7	12.9±6.9	12.8±6.8
		中央値	11.0	11.0	11.0
		最小値～最大値	4～39	4～40	4～40
	本治験開始時	平均値±標準偏差	2.6±3.8	2.4±3.7	2.5±3.8
		中央値	1.0	1.0	1.0
		最小値～最大値	0～31	0～28	0～31
圧痛関節数（28 関節）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	10.7±5.5	10.4±5.1	10.6±5.3
		中央値	10.0	9.0	9.0
		最小値～最大値	2～28	3～28	2～28
	本治験開始時	平均値±標準偏差	2.6±4.0	2.2±3.2	2.4±3.6
		中央値	1.0	1.0	1.0
		最小値～最大値	0～26	0～22	0～26

			本剤 30 mg 群 (N=217)	本剤 80 mg 群 (N=184)	合計 (N=401)
腫脹関節数（28 関節）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	9.6±4.6	9.6±4.6	9.6±4.6
		中央値	8.0	8.0	8.0
		最小値～最大値	2～28	2～28	2～28
	本治験開始時	平均値±標準偏差	2.1±3.1	1.9±2.9	2.0±3.0
		中央値	1.0	1.0	1.0
		最小値～最大値	0～22	0～19	0～22
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	50.8±26.3	51.7±28.6	51.2±27.4
		中央値	50.0	55.0	51.0
		最小値～最大値	0～100	0～100	0～100
	本治験開始時	平均値±標準偏差	22.2±21.5	20.4±21.2	21.4±21.4
		中央値	15.0	13.0	14.0
		最小値～最大値	0～94	0～83	0～94
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	53.6±25.9	53.9±28.1	53.7±26.9
		中央値	52.0	52.0	52.0
		最小値～最大値	1～100	0～100	0～100
	本治験開始時	平均値±標準偏差	22.6±21.8	21.6±21.8	22.1±21.8
		中央値	15.0	14.0	14.0
		最小値～最大値	0～92	0～85	0～92
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	59.5±19.5	59.9±19.1	59.6±19.3
		中央値	62.0	61.0	61.0
		最小値～最大値	10～99	16～97	10～99
	本治験開始時	平均値±標準偏差	16.9±19.1	16.5±16.4	16.7±17.9
		中央値	10.0	11.0	11.0
		最小値～最大値	0～96	0～80	0～96
CDAI	前試験のベースライン	≦10.0	0	0	0
		10.0＜、≦22.0	44 (20.3)	36 (19.6)	80 (20.0)
		22.0＜	172 (9.3)	145 (78.8)	317 (79.1)
		不明	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.0)
		平均値±標準偏差	31.58±11.21	31.55±10.62	31.57±10.94
		中央値	29.90	30.40	30.10
		最小値～最大値	11.9～73.2	11.0～65.5	11.0～73.2
	本治験開始時	≦2.8	65 (30.0)	55 (29.9)	120 (29.9)
		2.8＜、≦10.0	89 (41.0)	77 (41.8)	166 (41.4)
		10.0＜、≦22.0	47 (21.7)	36 (19.6)	83 (20.7)
		22.0＜	15 (6.9)	13 (7.1)	28 (7.0)
		不明	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.0)
		平均値±標準偏差	8.57±9.39	7.83±7.47	8.23±8.56
		中央値	5.35	5.90	5.50
		最小値～最大値	0.0～58.5	0.0～34.7	0.0～58.5

			本剤 30 mg 群 (N=217)	本剤 80 mg 群 (N=184)	合計 (N=401)
SDAI	前試験のベースライン	≦11.0	0	0	0
		11.0＜、≦26.0	65 (30.0)	57 (31.0)	122 (30.4)
		26.0＜	148 (68.2)	123 (66.8)	271 (67.6)
		不明	4 (1.8)	4 (2.2)	8 (2.0)
		平均値±標準偏差	33.13±12.00	33.09±11.12	33.11±11.59
		中央値	31.44	32.95	31.61
		最小値～最大値	12.5～73.9	11.1～66.6	11.1～73.9
	本治験開始時	≦3.3	72 (33.2)	56 (30.4)	128 (31.9)
		3.3＜、≦11.0	85 (39.2)	77 (41.8)	162 (40.4)
		11.0＜、≦26.0	49 (22.6)	40 (21.7)	89 (22.2)
		26.0＜	10 (4.6)	7 (3.8)	17 (4.2)
		不明	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (1.2)
		平均値±標準偏差	9.02±9.75	8.11±7.59	8.61±8.83
		中央値	5.58	6.17	5.90
		最小値～最大値	0.0～60.0	0.0～35.0	0.0～60.0
HAQ-DI	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	1.0104±0.6453	1.0144±0.6739	1.0122±0.6578
		中央値	1.0000	1.0000	1.0000
		最小値～最大値	0.000～2.625	0.000～3.000	0.000～3.000
	本治験開始時	≦0.5	150 (69.1)	125 (67.9)	275 (68.6)
		0.5＜	66 (30.4)	56 (30.4)	122 (30.4)
		不明	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.0)
		平均値±標準偏差	0.4236±0.5590	0.4233±0.4844	0.4235±0.5256
		中央値	0.1875	0.2500	0.2500
		最小値～最大値	0.000～2.750	0.000～1.875	0.000～2.750
hs-CRP（mg/dL）	前試験のベースライン	＜1.0	120 (55.3)	106 (57.6)	226 (56.4)
		1.0≦	94 (43.3)	77 (41.8)	171 (42.6)
		不明	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.0)
		平均値±標準偏差	1.5354±1.8907	1.4772±2.0038	1.5086±1.9414
		中央値	0.8495	0.7370	0.8140
		最小値～最大値	0.016～11.400	0.016～12.300	0.016～12.300
	本治験開始時	＜1.0	196 (90.3)	172 (93.5)	368 (91.8)
		1.0≦	21 (9.7)	11 (6.0)	32 (8.0)
		不明	0	1 (0.5)	1 (0.2)
		平均値±標準偏差	0.4560±1.0703	0.2448±0.5195	0.3594±0.8686
		中央値	0.1010	0.0670	0.0765
		最小値～最大値	0.004～8.190	0.004～3.260	0.004～8.190
ESR（mm/h）	前試験のベースライン	平均値±標準偏差	37.8±20.7	39.5±21.3	38.6±20.9
		中央値	34.5	36.0	35.0
		最小値～最大値	1～124	3～127	1～127
	本治験開始時	平均値±標準偏差	21.0±17.2	20.2±16.1	20.6±16.6
		中央値	16.0	15.0	15.5
		最小値～最大値	0～80	1～92	0～92

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-2a、Table 15.2-3a から引用

2.7.6.8.3　治験薬の投与状況

データカットオフ時点の最長の治験薬投与時点は来院 19（68 週）で、68 週到達例は 30 mg 群及び 80 mg 群で各 1 例であった。

2.7.6.8.4　有効性

30 mg 群及び 80 mg 群のいずれも 68 週時の評価例数は 1 例のみであったことから、本文中に記載する有効性の推移は 64 週までで評価することとした。

2.7.6.8.4.1　ACR20

本治験開始時、48 及び 64 週時の ACR20 改善率を表 2.7.6.8-5、ACR20 改善率の推移を図 2.7.6.8-1 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の ACR20 改善率は、30 mg 群で 91.8%（101/110 例）、80 mg 群で 94.0%（79/84 例）であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

表 2.7.6.8-5　ACR20 改善率（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC）

時期	投与群	ACR20 改善率（例数）
本治験開始時	本剤 30 mg 群	81.9%（176/215）
	本剤 80 mg 群	83.6%（148/177）
48 週時	本剤 30 mg 群	91.8%（101/110）
	本剤 80 mg 群	94.0%（79/84）
64 週時	本剤 30 mg 群	100.0%（18/18）
	本剤 80 mg 群	94.4%（17/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-4a から引用

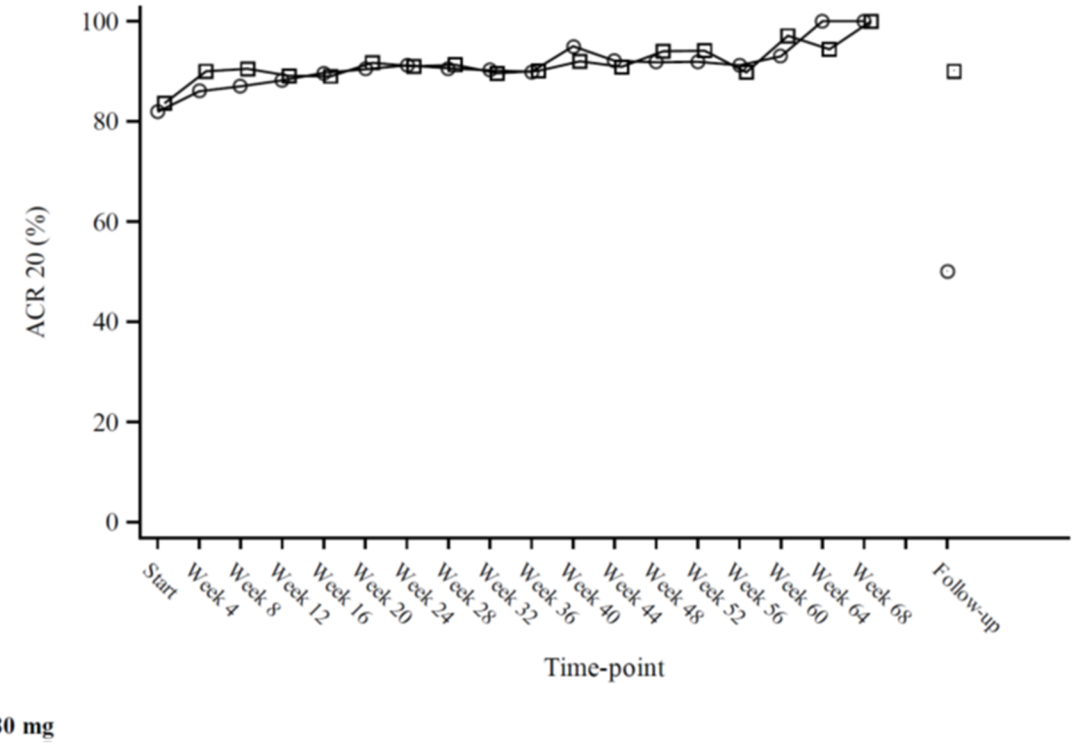


図 2.7.6.8-1　ACR20 改善率の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-1a から引用

2.7.6.8.4.2　ACR50

本治験開始時、48 及び 64 週時の ACR50 改善率を表 2.7.6.8-6、ACR50 改善率の推移を図 2.7.6.8-2 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の ACR50 改善率は、30 mg 群で 83.3%（90/108 例）、80 mg 群で 79.8%（67/84 例）であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

表 2.7.6.8-6　ACR50 改善率（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC）

時期	投与群	ACR50 改善率（例数）
本治験開始時	本剤 30 mg 群	66.8%（143/214）
	本剤 80 mg 群	68.8%（121/176）
48 週時	本剤 30 mg 群	83.3%（90/108）
	本剤 80 mg 群	79.8%（67/84）
64 週時	本剤 30 mg 群	94.1%（16/17）
	本剤 80 mg 群	72.2%（13/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-5a から引用

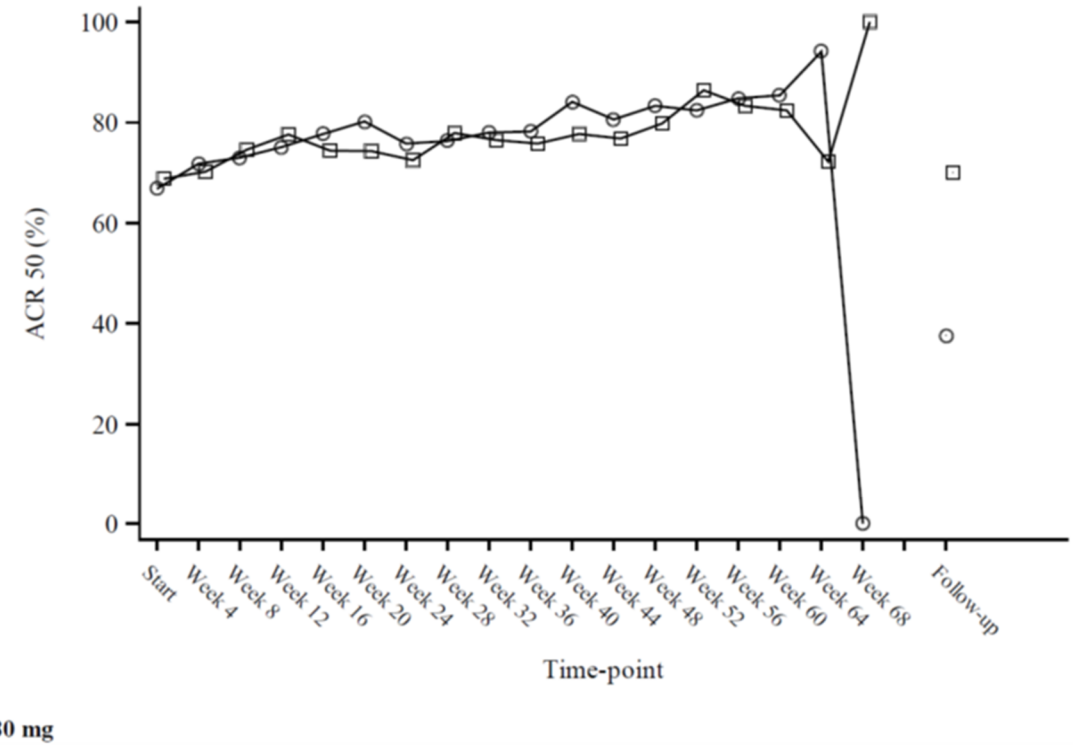


図 2.7.6.8-2　ACR50 改善率の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-2a から引用

2.7.6.8.4.3　ACR70

本治験開始時、48 及び 64 週時の ACR70 改善率を表 2.7.6.8-7、ACR70 改善率の推移を図 2.7.6.8-3 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の ACR70 改善率は、30 mg 群で 63.6%（70/110 例）、80 mg 群で 56.1%（46/82 例）であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

表 2.7.6.8-7　ACR70 改善率（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC）

時期	投与群	ACR70 改善率（例数）
本治験開始時	本剤 30 mg 群	43.9%（93/212）
	本剤 80 mg 群	42.9%（76/177）
48 週時	本剤 30 mg 群	63.6%（70/110）
	本剤 80 mg 群	56.1%（46/82）
64 週時	本剤 30 mg 群	66.7%（12/18）
	本剤 80 mg 群	52.9%（9/17）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-6a から引用

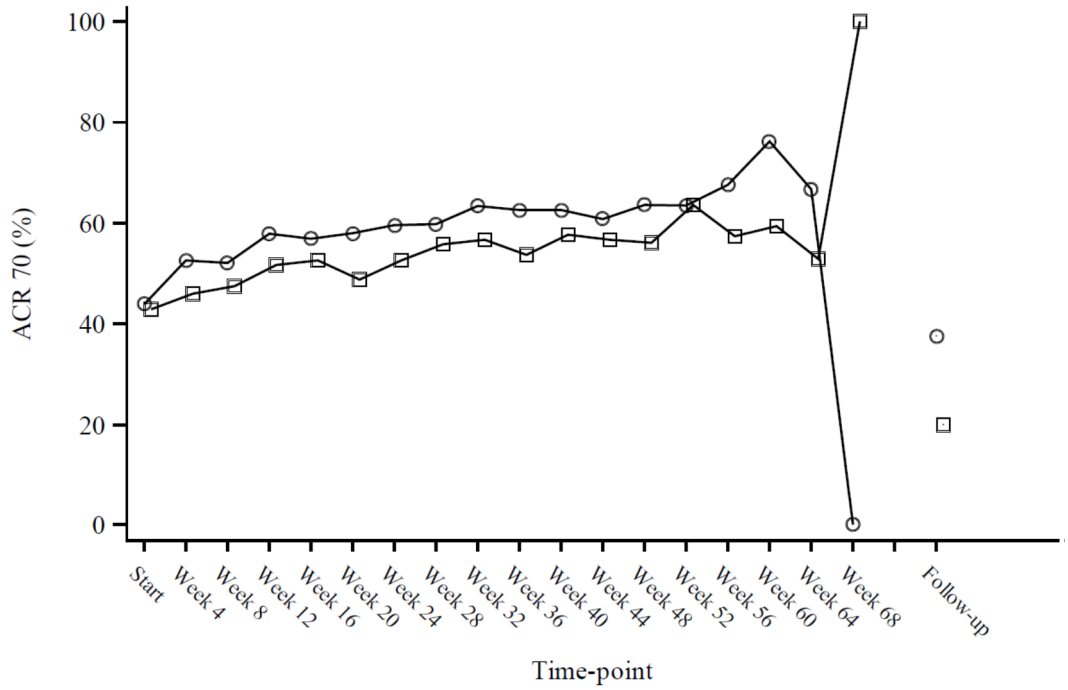


図 2.7.6.8-3　ACR70 改善率の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-3a から引用

2.7.6.8.4.4　ACR-N

本治験開始時、48 及び 64 週時の ACR-N を表 2.7.6.8-8、ACR-N の推移を図 2.7.6.8-4 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の ACR-N（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 71.25±28.40、80 mg 群で 67.40±25.46 であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

表 2.7.6.8-8　ACR-N（本治験開始時、48 及び 64 週時、OC）

時期	投与群	N	ACR-N
本治験開始時	本剤 30 mg 群	197	58.00±32.14
	本剤 80 mg 群	163	58.04±30.19
48 週時	本剤 30 mg 群	100	71.25±28.40
	本剤 80 mg 群	76	67.40±25.46
64 週時	本剤 30 mg 群	16	78.07±20.80
	本剤 80 mg 群	16	62.98±27.05

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-18a から引用

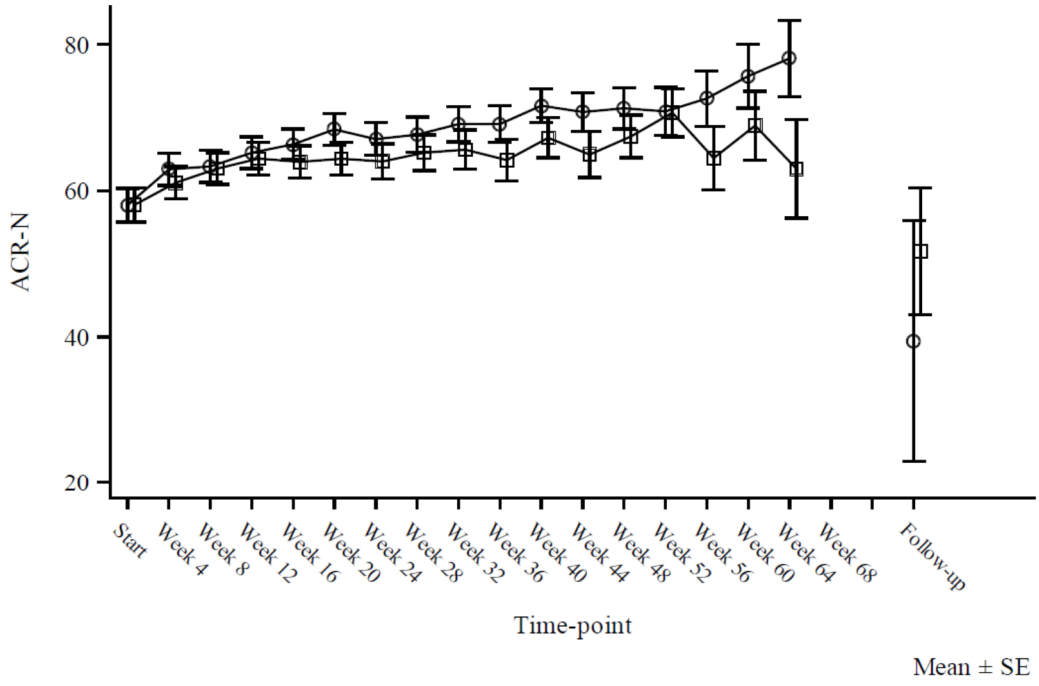


図 2.7.6.8-4　ACR-N の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-6a から引用

2.7.6.8.4.5　DAS28

(1)　DAS28-CRP

48 及び 64 週時の DAS28-CRP を表 2.7.6.8-9、DAS28-CRP 寛解の達成率を表 2.7.6.8-10、DAS28-CRP の推移を図 2.7.6.8-5 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の DAS28-CRP（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 2.10±1.07、80 mg 群で 2.00±0.82 であり、前試験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-3.05±1.28、80 mg 群で-3.09±1.05 であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

48 週時（OC）の寛解達成率（DAS28-CRP＜2.6）は、30 mg 群で 71.3%（77/108 例）、80 mg 群で 78.6%（66/84 例）であった。30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで寛解達成率が維持された。また、その後も 30 mg 群では 64 週まで寛解達成率は維持された。80 mg 群の 64 週時（OC）の寛解達成率は他の評価時点と比較するとやや低値を示したものの、64 週まで寛解達成率は概ね維持された。

表 2.7.6.8-9　DAS28-CRP（48 及び 64 週時、OC）

投与群	前試験のベースライン	48 週時		64 週時	
		DAS28-CRP	変化量	DAS28-CRP	変化量
本剤 30 mg 群	5.14±0.99（N=214）	2.10±1.07（N=108）	-3.05±1.28（N=107）	1.79±0.87（N=17）	-3.53±1.06（N=17）
本剤 80 mg 群	5.11±0.95（N=183）	2.00±0.82（N=84）	-3.09±1.05（N=84）	2.28±1.01（N=18）	-3.06±1.24（N=18）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-16a から引用

表 2.7.6.8-10　DAS28-CRP 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC）

投与群	寛解達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	71.3%（77/108）	88.2%（15/17）
本剤 80 mg 群	78.6%（66/84）	66.7%（12/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-7a から引用

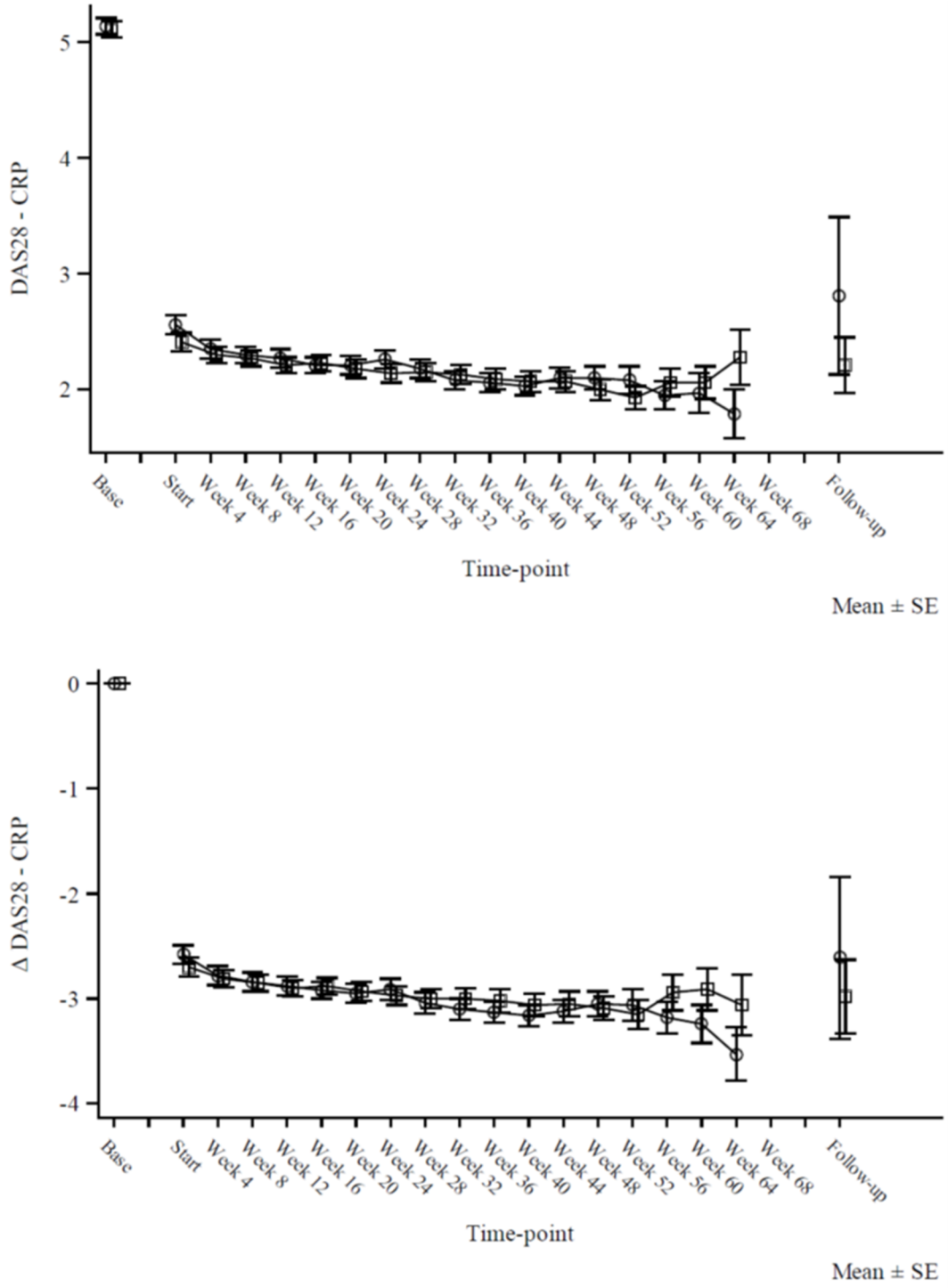


図 2.7.6.8-5　DAS28-CRP の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-4a から引用

(2)　DAS28-ESR

48 及び 64 週時の DAS28-ESR を表 2.7.6.8-11、DAS28-ESR 寛解の達成率を表 2.7.6.8-12、DAS28-ESR の推移を図 2.7.6.8-6 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の DAS28-ESR（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 2.58±1.24、80 mg 群で 2.68±1.08 であり、前試験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-3.31±1.35、80 mg 群で-3.24±1.14 であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

48 週時（OC）の寛解達成率（DAS28-ESR＜2.6）は、30 mg 群で 59.1%（65/110 例）、80 mg 群で 53.6%（45/84 例）であった。30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで寛解達成率が維持された。また、その後も 30 mg 群では 64 週まで寛解達成率は維持された。80 mg 群の 60 及び 64 週時（OC）の寛解達成率は他の評価時点と比較するとやや低値を示したものの、64 週まで寛解達成率は概ね維持された。

表 2.7.6.8-11　DAS28-ESR（48 及び 64 週時、OC）

投与群	前試験のベースライン	48 週時		64 週時	
		DAS28-ESR	変化量	DAS28-ESR	変化量
本剤 30 mg 群	5.78±0.97（N=208）	2.58±1.24（N=110）	-3.31±1.35（N=105）	2.09±0.92（N=18）	-3.93±1.04（N=16）
本剤 80 mg 群	5.82±0.95（N=178）	2.68±1.08（N=84）	-3.24±1.14（N=79）	2.96±1.23（N=18）	-3.30±1.19（N=16）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-17a から引用

表 2.7.6.8-12　DAS28-ESR 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC）

投与群	寛解達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	59.1%（65/110）	77.8%（14/18）
本剤 80 mg 群	53.6%（45/84）	38.9%（7/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-8a から引用

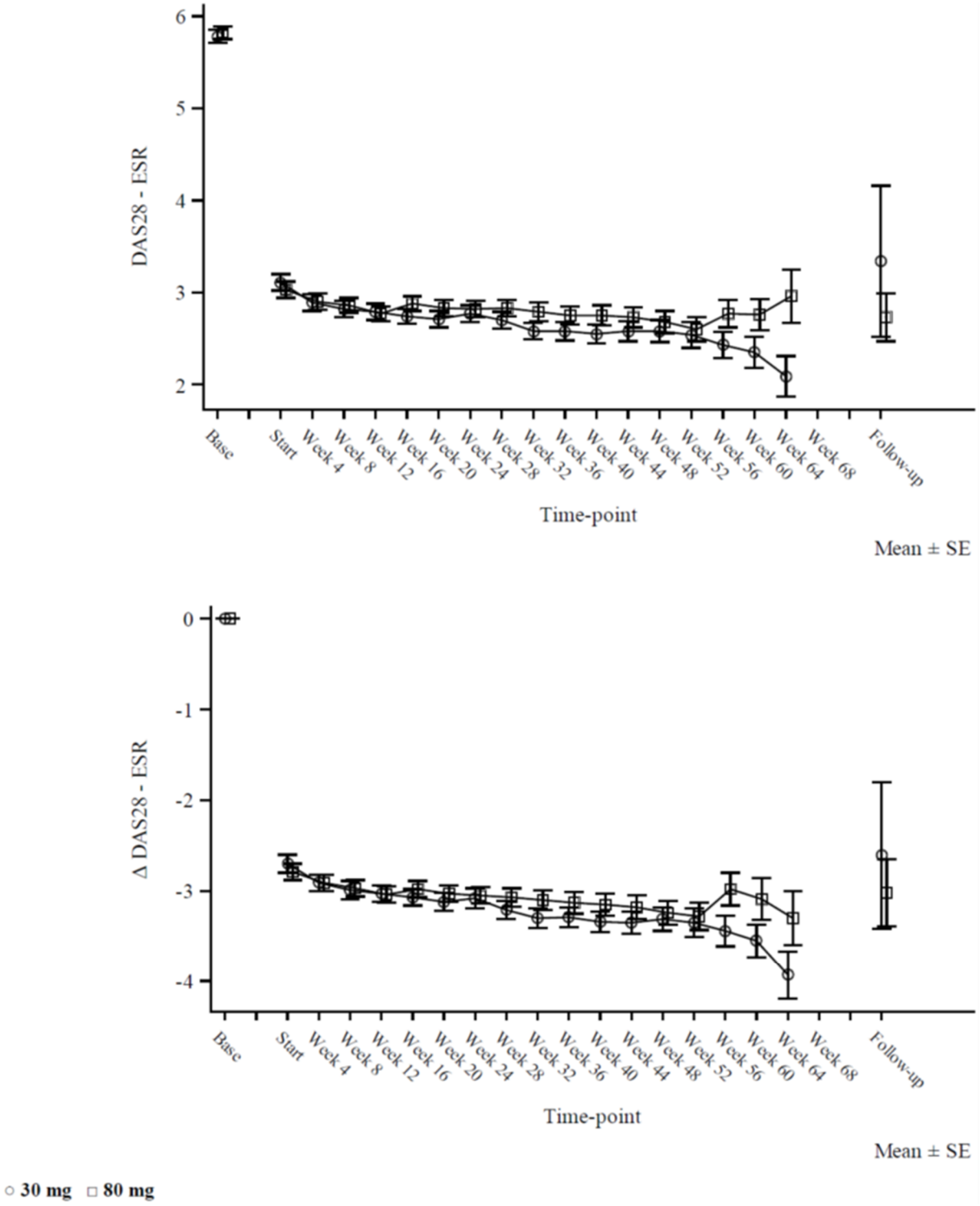


図 2.7.6.8-6　DAS28-ESR の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-5a から引用

2.7.6.8.4.6　ACR コアセット

本治験開始時、48 及び 64 週時の ACR コアセットの結果要約を表 2.7.6.8-13 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、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

表 2.7.6.8-13　本治験開始時、48 及び 64 週時の ACR コアセットの結果要約（OC）

評価項目	時期	投与群	N	変化量
患者による VAS を用いた疼痛評価（mm）	本治験開始時	本剤 30 mg 群	216	-28.8±29.4
		本剤 80 mg 群	181	-31.6±30.2
	48 週時	本剤 30 mg 群	110	-37.5±27.8
		本剤 80 mg 群	84	-38.2±29.9
	64 週時	本剤 30 mg 群	18	-40.8±21.3
		本剤 80 mg 群	18	-39.5±36.6
患者による VAS を用いた全般評価（mm）	本治験開始時	本剤 30 mg 群	216	-31.0±30.2
		本剤 80 mg 群	181	-32.7±30.4
	48 週時	本剤 30 mg 群	110	-39.9±28.6
		本剤 80 mg 群	84	-40.5±29.8
	64 週時	本剤 30 mg 群	18	-44.3±24.6
		本剤 80 mg 群	18	-41.9±32.6
医師による VAS を用いた全般評価（mm）	本治験開始時	本剤 30 mg 群	215	-42.4±24.5
		本剤 80 mg 群	178	-42.9±23.6
	48 週時	本剤 30 mg 群	109	-49.4±21.2
		本剤 80 mg 群	82	-49.4±18.4
	64 週時	本剤 30 mg 群	18	-57.6±19.1
		本剤 80 mg 群	17	-55.6±14.8
圧痛関節数（68 関節）	本治験開始時	本剤 30 mg 群	216	-12.0±8.1
		本剤 80 mg 群	181	-12.2±7.8
	48 週時	本剤 30 mg 群	110	-13.3±7.6
		本剤 80 mg 群	84	-13.2±7.1
	64 週時	本剤 30 mg 群	18	-15.2±8.0
		本剤 80 mg 群	18	-13.2±6.8
腫脹関節数（66 関節）	本治験開始時	本剤 30 mg 群	216	-10.1±6.3
		本剤 80 mg 群	181	-10.3±6.1
	48 週時	本剤 30 mg 群	110	-10.8±5.8
		本剤 80 mg 群	84	-10.5±5.8
	64 週時	本剤 30 mg 群	18	-12.3±6.8
		本剤 80 mg 群	18	-11.4±8.6
HAQ-DI	本治験開始時	本剤 30 mg 群	216	-0.6±0.6
		本剤 80 mg 群	181	-0.6±0.6
	48 週時	本剤 30 mg 群	110	-0.7±0.6
		本剤 80 mg 群	84	-0.6±0.6
	64 週時	本剤 30 mg 群	18	-0.8±0.6
		本剤 80 mg 群	18	-0.6±0.6
hs-CRP（mg/dL）	本治験開始時	本剤 30 mg 群	214	-1.0744±1.8027
		本剤 80 mg 群	182	-1.2320±1.9908
	48 週時	本剤 30 mg 群	107	-1.2728±2.0597
		本剤 80 mg 群	84	-1.3886±2.0469
	64 週時	本剤 30 mg 群	17	-1.5099±2.0347
		本剤 80 mg 群	18	-1.2919±1.2339

平均値±標準偏差

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-19a、Table 15.2-20a、Table 15.2-21a、Table 15.2-22a、Table 15.2-23a、Table 15.2-26a、Table 15.6-1a から引用

2.7.6.8.4.7　EULAR 反応

(1)　EULAR 反応率（CRP）

48 及び 64 週時の EULAR 反応率（CRP）を表 2.7.6.8-14 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）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 95.3%（102/107 例）、80 mg 群で 98.8%（83/84 例）であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

48 週時（OC）に EULAR 反応（CRP）が Good であった被験者の割合は、30 mg 群で 81.3%（87/107 例）、80 mg 群で 88.1%（74/84 例）であった。

表 2.7.6.8-14　EULAR 反応（CRP）が Good 又は Moderate であった被験者の割合
（48 及び 64 週時、OC）

投与群	Good impression 達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	95.3%（102/107）	100.0%（17/17）
本剤 80 mg 群	98.8%（83/84）	94.4%（17/18）

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-9a から引用

(2)　EULAR 反応率（ESR）

48 及び 64 週時の EULAR 反応率（ESR）を表 2.7.6.8-15 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）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 97.1%（102/105 例）、80 mg 群で 98.7%（78/79 例）であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

48 週時（OC）に EULAR 反応（ESR）が Good であった被験者の割合は、30 mg 群で 67.6%（71/105 例）、80 mg 群で 67.1%（53/79 例）であった。

表 2.7.6.8-15　EULAR 反応（ESR）が Good 又は Moderate であった被験者の割合
（48 及び 64 週時、OC）

投与群	Good impression 達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	97.1%（102/105）	100.0%（16/16）
本剤 80 mg 群	98.7%（78/79）	93.8%（15/16）

Good impression 達成率：Good 又は Moderate であった被験者の割合
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-10a から引用

2.7.6.8.4.8　SDAI

48 及び 64 週時の SDAI の変化量を表 2.7.6.8-16、SDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.8-17、SDAI の推移を図 2.7.6.8-7 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の SDAI（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 5.78±7.73、80 mg 群で 5.11±4.98 であり、前試験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-27.13±12.19、80 mg 群で-27.28±9.78 であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

48 週時（OC）の寛解達成率（SDAI≦3.3）は、30 mg 群で 50.9%（55/108 例）、80 mg 群で 46.4%（39/84 例）であった。30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで寛解達成率が維持された。また、その後も 64 週まで寛解達成率が維持された。

表 2.7.6.8-16　SDAI（48 及び 64 週時、OC）

投与群	変化量	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	-27.13±12.19（N=106）	-31.30±9.06（N=17）
本剤 80 mg 群	-27.28±9.78（N=82）	-29.42±11.67（N=17）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-25a から引用

表 2.7.6.8-17　SDAI 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC）

投与群	寛解達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	50.9%（55/108）	64.7%（11/17）
本剤 80 mg 群	46.4%（39/84）	50.0%（9/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-12a から引用

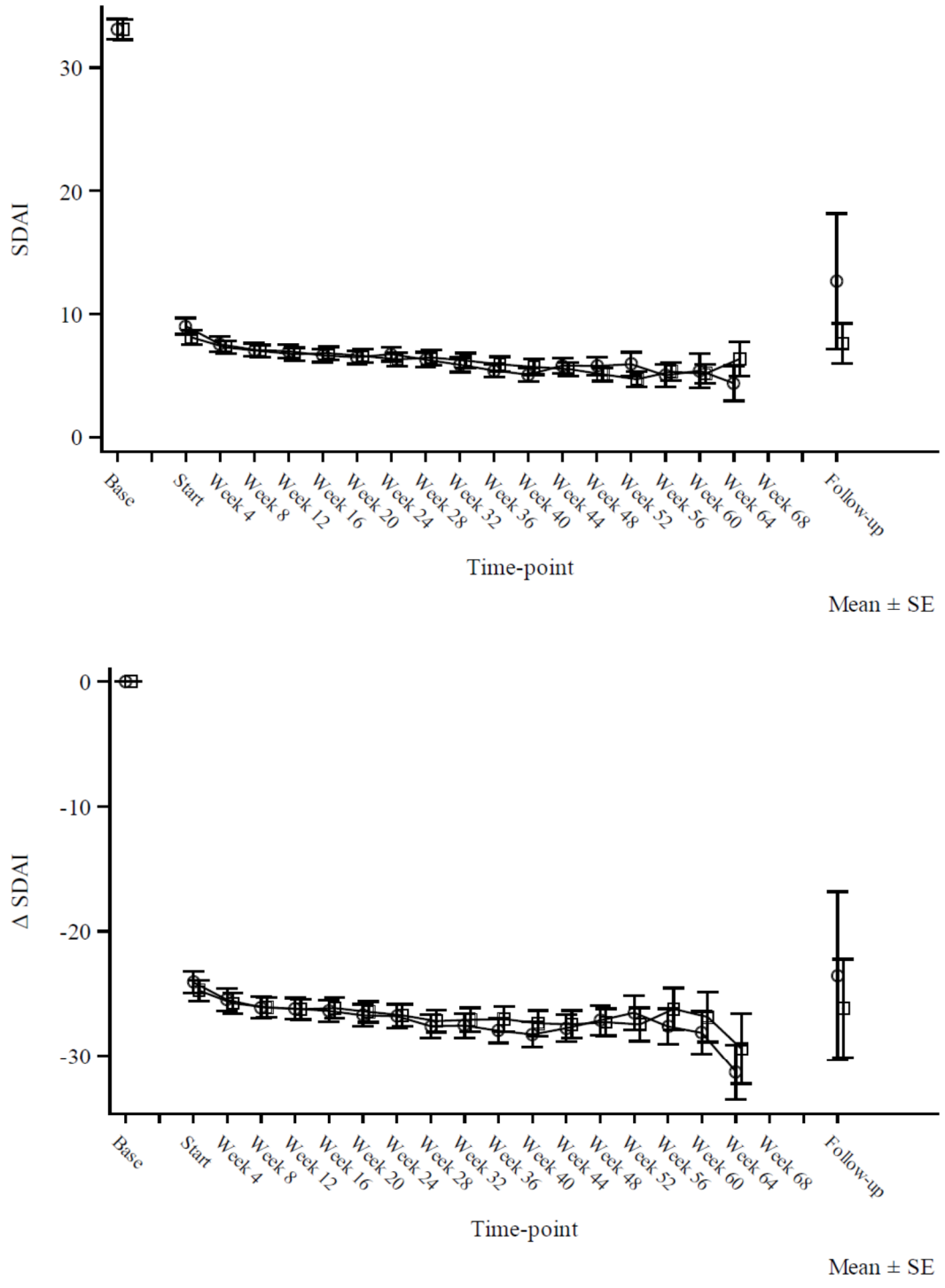


図 2.7.6.8-7　SDAI の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-13a から引用

2.7.6.8.4.9　CDAI

48 及び 64 週時の CDAI の変化量を表 2.7.6.8-18、CDAI 寛解の達成率を表 2.7.6.8-19、CDAI の推移を図 2.7.6.8-8 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の CDAI（平均値±標準偏差）は、30 mg 群で 5.36±7.37、80 mg 群で 4.96±4.93 であり、前試験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-26.03±11.37、80 mg 群で-25.89±9.36 であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

48 週時（OC）の寛解達成率（CDAI≦2.8）は、30 mg 群で 49.1%（54/110 例）、80 mg 群で 42.9%（36/84 例）であった。30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで寛解達成率が維持された。また、その後も 64 週まで寛解達成率が維持された。

表 2.7.6.8-18　CDAI（48 及び 64 週時、OC）

投与群	変化量	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	-26.03±11.37（N=109）	-29.86±8.95（N=18）
本剤 80 mg 群	-25.89±9.36（N=82）	-28.12±11.47（N=17）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-24a から引用

表 2.7.6.8-19　CDAI 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC）

投与群	寛解達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	49.1%（54/110）	61.1%（11/18）
本剤 80 mg 群	42.9%（36/84）	44.4%（8/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-11a から引用

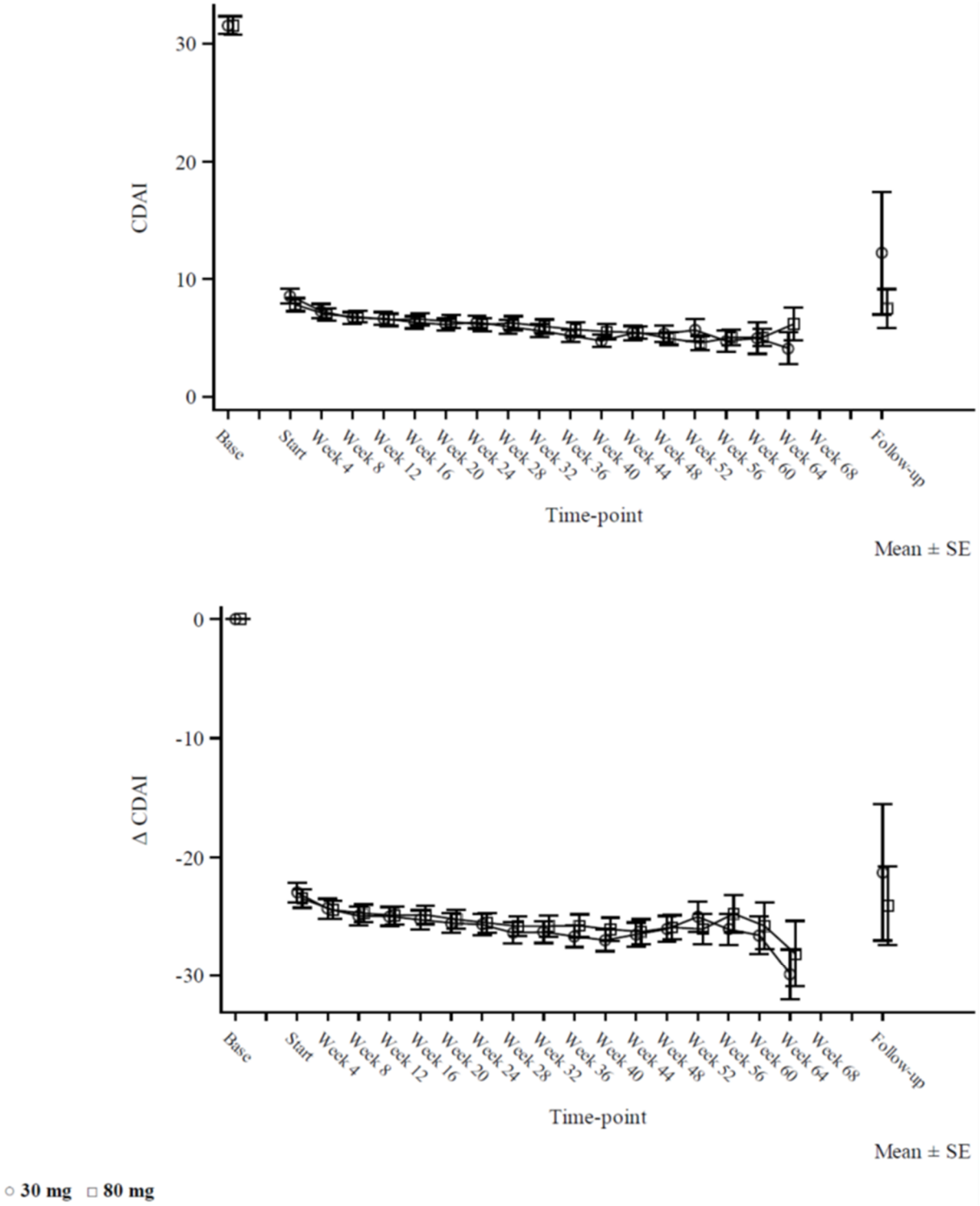


図 2.7.6.8-8　CDAI の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-12a から引用

2.7.6.8.4.10　Boolean 寛解

48 及び 64 週時の Boolean 寛解の達成率を表 2.7.6.8-20 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の Boolean 寛解達成率は、30 mg 群で 38.0%（41/108 例）、80 mg 群で 36.9%（31/84 例）であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで寛解達成率が維持された。また、その後も 64 週まで寛解達成率が維持された。

表 2.7.6.8-20　Boolean 寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC）

投与群	寛解達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	38.0%（41/108）	52.9%（9/17）
本剤 80 mg 群	36.9%（31/84）	33.3%（6/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-13a から引用

2.7.6.8.4.11　HAQ-DI

48 及び 64 週時の HAQ-DI の変化量を表 2.7.6.8-21、HAQ-DI 改善基準の達成率を表 2.7.6.8-22、HAQ-DI 機能的寛解の達成率を表 2.7.6.8-23、HAQ-DI の推移を図 2.7.6.8-9 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の HAQ-DI の前試験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-0.7±0.6、80 mg 群で-0.6±0.6 であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

48 週時（OC）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 96.4%（106/110 例）、80 mg 群で 95.2%（80/84 例）であった。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、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで維持された。また、その後も 64 週まで維持された。

48 週時（OC）の HAQ-DI 機能的寛解（HAQ-DI≦0.5）の達成率は、30 mg 群で 72.7%（80/110 例）、80 mg 群で 67.9%（57/84 例）であった。30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで寛解達成率が維持された。また、その後も 64 週まで寛解達成率が維持された。

表 2.7.6.8-21　HAQ-DI 変化量（48 及び 64 週時、OC）

投与群	変化量	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	-0.7±0.6（N=110）	-0.8±0.6（N=18）
本剤 80 mg 群	-0.6±0.6（N=84）	-0.6±0.6（N=18）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-26a から引用

表 2.7.6.8-22　HAQ-DI 改善基準の達成率（48 及び 64 週時、OC）

投与群	HAQ-DI 改善基準の達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	96.4%（106/110）	100.0%（18/18）
本剤 80 mg 群	95.2%（80/84）	94.4%（17/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-15a から引用

表 2.7.6.8-23　HAQ-DI 機能的寛解の達成率（48 及び 64 週時、OC）

投与群	HAQ-DI 機能的寛解の達成率（例数）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	72.7%（80/110）	72.2%（13/18）
本剤 80 mg 群	67.9%（57/84）	66.7%（12/18）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-14a から引用

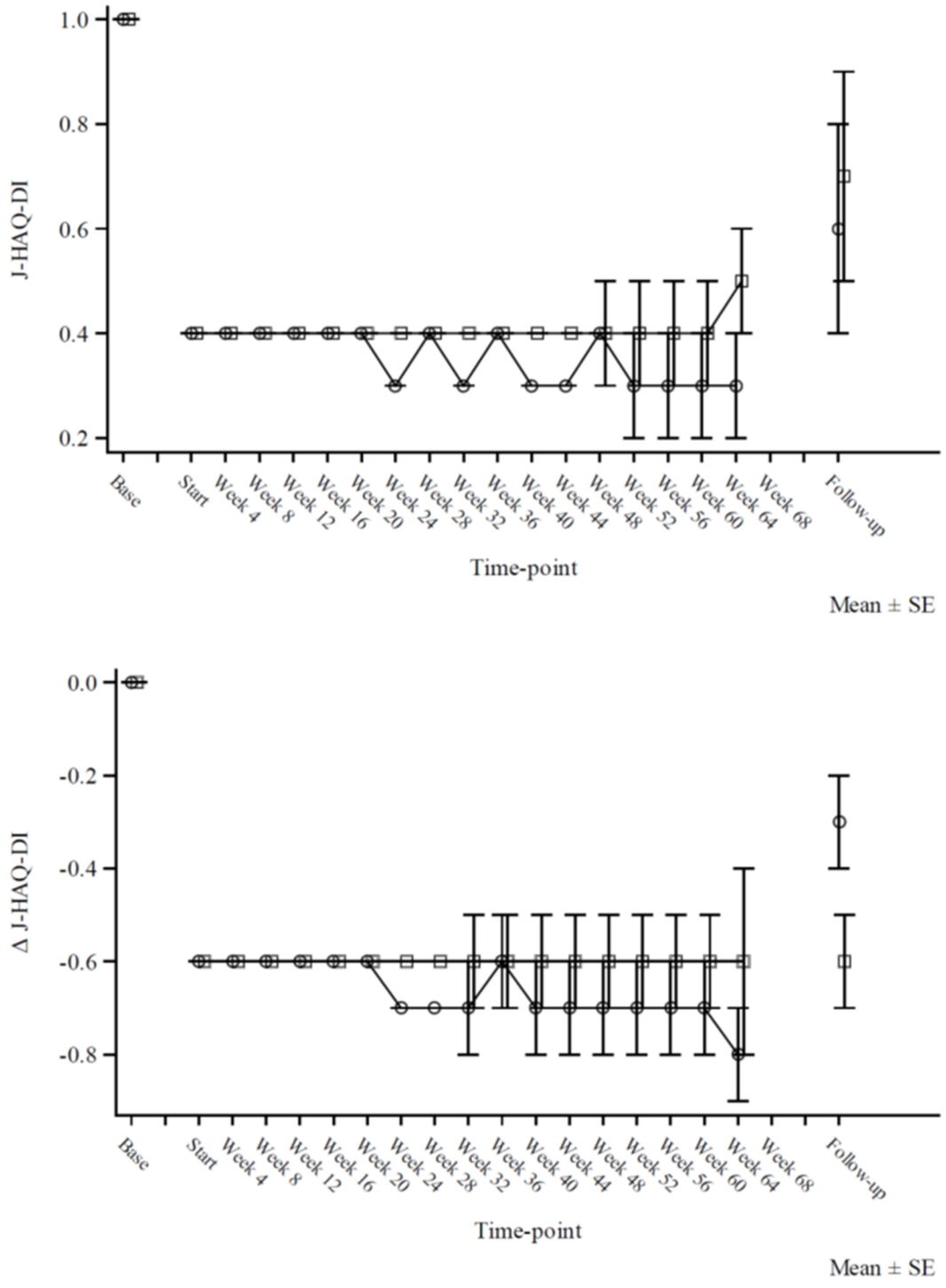


図 2.7.6.8-9　HAQ-DI の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.2-14a から引用

2.7.6.8.5　薬力学

30 mg 群及び 80 mg 群のいずれも 68 週時の評価例数は 1 例のみであったことから、薬力学の推移は 64 週までで評価することとした。

2.7.6.8.5.1　hs-CRP

48 及び 64 週時の hs-CRP の変化量を表 2.7.6.8-24、hs-CRP の推移を図 2.7.6.8-10 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の hs-CRP の前試験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-1.2728±2.0597 mg/dL、80 mg 群で-1.3886±2.0469 mg/dL であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

表 2.7.6.8-24　hs-CRP 変化量（48 及び 64 週時、OC）

投与群	変化量（mg/dL）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	-1.2728±2.0597（N=107）	-1.5099±2.0347（N=17）
本剤 80 mg 群	-1.3886±2.0469（N=84）	-1.2919±1.2339（N=18）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.6-1a から引用

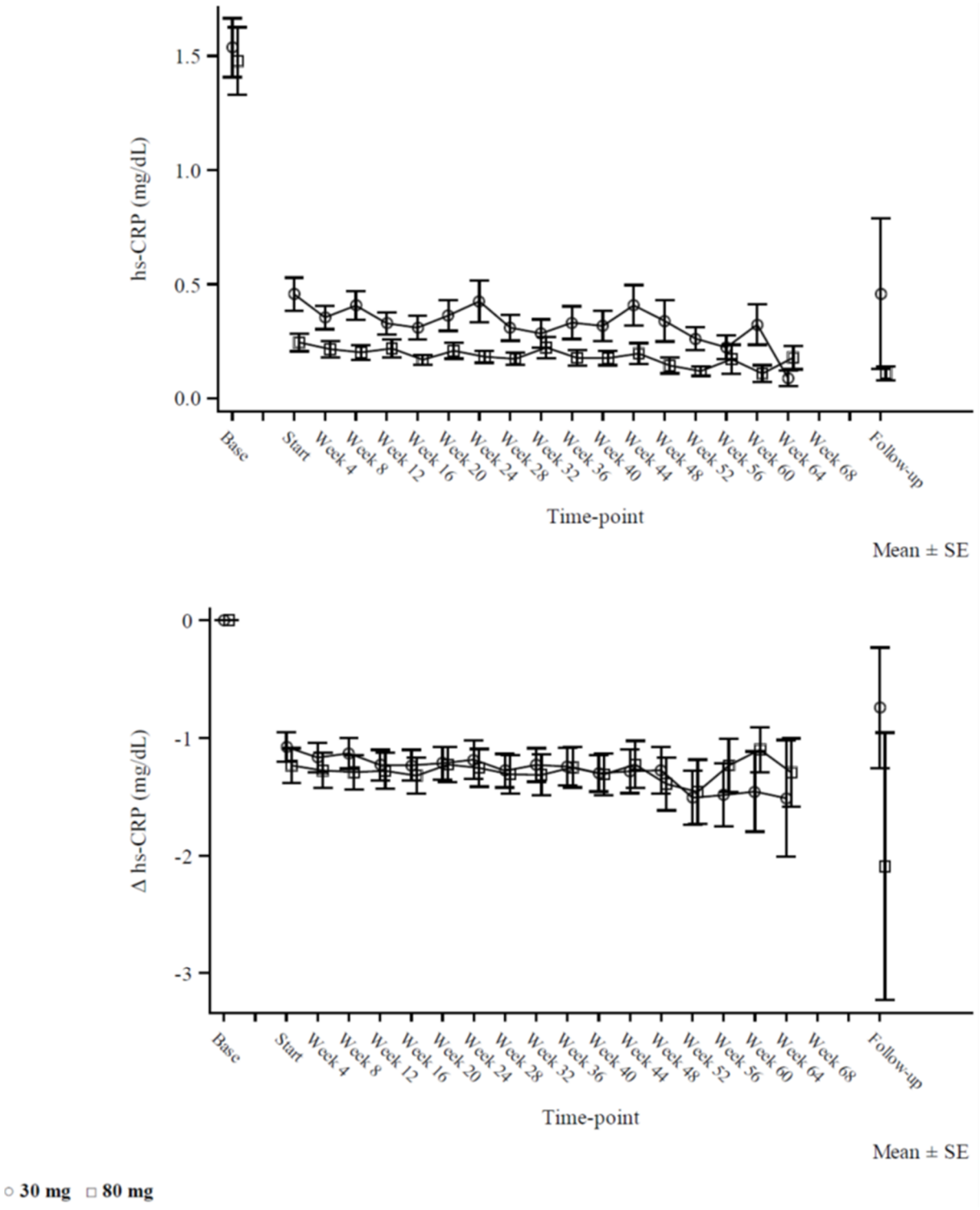


図 2.7.6.8-10　hs-CRP の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.6-1a から引用

2.7.6.8.5.2　ESR

48 及び 64 週時の ESR の変化量を表 2.7.6.8-25、ESR の推移を図 2.7.6.8-11 に示した。

48 週時（前試験の投与開始から 104 週、OC）の ESR の前試験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-20.9±21.6 mm/h、80 mg 群で-22.8±19.3 mm/h であった。

30 mg 群、80 mg 群ともに、本治験の投与開始後 48 週まで効果は持続した。また、その後も 64 週まで効果の持続が確認された。

表 2.7.6.8-25　ESR 変化量（48 及び 64 週時、OC）

投与群	変化量（mm/h）	
	48 週時	64 週時
本剤 30 mg 群	-20.9±21.6（N=105）	-22.5±15.9（N=16）
本剤 80 mg 群	-22.8±19.3（N=79）	-22.7±17.1（N=16）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.6-2a から引用

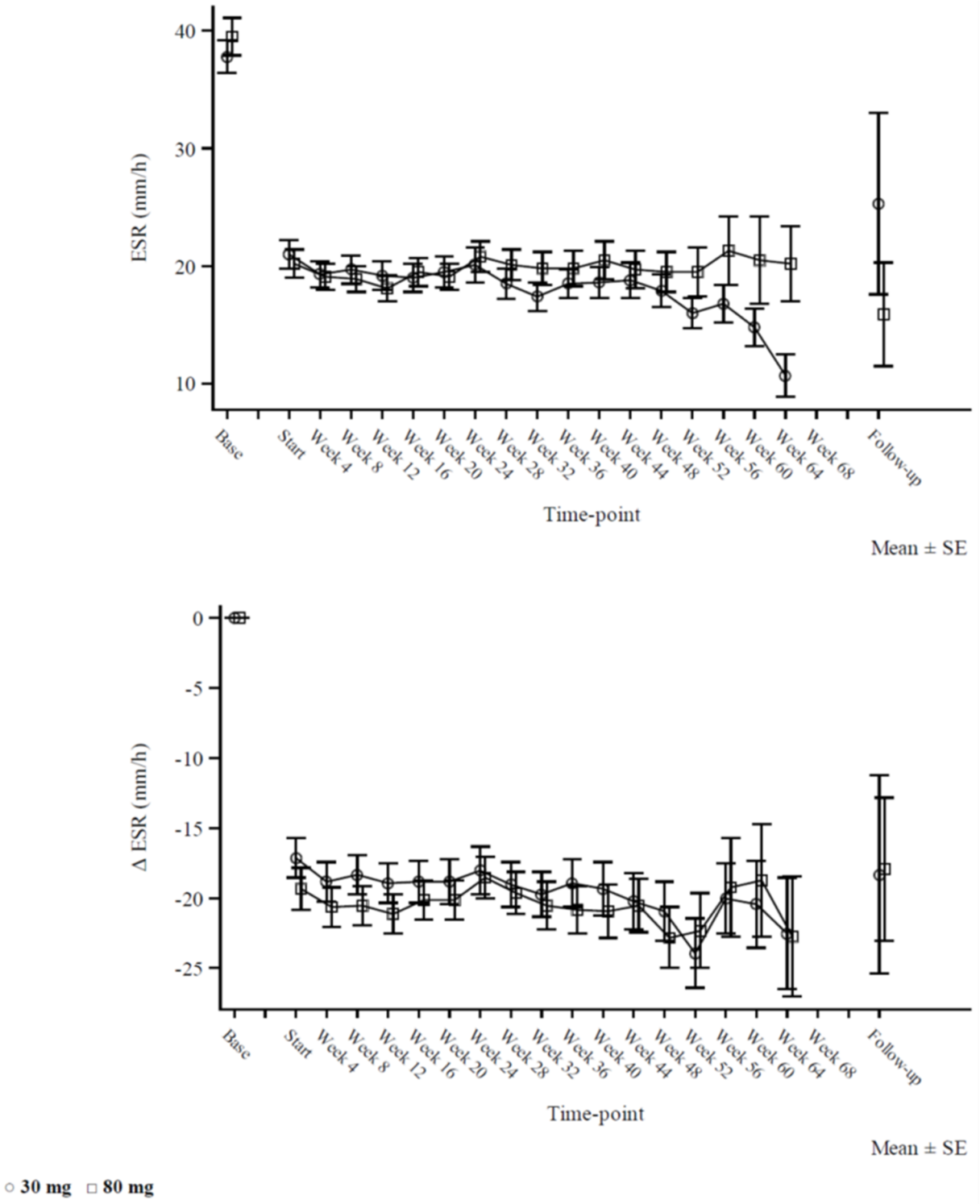


図 2.7.6.8-11　ESR の推移

3002-JA（5.3.5.2-3）Figure 15.6-2a から引用

2.7.6.8.6　安全性

2.7.6.8.6.1　有害事象の概要

本治験の有害事象の集計解析対象は、3002-JA 試験の治験薬投与後に新たに発現した有害事象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.8-26 に示した。

有害事象の発現率は、30 mg 群で 76.0%（165/217 例）、80 mg 群で 78.8%（145/184 例）（以下同順）であり、副作用の発現率は、22.1%（48/217 例）、21.7%（40/184 例）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、各群 9 例に発現した。中止に至った有害事象は、30 mg 群で 5 例、80 mg 群で 8 例に発現した。

治験薬の機器部分との因果関係が否定できない有害事象が 30 mg 群で 1 例に 2 件発現した（基本語：注射部位内出血、注射部位腫脹）。このうち、注射部位腫脹は「注射部位反応」に該当し、治験薬の薬剤部分との因果関係も関連ありと判断された（5.3.5.2-3　Listing 16.2.7.1a）。

表 2.7.6.8-26　有害事象の発現状況

	本剤 30 mg 群 (N=217)	**本剤 80 mg 群 (N=184)**
有害事象	165 (76.0)	145 (78.8)
副作用	48 (22.1)	40 (21.7)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象（死亡を除く）	9 (4.1)	9 (4.9)
中止に至った有害事象	5 (2.3)	8 (4.3)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	8 (3.7)	12 (6.5)

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-47a から引用

2.7.6.8.6.2　有害事象及び副作用

有害事象の発現率は、30 mg 群で 76.0%（165/217 例）、80 mg 群で 78.8%（145/184 例）であった（表 2.7.6.8-27）。いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は、上咽頭炎［30 mg 群 8.3%（18/217 例）、80 mg 群 9.2%（17/184 例）］（以下同順）、湿疹［6.0%（13/217 例）、9.2%（17/184 例）］、咽頭炎［6.0%（13/217 例）、3.3%（6/184 例）］であった。

表 2.7.6.8-27　有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	**本剤 30 mg 群 (N=217)**	**本剤 80 mg 群 (N=184)**
全ての有害事象	165 (76.0)	145 (78.8)
血液およびリンパ系障害	5 (2.3)	4 (2.2)
鉄欠乏性貧血	4 (1.8)	2 (1.1)
リンパ節炎	0	1 (0.5)
リンパ節症	0	1 (0.5)
血小板減少症	1 (0.5)	0
心臓障害	3 (1.4)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=217)**	**本剤 80 mg 群** **(N=184)**
心房細動	0	1 (0.5)
頻脈	1 (0.5)	0
心室性不整脈	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	2 (0.9)	5 (2.7)
メニエール病	1 (0.5)	1 (0.5)
耳漏	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.5)
耳管狭窄	0	1 (0.5)
眼障害	10 (4.6)	12 (6.5)
眼精疲労	1 (0.5)	0
眼瞼炎	0	1 (0.5)
白内障	2 (0.9)	3 (1.6)
霰粒腫	1 (0.5)	1 (0.5)
結膜出血	1 (0.5)	0
アレルギー性結膜炎	3 (1.4)	2 (1.1)
ドライアイ	1 (0.5)	2 (1.1)
緑内障	1 (0.5)	0
後嚢部混濁	0	1 (0.5)
網膜出血	0	1 (0.5)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.5)
眼瞼そう痒症	0	1 (0.5)
胃腸障害	51 (23.5)	39 (21.2)
腹部不快感	6 (2.8)	0
腹痛	4 (1.8)	1 (0.5)
下腹部痛	0	2 (1.1)
上腹部痛	3 (1.4)	3 (1.6)
裂肛	1 (0.5)	0
口角口唇炎	0	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	3 (1.4)	0
口唇炎	0	1 (0.5)
慢性胃炎	3 (1.4)	0
便秘	5 (2.3)	4 (2.2)
齲歯	6 (2.8)	6 (3.3)
下痢	5 (2.3)	7 (3.8)
腸憩室	1 (0.5)	0
消化不良	2 (0.9)	0
鼓腸	0	1 (0.5)
胃ポリープ	2 (0.9)	0
胃炎	0	1 (0.5)
びらん性胃炎	1 (0.5)	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	3 (1.6)
胃腸障害	1 (0.5)	0
舌炎	2 (0.9)	1 (0.5)
血便排泄	0	1 (0.5)
痔核	0	5 (2.7)
裂孔ヘルニア	2 (0.9)	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.5)
悪心	4 (1.8)	1 (0.5)
歯周病	5 (2.3)	2 (1.1)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=217)**	**本剤 80 mg 群** **(N=184)**
唾液腺結石	1 (0.5)	0
口内炎	6 (2.8)	3 (1.6)
嘔吐	2 (0.9)	0
大腸ポリープ	2 (0.9)	1 (0.5)
心窩部不快感	0	1 (0.5)
胃腸粘膜障害	0	1 (0.5)
便通不規則	0	1 (0.5)
軟便	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.7)	10 (5.4)
胸部不快感	2 (0.9)	0
疲労	0	1 (0.5)
異常感	0	1 (0.5)
注射部位内出血	1 (0.5)	0
注射部位疼痛	1 (0.5)	0
注射部位反応	0	2 (1.1)
倦怠感	0	4 (2.2)
末梢性浮腫	2 (0.9)	0
発熱	1 (0.5)	0
注射部位腫脹	2 (0.9)	1 (0.5)
粘膜びらん	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	10 (4.6)	9 (4.9)
自己免疫性肝炎	0	1 (0.5)
肝機能異常	5 (2.3)	3 (1.6)
脂肪肝	3 (1.4)	3 (1.6)
肝障害	1 (0.5)	2 (1.1)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.5)	0
免疫系障害	2 (0.9)	4 (2.2)
食物アレルギー	1 (0.5)	0
サルコイドーシス	0	1 (0.5)
季節性アレルギー	1 (0.5)	2 (1.1)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	66 (30.4)	74 (40.2)
細菌性膣症	2 (0.9)	0
体部白癬	0	1 (0.5)
気管支炎	4 (1.8)	5 (2.7)
蜂巣炎	2 (0.9)	2 (1.1)
子宮頚管炎	1 (0.5)	0
結膜炎	3 (1.4)	2 (1.1)
膀胱炎	4 (1.8)	4 (2.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.5)
丹毒	1 (0.5)	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸炎	2 (0.9)	3 (1.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0
歯肉炎	0	2 (1.1)
単純ヘルペス	2 (0.9)	1 (0.5)
帯状疱疹	5 (2.3)	5 (2.7)
麦粒腫	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ	2 (0.9)	1 (0.5)
喉頭炎	0	1 (0.5)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=217)**	**本剤 80 mg 群** **(N=184)**
伝染性軟属腫	0	1 (0.5)
上咽頭炎	18 (8.3)	17 (9.2)
食道カンジダ症	0	1 (0.5)
外耳炎	2 (0.9)	2 (1.1)
中耳炎	1 (0.5)	0
爪囲炎	1 (0.5)	3 (1.6)
耳下腺炎	1 (0.5)	0
歯周炎	2 (0.9)	6 (3.3)
咽頭炎	13 (6.0)	6 (3.3)
肺炎	1 (0.5)	2 (1.1)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.5)
歯髄炎	1 (0.5)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.5)	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.5)
鼻炎	0	1 (0.5)
唾液腺炎	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	0	3 (1.6)
皮膚感染	1 (0.5)	3 (1.6)
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)
足部白癬	0	4 (2.2)
扁桃炎	4 (1.8)	1 (0.5)
上気道感染	4 (1.8)	2 (1.1)
尿路感染	2 (0.9)	0
腟感染	1 (0.5)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5)	0
筋膿瘍	0	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	2 (0.9)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.5)
サイトメガロウイルス血症	0	1 (0.5)
白癬感染	1 (0.5)	1 (0.5)
口腔真菌感染	0	1 (0.5)
化膿	0	1 (0.5)
ヘルペス眼感染	1 (0.5)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5)	0
細菌性扁桃炎	1 (0.5)	0
口腔ヘルペス	5 (2.3)	5 (2.7)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	36 (16.6)	23 (12.5)
節足動物咬傷	1 (0.5)	0
節足動物刺傷	5 (2.3)	2 (1.1)
凍瘡	4 (1.8)	1 (0.5)
上顎炎	0	1 (0.5)
大腿骨骨折	1 (0.5)	1 (0.5)
足骨折	1 (0.5)	2 (1.1)
瘢痕ヘルニア	1 (0.5)	0
靭帯捻挫	4 (1.8)	5 (2.7)
橈骨骨折	1 (0.5)	0
脊椎圧迫骨折	4 (1.8)	0
腱断裂	1 (0.5)	0
挫傷	10 (4.6)	4 (2.2)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=217)**	**本剤 80 mg 群** **(N=184)**
創傷	3 (1.4)	2 (1.1)
熱傷	1 (0.5)	4 (2.2)
皮膚裂傷	1 (0.5)	1 (0.5)
関節損傷	1 (0.5)	0
靭帯損傷	1 (0.5)	0
歯牙破折	2 (0.9)	0
皮膚擦過傷	2 (0.9)	0
脊柱損傷	1 (0.5)	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.5)
筋膜断裂	0	1 (0.5)
臨床検査	30 (13.8)	23 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.2)	3 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.8)	3 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.9)	1 (0.5)
血圧上昇	0	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.5)
尿中血陽性	0	2 (1.1)
リンパ球数減少	1 (0.5)	0
平均赤血球容積増加	2 (0.9)	0
好中球数減少	0	3 (1.6)
体重増加	1 (0.5)	0
白血球数減少	3 (1.4)	1 (0.5)
骨密度減少	0	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	1 (0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	2 (0.9)	0
肝酵素上昇	1 (0.5)	1 (0.5)
細胞マーカー増加	7 (3.2)	6 (3.3)
抗核抗体増加	2 (0.9)	0
肝機能検査値上昇	2 (0.9)	3 (1.6)
代謝および栄養障害	8 (3.7)	10 (5.4)
脱水	1 (0.5)	0
糖尿病	2 (0.9)	2 (1.1)
高コレステロール血症	1 (0.5)	0
高尿酸血症	2 (0.9)	1 (0.5)
脂質異常症	0	3 (1.6)
脂質代謝障害	0	1 (0.5)
高脂血症	1 (0.5)	3 (1.6)
2 型糖尿病	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (18.4)	30 (16.3)
関節痛	7 (3.2)	3 (1.6)
背部痛	5 (2.3)	7 (3.8)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.5)
側腹部痛	1 (0.5)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	0
筋痙縮	3 (1.4)	2 (1.1)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=217)**	**本剤 80 mg 群** **(N=184)**
筋肉痛	3 (1.4)	1 (0.5)
頚部痛	4 (1.8)	1 (0.5)
変形性関節症	3 (1.4)	3 (1.6)
骨粗鬆症	4 (1.8)	1 (0.5)
四肢痛	2 (0.9)	0
関節周囲炎	1 (0.5)	2 (1.1)
足底筋膜炎	1 (0.5)	0
肩回旋筋腱板症候群	3 (1.4)	2 (1.1)
変形性脊椎症	3 (1.4)	2 (1.1)
顎関節症候群	0	1 (0.5)
腱鞘炎	1 (0.5)	1 (0.5)
椎間板突出	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	5 (2.3)	3 (1.6)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.5)
椎間板障害	1 (0.5)	1 (0.5)
腱痛	0	1 (0.5)
軟骨痛	0	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.4)	7 (3.8)
結腸癌	0	1 (0.5)
肝臓血管腫	0	1 (0.5)
脂漏性角化症	0	1 (0.5)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	2 (1.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.5)	2 (1.1)
前立腺癌	1 (0.5)	0
神経系障害	26 (12.0)	19 (10.3)
自律神経失調	1 (0.5)	1 (0.5)
頚動脈瘤	0	1 (0.5)
手根管症候群	0	1 (0.5)
頚腕症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
浮動性めまい	2 (0.9)	2 (1.1)
頭痛	8 (3.7)	5 (2.7)
感覚鈍麻	2 (0.9)	0
片頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)
脊髄症	0	1 (0.5)
神経痛	1 (0.5)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.5)	0
坐骨神経痛	3 (1.4)	1 (0.5)
傾眠	0	1 (0.5)
失神	1 (0.5)	0
緊張性頭痛	0	1 (0.5)
肋間神経痛	0	1 (0.5)
頚髄神経根障害	2 (0.9)	1 (0.5)
肘部管症候群	0	1 (0.5)
自律神経ニューロパチー	1 (0.5)	0
味覚障害	1 (0.5)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.5)
妊娠悪阻	0	1 (0.5)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **(N=217)**	**本剤 80 mg 群** **(N=184)**
精神障害	6 (2.8)	3 (1.6)
不安	1 (0.5)	0
不眠症	4 (1.8)	2 (1.1)
睡眠障害	1 (0.5)	0
双極性障害	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	2 (0.9)	3 (1.6)
尿路結石	0	1 (0.5)
血尿	1 (0.5)	0
夜間頻尿	0	1 (0.5)
腎機能障害	0	1 (0.5)
尿管結石症	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	4 (1.8)	4 (2.2)
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	0
乳房腫瘤	1 (0.5)	0
閉経期症状	0	1 (0.5)
月経前症候群	1 (0.5)	0
陰部そう痒症	1 (0.5)	2 (1.1)
外陰部湿疹	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (8.3)	16 (8.7)
喘息	6 (2.8)	2 (1.1)
気管支拡張症	0	1 (0.5)
慢性気管支炎	0	1 (0.5)
咳嗽	4 (1.8)	5 (2.7)
肺気腫	0	1 (0.5)
鼻の炎症	0	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	4 (1.8)	2 (1.1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5)	0
口腔咽頭痛	5 (2.3)	2 (1.1)
鼻粘膜びらん	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	41 (18.9)	50 (27.2)
円形脱毛症	1 (0.5)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.5)
皮膚炎	1 (0.5)	2 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.1)
接触皮膚炎	3 (1.4)	6 (3.3)
薬疹	1 (0.5)	0
皮膚乾燥	0	1 (0.5)
異汗性湿疹	1 (0.5)	0
湿疹	13 (6.0)	17 (9.2)
皮脂欠乏性湿疹	4 (1.8)	2 (1.1)
貨幣状湿疹	0	1 (0.5)
紅斑	1 (0.5)	0
滴状乾癬	1 (0.5)	0
皮下出血	1 (0.5)	0
過角化	1 (0.5)	0
嵌入爪	0	1 (0.5)
汗疹	1 (0.5)	4 (2.2)
丘疹	1 (0.5)	0
口囲皮膚炎	1 (0.5)	0
光線過敏性反応	1 (0.5)	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=217)	本剤 80 mg 群 (N=184)
ばら色粃糠疹	1 (0.5)	0
痒疹	2 (0.9)	0
そう痒症	0	4 (2.2)
乾癬	1 (0.5)	0
紫斑	0	1 (0.5)
発疹	2 (0.9)	5 (2.7)
そう痒性皮疹	1 (0.5)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	3 (1.6)
蕁麻疹	2 (0.9)	4 (2.2)
乾皮症	0	1 (0.5)
掌蹠膿疱症	1 (0.5)	0
慢性蕁麻疹	0	1 (0.5)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	2 (1.1)
白斑症	1 (0.5)	0
苔癬様角化症	0	1 (0.5)
外科および内科処置	0	1 (0.5)
人工流産	0	1 (0.5)
血管障害	8 (3.7)	5 (2.7)
動脈硬化症	0	1 (0.5)
高血圧	7 (3.2)	4 (2.2)
静脈瘤	1 (0.5)	0
製品の問題	1 (0.5)	0
医療機器不具合	1 (0.5)	0

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-2a から引用

副作用の発現率は、30 mg 群で 22.1%（48/217 例）、80 mg 群で 21.7%（40/184 例）であった（表 2.7.6.8-28）。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［30 mg 群 2.8%（6/217 例）、80 mg 群 3.3%（6/184 例）］であった。

表 2.7.6.8-28　副作用

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 （N=217）	本剤 80 mg 群 （N=184）
全ての副作用	48 (22.1)	40 (21.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0
血小板減少症	1 (0.5)	0
眼障害	0	1 (0.5)
霰粒腫	0	1 (0.5)
胃腸障害	4 (1.8)	2 (1.1)
齲歯	1 (0.5)	1 (0.5)
舌炎	1 (0.5)	0
歯周病	1 (0.5)	0
口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.4)	3 (1.6)
注射部位疼痛	1 (0.5)	0
注射部位反応	0	2 (1.1)
注射部位腫脹	2 (0.9)	1 (0.5)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **（N=217）**	**本剤 80 mg 群** **（N=184）**
肝胆道系障害	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	2 (1.1)
サルコイドーシス	0	1 (0.5)
季節性アレルギー	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	31 (14.3)	29 (15.8)
細菌性膣症	1 (0.5)	0
気管支炎	2 (0.9)	1 (0.5)
蜂巣炎	2 (0.9)	1 (0.5)
子宮頚管炎	1 (0.5)	0
膀胱炎	2 (0.9)	1 (0.5)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.5)
丹毒	1 (0.5)	0
胃腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)
歯肉炎	0	1 (0.5)
単純ヘルペス	2 (0.9)	0
帯状疱疹	2 (0.9)	5 (2.7)
上咽頭炎	6 (2.8)	6 (3.3)
外耳炎	2 (0.9)	1 (0.5)
爪囲炎	1 (0.5)	1 (0.5)
耳下腺炎	1 (0.5)	0
歯周炎	1 (0.5)	2 (1.1)
咽頭炎	6 (2.8)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.5)	2 (1.1)
急性腎盂腎炎	1 (0.5)	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.5)
唾液腺炎	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	0	1 (0.5)
皮膚感染	1 (0.5)	2 (1.1)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.5)
足部白癬	0	3 (1.6)
扁桃炎	4 (1.8)	0
上気道感染	2 (0.9)	0
尿路感染	1 (0.5)	0
筋膿瘍	0	1 (0.5)
ヘルペス眼感染	1 (0.5)	0
細菌性扁桃炎	1 (0.5)	0
口腔ヘルペス	4 (1.8)	3 (1.6)
臨床検査	9 (4.1)	7 (3.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0
好中球数減少	0	3 (1.6)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (0.5)	0
細胞マーカー増加	5 (2.3)	4 (2.2)
抗核抗体増加	2 (0.9)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)
高脂血症	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.5)	0
頭痛	1 (0.5)	0

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 (N=217)	本剤 80 mg 群 (N=184)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1 (0.5)
喘息	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.8)	4 (2.2)
湿疹	0	2 (1.1)
汗疹	1 (0.5)	0
丘疹	1 (0.5)	0
発疹	1 (0.5)	1 (1.5)
蕁麻疹	0	1 (0.5)
白斑症	1 (0.5)	0
苔癬様角化症	0	1 (0.5)

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-3a から引用

2.7.6.8.6.3　死亡

死亡に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.8.6.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.8-29 に示した。

重篤な有害事象は、30 mg 群で 9 例（4.1%）に 12 件［大腿骨骨折、橈骨骨折（各 2 件）、急性心筋梗塞、心室性不整脈、帯状疱疹、急性腎盂腎炎、脊椎圧迫骨折、腱断裂、糖尿病及び前立腺癌（各 1 件）］、80 mg 群で 9 例（4.9%）に 9 件［子宮平滑筋腫（2 件）、鼠径ヘルニア、サルコイドーシス、筋膿瘍、変形性関節症、肩回旋筋腱板症候群、結腸癌及び人工流産（各 1 件）］であった。

重篤な副作用は、30 mg 群で 1 例（0.5%）1 件（急性腎盂腎炎）、80 mg 群で 2 例（1.1%）2 件（サルコイドーシス及び筋膿瘍）であった。

重篤な有害事象の叙述を総括報告書（5.3.5.2-3　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 2.7.6.8-29　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=217)	本剤 80 mg 群 (N=184)
重篤な有害事象（死亡を除く）	9 (4.1)	9 (4.9)
心臓障害	2 (0.9)	0
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0
心室性不整脈	1 (0.5)	0
胃腸障害	0	1 (0.5)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)
サルコイドーシス	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	2 (0.9)	1 (0.5)

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	本剤 30 mg 群 （N=217）	本剤 80 mg 群 （N=184）
帯状疱疹	1 (0.5)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.5)	0
筋膿瘍	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.8)	0
大腿骨骨折	1 (0.5)	0
橈骨骨折	1 (0.5)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)	0
腱断裂	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0
糖尿病	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.1)
変形性関節症	0	1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	3 (1.6)
結腸癌	0	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	0	2 (1.1)
前立腺癌	1 (0.5)	0
外科および内科処置	0	1 (0.5)
人工流産	0	1 (0.5)

例数%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-13a から引用

2.7.6.8.6.5　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.8-30 に示した。

中止に至った有害事象は、30 mg 群で 5 例（2.3%）に 5 件［B 型肝炎 DNA 測定陽性（2 件）、蜂巣炎、腱断裂及び前立腺癌（各 1 件）］、80 mg 群で 8 例（4.3%）に 8 件［網膜静脈閉塞、肝障害、サルコイドーシス、筋膿瘍、関節痛、変形性関節症、結腸癌及び蕁麻疹（各 1 件）］発現した。中止に至った副作用は、30 mg 群で 2 例（0.9%）に 2 件（蜂巣炎及び B 型肝炎 DNA 測定陽性）、80 mg 群で 3 例（1.6%）に 3 件（サルコイドーシス、筋膿瘍及び蕁麻疹）発現した。

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 3 例であり、中止に至った副作用の重症度は軽度 1 例、中等度 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軽度 2 例、中等度 4 例、高度 2 例であり、中止に至った副作用の重症度は軽度 1 例、中等度 1 例、高度 1 例であった。

表 2.7.6.8-30　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=217）	本剤 80 mg 群 （N=184）
中止に至った有害事象	5 (2.3)	8 (4.3)
眼障害	0	1 (0.5)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)
肝障害	0	1 (0.5)

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**本剤 30 mg 群** **（N=217）**	**本剤 80 mg 群** **（N=184）**
免疫系障害	0	1 (0.5)
サルコイドーシス	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.5)	0
筋膿瘍	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0
腱断裂	1 (0.5)	0
臨床検査	2 (0.9)	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	2 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.1)
関節痛	0	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.5)
結腸癌	0	1 (0.5)
前立腺癌	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.5)

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-6a から引用

2.7.6.8.6.6　臨床検査値

30 mg 群と 80 mg 群のいずれも 68 週時の評価例数は 1 例のみであったことから、臨床検査値の推移は 64 週までで評価することとした。

臨床検査値の推移の詳細を以下に示す。

白血球数の平均値(OC)は、本治験開始時に 30 mg 群で 6164.1×10^6/L、80 mg 群で 5872.3×10^6/L、48 週時に 30 mg 群で 6170.9×10^6/L、80 mg 群で 5448.8×10^6/L、64 週時に 30 mg 群で 5955.6×10^6/L、80 mg 群で 5405.6×10^6/L であった。本治験開始時と比較して、48 週時及び 64 週時の白血球数はいずれの投与群でも同程度であった。

好中球数（絶対数）の平均値（OC）は、本治験開始時に 30 mg 群で 3804.6×10^6/L、80 mg 群で 3477.2×10^6/L、48 週時に 30 mg 群で 3678.2×10^6/L、80 mg 群で 3079.8×10^6/L、64 週時に 30 mg 群で 3472.2×10^6/L、80 mg 群 2900.0×10^6/L であった。本治験開始時と比較して、48 週時及び 64 週時の好中球数（絶対数）は 30 mg 群では同程度であり、80 mg ではやや減少した。

好中球数（%）の平均値（OC）は、本治験開始時に 30 mg 群で 60.62%、80 mg 群で 57.93%、48 週時に 30 mg 群で 58.50%、80 mg 群で 55.83%、64 週時に 30 mg 群で 56.40%、80 mg 群で 52.11%であった。本治験開始時と比較して、48 週時の好中球数（%）はいずれの投与群でも同程度であり、64 週時においては、30 mg 群では同程度であり、80 mg ではやや減少した。

リンパ球数（絶対数）の平均値（OC）は、本治験開始時に 30 mg 群で 1739.2×10^6/L、80 mg 群で 1822.3×10^6/L、48 週時に 30 mg 群で 1826.4×10^6/L、80 mg 群で 1772.6×10^6/L、64 週時に 30 mg 群で 1844.4×10^6/L、80 mg 群で 1894.4×10^6/L であった。本治験開始時と比較して、48 週時及び 64 週時のリンパ球数（絶対数）はいずれの投与群でも同程度であった。

リンパ球数（%）の平均値（OC）は、本治験開始時に 30 mg 群で 29.04%、80 mg 群で 32.17%、48 週時に 30 mg 群で 30.67%、80 mg 群で 33.18%、64 週時に 30 mg 群で 31.94%、80 mg 群で 35.90%であった。本治験開始時と比較して、48 週時のリンパ球数（%）はいずれの投与群でも同程度であり、64 週時においては、いずれの投与群でもやや増加した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの平均値（OC）は、本治験開始時に 30 mg 群で 25.4 U/L、80 mg 群で 24.6 U/L、48 週時に 30 mg 群で 25.8 U/L、80 mg 群で 26.9 U/L、64 週時に 30 mg 群で 22.9 U/L、80 mg 群で 24.2 U/L であった。本治験開始時と比較して、48 週時及び 64 週時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは、いずれの投与群でも同程度であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼの平均値（OC）は、本治験開始時に 30 mg 群で 24.8 U/L、80 mg 群で 22.7 U/L、48 週時に 30 mg 群で 25.2 U/L、80 mg 群で 26.1 U/L、64 週時に 30 mg 群で 21.3 U/L、80 mg 群で 21.6 U/L であった。本治験開始時と比較して、48 週時のアラニンアミノトランスフェラーゼは、30 mg 群では同程度であり、80 mg 群ではやや増加した。また、本治験開始時と比較して、64 週時のアラニンアミノトランスフェラーゼは、30 mg 群ではやや減少し、80 mg 群では同程度であった。

KL-6 の平均値（OC）は、本治験開始時に 30 mg 群で 299.0 U/mL、80 mg 群で 290.5 U/mL、48 週時に 30 mg 群で 301.6 U/mL、80 mg 群で 367.0 U/mL、64 週時に 30 mg 群で 294.5 U/mL、80 mg 群で 342.6 U/mL であった。本治験開始時と比較して、48 週時の KL-6 は、30 mg 群では同程度であり、80 mg 群では増加した。また、本治験開始時と比較して、64 週時の KL-6 は、30 mg 群では同程度であり、80 mg 群ではやや増加した。

クレアチンキナーゼの平均値(OC)は、本治験開始時に 30 mg 群で 88.1 U/L、80 mg 群で 85.1 U/L、48 週時に 30 mg 群で 86.5 U/L、80 mg 群で 88.3 U/L、64 週時に 30 mg 群で 107.5 U/L、80 mg 群で 95.7 U/L であった。本治験開始時と比較して、48 週時のクレアチンキナーゼは、いずれの投与群でも同程度であり、64 週時においては、30 mg 群では増加し、80 mg 群ではやや増加した。

2.7.6.8.6.7　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。

2.7.6.8.6.8　注射部位反応

「注射部位反応」に該当する有害事象を表 2.7.6.8-31 に示した。

「注射部位反応」に該当する有害事象は、30 mg 群で 3 例(1.4%)に 27 件、80 mg 群で 3 例(1.6%)に 6 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。30 mg 群で認められた事象は、注射部位腫脹が 2 例（0.9%）に 12 件、注射部位疼痛が 1 例（0.5%）に 15 件、80 mg 群で認められた事象は、注射部位反応が 2 例（1.1%）に 4 件、注射部位腫脹が 1 例（0.5%）に 2 件であった。

なお、同一症例で複数回発現した「注射部位反応」に該当する有害事象は、いずれの事象も軽度で、短期間で回復し、治験継続可能と判断された（5.3.5.2-3　Listing 16.2.5.1a 及び Listing 16.2.7.1a）。

表 2.7.6.8-31　「注射部位反応」に該当する有害事象

MedDRA/J ver 22.1 器官別大分類 基本語	30 mg 群 （N=217）	80 mg 群 （N=184）
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.4)	3 (1.6)
注射部位疼痛	1 (0.5)	0
注射部位反応	0	2 (1.1)
注射部位腫脹	2 (0.9)	1 (0.5)

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-45a から引用

2.7.6.8.7　部分集団の検討

2.7.6.8.7.1　患者の内訳

自己投与集団での自己投与開始後 12 週の自己投与中止例及び中止理由の内訳を表 2.7.6.8-32 に示した。

自己投与を実施した被験者は 57 例であり、データカットオフ時点での自己投与継続率は 68.4%（39/57 例）であった。自己投与中止に該当した 18 例の自己投与中止理由はいずれも「その他」で、いずれも治験実施計画書の規定に則り「自己投与開始後 12 週の治験薬投与から医療従事者投与に切り替えた」被験者であり、自己投与後 12 週の検査・観察までに自己投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.8-32　自己投与集団での自己投与開始後 12 週の中止例の内訳（データカットオフ時点）

被験者の内訳及び中止理由	例数（%）
FAS（治験薬投与例）	57
自己投与継続例	39（68.4）
自己投与中止例	18（31.6）
その他	18

例数（%）
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-55a から引用

2.7.6.8.7.2　有効性

自己投与集団を対象として、自己投与前後の ACR20 が算出された被験者についての部分集団解析結果を表 2.7.6.8-33、自己投与前後の hs-CRP が算出された被験者についての部分集団解析結果を表 2.7.6.8-34、自己投与前後の ESR が算出された被験者についての部分集団解析結果を表 2.7.6.8-35 に示した。

ACR20 改善率は、自己投与開始時が 94.4%（51/54 例）、自己投与後 12 週が 96.3%（52/54 例）で、自己投与開始時と自己投与後 12 週の有効性は同程度であり、自己投与下でも自己投与開始時の有効性が維持された。

hs-CRP（平均値±標準偏差）は、自己投与開始時が 0.2643±0.4676 mg/dL、自己投与後 12 週が 0.2918±0.7586 mg/dL であった。ESR（平均値±標準偏差）は、自己投与開始時が 20.9±18.6 mm/h、

自己投与後 12 週が 19.6±19.7 mm/h であった。いずれの薬力学評価項目でも、自己投与開始時と自己投与後 12 週の結果は同程度であり、自己投与下でも自己投与開始時の有効性が維持された。

表 2.7.6.8-33　自己投与時の ACR20 改善率

時期	ACR20 改善率（例数）
自己投与開始時	94.4%（51/54）
自己投与後 12 週	96.3%（52/54）

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.2-30a から引用

表 2.7.6.8-34　自己投与時の hs-CRP 変化量

時期	hs-CRP（mg/dL）	変化量（mg/dL）
前試験のベースライン	1.7074±2.3792（N=56）	-
自己投与開始時	0.2643±0.4676（N=56）	-1.4431±2.3947（N=56）
自己投与後 12 週	0.2918±0.7586（N=56）	-1.4156±2.4393（N=56）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.6-3a から引用

表 2.7.6.8-35　自己投与時の ESR 変化量

時期	ESR（mm/h）	変化量（mm/h）
前試験のベースライン	40.1±20.3（N=55）	-
自己投与開始時	20.9±18.6（N=55）	-19.3±21.0（N=55）
自己投与後 12 週	19.6±19.7（N=55）	-20.5±22.5（N=55）

平均値±標準偏差
3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.6-4a から引用

2.7.6.8.7.3　安全性

(1)　有害事象及び副作用

自己投与集団での自己投与開始前後別の有害事象を表 2.7.6.8-36、副作用を表 2.7.6.8-37 に示した。

自己投与集団での自己投与前後 12 週間の曝露時間（12 人週）の総曝露量は、自己投与前 12 週間で 53.83、自己投与後 12 週間で 57.06 であった。

自己投与前 12 週間と自己投与後 12 週間の 12 人週あたりの有害事象発現件数は、それぞれ 0.58、0.65 であった。12 人週あたりの発現件数が自己投与前後 12 週間のいずれかで 0.04 以上の有害事象は、帯状疱疹（自己投与前 12 週間 0、自己投与後 12 週間 0.04；以下同順）、上咽頭炎（0.06、0.02）、尿路感染（0、0.04）、細胞マーカー増加（0.04、0.02）、背部痛（0.04、0）及び頭痛（0、0.04）であった。

自己投与前 12 週間と自己投与後 12 週間の 12 人週あたりの副作用発現件数は、それぞれ 0.11、0.21 であった。12 人週あたりの発現件数が自己投与前後 12 週間のいずれかで 0.04 以上の副作用は、上咽頭炎（自己投与前 12 週間 0.04、自己投与後 12 週間 0.02；以下同順）、尿路感染（0、0.04）及び細胞マーカー増加（0.04、0.02）であった。

自己投与後に 12 人週あたりの発現件数が大きく上昇した有害事象及び副作用はなかった。

自己投与集団にて自己投与後 12 週間に死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現はなかった（5.3.5.2-3　Listing 15.4.2.4a、Listing 15.4.2.5a 及び Listing 15.4.2.6a）。なお、自己投与集団において 1 例 1 件の重篤な有害事象（人工流産）が発現したが、治験薬の最終投与後 28 日以降に発現した事象であったため、自己投与期間中の有害事象の集計対象外とした。治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-3　Listing 15.4.2.2a 及び Listing 16.2.5.1a）。

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

表 2.7.6.8-36　自己投与集団で認められた有害事象

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

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

12 人週あたりの発現件数

3002-JA（5.3.5.2-3）Table 15.3-56a から引用

表 2.7.6.8-37　自己投与集団で認められた副作用

MedDRA/J ver 22.1 **器官別大分類** **基本語**	**自己投与開始前 12 週間** **（N=57）**	**自己投与開始後 12 週間** **（N=57）**
総曝露量（12 人週）	53.83	57.06
全ての副作用（件数）	6	12
12 人週あたりの発現件数	0.11	0.21
免疫系障害	0	0.02
季節性アレルギー	0	0.02
感染症および寄生虫症	0.06	0.12
単純ヘルペス	0	0.02
帯状疱疹	0	0.02
上咽頭炎	0.04	0.02
外耳炎	0	0.02
扁桃炎	0.02	0
尿路感染	0	0.04
口腔ヘルペス	0	0.02
臨床検査	0.06	0.04
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.02
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.02	0
細胞マーカー増加	0.04	0.02
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.04
喘息	0	0.02
口腔咽頭痛	0	0.02

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

(2)　臨床検査値

自己投与集団での自己投与前後の臨床検査値の推移を以下に示す。

白血球数の平均値（OC）は、自己投与開始時が 5980.4×10^6/L、自己投与 12 週後（又は中止時）が 5989.3×10^6/L であり、自己投与開始時と比較して自己投与 12 週後（又は中止時）で変わらなかった。

好中球数（絶対数及び%）の平均値（OC）は、自己投与開始時が 3323.2×10^6/L 及び 55.08%、自己投与 12 週後（又は中止時）が 3380.4×10^6/L 及び 56.22%であり、自己投与開始時と比較して自己投与 12 週後（又は中止時）に絶対数及び%のいずれも変わらなかった。

リンパ球数（絶対数及び%）の平均値（OC）は、自己投与開始時が 1994.6×10^6/L 及び 33.78%、自己投与 12 週後（又は中止時）が 2001.8×10^6/L 及び 33.45%であり、自己投与開始時と比較して自己投与 12 週後（又は中止時）に絶対数及び%のいずれも変わらなかった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの平均値（OC）は、自己投与開始時が 26.3 U/L、自己投与 12 週後（又は中止時）が 30.5 U/L であり、自己投与開始時と比較して自己投与 12 週後（又は中止時）にやや増加が認められた。

アラニンアミノトランスフェラーゼの平均値（OC）は、自己投与開始時が 27.2 U/L、自己投与 12 週後（又は中止時）が 30.7 U/L であり、自己投与開始時と比較して自己投与 12 週後（又は中止時）にやや増加が認められた。

KL-6 の平均値（OC）は、自己投与開始時が 314.6 U/mL、自己投与 12 週後（又は中止時）が 326.8 U/mL であり、自己投与開始時と比較して自己投与 12 週後（又は中止時）で変わらなかった。

クレアチンキナーゼの平均値（OC）は、自己投与開始時が 85.0 U/L、自己投与 12 週後（又は中止時）が 85.1 U/L であり、自己投与開始時と比較して自己投与 12 週後（又は中止時）で変わらなかった。

自己投与集団における、自己投与開始時と比較した自己投与 12 週後（又は中止時）の臨床検査値は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼでやや増加が認められたものの、他の臨床検査値では変わらなかった。

(3) バイタルサイン及び体重

自己投与開始時と自己投与 12 週後で、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。

2.7.6.8.8 結論

前試験の投与開始から 56 週以降の長期有効性及び安全性を評価した結果、本剤はいずれの投与群でも、48 週時（前試験の投与開始から 104 週）の評価例で高い臨床改善効果及び臨床的寛解達成率を示した。また、有効性は前試験の投与開始から 2 年にあたる 48 週時まで持続し、その後もほとんどの評価項目にて 64 週まで持続した。本剤のいずれの用量の安全性にも臨床上の問題は認められず、忍容性は良好であった。

自己投与集団における有効性は、自己投与開始時と自己投与後 12 週で同程度であり、自己投与下においても、自己投与開始時の有効性が維持された。また、自己投与集団における安全性に問題は認められず、本剤は自己投与下でも安全に使用できることが確認された。