

### iii) 重篤な心血管障害

プラセボ対照試験において「心臓障害」(SOC)に分類されるSAEが発現した被験者は、全CDP870投与群で16例(0.9%)、プラセボ群では3例(0.5%)であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:107)。

「心臓障害」(SOC)のSAEの発現率は、CDP870 400 mg 4週間隔投与群が最も高く、「心臓障害」の有害事象で認められた傾向に一致した結果であった(CDP870 200 mg 2週間隔投与群及びCDP870 400 mg 2週間隔投与群：各0.8%、CDP870 400 mg 4週間隔投与群：1.1%)。最も高頻度に認められたSAEは、HLT別に、虚血性冠動脈障害(全CDP870投与群：0.4%、プラセボ群：0.3%)、次いで上室性不整脈(全CDP870投与群：0.3%、プラセボ群：0%)であった。

全CDP870投与群では、脳血管発作が3例(0.2%)、一過性脳虚血発作が2例(0.1%)発現し、プラセボ群では、1例(0.2%)に脳血管発作が発現し、一過性脳虚血発作は認められなかった。CDP870 400 mg 2週間隔投与群及びプラセボ群の各1例に肺塞栓症が発現した。

高血圧に関連したSAEは、全CDP870投与群で3例(血管性高血圧2件、悪性高血圧1件)に発現し、プラセボ群では認められなかった。

表2.7.4.2-42は、プラセボ対照試験の各投与群で認められた重篤な心血管障害のHLT別の要約である。

表 2.7.4.2-42 プラセボ対照試験における重篤な心血管障害の器官別大分類及び高位用語別の要約—海外成人 RA 被験者集団

器官別大分類 ・高位用語	プラセボ N=647	CDP870 200 mg Q2W <sup>a)</sup> N=640	CDP870 400 mg Q2W N=635	CDP870 400 mg Q4W N=278	全 CDP870 投与群 N=1774
心臓障害 (SOC) に属 する全ての事象	3 (0.5%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)	3 (1.1%)	16 (0.9%)
虚血性冠動脈障害	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.7%)	7 (0.4%)
上室性不整脈	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	5 (0.3%)
心室性不整脈および 心停止	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
心徴候および症状 NEC (動悸)	0	0	0	0	1 (0.1%)
心筋症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
心不全 NEC	0	0	0	0	1 (0.1%)
冠動脈疾患 NEC	1 (0.2%)	0	0	0	0
血管障害					
末梢血管塞栓症およ び血栓症	0	0	2 (0.3%)	0	3 (0.2%)
高血圧性障害 NEC	0	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	2 (0.1%)
進行性悪性高血圧	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.1%)
大静脈塞栓症および 血栓症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
肺血栓および塞栓症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
神経系障害					
中枢神経系出血およ び脳血管性損傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (0.2%)
一過性脳血管発作	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)

NEC = 他に分類されない

<sup>a)</sup> 400 mgをQ2Wで3回の開始用量による投与後、200 mg Q2Wで投与

Table 8.1:107 (5.3.5.3.3) より引用

全試験 RA 被験者集団 (プラセボ対照及び非盲検データを含む) の全 CDP870 投与群における「心臓障害」(SOC) に分類される SAE の 100 患者・年当たりの発生率は 1.44 であり、プラセボ群の発生率 (1.60) と比較して増加は認められなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:63 及び Table 8.1:107)。各投与群の 100 患者・年当たりの発生率は、CDP870 400 mg 4 週間隔投与群 (2.01) が CDP870 400 mg 2 週間隔投与群 (1.02) よりも高値で、有害事象で認められた傾向と一致していた (5.3.5.3.3 の Table 8.1:63)。

表 2.7.4.2-43 は、全試験 RA 被験者集団で発現した重篤な心血管障害の要約である。全試験 RA 被験者集団における発生率をプラセボ対照試験の全 CDP870 投与群と比較した場合、ほとんどの事象で類似していた。ただし、重篤な心不全 NEC (HLT) の 100 患者・年当たりの発生率は、プラセボ対照試験では 0.10 であり、全試験 RA 被験者集団 (非盲検を含む) で 0.29 と高値であった。また、重篤な冠動脈疾患 NEC の 100 患者・年当たりの発生率も、プラセボ対照試験は 0、全試験 RA 被験者集団で 0.15 と高値であった。他の心血管障害で、100 患者・年当たりの発生率が 0.1 以上増加した事象はなかった。

表 2.7.4.2-43 重篤な心血管障害の要約—全試験とプラセボ対照試験との比較—海外成人 RA 被験者集団

器官別大分類 高位用語	プラセボ対照試験				全ての試験					
	全 CDP870 投与群 N=1774		CDP870 200 mg Q2W <sup>a)</sup> N=640		CDP870 400 mg Q2W N=1487		CDP870 400 mg Q4W N=513		全 CDP870 投与群 N=2367	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
心臓障害 (SOC) に属する全ての事象	16 (0.9)	1.60	5 (0.8)	1.22	22 (1.5)	1.02	25 (4.9)	2.01	59 (2.5)	1.44
虚血性冠動脈障害	7 (0.4)	0.70	3 (0.5)	0.73	7 (0.5)	0.32	12 (2.3)	0.96	24 (1.0)	0.58
心不全 NEC	1 (0.1)	0.10	0	0	7 (0.5)	0.32	4 (0.8)	0.31	12 (0.5)	0.29
上室性不整脈	5 (0.3)	0.50	2 (0.3)	0.49	4 (0.3)	0.18	4 (0.8)	0.32	12 (0.5)	0.29
冠動脈疾患 NEC	0	0	0	0	0	0	6 (1.2)	0.47	6 (0.3)	0.15
心拍障害 NEC	0	0	0	0	2 (0.1)	0.09	1 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.07
心室性不整脈および心停止	2 (0.1)	0.20	1 (0.2)	0.24	1 (0.1)	0.05	1 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.07
心伝導障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0.08	1 (0.0)	0.02
心筋症	1 (0.1)	0.10	0	0	1 (0.1)	0.05	0	0	1 (0.0)	0.02
心徴候および症状 NEC (動悸)	1 (0.1)	0.10	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0.02
僧帽弁膜障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0.05	0	0	1 (0.0)	0.02
非感染性心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0.02
心膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0.02
心臓高血圧性合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0.02

表 2.7.4.2-43 重篤な心血管障害の要約—全試験とプラセボ対照試験との比較—海外成人 RA 被験者集団 (続き)

器官別大分類 高位用語	プラセボ対照試験				全ての試験					
	全 CDP870 投与群 N=1774		CDP870 200 mg Q2W <sup>a)</sup> N=640		CDP870 400 mg Q2W N=1487		CDP870 400 mg Q4W N=513		全 CDP870 投与群 N=2367	
血管障害										
末梢血管塞栓症および血栓症	3 (0.2)	0.30	0	0	9 (0.6)	0.42	4 (0.8)	0.32	14 (0.6)	0.34
部位不明の塞栓症および血栓症	0	0	0	0	2 (0.1)	0.09	2 (0.4)	0.16	4 (0.2)	0.10
高血圧性障害 NEC	2 (0.1)	0.20	1 (0.2)	0.24	0	0	2 (0.4)	0.16	3 (0.1)	0.07
進行性悪性高血圧	1 (0.1)	0.10	0	0	0	0	1 (0.2)	0.08	1 (0.0)	0.02
大静脈塞栓症および血栓症	1 (0.1)	0.10	0	0	1 (0.1)	0.05	0	0	1 (0.0)	0.02
神経系障害										
中枢神経系出血および脳血管性損傷	4 (0.2)	0.40	1 (0.2)	0.24	3 (0.2)	0.14	3 (0.6)	0.24	8 (0.3)	0.19
一過性脳血管発作	2 (0.1)	0.20	1 (0.2)	0.24	3 (0.2)	0.14	1 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.10
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
肺血栓および塞栓症	1 (0.1)	0.10	0	0	3 (0.2)	0.14	2 (0.4)	0.16	5 (0.2)	0.12

IR = 100 患者・年当たりの発生率、NEC = 他に分類されない、Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔

<sup>a)</sup> 400 mg を Q2W で 3 回の開始用量による投与後、200 mg Q2W で投与

Table 8.1:63 及び Table 8.1:107 (5.3.5.3.3) より引用

データベースカットオフ後、7例の被験者から次の重篤な心血管障害が報告された：胸痛（CDP870-015試験の被験者■■■/0003及び■■■/1072）、動脈硬化症（CDP870-028試験の被験者■■■/036）、心筋梗塞（CDP870-015試験の被験者■■■/1044）、脳虚血（CDP870-015試験の被験者■■■/1063）、血栓性静脈炎（CDP870-028試験の被験者■■■/013）及び急性心筋梗塞（CDP870-051試験の被験者■■■/0014）（海外安全性データベース）。これらの被験者についての叙述は5.3.5.3.2に示した。

更に、7例の被験者から次の重篤な心血管障害が報告された：心房細動、冠動脈疾患及び心筋梗塞（CDP870-015試験の被験者■■■/1061）、心停止（CDP870-028試験の被験者■■■/004）、脳血管発作（CDP870-028試験の被験者■■■/006）、一過性脳虚血発作（CDP870-028試験の被験者■■■/007）、うっ血性心不全（CDP870-051試験の被験者■■■/0017）、心筋虚血（CDP870-028試験の被験者■■■/0008）、及び一過性脳虚血発作（CDP870-051試験の被験者■■■/0002）（5.3.5.3.3のRA safety listing [Initil and follow-up]）。

#### iv) うっ血性心不全

プラセボ対照試験における重篤な心不全は、全CDP870投与群で1例（0.1%）、プラセボ群では認められなかった。当該被験者は回復した（5.3.5.3.3のTable 8.1:107）。非盲検試験では、更に6例（0.5%）の重篤な心不全が発現し、このうち3例が死亡した。心不全を発現した被験者では、全例に心疾患に関する他の危険因子があり、ほとんどの症例が複数の危険因子を有していた。

全CDP870投与群における重篤な心不全（基本語）の100患者・年当たりの発生率は、プラセボ対照試験で0.10（1例、0.1%）、全試験RA被験者集団で0.22（9例、0.4%）であった

（5.3.5.3.3のTable 8.1:63及びTable 8.1:107）。表2.7.4.2-44は、重篤な心不全の被験者別の要約である。3例で発現した重篤な心不全は他の事象によって二次的に引き起こされたものであった。重篤な心不全を発現した被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

表 2.7.4.2-44 重篤な心不全<sup>a)</sup>の被験者別の要約—海外成人RA被験者集団（全試験）

被験者番号 試験番号 年齢/性別	CDP870の用量及び投与 レジメン	基本語	事象発現までの期間（日）		併存疾患及び危険因子	転帰
			CDP870の初回 投与から	CDP870の最終投 与から		
■ / 312 CDP870-004 53 / M	50 mg Q4W	心不全	98	42	高血圧	回復
■ / 1177 CDP870-015 59 / M	400 mg Q4W	心不全	67	11	高血圧、心筋梗塞及び慢性閉塞性 肺疾患 rofecoxib	死亡
■ / 1064 CDP870-015 61 / M	400 mg Q4W	心不全	609	22	BMI : 29.7 糖尿病 rofecoxib	死亡
■ / 1082 CDP870-015 73 / F	400 mg Q4W	心不全	1053	4	高血圧、冠動脈疾患及び詳細不明 の不整脈	回復
■ / 1130 CDP870-015 59 / M	400 mg Q4W	心不全	542	31	心房細動 rofecoxib	軽快
■ / 004 CDP870-028 67 / F	400 mg Q2W	心不全	265	14	高血圧、冠動脈疾患、糖尿病	回復したが後遺 症あり
■ / 007 CDP870-028 59 / F	400 mg Q2W	心不全 (報告者の用語：慢 性心不全の悪化)	686	1	肥大型心筋症、上室性頻脈	回復
■ / 007 CDP870-028 69 / M	400 mg Q2W	心不全	678	6	高血圧、高コレステロール血症	未回復
■ / 0016 CDP870-051 68 / M	400 mg Q2W	心肺不全	291	39	虚血性心疾患、詳細不明の不整 脈、高血圧	死亡
■ / 002 CDP870-027 58 / F	400 mg Q2W	うっ血性心筋症 <sup>b)</sup>	179	11	甲状腺機能低下症、アジソン病 BMI : 37	回復したが後遺 症あり

BMI = 体格指数、F = 女性、M = 男性

注：心不全が他の事象により二次的に引き起こされたものであった3例はこの表に含めていない（これら3例についての叙述は、5.3.5.3.2に示した）：CDP870-051試験の被験者■ / 0008は、致死性の感染症に続発した心肺不全、CDP870-028試験の被験者■ / 021は、致死性の肺結核に続発した心不全、また、CDP870-051試験の被験者■ / 0009は、致死性の敗血症に続発した心原性ショックであった。

<sup>a)</sup> 一次事象の心不全のみを示した。 <sup>b)</sup> うっ血性心筋症の事象がコード化されるHLTは心筋症であり、心不全NECではない。

Table 8.1.63、Listing 12.1.5 (5.3.5.3.3)、安全性の叙述 (5.3.5.3.2) より引用

データベースカットオフ後、新たに1例（CDP870-051試験の被験者■■■■/0017）に重篤なうっ血性心不全が発現した（5.3.5.3.3のRA safety listing [Initil and follow-up]）。

心不全におけるTNFの役割は複雑である。腫瘍壊死因子は、左室機能不全及び左室リモデリング、心筋細胞アポトーシスの増加、悪液質を含めた、心筋に対する複数の悪影響に関与するとされている<sup>47)</sup>。うっ血性心不全を対象としたエタネルセプトの試験では、主要評価項目（うっ血性心不全による死亡又は入院）、副次的評価項目（死因を問わない死亡）のいずれにおいても有益性は示されなかったが、最低用量のエタネルセプト（25 mg/週）により総死亡率がプラセボと比べて30%低下した。心不全を対象としたインフリキシマブの試験も早期に中止されている。当該試験では高用量（10 mg/kg）群で死亡リスクが増加したものの、低用量（5 mg/kg）群ではリスクの増加は見られず、左室駆出率の改善がみられた<sup>48)</sup>。

CDP870のプラセボ対照試験で重篤な心不全又はうっ血性心筋症の発現は2例のみであった。事象数が少ないため、CDP870への曝露により心不全を発症するリスク増加について、確実な結論を導くのは困難であるが、発生率に基づく、長期治療によってリスクが更に増加するとは考えにくい。

#### v) 非併合のCDP870-077試験における心血管障害

併合解析に含まれない海外のCDP870-077試験において、うっ血性心不全の報告はなかった（5.3.5.1.6のTable 13.6、Table 13.7）。プラセボ群でも心臓障害の有害事象の報告はなかった。「心臓障害」（SOC）に分類される有害事象の報告もほとんどなく、非盲検実薬投与期間で2.1%、二重盲検期間のCDP870投与群の各投与群で各1例（1.4%）であった。非盲検実薬投与期間又は二重盲検期間において、基本語単位で2例以上報告された有害事象は、動悸及び狭心症のみであった。両事象とも各2例（0.6%）の発現で、共に非盲検実薬投与期間に報告された。試験中止に至った「心臓障害」（SOC）の有害事象はなかった（5.3.5.1.6のTable 13.18、Table 13.19）。HLTで不整脈を示す事象が2例報告され、共に非盲検実薬投与期間に発現した上室性頻脈（HLT：上室性不整脈）及び心室性頻脈（HLT：心室性不整脈および心停止）の各1例（0.3%）であった。重篤な心臓障害が非盲検実薬投与期間で3件発現し、冠動脈疾患（被験者■■■■/0011）、不整脈（被験者■■■■/0017）及び心室性頻脈（被験者■■■■/0008）が報告された（5.3.5.1.6のTable 13.24）。

#### vi) 考察及び結論

心血管障害の中には、プラセボ群に比べCDP870投与群で発現率が高かった事象もあったが、長期曝露による心血管障害の発生率の上昇、総死亡率の上昇、及び臨床的に意味のある違いは認められなかった。したがって、CDP870投与と関連する心血管障害のシグナルを示す所見は確認されなかった。

高血圧に関連した有害事象の発現率は、CDP870投与群でプラセボ群より高かった（CDP870：5.1%、プラセボ：1.2%）。しかしながら、SBP又はDBPのベースライン時からの平均変化量、DBPの5 mmHg以上の変動については、CDP870投与群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

プラセボ対照試験及び非盲検試験において、重篤な心不全が少数認められた。

#### 5) 神経学的事象

プラセボ対照試験において「神経系障害」（SOC）に分類される有害事象の発現率は、全CDP870投与群（12.4%）とプラセボ群（11.7%）で類似していた（5.3.5.3.3のTable 8.1:106）。「神経系障害」（SOC）の有害事象の発現率は、CDP870 400 mg 4週間隔投与群（21.9%）で、CDP870 200 mg 2週間隔投与群（8.9%）及びCDP870 400 mg 2週間隔投与群（9.8%）より高値であった。

「神経系障害」(SOC)の有害事象のうち、全 CDP870 投与群で最も高頻度に見られた事象は、頭痛(6.8%)、次いで、浮動性めまい(1.7%)、錯感覚(1.1%)、感覚鈍麻(0.8%)、及び失神(0.5%)であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:106)。プラセボ群において、最も高頻度に見られた事象は、頭痛(6.0%)、次いで、浮動性めまい(1.9%)、錯感覚(1.1%)、片頭痛(0.6%)、感覚鈍麻、傾眠及び嗜眠(各0.5%)であった。「神経系障害」(SOC)の有害事象で、全 CDP870 投与群とプラセボ群との間で発現率に1%以上の差があった事象はなかった。CDP870 400 mg 4週間隔投与群で最も高頻度に見られた浮動性めまいの発現率は3.2%で、プラセボ群では1.9%であった。

「神経系障害」(SOC)に分類される有害事象をHLT別に評価した場合、全 CDP870 投与群の被験者で最も高頻度に見られた事象は、頭痛 NEC(7.0%)、次いで、錯感覚および異常感覚(2.2%)、神経学的徴候および症状 NEC(1.8%)、及び意識障害 NEC(1.0%)であった。プラセボ群で最も高頻度に見られた事象は、頭痛 NEC(6.2%)、次いで、神経学的徴候および症状 NEC(1.9%)、錯感覚および異常感覚(1.7%)、及び意識障害 NEC(1.4%)であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:106)。

プラセボ対照試験において、「神経系障害」(SOC)に分類される有害事象により試験を中止した被験者は、全 CDP870 投与群で4例見られたのに対し、プラセボ群では認められなかった。試験中止に至った事象は、頭痛、失神、脳血管発作、及び虚血性脳梗塞であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:32)。

全試験 RA 被験者集団(プラセボ対照及び非盲検データを含む)における「神経系障害」(SOC)に分類される事象の100患者・年当たりの発生率は、全 CDP870 投与群で13.71、プラセボ群は24.06であった。ほとんどの神経系の事象に関して、全 CDP870 投与群における発生率が、CDP870への曝露量の増加に伴って高くなることはなかった。全 CDP870 投与群において、100患者・年当たりの発生率が、全試験 RA 被験者集団でプラセボ対照試験より高かった有害事象があり、特に顕著であったのは坐骨神経痛(全試験:0.76、プラセボ対照:0.30)及び下肢静止不能症候群(全試験:0.19、プラセボ対照:0)であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:106、Table 8.1:60)。

海外のプラセボ対照試験では、「神経系障害」(SOC)に分類される SAE が、全 CDP870 投与群で11例(0.6%)、プラセボ群で5例(0.8%)発現した(5.3.5.3.3のTable 8.1:107)。全 CDP870 投与群の重篤な「神経系障害」(SOC)のうち、HLTで2例以上の事象は、中枢神経系出血および脳血管性損傷(4例、0.2%)、一過性脳血管発作(2例、0.1%)、及び神経学的徴候および症状(浮動性めまいの2例、0.1%)であった。

全 CDP870 投与群における重篤な「神経系障害」(SOC)の100患者・年当たりの発生率を、全試験 RA 被験者集団とプラセボ対照試験で比較した場合、長期曝露による発生率の増加は認められなかった(全試験:0.75、プラセボ対照:1.10)(5.3.5.3.3のTable 8.1:107、Table 8.1:63)。なお、CDP870を投与された1例(CDP870-028試験の被験者■■■■/003)で全身性強直性間代性発作が発現した(5.3.5.3.3のListing 12.1:4)。

神経系障害の SAE 及び試験中止に至った神経系障害の有害事象についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

データベースカットオフ後、基礎疾患の耳感染によると思われる重篤な聴神経炎が1例(CDP870-051試験の被験者■■■■/0002)報告された。当該被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

また、2例の被験者で SAE として次の神経系障害が報告された：不全片麻痺(CDP870-028試験の被験者■■■■/013)及び浮動性めまい(CDP870-015試験の被験者■■■■/141119、憩室疾患の悪化によると思われる)(5.3.5.3.3のRA safety listing [Initil and follow-up])。

## i) 脈絡叢の機能の変化を示唆する有害事象

脈絡叢空胞化による脳脊髄液産生低下及び脳内圧低下の懸念を解消するため、脈絡叢の機能の変化、脳脊髄液量の変化又は脳脊髄液の流量の変化を示唆する有害事象について、海外のRA試験で検索を行った（表 2.7.4.2-45）。

表 2.7.4.2-45 脈絡叢の機能の変化、脳脊髄液量又は流量の変化を示唆する有害事象—海外成人 RA 被験者集団（全試験）

基本語又は高位用語	プラセボ対照試験				全ての試験	
	プラセボ N=647		全 CDP870 投与群 N=1774		全 CDP870 投与群 N=2367	
	%	IR	%	IR	%	IR
頭痛	6.0	16.74	6.8	12.54	9.7	6.08
水頭症	0	NA	0	NA	0.0 (1例)	0.02
発作およびてんかん発作 NEC (高位用語)	0	NA	0.1	0.10	0.0 (1例)	0.02
起立性低血圧	0	NA	0	NA	0	NA
低血圧	0.5	1.23	0.5	0.90	0.7	0.41
頸部痛	0.3	0.82	0.8	1.51	2.1	1.20
悪心および嘔吐症状 (高位用語)	4.6	12.64	3.4	6.12	6.8	4.09
肩甲間部の疼痛	0	NA	0	NA	0	NA
複視	0	NA	0.1	0.10	0.1	0.07
浮動性めまい	1.9	4.97	1.7	3.14	3.4	1.98
体位性めまい	0.2	0.41	0.1	0.10	0.1	0.02
霧視	0.3	0.82	0.2	0.40	0.4	0.22
難聴 (高位用語)	0	NA	0.1	0.20	0.3	0.17

IR = 100 患者・年当たりの発生率、NA = 該当なし

Table 8.1:106、Table 8.1:60 (5.3.5.3.3) より引用

海外のプラセボ対照試験において、曝露量で補正すると脈絡叢の機能の変化を示唆する事象の発生率は、全 CDP870 投与群に比べ、一般的にプラセボ群が高かった。全試験の被験者集団の全 CDP870 投与群は、プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群に比べて曝露期間が長いですが、脈絡叢の機能の変化を示唆する事象の発生率は、プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群に比べて増加することはなかった。

プラセボ対照試験では、脈絡叢の機能の変化を示唆する重篤な事象は、ごくわずかであった。最も高頻度に見られた重篤な事象は、悪心および嘔吐症状 (HLT) であった (全 CDP870 投与群 : 0.2% [3例] およびプラセボ群 : 0.3% [2例]) (5.3.5.3.3 の Table 8.1:22)。プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群で報告されたその他の重篤な事象は、頭痛、発作、浮動性めまい及び体

位性めまい（各1例）であった。これらの事象は、CDP870の長期曝露に伴って増加することはなく、全試験の被験者集団のCDP870投与例で新たに報告された重篤な事象は、水頭症1例のみであった（5.3.5.3.3のTable 8.1:63）。

### ii) 非併合のCDP870-077試験における神経学的事象

併合解析に含まれない海外のCDP870-077試験において、脱髄性疾患を示唆する有害事象の報告はなかった（5.3.5.1.6）。

### iii) 考察及び結論

神経学的事象の有害事象及びSAEの発現率は、CDP870投与群とプラセボ投与群の被験者で類似していた。CDP870への長期曝露に伴う神経学的事象の有害事象及びSAEの増加は認められなかった。RA被験者集団を対象とした試験において、多発性硬化症、視神経炎又はその他の脱髄性疾患の報告はなかった。

海外のプラセボ対照試験又は非盲検試験における報告された事象の傾向から、CDP870は脈絡叢の機能に影響を与えないことが示された。

## 6) 血液学的事象

血液学的事象の識別を、赤血球及び白血球パラメータ並びに血液凝固に関わるパラメータの障害を含めた標準的なMedDRA検索により行った。更に、基本語として汎血球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、再生不良性貧血、及び低形成性貧血、並びに凝固異常を示唆する事象について、RA被験者集団安全性データベースの一覧表からの抽出を実施した。

### i) 血液学的有害事象

プラセボ対照試験において血液学的有害事象の発現率は、全CDP870投与群（9.0%）でプラセボ群（5.4%）より高値であった（5.3.5.3.3のTable 8.1:48）。ただし、CDP870投与群における曝露量は、プラセボ群の約4倍であった。全CDP870投与群及びプラセボ群において、高頻度に見られた血液学的有害事象は、好酸球増加症（全CDP870投与群：1.7%、100患者・年当たり3.05；プラセボ：0.5%、1.23）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長（全CDP870投与群：1.4%、2.42；プラセボ：0.3%、0.82）、及び貧血（全CDP870投与群：1.4%、2.42；プラセボ：1.2%、3.29）であった（5.3.5.3.3のTable 8.1:106）。全CDP870投与群における血液学的有害事象に関し、MTX併用群集団と非MTX併用群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 8.2:2、Table 8.3:2）。

プラセボ対照試験の全CDP870投与群において、2例以上発現した重篤な血液学的有害事象はなかった。CDP870の用量又は投与頻度を増加した場合でも、重篤な血液学的有害事象の増加は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:107）。試験中止に至った血液学的有害事象で、CDP870投与群の1例以上に認められたものはなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:32）。

全試験RA被験者集団（プラセボ対照及び非盲検データを含む）の全CDP870投与群について、個々の血液学的有害事象の100患者・年当たりの発生率を検討した結果、プラセボ対照試験の結果と同様であり、曝露期間が延長した場合でも、事象の発生率に臨床的に意味のある増加は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:106、Table 8.1:60）。

全CDP870投与群において、重篤な血液学的有害事象はまれであり、プラセボ対照試験で100患者・年当たりの発生率が最も高かった事象は貧血及び汎血球減少症（各0.20）であった（5.3.5.3.3のTable 8.1:107）。CDP870の長期投与によっても重篤な血液学的事象の発生率に増加は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:63）。全試験RA被験者集団において、試験中止に至

った血液学的事象はほとんどなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:65）。試験中止に至った血液学的事象のうち、全CDP870投与群で100患者・年当たりの発生率が最も高かったのは、血小板減少症（0.08）、次いで、白血球減少症及び汎血球減少症（各0.05）であった。長期曝露投与に伴う試験中止に至った血液学的事象の発現率の増加は認められなかった。

データベースカットオフ後、1例（CDP870-028試験の被験者■■■■/0023）の鉄欠乏性貧血の重篤な血液学的事象が報告された（海外安全性データベース）。当該被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

### ① 汎血球減少症

全試験RA被験者集団のCDP870投与群において、3例の汎血球減少症のSAEが報告されたが（CDP870-014試験の被験者■■■■/1038、CDP870-027試験の被験者■■■■/009、及びCDP870-028試験の被験者■■■■/036）、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:63、Listing 12.1:5、Table 8.1:107）。これらの被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

CDP870投与群では、更に1例（CDP870-014試験の被験者■■■■/0002）の重篤でない汎血球減少症が報告され、本事象と治験薬との因果関係は医師により「どちらともいえない」と判定された（5.3.5.3.3のTable 8.1:60、Listing 12.1:3、Known Data Discrepancy Table）。

### ② 白血球パラメータのグレード3及び4の異常

プラセボ対照試験において、白血球数がスクリーニング及びベースライン時には基準値範囲内であった被験者において、グレード3（CTCAE ver.3）の異常の発現率は、全CDP870用量投与群（28例、1.6%）でプラセボ群（4例、0.6%）より高値であった。全CDP870投与群における曝露期間は、プラセボ群の約4倍であった。CDP870 400 mg 4週間隔投与群の1例（CDP870-004試験の被験者011/301）でグレード4の好中球減少症が発現し、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.3.3のListing 12.1:11）。

### ③ 好酸球増加症

プラセボ対照試験のいずれの投与群においても、好酸球数の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 9.1:1、9.1:3）。しかし、CDP870投与群で、発現率が最も高値であった血液学的事象は好酸球増加症であった（5.3.5.3.3のTable 8.1:48）。

プラセボ対照試験において、HLTが好酸球障害に分類される事象（好酸球増加症及び好酸球増加症候群を含む）は全CDP870投与群の1.7%、プラセボ群の0.5%の被験者に発現した（5.3.5.3.3のTable 8.1:48）。しかし、併合した臨床検査データを検討した結果、好酸球増加症を発現した被験者のうち、好酸球数が極めて高値であった症例は1例のみであった（CDP870-027試験の被験者■■■■/001）。

男女別の部分集団解析を行った結果、好酸球障害の発現率は、全CDP870投与群の男女で類似していた（男：1.8%、N=337；女：1.7%、N=1437）（5.3.5.3.3のTable 8.1:49）。

全CDP870投与群における好酸球障害の100患者・年当たりの発生率は、全試験RA被験者集団で0.95、プラセボ対照試験では3.15であり、CDP870への曝露期間が長くなっても好酸球障害のリスクは増加しないことが示唆された（5.3.5.3.3のTable 8.1:60及びTable 8.1:106）。

全試験RA被験者集団の全CDP870投与群では、HLTが好酸球障害（好酸球増加症及び好酸球増加症候群を含む）に該当する有害事象が39例54件発現したが、SAE又は試験中止に至った事象はなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:73、8.1:63及び8.1:65）。CDP870投与群で好酸球障害が発現した39例のうち31例（79%）がCDP870-027及びCDP870-028試験の症例であった（5.3.5.3.3のListing 12.1:3）。併合したベースライン時の臨床検査データを検討した結果、ベースライン時の好酸球数が39例中7例（17.9%）で基準値上限（ $0.56 \times 10^9/L$ ）を超えていた。

CDP870 投与群で好酸球障害の有害事象が発現した 39 例のうち 12 例 (30.8%) で好酸球数が基準値上限の 2 倍を超えており、 $1.12 \sim 9.36 \times 10^9/L$  の範囲であった。しかし、これら 12 例の被験者中に、即時型又は遅発型の過敏反応、もしくは好酸球数の高値と時間的関連のある治験薬注射に伴う局所反応が発現した症例はなかった。

アダリムマブ又はエタネルセプトの注射に起因する好酸球性蜂巣炎の症例も報告されているが、このような事象はまれである<sup>49), 50)</sup>。全試験 RA 被験者集団で好酸球性蜂巣炎は 1 例も報告されおらず、好酸球障害の有害事象のうち、SAE、試験からの脱落又は治験薬投与の早期中止に至った事象として報告された事象はなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:48、Listing 12.1:1、Listing 12.1:5 及び Listing 12.1:8)。

#### ④ 赤血球パラメータ

プラセボ対照試験において、スクリーニング及びベースライン時に赤血球パラメータが基準値範囲内であった被験者のうち、全 CDP870 投与群の 1 例で CTCAE ver.3 のグレード 3 の赤血球パラメータ異常、及びグレード 3 のヘモグロビン低値が発現した (5.3.5.3.3 の Table 9.1:5)。CDP870 投与群でグレード 4 の値を示した被験者はみられず、プラセボ群でもグレード 3 又は 4 の値を示した被験者はいなかった (5.3.5.3.3 の Table 9.1:5、Listing 12.1:11)。

一方、全試験 RA 被験者集団の全 CDP870 投与群では、スクリーニング及びベースライン時には基準値範囲内であったが試験期間中にグレード 3 の赤血球パラメータ (ヘモグロビン) 異常となった被験者が 3 例認められた (5.3.5.3.3 の Table 9.1:6)。スクリーニング及びベースライン時の正常値から試験期間中にグレード 4 の値へ変化した被験者はいなかった (5.3.5.3.3 の Table 9.1:6、Listing 12.1:13)。

#### ⑤ 血小板

プラセボ対照試験においては、スクリーニング及びベースライン時に基準値範囲内であった被験者で、CTCAE ver.3 のグレード 3 又は 4 の血小板数減少を示した症例はなかった (5.3.5.3.3 の Table 9.1:5、Listing 12.1:11)。

非盲検試験の CDP870 投与群では、スクリーニング及びベースライン時の基準値範囲内から試験期間中にグレード 4 の血小板数減少へ移行した被験者が 2 例認められた (CDP870-015 試験の被験者 ■■■ / 1150 及び CDP870-051 試験の被験者 ■■■ / 0009) (5.3.5.3.3 の Table 9.1:6、Listing 12.1:13)。また、更に 1 例 (CDP870-011 試験の被験者 ■■■ / 1183) で血小板数が  $15 \times 10^9/L$  (グレード 4 の異常低値) を示したが、翌日の再検査では基準範囲内であったため、 $15 \times 10^9/L$  の血小板数減少は検査過誤であった可能性が高い (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:13)。

非盲検試験では、3 例の被験者が血小板減少症により試験を中止した (CDP870-015 試験の被験者 ■■■ / 1150 及び ■■■ / 1158、並びに CDP870-051 試験の被験者 ■■■ / 0009) (5.3.5.3.3 の Table 8.1:65、Listing 12.1:8)。

##### ii) CDP870 と凝固

本項には *in vitro* 分析研究で得られた情報を提示する。*in vitro* 分析研究の結果は、Cimzia Coagulation Test Expert Report に示している (5.3.5.3.13)。

#### ① 凝固検査

##### a. *In vitro* の干渉試験

CDP870 又はその成分 (certolizumab Fab 断片中間体又は PEG 誘導体 [cys-PEG]) が *in vitro* で凝固検査に及ぼす影響を調べる詳細な試験を、(ベルギー) の で治験にはかかわりのない専門研究者が実施した (5.3.5.3.13 の Cimzia Coagulation Test Expert Report)。試験には、aPTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)、プロトロンビン、希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVT)、シリカ凝固時間、トロンビン時間 (TT) 及びトロンビン生成を含めた。

市販されている 9 種類の aPTT 測定法を用いて、11 例の健康なボランティアからのプール血漿試料を検査した。血漿試料には、CDP870、Fab'、又は cys-PEG を、1~1000 µg/mL の濃度で添加した。

9 種類の市販測定法のうち 5 種類では aPTT の増加は認められなかった。他の 4 種類の aPTT 測定法 (Diagnostica Stago 社の PTT LA 検査及び STAPTT A 検査、並びに Instrumentation Laboratory 社の HemosIL™ APTT SP 液体検査及び HemosIL™ APTT 凍結乾燥シリカ検査) では、血漿試料に CDP870 又は cys-PEG を添加した場合、aPTT が用量依存的に 8~40% 延長した。Fab' 成分を血漿に添加した場合には、aPTT に対する影響は認められなかった。

プロトロンビン時間、dRVVT、シリカ凝固時間、TT を測定するその他の *in vitro* 凝固検査を、血小板から供給されるリン脂質の代わりに非生理的な外部からのリン脂質の添加を必要とする血漿除去血小板に対して実施し、干渉が起こる可能性を評価した結果、CDP870 又はその成分 (Fab' 又は cys-PEG) による干渉はないことが示された。トロンビン生成に対する影響がなかったことから、CDP870 及び cys-PEG が、生理的な恒常性維持作用に対して真の生物学的な影響を及ぼさないこと、すなわち、*in vivo* での凝固機能に影響を与えないことが確認された。

外部からのリン脂質添加を行わずに多血小板血漿でトロンビン生成検査を実施した結果、CDP870、Fab'、又は cys-PEG を試料に添加した後も、トロンビン生成は影響されないことが示された。この最後に示した検査法は、プロトロンビン時間や aPTT よりもはるかに良好に、*in vivo* での凝固に対応している。トロンビン生成検査は、*in vivo* での凝固と同様に、組織因子依存性の経路で開始され、その後、トロンビン及び血小板依存性の反応が起こり、大量のトロンビン生成をもたらすものである。

以上の検討の結果、CDP870 又は cys-PEG は、臨床試験で使用された HemosIL APTT-SP 検査及び Stago PTT-LA 検査を含む、いくつかの市販の aPTT 測定用検査試薬に干渉すると結論された。この作用は、CDP870 及び cys-PEG がアッセイ中のリン脂質成分に対して起こす干渉と関連している。この干渉は *in vitro* での現象であり、*in vivo* の凝固機能に影響が生じることを示す所見はない。

#### b. 凝固パラメータの異常

活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 及びプロトロンビン時間の測定を、RA を対象とした CDP870-011、CDP870-014 及び CDP870-050 試験、並びにこれらに対応する非盲検継続試験である CDP870-015 及び CDP870-051 試験で実施した。なお、CTCAE ver.3 ではグレード 3 又はグレード 4 の aPTT 又はプロトロンビン時間については基準がないため、本解析では、グレード 3 の aPTT 及びプロトロンビン時間を、基準値上限の 2 倍以上と定義した。

aPTT 値の延長の大部分は、CDP870-050 試験で観察された。分析の結果、aPTT 値の測定に用いたアッセイキットが試験間で異なることが判明した。すなわち、CDP870-050 及び CDP870-051 試験では HemosIL APTT SP 液体検査試薬が用いられたのに対し、CDP870-011、CDP870-014 及び CDP870-015 試験では、それぞれ、Dade Actin、Fisher Diagnostics APTT LS、及び HemosIL SynthASil という検査試薬が用いられていた。その後、独立機関で検討を行った結果、HemosIL APTT SP 検査試薬を用いた場合、CDP870 及び cys-PEG がアッセイ中のリン脂質に干渉し、aPTT 値の結果に影響を与えることが示された。一方、Dade Actin、Fisher Diagnostics APTT LS 及び HemosIL SynthASil の検査試薬では干渉が認められなかった。

プラセボ対照試験でスクリーニング及びベースライン時に基準値範囲内であった被験者のうち、全CDP870投与群で、55例がグレード3（高度に異常）のaPTT延長が、10例でグレード3のプロトロンビン時間延長が、それぞれ発現した（5.3.5.3.3のTable 9.1:5）。非盲検試験においては、全CDP870投与群で、新たに36例でグレード3のaPTT延長が、8例がグレード3のプロトロンビン時間延長が発現した（5.3.5.3.3のTable 9.1:6）。グレード3の凝固パラメータ異常を呈したCDP870投与群の被験者の中に、異常値発現の際、出血に関連したSAEを経験した症例はなかった（5.3.5.3.3のListing 12.1:13、Listing 12.1:4）。

プラセボ対照試験のプラセボ群及び全CDP870投与群で認められた、aPTT及びプロトロンビン時間の著しい異常値（グレード3）への変動例の要約を、表2.7.4.2-46に示す。

表 2.7.4.2-46 プラセボ対照試験においてプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の著しい異常値（グレード3）への変動例の要約—海外成人RA被験者集団

パラメータ	プラセボ群 N=353			全CDP870投与群 N=729		
	ベースライン (n [%])			ベースライン (n [%])		
	低	基準値範囲内	高	低	基準値範囲内	高
プロトロンビン時間	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	10 (1.4%)	3 (0.4%)
aPTT	5 (1.4%)	15 (4.2%)	3 (0.8%)	13 (1.8%)	55 (7.5%)	15 (2.1%)

aPTT=活性化部分トロンボプラスチン時間；  
Table 9.1:5 (5.3.5.3.3) より引用

プラセボ対照試験における、ベースライン時から12週目までの平均変化量の要約を表2.7.4.2-47に示す。全CDP870投与群及びプラセボ群のベースライン時における平均プロトロンビン時間及びaPTTは基準値範囲内であった。プラセボ対照試験の全CDP870投与群及びプラセボ群では、プロトロンビン時間の平均値又は中央値に関し、ベースライン時と12週目又は最終来院時との間に臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 9.1:3）。aPTTの平均値又は中央値に関しては、CDP870-050及びCDP870-051試験のCDP870 200 mg 2週間隔投与群及び400 mg 2週間隔投与群で、ベースライン時と12週目を比較した場合に延長がみられたが、CDP870-011、CDP870-014及びCDP870-015試験のCDP870 400 mg 4週間隔投与群では認められなかった。

表 2.7.4.2-47 凝固関連パラメータ：12週目におけるベースライン時からの平均変化量の要約—CDP870-011、CDP870-014及びCDP870-050試験

パラメータ (単位)	プラセボ N=353	CDP870 200 mg Q2W <sup>a)</sup> N=248	CDP870 400 mg Q2W N=246	CDP870 400 mg Q4W N=235
試験	CDP870-011 CDP870-014 CDP870-050	CDP870-050	CDP870-050	CDP870-011 CDP870-014
プロトロンビン時間 (秒)				
12週目				
ベースライン時の 平均値 (SD)	11.98 (3.076)	12.58 (3.015)	13.03 (6.801)	11.49 (1.238)
平均変化量 (SD)	-0.14 (2.883)	0.06 (3.090)	0.41 (6.353)	0.05 (0.861)
aPTT (秒)				
12週目				
ベースライン時の 平均値 (SD)	28.23 (9.391)	28.58 (8.869)	29.04 (8.966)	26.02 (4.076)
平均変化量 (SD)	0.52 (16.540)	8.34 (16.726)	9.79 (13.568)	-0.20 (4.205)
使用した aPTT ア ッセイキット	HemosIL™ APTT SP (液 体) / Dade® Actin® Activated Cephaloplastin Reagent / Fisher Diagnostics APTT-LS Moderate Sensitivity	HemosIL™ APTT-SP (液 体)	HemosIL™ APTT-SP (液 体)	Dade® Actin® Activated Cephaloplastin Reagent / Fisher Diagnostics APTT-LS Moderate Sensitivity

aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間、Q2W = 2週間隔、Q4W = 4週間隔、SD = 標準偏差

<sup>a)</sup> 400 mgをQ2Wで3回の開始用量による投与後、200 mg Q2Wで投与

Table 9.1:3 (5.3.5.3.3) 及び Cimzia Coagulation Test Expert Report (5.3.5.3.13) より引用

臨床データを検討した結果、出血事象と凝固検査異常の報告との間に関連性は認められなかった。aPTTの平均値又は中央値の延長が認められたのは、Hemosil aPTT-SPキットを用いてaPTTを測定した場合のみであり、Dade Actin、Fisher Diagnostics APTT LS又はHemosil SynthASil APTTの検査試薬では延長は認められなかった。詳細は、Cimzia Coagulation Test Expert Reportに記載している(5.3.5.3.13)。

#### c. 要約

前述した解析及び検査に基づき、凝固時間の延長は、一部の検査試薬での測定に対するCDP870及びcys-PEGの干渉がもたらした臨床検査異常であったと結論される。

異なる種類の検査試薬を検討した結果、一部の市販されているaPTT測定用の検査試薬がCDP870及びPEGによる干渉を受けることが判明した。この作用は、これらのアッセイ中のリン脂質成分との干渉と関連している。特に、トロンビン生成に対して影響が認められなかったことから、CDP870及びPEGは真の生物学的な影響を及ぼさないこと、すなわち、*in vivo*での凝固機

能に影響を与えないことが確認された。この干渉は *in vitro* での現象であり、*in vivo* の凝固機能に影響が生じることを示す所見はなかった。

## ② 出血事象

CDP870 の投与が、出血リスクの増大をもたらすかどうかを評価するため、プラセボ対照試験及び全試験 RA 被験者集団のデータベースについて、出血事象の可能性のある全ての事象について検討した。解析では、潜在的な安全性シグナルの検出を簡略化するため、複数の MedDRA 基本語をグループ化した。グループ化した MedDRA 基本語を 5.3.5.3.15 に示した。出血に関連した有害事象の要約（グループ化した用語を使用）を、プラセボ対照試験及び全試験 RA 被験者集団について作成した。

表 2.7.4.2-48 は、プラセボ対照試験及び全試験 RA 被験者集団における出血関連有害事象をグループ化用語別に要約したものである。ただし、全試験の全 CDP870 投与群と、プラセボ群を比較するのは不適切であり、プラセボ群の事象発現率は、プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群での発現率とのみ比較した。

プラセボ対照試験における出血事象の 100 患者・年当たりの発生率は、全体的に、プラセボ群（11.75）と全 CDP870 投与群（11.68）で類似しており、患者・年の曝露期間が長くなった場合も増加しなかった。プラセボ群で見られた出血事象は、主としてグループ化用語の“尿中血（Blood in urine）”（10 例、1.5%）及び“その他の出血（Other haemorrhage）”（7 例、1.1%）であった。グループ化用語で“その他の出血（Other haemorrhage）”が発現した 7 例は、全例が鼻出血であった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:106）。プラセボ対照試験において、全 CDP870 投与群での 100 患者・年当たりの発生率がプラセボ群と比較して 2 倍以上高値であった事象は、グループ化用語の“注射部位内出血（Injection site bruising）”（CDP870 群：1.5%、2.74；プラセボ：0.5%、1.23）及び“斑状出血（Ecchymosis）”（CDP870：1.1%、1.92；プラセボ：0.3%、0.82）であった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:100）。投与頻度の増加は、出血に関連した事象の発現率に明らかな影響はみられなかった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:106）。

全試験 RA 被験者集団の全 CDP870 投与群における出血事象の発生率に、長期曝露による増加は認められなかった。

表 2.7.4.2-48 プラセボ対照及び全試験における出血事象の要約—海外成人 RA 被験者集団

グループ化用語	プラセボ (プラセボ対照) N=647		全 CDP870 投与群 (プラセボ対照) N=1774		全 CDP870 投与群 (全試験) N=2367	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
全ての出血事象	28 (4.3)	11.75	111 (6.3)	11.68	211 (8.9)	5.48
尿中血 (Blood urine)	10 (1.5)	4.12	25 (1.4)	2.53	48 (2.0)	1.17
注射部位内出血 (Injection site bruising)	3 (0.5)	1.23	27 (1.5)	2.74	40 (1.7)	0.98
斑状出血 (Ecchymosis)	2 (0.3)	0.82	19 (1.1)	1.92	39 (1.6)	0.95
その他の出血 (Other haemorrhage)	7 (1.1)	2.87	13 (0.7)	1.31	38 (1.6)	0.93
機能障害性子宮出血 (Dysfunctional uterine bleeding)	3 (0.5)	1.23	16 (0.9)	1.61	37 (1.6)	0.90
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	3 (0.5)	1.23	12 (0.7)	1.20	21 (0.9)	0.51
結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)	1 (0.2)	0.41	2 (0.1)	0.20	6 (0.3)	0.14
紫斑 (Purpura)	1 (0.2)	0.41	2 (0.1)	0.20	5 (0.2)	0.12
男性の出血 (Haemorrhage male)	0	0	1 (0.1)	0.10	1 (0.0)	0.02

IR = 100 患者・年当たりの発生率

いずれかのカテゴリーに該当する有害事象を 2 回以上発現した被験者は、当該カテゴリーについて 1 例として計数した。

Table 8.1:91、8.1:100 (5.3.5.3.3) より引用

#### a. 重篤な出血事象

プラセボ対照試験では、出血に関連する SAE が CDP870 投与群で 6 例、プラセボ群で 1 例の計 7 例に認められた。CDP870 投与群で発現した重篤な出血事象は、血腫 (CDP870-004 試験の被験者 ■■■/413)、メレナ (鼻出血による) (CDP870-014 試験の被験者 ■■■/1019)、月経過多 (CDP870-011 試験の被験者 ■■■/1170 及び CDP870-050 試験の被験者 ■■■/0012)、不正子宮出血 (CDP870-027 試験の被験者 ■■■/036) 及び出血性鼻茸 (CDP870-027 試験の被験者 ■■■/024) であった。また、CDP870-050 試験でプラセボを投与された被験者 (■■■/0015) で血尿が発現した (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:2 及び 12.1:5)。更に、リトアニアの治験実施施設で CDP870 投与群の 1 例 (CDP870-051 試験の被験者 ■■■/0007) で出血性十二指腸潰瘍が発現していたが、本施設において重大な GCP 違反があったため、当該データは臨床データベースに含まれていなかった。CDP870 の用量又は投与頻度を増加させた場合でも、出血に関わる SAE の発現率に増加は認められなかった。重篤な出血事象が発現した被験者についての叙述は、5.3.5.3.2 に示した。

非盲検試験期間には、CDP870 を投与した被験者の更に 6 例で重篤な出血事象が発現した (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:5)。内訳は、血尿 (CDP870-051 試験の被験者 ■■■/0001)、不正子宮出血 (CDP870-015 試験の被験者 ■■■/1208、CDP870-028 試験の被験者 ■■■/007、CDP870-028 試験の被験者 ■■■/007、及び CDP870-051 試験の被験者 ■■■/0006) 及び処置後出血 (CDP870-028 試験の被験者 ■■■/004) であった。出血に関連する SAE は、非盲検試験で CDP870 への曝露

期間が長くなった場合も増加しなかった。重篤な出血事象が発現した被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

重篤な出血事象が発現した被験者のうち、事象発現時に凝固パラメータが著しい異常（グレード3）を示した症例はなかった（5.3.5.3.3のListing 12.1:11及びListing 12.1:13）。

データベースカットオフ後、更に3例の被験者で出血を示唆する次のSAEが報告された：血尿（CDP870-028試験の被験者■/005）、胃腸出血（CDP870-028試験の被験者■/001）及び子宮出血（CDP870-051試験の被験者■/0004）（海外安全性データベース）。これらの被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。また、別の4例の被験者から出血を示唆する次のSAEが報告された：直腸出血（CDP870-015試験の被験者■/1119）、子宮出血（CDP870-028試験の被験者■/001）、紫斑（CDP870-028試験の被験者■/018）及びメレナ（CDP870-028試験の被験者■/010）（5.3.5.3.3のRA Safety listing [Initil and follow-up]）。

#### b. 凝固能別の出血事象

出血事象（前述したグループ化用語）を、事象発現時の凝固能別に要約した。凝固能は、aPTT、プロトロンビン時間、又は国際標準化比（INR）のいずれかが基準値上限の2倍を超えた場合を陽性と定義した。この要約は、プラセボ対照試験であるCDP870-011、CDP870-014及びCDP870-050におけるCDP870投与群の被験者のデータを用いて作成した。凝固パラメータの異常に関しては、2.7.4.2.1.5 (2) 6) ii)項でより詳細に考察している。

全体的に見ると、プラセボ対照試験の全CDP870投与群では、凝固能が1回も陽性とならなかった被験者での出血事象を発現した割合が5.0%、凝固能が最初に陽性となる前に発現した症例が1.1%、凝固能が最初に陽性となった時点又はそれ以降に発現した症例が3.2%であった（5.3.5.3.3のTable 8.1:102）。

凝固能が陽性となった94例について、凝固能が最初に陽性となった時点又はそれ以降に、臨床的に意味のある出血事象の増加は認められなかった。全CDP870投与群において、凝固能が最初に陽性となった時点又はそれ以降での発現率が、陽性となる前の発現率より高値であった事象は、グループ化用語の“機能障害性子宮出血”と“斑状出血”のみであり、両事象とも1例（1.1%）の違いであった（5.3.5.3.3のTable 8.1:102）。

#### iii) 考察及び結論

全ての副作用及び重篤な出血事象を全体的に検討した結果、本臨床試験でCDP870の投与を受けた被験者において、出血のリスクが増加することを示す所見は認められなかった。一部の市販されているaPTT測定用の検査試薬がCDP870及びPEGによる干渉を受けることがわかったが、この干渉は*in vitro*での現象であり、*in vivo*の凝固機能に影響が生じることを示す所見はなかった。血液学的事象又は特定の出血事象（グループ化用語）に、経時的な増加は認められなかった。

### 7) 肝臓系事象

#### i) 肝臓系の有害事象

本項には、肝感染及び肝新生物についての考察は含めない。これらの事象の分析結果は、それぞれ2.7.4.2.1.5 (2) 1) 項及び2.7.4.2.1.5 (2) 2) 項に記載している。

プラセボ対照試験において「肝胆道系障害」（SOC）に分類される有害事象の発現率は、全CDP870投与群（1.7%）はプラセボ群（1.1%）と類似していた（5.3.5.3.3のTable 8.1:106）。全CDP870投与群及びプラセボ群において、最も高頻度に見られた「臨床検査」（SOC）の肝臓系の有害事象は、ALT増加（CDP870：2.6%、プラセボ：2.3%）及びAST増加（各1.9%）であった。CDP870の用量又は投与頻度を増加した場合も、「肝胆道系障害」（SOC）又はHLTが肝機能検査に分類される有害事象の発現率に増加はみられなかった。

MTXには肝毒性があることが知られているため、MTXの使用状況に基づき有害事象を要約した。プラセボ対照試験の全CDP870投与群において、「肝胆道系障害」(SOC)又は「臨床検査」(SOC)のHLTが肝機能検査に分類される有害事象の発現率は、MTX試験(肝胆道系障害:2.0%、肝機能検査:7.5%)で、非MTX試験(肝胆道系障害:0.5%、肝機能検査:3.7%)より高値であった(5.3.5.3.3のTable 8.2:2及びTable 8.3:2)。

全試験RA被験者集団(非盲検及びプラセボ対照データを含む)では、全CDP870投与群における「肝胆道系障害」(SOC)の有害事象の100患者・年当たりの発生率が2.07、プラセボ対照試験では3.05であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:60及びTable 8.1:106)。最も高頻度にみられた肝臓系の有害事象は肝機能検査であり、ALT増加(100患者・年当たりの発生率2.29)、AST増加(1.65)及びGGT増加(1.35)が含まれた。プラセボ対照試験の全CDP870投与群でのこれらの事象の100患者・年当たりの発生率は、それぞれ、4.79、3.45及び2.32であり、長期曝露に伴う発生率の上昇はないことが示された。

#### ii) 重篤な肝臓系事象

プラセボ対照試験では、全CDP870投与群の7例(0.4%)で「肝胆道系障害」(SOC)に分類されるSAEが発現し、プラセボ群では発現例はなかった。この他に、CDP870投与群の2例(0.1%)及びプラセボ群の1例(0.2%)で「臨床検査」(SOC)のHLTが肝機能検査である肝臓系のSAEを、また、CDP870投与群の別の1例で腹水が発現した(5.3.5.3.3のTable 8.1:107)。

全試験RA被験者集団(非盲検及びプラセボ対照データを含む)では、感染症と悪性腫瘍を除き、CDP870投与群の21例(0.9%)で24件の「肝胆道系障害」(SOC)のSAEが発現した。CDP870投与群では更に3例で「臨床検査」(SOC)の肝機能検査と関連する肝臓系のSAEが発現した。最も高頻後にみられた肝臓系のSAEは、HLTの胆嚢炎および胆石症であった(17例、0.7%)(5.3.5.3.3のTable 8.1:63)。

データベースカットオフ後、悪性腫瘍以外に、次の2件の肝臓系のSAEが報告された:急性胆嚢炎(CDP870-051試験の被験者■■■■/005)及び反応性肝炎(CDP870-051試験の被験者■■■■/001)(海外安全性データベース)。これらの被験者の叙述は、5.3.5.3.2に示した。更に、次の2件の肝臓系のSAEが報告された:胆石症(CDP870-028試験の被験者■■■■/003及び■■■■/009)(5.3.5.3.3のRA safety listing [Initil and follow-up])。

#### iii) 試験中止に至った肝臓系事象

プラセボ対照試験では、肝臓系の有害事象(感染症及び悪性腫瘍を除く)により試験の中止に至った例が2件報告され、いずれもCDP870投与群の被験者であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:32)。1例は腹水(CDP870-027試験の被験者■■■■/002)であり、他方はALT値及びAST値の増加(CDP870-014試験の被験者■■■■/1124)であった(5.3.5.3.3のListing 12.1:7)。これら2例の叙述は、5.3.5.3.2に示した。

非盲検試験では、更に2例の被験者が肝機能検査の異常により、試験を中止した(CDP870-028試験の被験者■■■■/018におけるGGT増加及びCDP870-051試験の被験者■■■■/0002におけるALT増加)(5.3.5.3.3のListing 12.1:8)。これら2例の叙述は、5.3.5.3.2に示した。

#### iv) 特筆すべき肝臓系事象

8例の被験者から、特筆すべき肝臓系事象(感染症及び新生物を除く)が報告された。(5.3.5.3.3のListing 12.1:3)。内訳は、CDP870-027試験の被験者■■■■/001における肝硬変、CDP870-015試験の被験者■■■■/1057における肝毒性、CDP870-015試験の被験者■■■■/1197における肝障害、CDP870-027試験の被験者■■■■/002における腹水、CDP870-004試験の被験者■■■■/202におけるALT増加、AST増加及びGGT増加、CDP870-050試験の被験者■■■■/0011におけるトランスアミナーゼ上昇、並びにCDP870-028試験の被験者■■■■/014におけるCTCAE ver.3の

グレード4のトランスアミナーゼ上昇及び悪性新生物である。これら7例の叙述は、5.3.5.3.2に示した。更に、CDP870-004試験の被験者■■■/039が自己免疫性肝炎を発現したが、この事象は医師により因果関係は「関連なし」と判定された。

#### v) 肝臓系の臨床検査異常

##### ① アルブミン

プラセボ対照試験では、CDP870投与群の1例にCTCAE ver.3のグレード3のアルブミン減少が認められたが（CDP870-050試験の被験者■■■/0007）、プラセボ群における発現例はなかった。当該事象は重篤ではなく、試験の中止には至らなかった。この被験者は、ベースライン時のアルブミン値が低値で、グレード3のアルブミン低値の時点で、AST、ALT及びGGT値が上昇していた（5.3.5.3.3のTable 9.1:11、Listing 12.1:3及びListing 12.1:12）。

非盲検試験では、更に1例（CDP870-004試験の被験者■■■/781）のグレード3又はグレード4のアルブミン低値が認められた（5.3.5.3.3のTable 9.1:12、Listing 12.1:3及び12.1:14）。

##### ② アルカリホスファターゼ

プラセボ対照試験では、CDP870投与群の被験者2例でCTCAE ver.3のグレード3のアルカリホスファターゼ（ALP）高値が認められたが（CDP870-027試験の被験者■■■/002及びCDP870-050試験の被験者■■■/0024）、プラセボ群における発現例はなかった。いずれの事象も重篤ではなく、試験の中止には至らなかった。2例ともベースライン時で高値であり、このほかに関連のある有害事象は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 9.1:11、Listing 12.1:2及びListing 12.1:12）。

非盲検試験期間中にグレード3又はグレード4のALP高値を示した被験者はみられなかった（5.3.5.3.3のTable 9.1:12）。

プラセボ対照試験では、重篤な血中ALP増加が1件報告された（CDP870-004試験の被験者■■■/202）。本被験者は、ALT増加、AST増加及びGGT増加のSAEも併せて発現していた（5.3.5.3.3のListing 12.1:4）。本被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

##### ③ 肝機能検査

プラセボ対照試験において、ベースライン時で低値又は正常であったトランスアミナーゼ値がCTCAE ver.3のグレード3又はグレード4の高値に変動した被験者の割合は、全CDP870投与群とプラセボ群で類似していた（5.3.5.3.3のTable 9.1:11）。

##### a. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

全試験RA被験者集団の全CDP870投与群では、スクリーニング及びベースライン時にAST値が基準値範囲内であった被験者のうち、11例でグレード3のAST高値が、また、1例（CDP870-028試験の被験者■■■/010）でグレード4のAST高値がみられた（5.3.5.3.3のTable 9.1:12、Listing 12.1:14）。

##### b. アラニン・アミノトランスフェラーゼ

全試験RA被験者集団の全CDP870投与群では、スクリーニング及びベースライン時にALT値が基準値範囲内であった被験者のうち、20例でグレード3のALT高値が、また、1例（CDP870-028試験の被験者■■■/014）でグレード4の高値がみられた（5.3.5.3.3のTable 9.1:12、Listing 12.1:14）。当該症例（■■■/014）は、転移性新生物及び尿路感染のSAEも発現していたため、被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

c.  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

全試験 RA 被験者集団の全 CDP870 投与群では、スクリーニング及びベースライン時に GGT 値が基準値範囲内であった被験者のうち、9 例でグレード 3 の GGT 高値が発現したが、グレード 4 の高値を示した例はなかった (5.3.5.3.3 の Table 9.1:12、Listing 12.1:14)。

d. 総ビリルビン

プラセボ対照試験では、全 CDP870 投与群で 5 例 (0.3%) の血中ビリルビン増加が認められたが、プラセボ群における発現例はなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。高ビリルビン血症に関連した SAE 又は試験中止に至った有害事象はなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:107 及び Table 8.1:32)。

非盲検試験期間中には、全 CDP870 投与群で更に 3 例の血中ビリルビン増加が発現した (5.3.5.3.3 の Table 8.1:60)。高ビリルビン血症に関連した SAE 又は試験中止に至った有害事象はなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:63 及び Table 8.1:65)。1 例 (CDP870-015 試験の被験者 ■■■/1087) でグレード 3 の総ビリルビン高値が発現し、血中ビリルビン増加として報告されたが、医師は因果関係を「おそらく関連なし」と判定している (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:3 及び Listing 12.1:14)。

vi) 非併合の CDP870-077 試験における肝臓系事象

併合解析に含まれない海外の CDP870-077 試験において、肝胆道系に分類される有害事象の報告は、非盲検実薬投与期間 (2%未満)、二重盲検期間 (3%未満) と両期間ともに少なかった。二重盲検期間で 2 例以上報告された有害事象 (基本語) は、肝機能検査値異常のみであった。重篤な事象の報告はなかった。 (5.3.5.1.6 の Table 13.24、Table 13.25)。試験中止に至った症例は 1 例であり、非盲検実薬投与期間に肝酵素上昇により中止された。その他には試験中止に至った事象はなかった (5.3.5.1.6 の Table 13.18、Table 13.19)。

vii) 考察及び結論

プラセボ対照試験における肝胆道系の事象の発現率は低かった。非盲検での投与期間においても発生率は増加しなかった。重篤な有害事象が CDP870 投与群で多く認められたが、大部分は胆石症又は胆嚢炎であった。肝胆道系事象の発現率は、MTX 併用群で非併用群よりわずかに高値であった。CDP870 の臨床試験において肝毒性を示す所見は認められなかった。

8) 腎尿路系事象

腎尿路系の感染症及び悪性腫瘍については、それぞれ 2.7.4.2.1.5 (2) 1) 及び 2.7.4.2.1.5 (2) 2) で考察している。

プラセボ対照試験における「腎および尿路障害」 (SOC) に分類される有害事象の発生率は、全 CDP870 投与群 (4.6%、100 患者・年当たりの発生率 8.46) でプラセボ群 (2.5%、6.62) より高値であった。また、HLT の腎機能検査 (臨床検査 [SOC]) に分類される有害事象の発生率も、全 CDP870 投与群 (0.6%、100 患者・年当たりの発生率 1.10) はプラセボ群 (0.3%、0.82) より高値であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。

プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群で発現した「腎および尿路障害」 (SOC) の有害事象のうち、最も高頻度でみられた事象は、HLT 別に、尿異常 (1.8%)、次いで、膀胱および尿道症状 (1.0%)、尿路結石 (腎結石を除く) (0.5%)、尿路系徴候および症状 NEC (0.5%) であった。これらのうち、全 CDP870 投与群で、プラセボ群と比べ、臨床的に意味のある発生率の違いが認められたのは、膀胱および尿道症状のみであった (CDP870 : 1.0%、100 患者・年当たりの発生率 1.81 ; プラセボ : 0.2%、0.41)。その他、腎尿路系事象には、いずれかの CDP870 投与群

で、プラセボ群と比較して100患者・年当たりの発生率で1以上の高値であった事象はなかった(5.3.5.3.3のTable 8.1:106)。

プラセボ対照試験での「腎および尿路障害」(SOC)の有害事象の発現率は、全CDP870投与群のMTX試験(4.7%)と非MTX試験(4.3%)で類似していた(5.3.5.3.3のTable 8.2:2及びTable 8.3:2)。

全試験RA被験者集団では、全CDP870投与群における腎尿路系事象の発生率は、プラセボ対照試験と比較して全般的に低値で、曝露量の増大に伴う腎・尿路系の事象の増加がないことが示された。ただし、HLTの腎結石症に関しては、全試験RA被験者集団の全CDP870投与群での100患者・年当たりの発生率(0.51)が、プラセボ対照試験(0.30)より高値であった(5.3.5.3.3のTable 8.1:60及びTable 8.1:106)。

#### i) 重篤な腎尿路系事象

プラセボ対照試験において「腎および尿路障害」(SOC)に分類されるSAEの発現率は、全CDP870投与群(0.4%)とプラセボ群(0.3%)で類似していた。重篤な腎尿路系事象のうち、CDP870投与群で2例以上に発現した事象はなかった(5.3.5.3.3のTable 8.1:107)。

全試験RA被験者集団(プラセボ対照試験及び非盲検試験のデータを含む)の全CDP870投与群での「腎および尿路障害」(SOC)に分類されるSAEの100患者・年当たりの発生率は、プラセボ対照試験と比べ、長期間の曝露を受けた場合でも増加はみられなかった(全試験:0.53、プラセボ対照:0.70)(5.3.5.3.3のTable 8.1:63及びTable 8.1:107)。

プラセボ対照試験、全試験RA被験者集団のいずれにおいても、腎尿路系のSAEの発生率はCDP870の用量又は投与頻度の増加に伴って増加する傾向は認められなかった。

全試験RA被験者集団(プラセボ対照試験及び非盲検試験の期間を含む)において腎臓に関連する有害事象が主因の死亡例はなかった(5.3.5.3.3のListing 12.1:6)。非盲検試験のCDP870-051試験で、転帰死亡と記録された腎臓に関連する事象が2例で報告されたが、両症例のいずれの事象も別の疾患(敗血症性ショック及び心肺不全)に続発した事象であった(5.3.5.3.3のListing 12.1:4)。その他、リトアニアの治験実施施設の1例が腎不全により死亡したが、本施設において重大なGCP違反があったため、当該データは臨床データベースに含まれていなかった。更に、腎不全(転帰不明)が発現した別の1例は、基礎疾患に肺結核を有しており、呼吸不全により死亡した。腎尿路系事象による死亡例については2.7.4.2.1.2項にも記載している。重篤な腎尿路系事象が発現した被験者の叙述は、5.3.5.3.2に示した。

データベースカットオフ後、1例の重篤な急性腎不全(播種性ヒストプラズマ症による事象)が報告された(海外安全性データベース)。当該被験者は、CDP870の投与開始から11ヵ月後に当たる約3年前にも重篤な急性腎前性腎不全を経験していた(5.3.5.3.3のListing 12.1:2)。本被験者についての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

#### ii) 試験中止に至った腎尿路系事象

プラセボ対照試験では、CDP870投与群の3例及びプラセボ群の1例が、腎尿路系の有害事象により試験を中止した(5.3.5.3.3のListing 12.1:8)。CDP870投与群の試験中止に至った腎尿路系事象は、腎機能検査異常(CDP870-011試験の被験者■■■■/1126)、腎嚢胞(CDP870-027試験の被験者■■■■/003)及び腎仙痛(CDP870-050試験の被験者■■■■/0009)であった。

非盲検試験では、更に3例の被験者が次の腎尿路系事象により試験を中止した:膜性増殖性糸球体腎炎(CDP870-028試験の被験者■■■■/006)、無尿及び腎不全(CDP870-051試験の被験者■■■■/0008)、並びに腎不全(CDP870-051試験の被験者■■■■/0016)(5.3.5.3.3のTable 8.1:65、Listing 12.1:8)。

試験中止に至った有害事象全ての叙述は、5.3.5.3.2に示した。

### iii) 特筆すべき腎尿路系事象

全試験 RA 被験者集団において、特筆すべき腎尿路系事象（感染症、悪性腫瘍及び感染等の腎臓以外の原因により二次的に発現した腎事象を除く）が、CDP870 投与群で2例報告された。CDP870-028 試験の被験者 ■■■/006 で、膜性増殖性糸球体腎炎が発現した。当該事象は、試験中止に至る SAE であった。CDP870-004 試験の被験者 ■■■/427 では、ネフローゼ症候群（SAE）、腎アミロイドーシス、及び腎不全が発現した（5.3.5.3.3 の Listing 12.1:2）。これらの被験者についての叙述は、5.3.5.3.2 に示した。

### iv) 腎尿路系の臨床検査異常

プラセボ対照試験における血中クレアチニン増加の発現率は、全 CDP870 投与群で 0.5%（100 患者・年当たりの発生率 0.80）、プラセボ群で 0.2%（0.41）であった。また、血中尿素増加が、全 CDP870 投与群及びプラセボ群で各 0.2%（それぞれ、0.30 及び 0.41）に認められた（5.3.5.3.3 の Table 8.1:106）。

全試験 RA 被験者集団では、全 CDP870 投与群における血中クレアチニン増加及び血中尿素増加の 100 患者・年当たりの発生率は、それぞれ 0.51 及び 0.27 であり、長期投与に伴う発生率の増加はないことが確認された（5.3.5.3.3 の Table 8.1:60）。

全試験 RA 被験者集団では、CDP870 投与群の 4 例で、血中クレアチニンがベースライン時から試験期間中に CTCAE ver.3 のグレード 3 又はグレード 4 の高値に上昇し、臨床的に重大な増加である可能性があると考えられた（5.3.5.3.3 の Table 9.1:12）。

### v) 考察及び結論

プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群で、プラセボ群と比較して「腎および尿路障害」（SOC）に分類される有害事象及び「臨床検査」（SOC）の HLT が腎機能検査の事象の発生率が高値で、血中クレアチニン増加の発生率も高値であった。長期曝露に伴う腎尿路系事象の増加は認められなかった。

腎臓事象による死亡例が 2 例報告されたが、両症例のいずれの事象も別の疾患（敗血症性ショック及び心肺不全）に続発した事象であった。

## 9) 皮膚障害

### i) 皮膚障害の有害事象

プラセボ対照試験における、「皮膚および皮下組織障害」（SOC）に分類される有害事象の発生率は、全 CDP870 投与群で（13.5%、100 患者・年当たりの発生率 26.34）、プラセボ群（5.6%、15.28）より高値であった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:106）。プラセボ対照試験では、CDP870 の用量又は投与頻度の増加に伴う「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象の発生率が増加する傾向は認められなかった。また、CDP870 400 mg 4 週間隔投与群で、「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象の発生率が、CDP870 200 mg 2 週間隔投与群及び CDP870 400 mg 2 週間隔投与群に比べて高値であった（400 mg 4 週間隔投与群：17.3%、46.35；200 mg 2 週間隔投与群：10.6%、18.07；400 mg 2 週間隔投与群：11.5%、19.01）。この結果は、400 mg 4 週間隔投与群について前述した全般的な健康状態が不良である事実と一致するものであった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:106）。

プラセボ対照試験で認められた「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象のうち、全 CDP870 投与群の発生率がプラセボ群と比べて特に高値であったのは、HLT 別に、発疹および皮膚炎 NEC（CDP870：4.0%、100 患者・年当たりの発生率 7.31；プラセボ：1.5%、4.12、以下同順）、そう痒症 NEC（2.0%、3.54；0.5%、1.23）、皮膚炎および湿疹（1.8%、3.24；1.2%、3.29）、及び皮膚および表皮の状態 NEC（1.4%、2.52；0.6%、1.64）であった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:106）。

全 CDP870 投与群の 100 患者・年当たりの発生率が 0.5 以上で、プラセボ群では発現例がなかった、まれな事象として、アレルギー性皮膚炎 (CDP870 : 1.31、プラセボ : 0、以下同順)、そう痒性皮膚疹 (0.60、0)、斑状皮膚疹 (0.60、0)、斑状出血 (0.50、0) 及び貧毛症 (0.50、0) が認められた (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。

全試験 RA 被験者集団では、「皮膚および皮下組織障害」(SOC) の有害事象の発生率に、CDP870 の長期曝露に伴う増加はみられず、また、全 CDP870 投与群の、「皮膚および皮下組織障害」(SOC) の有害事象の 100 患者・年当たりの発生率でプラセボ群より低値であった (CDP870 : 16.33、プラセボ : 26.34) (5.3.5.3.3 の Table 8.1:60 及び Table 8.1:106)。CDP870 400 mg 4 週間隔投与群では、長期投与に伴って、「皮膚および皮下組織障害」(SOC) の有害事象の 100 患者・年当たりの発生率が大きく低下し (19.74 ; プラセボ対照試験 : 46.35)、他の CDP870 投与群もほぼ同様であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:60 及び Table 8.1:106)。

## ii) 重篤な皮膚障害

プラセボ対照試験では、CDP870 投与群の 6 例で「皮膚および皮下組織障害」(SOC) に分類される SAE が発現し、プラセボ群では発現例はなかった。「皮膚および皮下組織障害」

(SOC) の SAE が発現した被験者は、CDP870 200 mg 2 週間隔投与群では認められず、CDP870 400mg 2 週間隔投与群で 1 例、CDP870 400mg 4 週間隔投与群で 3 例、他の用量 (50 mg 皮下及び 600 mg 皮下) の CDP870 を投与された被験者で 2 例であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:107、Listing 12.1:5)。

全試験 RA 被験者集団では、CDP870 投与群で更に 5 例の「皮膚および皮下組織障害」(SOC) の SAE が発現し、内訳は、CDP870 400mg 2 週間隔投与群で 3 例、CDP870 400mg 4 週間隔投与群で 1 例、他の用量 (200 及び 400 mg 皮下) の CDP870 を投与された被験者で 1 例であった

(5.3.5.3.3 の Table 8.1:63、Listing 12.1:5)。「皮膚および皮下組織障害」(SOC) に分類される SAE (感染症及び悪性腫瘍を除く) の被験者別の要約を表 2.7.4.2-49 に示した。これらの被験者の叙述は、5.3.5.3.2 に示した。

表 2.7.4.2-49 重篤な皮膚および皮下組織障害（感染症及び悪性腫瘍を除く）の被験者別の要約—海外成人 RA 被験者集団

被験者番号 試験番号	CDP870 の用 量及び投与 レジメン	基本語	事象発現までの期間（日）		重症度 コメント
			CDP870 の初 回投与から	CDP870 の最 終投与から	
プラセボ対照試験					
■/ 605 CDP870-004	600 mg Q4W	血管炎性皮疹	49	49	高度
■/ 413 CDP870-004	50 mg Q4W	皮膚壊死	35	7	高度
■/ 1071 CDP870-014	400 mg Q4W	発疹	22	22	高度 (試験中止)
■/ 1159 CDP870-014	400 mg Q4W	発疹	48	17	中等度 (試験中止)
■/ 1157 CDP870-014	400 mg Q4W	血管神経性浮腫	65	9	高度
		蕁麻疹	61	5	中等度
		蕁麻疹	65	9	高度
		蕁麻疹			
■/ 007 CDP870-027	400 mg Q2W	ばら色秕糠疹	137	11	中等度
非盲検試験					
■/ 403 CDP870-004	200 及び 400 mg Q4W	皮膚血管炎	107	23	軽度
■/ 1119 CDP870-015	400 mg Q4W	紅斑	1036	0	高度
■/ 039 CDP870-028	400 mg Q2W	蕁麻疹	76	6	中等度
■/ 007 CDP870-028	400 mg Q2W	アレルギー性 皮膚炎	805	35	中等度
■/ 033 CDP870-028	400 mg Q2W	そう痒症	238	0	中等度

Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔  
Listing 12.1:4 (5.3.5.3.3) より引用

データベースカットオフ後、「皮膚および皮下組織障害」(SOC) の SAE が 1 件報告された：皮膚潰瘍 (CDP870-051 試験の被験者 ■/008) (海外安全性データベース)。本被験者についての叙述は、5.3.5.3.2 に示す。

### iii) 試験中止に至った皮膚障害

プラセボ対照試験において、「皮膚および皮下組織障害」(SOC) 分類される有害事象が発現し、試験中止に至った症例は、CDP870 投与群で 11 例であったが、プラセボ群では該当例はなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:32)。11 例で発現した事象は、発疹、小水疱性皮疹及びアレルギー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、そう痒症及び発疹、血管神経性浮腫及び蕁麻疹であった (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:8)。

全試験 RA 被験者集団では、CDP870 投与群で更に 14 例が「皮膚および皮下組織障害」(SOC) の有害事象により試験中止となった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:65)。14 例で発現した事象は、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス様皮疹、アレルギー性皮膚炎、貨幣状湿疹、乾癬、発疹、斑状皮疹及び発疹、皮膚潰瘍であった (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:8)。プラセボ対照試

験の CDP870-011 試験期間中に試験中止に至った発疹が発現した被験者は、非盲検試験である CDP870-015 試験期間中にも皮膚炎と発疹を発現し、試験中止に至った。

「皮膚および皮下組織障害」(SOC)により試験中止に至った全ての被験者の叙述は、5.3.5.3.2 に示した。

#### iv) 考察及び結論

CDP870 の臨床試験における、皮膚反応の発現率は低かった。臨床試験期間中に発疹等の皮膚反応を発現した被験者は、CDP870 投与群でプラセボ群より多かった。

#### 10) 即時型及び遅発型の過敏症反応

即時型及び遅発型の注射による過敏症反応を、標準的な MedDRA 検索により識別した。即時型の過敏症反応は、治験薬投与後 2 時間以内に発現した事象、遅発型の反応は、投与後 2 時間から 14 日目までに発現した事象と定義した。皮下注射後の規定された期間内に発現したことが(有害事象症例報告書の日時欄の記入内容に基づき)確認された事象のみを要約に含めた。即時型の過敏症反応については、有害事象の要約(5.3.5.3.3 の Table 8.1:36 及び Table 8.1:60)及び Listing(5.3.5.3.3 の Listing 12.1:3)から、標準的な検索では含まれない、そう痒症 NEC (HLT) や基本語の浮動性めまい、潮紅及び発声障害等の事象についても抽出した。

CDP870-011 試験(5.3.5.1.2)及び CDP870-014 試験(5.3.5.1.3)の両試験では、ソルビトールをプラセボ物質として使用した。臨床経験からソルビトールはアレルギー反応を有することが示されている(5.3.5.3.3 の Table 8.1:96)。これらの試験のプラセボ群における即時型及び遅発型の過敏症反応の発現率は、生理食塩水をプラセボとして使用した他の試験に比べて高かった。

好酸球増加症と過敏症反応の両有害事象間に一定の関連性は認められなかった(2.7.4.2.1.5 (2) 6) 項を参照)。また、即時型又は遅発型の過敏症反応と関連がある死亡例の報告はなかった。

#### i) 即時型の過敏症反応の可能性のある事象

プラセボ対照試験において、即時型の過敏症反応の可能性のある有害事象の発現率は、CDP870 投与群(0.8%)とプラセボ群(0.5%)で類似していた(5.3.5.3.3 の Table 8.1:34)。過敏症と関連がある可能性のある全ての事象を網羅的に収集するため、広範に検索できる方法を採用した。このため、これらの有害事象の多くは実際には過敏症反応ではなかった可能性がある。全 CDP870 投与群において、MTX の併用投与例では、即時型注射部位反応の有害事象の発現率(0.6%)が、MTX 非併用例(1.9%)より低かった(5.3.5.3.3 の Table 8.2:10 及び 8.3:10)。

全試験 RA 被験者集団の全 CDP870 投与群において、注射による即時型の過敏症反応の可能性のある事象として最も高頻度に見られた事象は頭痛であり(7 例 [0.3%]、100 患者・年当たりの発生率 0.17)、これ以外の事象は全て発現率が 0.1%以下であった(5.3.5.3.3 の Table 8.1:67)。

4 例の被験者が、注射による即時型の過敏症反応により、試験中止に至った。これらの被験者の叙述は、5.3.5.3.2 に示した。

なお、CDP870-004 試験で注射部位反応が発現した 3 例は、注射部位反応の SAE が発現した症例として一覧表に掲載した(5.3.5.3.3 の Listing 12.1:4 及び Listing 12.1:5、5.3.5.3.3 の Known Data Discrepancy Table)。これらは、症例報告書中の重篤度のチェックボックス記入が正確に行われていなかったことによる結果であった。これらの事象は、どのような標準的定義によっても SAE とは言えず、海外安全性データベースには SAE として含めていない。

## ii) 遅発型の過敏症反応の可能性のある事象

プラセボ対照試験において、遅発型の過敏症反応の可能性のある有害事象の発現率が、全 CDP870 投与群で 14.2%、プラセボ群で 8.5%であった。全 CDP870 投与群で最も高頻度に見られた事象は、頭痛 (5.5%)、次いで、発疹 (2.9%) 及び発熱 (2.5%) であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:35)。

遅発型の過敏症反応の可能性のある有害事象の発現率に、抗 CDP870 抗体の発現状況や MTX 併用の有無による差は認められなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.2:11、Table 8.3:11 及び Table 8.1:52)。

全試験 RA 被験者集団の全 CDP870 投与群では、遅発型の過敏症反応の可能性のある有害事象の発現率は 20.6%であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:68)。全 CDP870 投与群において最も高頻度に見られた事象は、頭痛 (7.4%)、次いで、発疹 (5.3%) 及び発熱 (3.4%) であった。

全試験 RA 被験者集団では、CDP870 を投与された 26 例で、遅発型の過敏症反応の可能性のある 38 件の有害事象により、それぞれの試験を中止した。これらの事象のうち最も頻繁に認められたのは発疹であった (プラセボ対照試験の 3 例及び非盲検試験の 5 例の計 8 例)。また、4 例で蕁麻疹が発現し、これらは全てプラセボ対照試験の被験者であった (1 例は蕁麻疹と血管神経性浮腫が発現) (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:8)。

CDP870 投与群の 3 例で、遅発型の過敏症反応の可能性のある SAE が発現した (薬剤の投与から 14 日以内に発現した血管神経性浮腫及び/又は蕁麻疹等)。これらの被験者についての叙述は、5.3.5.3.2 に示した。

データベースカットオフ後、更に 1 例の被験者で、最終投与後 11 日目に発現した発熱により試験中止に至った。本被験者についての叙述は、5.3.5.3.2 に示した。

## iii) 治験薬投与による局所反応 (注射部位反応)

プラセボ対照試験において HLT が注射および注入部位反応の有害事象の発現率は、全体的に見て、全 CDP870 投与群 (6.4%) とプラセボ群 (6.5%) で類似していた (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。全 CDP870 投与群で発現率が 1%以上の注射部位反応は、基本語別に示すと、注射部位反応 (1.5%)、注射部位疼痛 (1.5%) 及び注射部位紅斑 (1.2%) であった。ただし、プラセボ群における注射部位反応の発現は、ソルビトールの使用によるものであった。ソルビトールは粘度が CDP870 と類似していることから、CDP870-011 及び CDP870-014 試験でプラセボとして使用したが、臨床経験からソルビトールはアレルギー反応を有することが示されている。ソルビトールをプラセボとして使用した CDP870-011 及び CDP870-014 試験では、注射および注入部位反応 (HLT) の発現率は、プラセボ群で 14.0%、CDP870 400 mg 4 週間隔投与群で 5.1%であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:98)。生理食塩水をプラセボとして使用した CDP870-027 及び CDP870-050 試験では、プラセボ群において、注射および注入部位反応 (HLT) を発現した被験者はなく、CDP870-027 試験のプラセボ群の 1 例で、HLT が投与部位反応 NEC に分類される血管穿刺部位血腫が 1 件認められた (5.3.5.3.3 の Table 8.1:98)。CDP870 投与群の全期間における局所注射部位反応の発現は、発現率及び 100 患者・年当たりの発生率のいずれでも、経時的に増加することはなかった。全 CDP870 投与群における局所注射部位反応の 100 患者・年当たりの発生率に、CDP870 の曝露期間の延長に伴う増加はみられなかった (プラセボ対照試験：11.99、全試験 RA 被験者集団：4.77) (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106 及び 8.1:60)。

全 CDP870 投与群では、プラセボ対照期間中に CDP870 に対する抗体が発現した 208 例のうち、4.8%の被験者で、抗 CDP870 抗体が初めて陽性となる前に、HLT が注射および注入部位反応に分類される有害事象を発現した。これに対し、初めて抗体は陽性となった後に同様の有害事象を発現した症例は 1.0%であり、一度も抗体が陽性とならなかった被験者でその有害事象を発現した症例は 1.6%であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:55)。全 CDP870 投与群において、初めて抗体が陽性となった時点又はそれ以降に発現した局所注射部位反応の発現率は、MTX 非併用群 (6.0%) で、MTX 併用群 (2.2%) より高値であった (5.3.5.3.3 の Table 8.3:21 及び Table 8.2:21)。4 つの第 III 相

試験 (CDP870-011、CDP870-014、CDP870-027 及び CDP870-050 試験) でも同様の結果がみられた (2.7.4.2.1.6 (2) 項を参照)。

プラセボ対照試験では、注射部位反応により試験中止に至った被験者が、CDP870 投与群で 3 例であり、プラセボ群では認められなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:32、Listing 12.1:1 及び Listing 12.1:8)。

全試験 RA 被験者集団では、更に、CDP870 投与群の 1 例で、注射部位反応により試験が中止された (5.3.5.3.3 の Table 8.1:65、Listing 12.1:8)。

試験中止に至る有害事象が発現した被験者の叙述は、5.3.5.3.2 項に示した。

なお、治験実施施設において有害事象症例報告書に重篤度の分類が記載されていなかったため、CDP870-004 試験の 3 例が注射部位反応の SAE が発現したとして一覧表に記録された (5.3.5.3.3 の Listing 12.1:4 及び Listing 12.1:5)。これらの事象で、生命を脅かすもの、又は入院を要するものであったかどうかについて確認は取れていない (5.3.5.3.3 の Known Data Discrepancy Table)。

#### iv) 非併合の CDP870-077 試験における注射部位反応

併合解析に含まれない海外の CDP870-077 試験において、注射部位反応である有害事象の発現率は、非盲検実薬投与期間ではいずれの事象も 5%未満であり、二重盲検期間では CDP870 200mg 2 週間隔投与群の 1 例 (1.4%) でのみ認められた。重篤な注射部位反応の有害事象の報告はなく (5.3.5.1.6 の Table 13.24、Table 13.25)、試験中止に至った有害事象も認められなかった (5.3.5.1.6 の Table 13.18、Table 13.19)。

急性の全身性反応に分類される有害事象は、非盲検実薬投与期間では認められなかった。遅発型の全身性反応が非盲検実薬投与期間で 6 例 (1.8%) に認められた。2 例以上で発現した遅発型の全身性反応は、そう痒症 (2 例、0.6%) のみであった。

重篤な遅発型の全身性反応の報告はなかった。(5.3.5.1.6 の Table 13.24、Table 13.25)。過敏症により、非盲検実薬投与期間で試験中止に至った症例が 1 例認められた。(5.3.5.1.6 の Table 13.18) その他には試験中止に至った遅発型の全身性反応はなかった (5.3.5.1.6 の Table 13.19)。

#### v) 考察及び結論

即時型又は遅発型の過敏症反応の可能性のある事象が発現した症例は少なかった。即時型の事象のほとんどが軽度又は中等度で、回復した。遅発型の過敏症反応の可能性のある事象の大部分は発疹であったが、これらの事象を過敏症と断定はできない。蕁麻疹及び/又は血管浮腫の発現件数は少なかった。これらは後遺症なしに回復した。

CDP870 の臨床試験において、注射部位反応の発現率は低かった。抗 CDP870 抗体陽性となった後、注射部位反応が発現した症例は少なかった。プラセボ対照試験の CDP870 投与群における注射部位反応の発現率は 6.4%であった。これはタンパク質製剤では低い発現率と考えられる。

### 11) 特筆すべきその他の事象

#### i) 胃腸障害

プラセボ対照試験において、「胃腸障害」(SOC) に分類される有害事象の発現率は、全 CDP870 投与群 (15.6%) とプラセボ群 (13.6%) でほぼ同様であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。「胃腸障害」(SOC) の発現率は、CDP870 400 mg 4 週間隔投与群 (20.5%) で、CDP870 200 mg 2 週間隔投与群 (13.3%) 及び CDP870 400 mg 2 週間隔投与群 (12.9%) より高値であった。

全 CDP870 投与群で高頻度に見られた「胃腸障害」(SOC) の有害事象は、基本語別に、悪心 (2.5%)、下痢 (2.5%)、消化不良 (2.3%)、腹痛、上腹部痛、嘔吐 (各 1.4%)、胃炎及び歯痛 (各 1.2%) であった。一方、プラセボ群の被験者で高頻度に見られた「胃腸障害」(SOC)

は、悪心 (3.1%)、下痢 (2.8%)、消化不良 (2.2%)、嘔吐 (1.5%)、上腹部痛及び便秘 (各 1.2%) であった。

全 CDP870 投与群で報告された「胃腸障害」(SOC)の有害事象のうち、発現率がプラセボ群よりも1%以上高値であった有害事象は胃炎のみであった (CDP870:1.2%、プラセボ:0.2%)。また、「胃腸障害」(SOC)に分類される事象 (HLT)のうち、全 CDP870 投与群における発現率がプラセボ群より0.5%以上高値であった事象は、消化管痛および腹部痛 (口腔内痛および咽頭痛を除く) (CDP870:2.9%、プラセボ:1.7%、以下同順)、胃炎 (感染性を除く) (1.3%、0.2%)、及び歯痛および歯の感覚障害 (1.2%、0.5%) であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。

プラセボ対照試験において、「胃腸障害」(SOC)に分類される SAE が、全 CDP870 投与群の 13 例 (0.7%)、プラセボ群の 4 例 (0.6%) で報告された。全 CDP870 投与群で 2 例以上から報告された「胃腸障害」(SOC)の SAE は、腹痛 (3 例、0.2%) 及び嘔吐 (2 例、0.1%) であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:107)。

プラセボ対照試験では、「胃腸障害」(SOC)の有害事象のうち試験中止に至った事象が、全 CDP870 投与群の 4 例 (0.3%) 及びプラセボ群の 2 例 (0.4%) で報告された。試験中止に至った「胃腸障害」(SOC)の事象うち、全 CDP870 投与群で 2 例以上に発現したものはなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:32)。

全試験 RA 被験者集団 (プラセボ対照及び非盲検データを含む) では、全 CDP870 投与群における「胃腸障害」(SOC)の有害事象の 100 患者・年当たりの発生率は 20.06 で、プラセボ対照試験では 30.85 であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:60 及び Table 8.1:106)。全 CDP870 投与群における「胃腸障害」(SOC)の有害事象の 100 患者・年当たりの発生率は、ほとんどの事象で、曝露量に伴う増加はみられなかった。

全 CDP870 投与群で発現した「胃腸障害」(SOC)の有害事象で最も高頻度に見られた事象は、下痢 (5.9%)、次いで、悪心 (5.0%)、消化不良 (4.2%)、嘔吐 (3.3%) 及び腹痛 (3.0%) であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:60)。

全 CDP870 投与群において、40 例 (1.7%) の「胃腸障害」(SOC)の SAE が報告された (5.3.5.3.3 の Table 8.1:63)。全 CDP870 投与群で 2 例以上報告された「胃腸障害」(SOC)の SAE は、腹痛、単径ヘルニア (各 4 例、0.2%)、嘔吐、胃炎 (各 3 例、0.1%)、胃潰瘍、腹膜炎及び腹部ヘルニア (各 2 例、0.1%) であった。

全試験 RA 被験者集団では、「胃腸障害」(SOC)の有害事象のうち試験中止に至った事象が、全 CDP870 投与群の 8 例 (0.4%) で報告された (5.3.5.3.3 の Table 8.1:65)。全 CDP870 投与群で報告された試験中止に至った事象は、全て 1 例の発現であった。

「胃腸障害」(SOC)の SAE 及び試験中止に至った有害事象の叙述は 5.3.5.3.2 項に示す。胃腸系の感染症及び胃腸系の悪性腫瘍に関しては、それぞれ 2.7.4.2.1.5 (2) 1) 項及び 2.7.4.2.1.5 (2) 2) 項で考察している。

データベースカットオフ後、1 件の「胃腸障害」(SOC)の SAE が報告された：腹痛 (CDP870-051 試験の被験者 ■■■/016)。本被験者の叙述は、5.3.5.3.2 に示した。更に 1 件の SAE が報告された (CDP870-015 試験の被験者 ■■■/141119 において既存の憩室性疾患による腹痛/腹部膨満) (5.3.5.3.3 の RA safety listing [Initil and follow-up])。

#### ① 考察及び結論

胃腸障害の発現率は、各 CDP870 投与群間で類似しており、プラセボ群よりわずかに高値であった。CDP870 の長期曝露に伴う有害事象の発生率の増加はみられなかった。CDP870 と関連する胃腸障害を示す所見は認められなかった。

## ii) 呼吸器系障害

プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群における呼吸器系障害の発生率 (8.5%、100 患者・年当たりの発生率 17.33) は、プラセボ群 (6.0%、16.51) と類似していた (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。

プラセボ対照試験において、全 CDP870 投与群で高頻度に見られた非感染性の呼吸器系障害の有害事象は、咳嗽 (2.3%)、咽喉頭疼痛 (1.7%) 及び鼻出血 (0.6%) であった。非感染性の呼吸器系障害の有害事象の発現率が、全 CDP870 投与群でプラセボ群よりも 1%以上高値であった事象はなかった。プラセボ群で高頻度に見られた呼吸器系障害の有害事象は、咳嗽 (2.5%)、鼻出血 (1.1%) 及び咽喉頭疼痛 (0.8%) であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106)。

プラセボ対照試験では、呼吸器系障害の SAE が、全 CDP870 投与群の 7 例 (0.4%) 及びプラセボ群の 4 例 (0.6%) で報告された。全 CDP870 投与群において 2 例以上報告された呼吸器系障害の SAE は、肺浸潤 (3 例、0.2%) 及び胸膜炎 (2 例、0.1%) であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:107)。

全試験 RA 被験者集団 (プラセボ対照及び非盲検データを含む) では、全 CDP870 投与群における「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(SOC) に分類される有害事象の 100 患者・年当たりの発生率は 11.05 で、プラセボ対照試験では 15.99 であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:106 及び Table 8.1:60)。ほとんどの非感染性の呼吸器系障害に関して、全 CDP870 投与群における発生率に、曝露量に伴う増加はみられなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:77)。

全 CDP870 投与群で高頻度に見られた非感染性の呼吸器系障害は、咳嗽 (5.9%)、咽喉頭疼痛 (3.5%)、呼吸困難 (1.8%) 及び鼻出血 (1.1%) であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:60)。

全 CDP870 投与群では、呼吸器系障害の SAE が 25 例 (1.1%) で報告された (5.3.5.3.3 の Table 8.1:63)。全 CDP870 投与群で 2 例以上報告された呼吸器系障害の SAE は、胸水、肺塞栓症 (各 5 例、0.2%)、慢性閉塞性肺疾患 (4 例、0.2%)、肺浸潤、呼吸困難、呼吸不全 (各 3 例、0.1%) 及び胸膜炎 (2 例、0.1%) であった。

全試験 RA 被験者集団では、試験中止に至った呼吸器系障害の有害事象が、全 CDP870 投与群の 10 例 (0.5%) 及びプラセボ群の 3 例 (0.5%) で報告された (5.3.5.3.3 の Table 8.1:65)。試験中止に至った呼吸器系障害のうち、全 CDP870 投与群で 2 例以上報告された事象は 3 種類のみであった。慢性閉塞性肺疾患、胸膜炎及び肺浸潤が、それぞれ 2 例報告された (各 0.1%)。

呼吸器系障害の SAE 及び試験中止に至った有害事象の叙述は、5.3.5.3.2 に示した。呼吸器系の感染症及び悪性腫瘍に関しては、それぞれ 2.7.4.2.1.5 (2) 1) 項及び 2.7.4.2.1.5 (2) 2) 項で考察している。

### ① 考察及び結論

呼吸器系障害 (感染症を除く) の発現率は、プラセボ群と CDP870 投与群で類似していた。CDP870 の長期曝露に伴う呼吸器系障害の有害事象の発生率の増加はみれられなかった。CDP870 と関連する呼吸器系障害の所見は認められなかった。

### (3) 重要な有害事象及びその他の解析に関する考察及び全体的な結論

総じて、国内試験データは海外試験データと類似していた。しかし、国内試験の症例数が少ないため、特定の事象について、海外試験との発生率の比較は困難と考えられた。

国内、海外試験で、CDP870 群ではプラセボ群と比して感染症の全体での発現率が高かった。しかし、国内外で、リスク増加は認められなかった。国内、海外試験で、最も高頻度に報告された感染症は気道感染であった。国内で、結核の報告例はなく、注目すべきその他の感染症 (ヘルペス感染及び真菌/日和見感染) の発現率は海外試験よりも低かった。ニューモシスティスジロヴェシ肺炎は、国内で 2 例、海外で 1 例報告された。

国内、海外試験で、CDP870 群での悪性腫瘍の発現率は低く、報告された悪性腫瘍の癌腫に一定の傾向は認められなかった。

国内試験で、ループス又はループス様症候群、サルコイドーシスの報告はなかった。海外試験では、ループス又はループス様症候群が7例、サルコイドーシスが5例報告された。国内、海外試験で、自己抗体出現のリスクが経時的に増加する知見は認められなかった。

国内、海外試験で、CDP870 群でプラセボ群よりも心血管事象の発現率が高かった。しかし、いずれの試験でも、長期曝露に伴うリスク増加は認められなかった。国内、海外試験で、最も高頻度の報告事象は高血圧であり、CDP870 群間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。うっ血性心不全は、国内試験では報告がなかったが、海外試験では11例で発現した。脳幹出血は、国内試験では1例であったが、海外試験では報告がなかった。

国内試験では神経学的事象の発現率がCDP870 群でプラセボ群より高値であったが、海外試験ではCDP870 群とプラセボ群とで同程度であった。しかし、国内、海外試験で、神経学的事象の長期曝露に伴うリスク増加は認められなかった。多発性硬化症、視神経炎、その他の脱髄性疾患は国内、海外試験で報告されなかった。脈絡叢の変化を示唆する事象は国内、海外試験でほとんど認められず、CDP870 が脈絡叢の機能に影響を及ぼすことを示す事象の傾向はなかった。くも膜下出血は、国内試験の1例で報告されたが、海外試験では報告がなかった。

血液学的障害、出血事象、凝固障害を示唆する事象の発現率は国内、海外試験で低かった。CDP870 及び PEG の干渉を受ける市販検査キットが海外試験で aPTT 測定に使用されていた場合もあったが、国内試験ではこのような影響はなかった。

国内、海外試験で、肝臓系事象の発現率は低く、長期曝露に伴うリスク増加は認められなかった。国内、海外試験で、MTX 試験での肝臓系事象の報告件数はより多かった。

国内試験で、腎尿路系事象の発現率は、CDP870 群でプラセボ群よりも低く、経時的に上昇した。しかし、特定の腎毒性を示唆する傾向は認められなかった。海外試験では、プラセボ対照試験で反対の結果となり、発現率は経時的に上昇しなかった。

国内、海外試験で、皮膚および皮下組織障害は、CDP870 群でプラセボ群よりも多かった。しかし、いずれの試験でも、発現率は経時的に上昇しなかった。注射部位反応の発現率は、国内、海外試験で低かった。

国内、海外試験で、即時型又は遅発型の過敏症反応が疑われる事象の発現例は少なかった。プラセボ対照試験のCDP870 群における注射部位反応の発現率は、国内で3.1%、海外で6.4%であり、タンパク質製剤としては低いものであった。過敏症は、この薬効群の多くの薬剤で既知の有害事象である。CDP870 試験における過敏症の発現率は、他の注射薬と同程度であった。

国内、海外試験で、胃腸障害の発現例はCDP870 群でプラセボ群よりも多かった。全CDP870 群において、ほとんどの胃腸障害の発生率に、長期曝露に伴う上昇はみられなかった。

国内、海外試験で、呼吸器系障害の発現率（感染症を除く）は、CDP870 群とプラセボ群との間で大きな差は認められなかった。国内及び海外試験の両試験で経時的な呼吸器系障害の発現率の上昇はみられなかった。国内試験でCDP870 群の4例で間質性肺疾患が発現したが、海外試験での報告はなかった。これらのうち、間質性肺炎で典型的に認められる臨床症状を伴った症例はなく、KL-6 値の大幅な変化も認められなかった。CDP870 の投与6週目以降にKL-6 値が上昇した症例がみられたが、間質性肺炎とKL-6 との相関は証明できなかった。経時的な呼吸器系障害のリスク増加は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.6 抗 CDP870 抗体の発現状況別に見た有害事象

MTX 試験及び非 MTX 試験における MTX の併用又は非併用別の検討は 2.7.4.5.3.2.1 で述べる。

### (1) 国内試験

抗CDP870抗体陽性例の併合データを、プラセボ対照及び非盲検試験について Table 13.1:1 (5.3.5.3.7) に示した。全試験被験者集団の24週完了例で抗CDP870抗体陽性となった被験者の併合データを Table 13.1:2 (5.3.5.3.7) に示した。併合したプラセボ対照試験の抗CDP870抗体陽性例での有害事象を Table 8.1:12 に要約した (5.3.5.3.7)。

国内のMTX併用試験であるCDP870-041試験で、CDP870を投与した合計11例が抗CDP870抗体陽性（すなわち、抗CDP870抗体値が1回以上 $>2.4$  units/mL）となり、そのうち9例（81.8%）で有害事象が報告された（表 2.7.4.2-50）。国内のMTX非併用試験であるRA0006試験で、合計18例が抗CDP870抗体陽性となり、そのうち14例（77.8%）で有害事象が報告された。これらのプラセボ対照試験のCDP870抗体陽性例で報告された有害事象の多くは軽度又は中等度であり、RA0006試験の4例で高度であった。症例数が少ないため、抗CDP870抗体有無別の有害事象データは慎重に解釈すべきである。

表 2.7.4.2-50 プラセボ対照試験における抗 CDP870 抗体陽性例での有害事象の要約  
—日本人被験者集団

	CDP870-041 試験				RA0006 試験
	CDP870 100mg <sup>a)</sup> Q2W N=9	CDP870 200mg <sup>b)</sup> Q2W N=1	CDP870 400mg Q2W N=1	全 CDP870 投与群 N=11	CDP870 200mg <sup>b)</sup> Q2W N=18
何らかの有害事象を 発現した抗 CDP870 抗体陽性例の被験者 数(%)	7 (77.8%)	1 (100.0%)	1 (100%)	9 (81.8%)	14 (77.8%)
重症度 <sup>c)</sup>					
軽度	3 (33.3%)	0 <sup>d)</sup>	0	3 (27.3%)	7 (38.9%)
中等度	4 (44.4%)	1 (100.0%)	1 (100%)	6 (54.5%)	3 (16.7%)
高度	0	0	0	0	4 (22.2%)

Q2W = 2 週間隔

注：有害事象は事象数（陽性例での発現率）で表示した。

注：抗 CDP870 抗体陽性は、抗体値が 1 回以上 2.4 units/mL 超と定義した。抗 CDP870 抗体陰性は、抗体値が 2.4 units/mL 以下と定義した。

<sup>a)</sup> CDP870 200mg Q2W による 3 回の開始用量投与後

<sup>b)</sup> CDP870 400mg Q2W による 3 回の開始用量投与後

<sup>c)</sup> 重症度が変化した有害事象では、報告された最も強い重症度のみをカウントした。重症度が欠測の有害事象は、高度とカウントした。

<sup>d)</sup> 本被験者では、軽度の 1 件が報告された後、中等度の 1 件が再発した。各試験で使用した方法に基づき、軽度の事象を「0」とカウントした。

表 14.3-8 (5.3.5.1.7)、表 14.3-8 (5.3.5.1.8) より引用

抗 CDP870 抗体陽性例で、有害事象の発現率は、初回陽性判定以降（69.9%）が判定前（57.5%）よりも高かった（表 2.7.4.2-51）。抗 CDP870 抗体陰性例で、有害事象の発現率は 89.9% であった。因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、初回陽性判定以降（28.8%）が判定前（35.6%）よりも低かった。これらのデータは、曝露量の差を考慮していないが、抗 CDP870 抗体陽性となっても有害事象や高度の有害事象の発現率が上昇しないことがデータから示唆された。

表 2.7.4.2-51 有害事象発現前の抗 CDP870 抗体の有無別に示した全 CDP870 投与群における有害事象の概要—日本人被験者集団（全試験）

	初めて Ab+となった時点より前に有害事象を 発現した被験者数 N=73	初めて Ab+となった 時点以降に有害事象 を発現した被験者数 N=73	Ab-のままで有害 事象を発現した 被験者数 N=455
何らかの有害事象を 発現した被験者数(%)	42 (57.5%)	51 (69.9%)	409 (89.9%)
重症度 <sup>a)</sup>			
軽度	31 (42.5%)	39 (53.4%)	320 (70.3%)
中等度	24 (32.9%)	20 (27.4%)	224 (49.2%)
高度	5 (6.8%)	2 (2.7%)	24 (5.3%)
治験薬と関連あり <sup>b)</sup>	26 (35.6%)	21 (28.8%)	239 (52.5%)
重篤な有害事象	8 (11.0%)	7 (9.6%)	48 (10.5%)
死亡に至った有害事 象	0	0	1 (0.2%)
試験中止に至った有 害事象	4 (5.5%)	1 (1.4%)	35 (7.7%)

Ab+ = 抗体陽性、Ab- = 抗体陰性

注：被験者数（被験者の百分率）

注：いずれかのカテゴリーに該当する有害事象を2回以上発現した被験者は、当該カテゴリーについて1例として計数した。

抗 CDP870 抗体陽性とは抗 CDP870 抗体濃度が 2.4 units/mL 超、抗 CDP870 抗体陰性とは抗 CDP870 抗体濃度が 2.4 units/mL 未満と定義した。

<sup>a)</sup> 試験期間を通じて重症度が変動した有害事象は、報告された最も高度の重症度で計数した。

<sup>b)</sup> 試験期間を通じて治験薬との因果関係が変動した有害事象は、報告された最も強い因果関係で計数した。治験薬との因果関係が「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定された有害事象を「関連なし」と分類した。また、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を「関連あり」と分類した。

Table 8.1:24 (5.3.5.3.7) より引用

国内試験では抗 CDP870 抗体が陽性となった被験者が少ないため、抗 CDP870 抗体の有無別の有害事象の解析は行わなかった。この解析は海外試験で実施されており次の項で述べる。

## (2) 海外試験

抗 CDP870 抗体値が 2.4 units/mL を超えた場合を陽性、2.4 units/mL 以下の場合を陰性と判定した。後述する安全性解析では、スクリーニング時の検査で陽性であった被験者は全例を陽性とみなした。免疫原性の項では確認検査も実施し、これにより、抗 CDP870 抗体に関し、スクリーニング検査だけで陽性とされていた被験者数が減少した。また、安全性データベースには、安全性の追跡調査試験の初回来院時に、抗 CDP870 抗体が陽性であった被験者を含めている。合計で、さらに 11 例の抗 CDP870 抗体陽性の被験者が確認され、本 SCS の安全性解析の対象に含めた。

CDP870 の第III相プラセボ対照試験では、1,510 例中 116 例（7.7%）が抗 CDP870 抗体陽性として、本 SCS の安全性解析の対象に含められ、臨床試験期間中の確認検査により 1,510 例中 105 例（7.0%）で抗 CDP870 抗体陽性が確認された。MTX 併用例のみを検討した場合、1,399 例中 91 例（6.5%）がスクリーニング検査により抗体陽性となった。表 2.7.4.2-52 は、第III相プラセボ対照試験である CDP870-011 試験、CDP870-014 試験、CDP870-027 試験及び CDP870-050 試験で抗 CDP870 抗体陽性となった被験者の投与群別の要約である。

表 2.7.4.2-52 抗 CDP870 抗体陽性の被験者の要約—CDP870-011 試験、CDP870-014 試験、  
CDP870-027 試験及び CDP870-050 試験—海外成人 RA 被験者集団

	200 mg Q2W <sup>a)</sup> + MTX N=640	400 mg Q2W + MTX N=635	400 mg Q4W + MTX N=124	400 mg Q4W N=111	全 CDP870 投与群 N=1510
CDP870 の免疫 原性に関する報 告書中の抗 CDP870 抗体陽 性の被験者	63 (9.8%)	12 (1.9%)	5 (4.0%)	25 (22.5%)	105 (7.0%)
本 SCS の安全性 データ解析に使 用された抗 CDP870 抗体陽 性の被験者	67 (10.5%)	17 (2.8%)	7 (5.6%)	25 (22.5%)	116 (7.7%)

MTX = メトトレキサート、Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔

注：抗 CDP870 抗体値が 2.4 units/mL を超えた場合を陽性、2.4 units/mL 以下の場合を陰性と判定した。

注：12 週目の追跡調査来院時の試料は含めていない。

<sup>a)</sup> 400 mg ずつ 3 回の開始用量による投与後、200 mg Q2W での投与

Report on Immunogenicity of Certolizumab Pegol (5.3.5.3.12)、CDP870-011 試験 (5.3.5.1.2)、CDP870-014 試験 (5.3.5.1.3)、CDP870-027 試験 (5.3.5.1.4) 及び CDP870-050 試験 (5.3.5.1.5) の治験総括報告書、Supplementary Table 1 (5.3.5.3.3) より引用

プラセボ対照試験における CDP870 200 mg 2 週間隔及び 400 mg 2 週間隔投与群では、24 週目までに抗 CDP870 抗体が陽性となった被験者の割合は、凍結乾燥剤と液剤で同程度であった (CDP870-050 試験：5.3.5.1.5、CDP870-027 Supplementary Table 6：5.3.5.3.3)。

抗体有無別の有害事象の評価に際しては、第 III 相プラセボ対照試験の抗体陽性全例 (116 例) を解析に含めた。主要解析では、CDP870 投与群のデータを次のように解析した。すなわち、最終的に抗体陽性となった被験者については、最初に抗体陽性と判定される前に発現した有害事象と、最初に抗体陽性と判定された時点以降に発現した有害事象とを分けて要約し、また、抗体陰性のままであった被験者における有害事象を要約した。

表 2.7.4.2-53 に、プラセボ対照試験で全 CDP870 投与群でみられた有害事象を抗 CDP870 抗体の有無別にまとめた概要を示した。抗 CDP870 抗体陽性となった被験者での有害事象の発現率は、陽性判定時より前 (65.5%) で、陽性判定時以降 (50.0%) より高値であった。また、抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者の有害事象の発現率は 68.1% であった。因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率も、陽性判定時以降 (18.1%) で、陽性判定時より前 (31.9%) より低値であった。これらのデータでは、曝露量の差を考慮していないが、データからは、抗 CDP870 抗体陽性となっても、有害事象や高度の有害事象の発現率が増加することはないことが示唆された。

表 2.7.4.2-53 プラセボ対照試験における事象発現前の抗 CDP870 抗体の有無別にまとめた、第 III 相プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群の有害事象の概要—海外成人 RA 被験者集団

	最初の抗体陽性判定の前に事象を発現した被験者数 N=116	最初の抗体陽性判定時点以降に事象を発現した被験者数 N=116	抗体陰性のままであった被験者で事象を発現した被験者数 N=1394
有害事象を発現した被験者数(%)	76 (65.5%)	58 (50.0%)	950 (68.1%)
重症度 <sup>a)</sup>			
軽度	60 (51.7%)	40 (34.5%)	771 (55.3%)
中等度	44 (37.9%)	32 (27.6%)	538 (38.6%)
高度	9 (7.8%)	5 (4.3%)	114 (8.2%)
治験薬との関連あり <sup>b)</sup>	37 (31.9%)	21 (18.1%)	467 (33.5%)
重篤な有害事象	10 (8.6%)	6 (5.2%)	142 (10.2%)
死亡に至った有害事象	0	0	3 (0.5%)
試験中止に至った有害事象	4 (6.0%)	2 (3.0%)	26 (4.5%)

注：有害事象を発現した被験者数（被験者の百分率）

注：いずれかのカテゴリーに該当する事象を 2 回以上発現した被験者は、当該カテゴリーについて 1 例として計数した。抗 CDP870 抗体値が 2.4 units/mL を超えた場合を陽性、2.4 units/mL 以下の場合を陰性と定義した。

<sup>a)</sup> 試験の期間を通じて重症度の変動した有害事象は、最も強い重症度のみを含めた。

<sup>b)</sup> 試験の期間を通じて因果関係が変動した有害事象は、可能性のある最も強い因果関係のみを含めた。治験薬との因果関係が「関連なし」、「おそらく関連なし」又は「関連性：なし」と評価された事象を「関連なし」と判定し、因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」、又は「関連性：あり」と評価された有害事象を「関連あり」と判定した。

Supplementary Table 1 (5.3.5.3.3) より引用

有害事象を SOC 別に検討した場合、全 CDP870 投与群で、一貫して抗 CDP870 抗体陰性であった被験者と比べ、抗 CDP870 抗体陽性となった被験者の陽性判定時以降で、有害事象の発現率が全ての SOC に関して類似あるいは低値であった (5.3.5.3.3 の Supplementary Table 2)。陽性となった被験者における有害事象の発現率は、全般的に、陽性判定時より前で、陽性判定時以降より高値であった。

プラセボ対照試験における全 CDP870 投与群において、SAE の発現率は、抗 CDP870 抗体陽性となった被験者での陽性判定前後で (判定前：8.6%、判定後：5.2%)、抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者の SAE の発現率 (10.2%) と類似していた (5.3.5.3.3 の Supplementary Table 3)。

全 CDP870 投与群で認められた SAE を SOC 別に見た場合、高頻度でみられたのは、「感染症および寄生虫症」、及び「筋骨格系および結合組織障害」であった (5.3.5.3.3 の Supplementary Table 3)。「感染症および寄生虫症」の SAE の発現率は、抗 CDP870 抗体陽性となった被験者では陽性となる前が 3.4%、陽性となった時点以降が 0.9% であり、抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者では 3.8% であった。「筋骨格系および結合組織障害」の SAE については、抗 CDP870 抗体陽性となった被験者の陽性となる前の発現率が (抗 CDP870 抗体が陽性となる前：3.4%、抗 CDP870 抗体が陽性となった時点以降：0%)、抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者 (1.4%) よりも高値であった。

また、プラセボ対照試験の CDP870 投与群のデータを、試験期間中のいずれかの時点で抗 CDP870 抗体が陽性となった被験者と、抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者について、カテゴリー別に要約した。全 CDP870 投与群では、抗 CDP870 抗体が陽性となった被験者において、抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者に比べ、有害事象 (陽性：79.3%、陰性：68.1%) 及び関連ありと判定された有害事象 (陽性：42.2%、陰性：33.5%) の発現率が高値であった (5% を超える)。全 CDP870 投与群における有害事象、SAE、死亡に至った有害事象、及び

試験中止に至った有害事象の発現率は、抗 CDP870 抗体が陽性となった被験者と抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者で類似していた (5.3.5.3.3 の Supplementary Table 5 及び付録 1)。

全 CDP870 投与群における有害事象を SOC 別に見た場合、抗 CDP870 抗体が陽性になった被験者での発現率が、抗 CDP870 抗体が陰性のままであった被験者の発現率より高値であった (5% を超える) ものは、「全身障害および投与局所様態」(陽性: 22.4%、陰性: 13.2%、以下同順)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(14.7%、7.5%)、及び、「皮膚および皮下組織障害」(21.6%、11.1%) であった (5.3.5.3.3 の Supplementary Table 6 及び付録 1)。

### (3) 抗 CDP870 抗体の有無別の有害事象の考察及び全体的な結論

国内及び海外のプラセボ対照試験で抗 CDP870 抗体が陽性となった被験者数は少なかった (共に約 8%)。国内試験での有害事象の発現率は、陽性結果が出た時点又はその後で高い値を示し、海外試験の場合は抗体陽性前で高い値を示した。国内及び海外試験共に、SAE の発現率は類似しており、抗体の有無とは関係がなかった。解析の結果、全般的に、抗 CDP870 抗体を発現した後に、臨床的に意味のある有害事象の増加はみられなかった。

海外試験での追加解析の結果は、初回解析の結果と同様であった。なお、最終的に抗 CDP870 抗体が陽性となった被験者では、「全身障害および投与局所様態」(SOC) 及び「皮膚および皮下組織障害」(SOC) の有害事象が、最後まで抗 CDP870 抗体が陰性であった被験者に比べ多くみられた。この差は、主要解析の結果が示すように、抗 CDP870 抗体陽性となる前から既に生じていたと考えられる。

#### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例、SAE 及びその他の重要な有害事象に関する叙述は、国内試験では各試験の治験総括報告書に、海外試験では 5.3.5.3.2 に示した。なお、海外試験の叙述の一覧表は 5.3.5.3.1 に示した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内及び海外の RA 被験者集団で見られた著しい臨床検査値異常（CTCAE ver.3 のグレード3又はグレード4）を、血液学的検査、血液生化学的検査、及び自己抗体（抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体）の各項で要約した。

国内試験のベースライン時データ、ベースライン時データからの変化量の各表は、それぞれの治験総括報告書に示した。また、併合した海外試験におけるベースライン時データからの変化量は、付録1の参考資料に示した。

血液学的及び血液生化学的パラメータにおける臨床的に意味のある可能性のある異常に関する詳細な被験者別の考察は、2.7.4.2.1.5内の関連する各サブセクションで行った。重篤な臨床検査値異常及び試験中止に至った異常についての叙述は、5.3.5.3.2に記載した。

#### 2.7.4.3.1 国内試験

##### 2.7.4.3.1.1 血液学的検査

測定した血液学的パラメータは、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球、好中球、リンパ球、単球、好酸球、及び好塩基球であった。また、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及びプロトロンビン時間（PT）の測定も行った。

国内のプラセボ対照試験では、全ての投与群において、ベースライン時の血液学的パラメータの平均値は全て基準範囲内であった（5.3.5.1.8の表14.3-12及び表14.3-13、5.3.5.1.7の表14.3-12及び表14.3-13）。全ての試験、投与群を通じて、ベースライン時における赤血球、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの平均値は全般的に低めであり、慢性炎症性疾患の患者集団で見られる傾向と一致していた。ベースライン時の平均血小板数は、基準範囲の上限内であった。

試験期間中いずれかの時点で、血液学的パラメータでグレード3又はグレード4の著しい異常値が1回以上認められた被験者の一覧を5.3.5.3.7のListing 15.1:7に収載した。

プラセボ対照試験で検査された全ての血液学的パラメータのうち、ベースライン時以降に著しい異常値（グレード3又はグレード4）が認められたのは、ヘモグロビン及びリンパ球の各1回のみであり、いずれの場合も、ベースライン時低値から試験期間中にグレード3の低値に変動したものであった（表2.7.4.3-1）。全CDP870投与群とプラセボ群との間に、著しく異常な値への変化については臨床的に意味のある差は認められず、各CDP870投与群間にも臨床的に意味のある差はみられなかった（5.3.5.3.7のTable 9.1:1）。

国内の非盲検試験における全CDP870投与群では、いずれかの血液学的パラメータに関し、ベースライン時低値からグレード3の低値への変動を示した被験者が合計3例（0.6%）、ベースライン時基準値範囲内からグレード3の低値への変動を示した被験者が2例（0.4%）あった（5.3.5.3.7のTable 9.1:3）。グレード3の低値への変動がみられたパラメータは、ヘモグロビン、好中球、及び血小板であった。

表 2.7.4.3-1 プラセボ対照試験において血液学的パラメータの著しい異常値（グレード3又はグレード4）への変動例の要約—日本人被験者集団

パラメータ	試験期間中に最も悪化したグレード	プラセボ N=191			全 CDP870 投与群 N=355		
		ベースライン (n [%])			ベースライン (n [%])		
		低値	基準値範囲内	高値	低値	基準値範囲内	高値
異常変動例	グレード3の低値	6 (3.1%)	0	0	8 (2.3%)	0	0
ヘモグロビン (kg/m <sup>3</sup> )	グレード3の低値	4 (2.1%)	0	0	6 (1.7%)	0	0
リンパ球 (10 <sup>9</sup> /L)	グレード3の低値	2 (1.0%)	0	0	2 (0.6%)	0	0

注：ベースライン時値の分類は臨床検査値の基準範囲を用いて行った。本表には、ベースライン時以降の（すなわち、投与開始後に発現した）著しい異常値のみを要約した。  
Table 9.1:1 (5.3.5.3.7) より引用

### 2.7.4.3.1.2 血液生化学的検査

測定した血液生化学的パラメータは、ナトリウム、カリウム、クロール、総カルシウム、無機リン酸塩、グルコース、クレアチニン、尿酸、総蛋白、アルブミン、ALP、GGT、AST、ALT、ビリルビン、クレアチンキナーゼ、血中尿素窒素、 $\beta$ -D-グルカン、及びシアル化糖鎖抗原 KL-6 であった。

KL-6 のデータについては 2.7.4.2.1.5 (1) 11) ii) で考察し、KL-6 の詳細な解析は、5.3.5.3.14 に記載した。 $\beta$ -D-グルカンのデータは、表 14.3-12 (5.3.5.1.7) 及び表 14.3-12 (5.3.5.1.8) に記載しており、感染症の有害事象については 2.7.4.2.1.5.1 (1) で考察した。

全ての投与群において、ほとんどの血液生化学的パラメータのベースライン時の平均値は基準範囲内にあった (5.3.5.1.7 の表 14.3-12 及び表 14.3-13、5.3.5.1.8 の表 14.3-12 及び表 14.3-13)。GGT とグルコースの平均ベースライン値が、いくつかの投与群で基準範囲の上限をごくわずかに超えていたが、中央値は基準範囲内にあったことから、異常に高い平均値は、数例の外れ値によるものと考えられた。

試験期間中いずれかの時点で、血液生化学的パラメータにグレード 3 又はグレード 4 の著しい異常値が 1 回以上認められた被験者の一覧を、5.3.5.3.7 の Listing 15.1:8 に記載した。著しい異常値への変化が認められた生化学的パラメータを表 2.7.4.3-2 に示した。グレード 3 の低値を示した被験者が、全 CDP870 投与群で 2 例 (0.6%) みられたが、プラセボ群ではいずれのパラメータについても認められなかった。また、いずれのパラメータについても、ベースライン時からグレード 3 の高値への変化が認められた被験者の割合は、プラセボ群の方で全 CDP870 投与群よりも高く、プラセボ群の 1 例では、尿酸について、ベースライン値高値からグレード 4 の高値への変化が認められた。各 CDP870 投与群間に臨床的に意味のある差は見られなかった (5.3.5.3.7 の Table 9.1:2)。

国内の非盲検試験における全 CDP870 投与群で認められた、血液生化学的パラメータの著しい異常を示すグレードへの変動は、ベースライン時低値からの変動が 1 例 (0.2%)、ベースライン時基準値範囲内からの変化が 28 例 (5.7%)、ベースライン時高値からの変動が 25 例 (5.1%) であった (5.3.5.3.7 の Table 9.1:4)。これらの結果は、プラセボ対照試験と同様であった。

表 2.7.4.3-2 プラセボ対照試験において血液生化学パラメータの著しい異常値（グレード3又はグレード4）への変動例の要約—日本人被験者集団

パラメータ	試験期間中に最も悪化したグレード	プラセボ N=191			全 CDP870 投与群 N=355		
		ベースライン (n [%])			ベースライン (n [%])		
		低値	基準値範囲内	高値	低値	基準値範囲内	高値
異常変動例	グレード3の低値	0	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	0
	グレード3の高値	0	13(6.8%)	18(9.4%)	0	32(9.0%)	27(7.6%)
	グレード4の高値	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.3%)
AST	グレード3の高値	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.3%)
ALT	グレード3の高値	0	1(0.5%)	0	0	0	2(0.6%)
GGT	グレード3の高値	0	0	4(2.1%)	0	1(0.3%)	3(0.8%)
総カルシウム	グレード3の高値	0	0	1(0.5%)	0	0	0
グルコース	グレード3の高値	0	3(1.6%)	8(4.2%)	0	0	8(2.3%)
ナトリウム	グレード3の低値	0	0	0	0	1(0.3%)	0
カリウム	グレード3の低値	0	0	0	1(0.3%)	0	0
尿酸	グレード3の高値	0	9(4.7%)	5(2.6%)	0	30(8.5%)	13(3.7%)
	グレード4の高値	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.3%)
クレアチンキナーゼ	グレード3の高値	0	0	0	0	1(0.3%)	0

AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT=アラニン・アミノトランスフェラーゼ、GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ

Table 9.1:2 (5.3.5.3.7) より引用

### 2.7.4.3.1.3 自己抗体

自己抗体に関する詳細な考察については2.7.4.2.1.5.1.3を参照のこと。

自己抗体測定で陽性が1回以上認められた被験者の一覧を5.3.5.3.7に収載した。

#### (1) 抗核抗体

国内の併合したプラセボ対照試験において、全CDP870投与群では、ベースライン時から第24週、最終/中止来院時、又は安全性追跡調査来院時までの抗核抗体の変化に、臨床的に意味のある傾向はみられなかった(表2.7.4.3-3)。CDP870投与群間の比較では、CDP870 100 mg 2週間隔投与群で、異常な抗核抗体力価を示した被験者の割合の数値が高かったが、症例数が少ないため、この所見は慎重に解釈する必要がある。

ベースライン時の抗核抗体力価が基準値範囲内であった被験者のうち、第24週及び最終/中止来院時に異常な力価を示した被験者の割合は、全CDP870投与群とプラセボ群で同様であった(第24週—CDP870: 7.6% [20例]、プラセボ: 9.3% [4例] ; 最終/中止来院時—CDP870: 7.4% [26例]、プラセボ: 8.0% [15例])。安全性追跡調査来院時には、全CDP870投与群で合計18.2% (6例) が異常な力価を示したのに対し、プラセボ群の17例中では認められなかった。

国内の非盲検試験では、抗核抗体値のベースライン時からの変化に関し、投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった(5.3.5.3.7のTable 14.1:2)。

表 2.7.4.3-3 プラセボ対照試験における抗核抗体のベースライン時からの変化—日本人被験者集団

パラメータ	試験中の時期	プラセボ		CDP870 100 mg <sup>a)</sup> Q2W		CDP870 200 mg <sup>b)</sup> Q2W		CDP870 400 mg Q4W		全 CDP870 投与群	
		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])	
		基準内	異常	基準内	異常	基準内	異常	基準内	異常	基準内	異常
ANA		n=43		n=51		n=148		n=65		n=264	
	第 24 週—基準内	15 (34.9%)	1 (2.3%)	22 (43.1%)	0	66 (44.6%)	2 (1.4%)	38 (58.5%)	1 (1.5%)	126 (47.7%)	3 (1.1%)
	第 24 週—異常	4 (9.3%)	23 (53.5%)	6 (11.8%)	23 (45.1%)	11 (7.4%)	69 (46.6%)	3 (4.6%)	23 (35.4%)	20 (7.6%)	115 (43.6%)
		n=187		n=72		n=195		n=85		n=352	
	最終/中止来院時— 基準内	73 (39.0%)	6 (3.2%)	33 (45.8%)	1 (1.4%)	87 (44.6%)	4 (2.1%)	52 (61.2%)	1 (1.2%)	172 (48.9%)	6 (1.7%)
	最終/中止来院時— 異常	15 (8.0%)	93 (49.7%)	9 (12.5%)	29 (40.3%)	14 (7.2%)	90 (46.2%)	3 (3.5%)	29 (34.1%)	26 (7.4%)	148 (42.0%)
		n=17		n=7		n=17		n=9		n=33	
	SFU 時—基準内	8 (47.1%)	1 (5.9%)	4 (57.1%)	0	7 (41.2%)	1 (5.9%)	8 (88.9%)	0	19 (57.6%)	1 (3.0%)
SFU 時—異常	0	8 (47.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (23.5%)	5 (29.4%)	0	1 (11.1%)	6 (18.2%)	7 (21.2%)	

ANA = 抗核抗体、SFU = 安全性追跡調査来院、Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔

注：ベースライン時と予定の来院時の両方でデータの得られた被験者数を示した。

注：抗核抗体値は、希釈倍率 40 倍未満を基準内、40 倍以上を異常とした。

<sup>a)</sup> CDP870 200 mg Q2W による 3 回の開始用量投与後

<sup>b)</sup> CDP870 400 mg Q2W による 3 回の開始用量投与後

Table 14.1:1 (5.3.5.3.7) より引用

## (2) 抗二本鎖 DNA 抗体

国内の併合されたプラセボ対照試験における全CDP870 投与群では、ベースライン時から第 24 週、最終／中止来院時、又は安全性追跡調査来院時までの抗二本鎖DNA抗体（抗dsDNA抗体）の変化に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（表 2.7.4.3-4）。ベースライン時に陽性を示した被験者はほとんどみられず、また、試験中に陽性となった被験者もいずれの投与群でもほとんどなかった。

国内の非盲検試験において、試験中に抗 dsDNA 抗体陽性となった被験者はほとんどなかった（5.3.5.3.7 の Table 14.1:2）。非盲検試験の第 12 週までに陽性となった 9 例のうち、7 例は CDP870 200 mg 2 週間隔投与群、2 例は CDP870 400 mg 4 週間隔投与群の被験者であった。非盲検試験の第 24 週には、CDP870 200 mg 2 週間隔投与群で更に 1 例が陽性となった。また、非盲検試験の最終／中止来院時に陽性であった 11 例は、9 例が CDP870 200 mg 2 週間隔投与群、2 例が CDP870 400 mg 4 週間隔投与群の被験者であった。

表 2.7.4.3-4 プラセボ対照試験における抗 dsDNA 抗体のベースライン時からの変化—日本人被験者集団

パラメータ	試験中の時期	プラセボ		CDP870 100 mg <sup>a)</sup> Q2W		CDP870 200 mg <sup>b)</sup> Q2W		CDP870 400 mg Q4W		全 CDP870 投与群	
		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])		ベースライン時 (n [%])	
		陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性
抗 dsDNA 抗体		n=43		n=51		n=148		n=65		n=264	
	第 24 週—陰性	41 (95.3%)	0	49 (96.1%)	1 (2.0%)	144 (97.3%)	1 (0.7%)	65 (100.0%)	0	258 (97.7%)	2 (0.8%)
	第 24 週—陽性	2 (4.7%)	0	0	1 (2.0%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
		n=187		n=72		n=195		n=85		n=352	
	最終/中止来院時— 陰性	182 (97.3%)	1 (0.5%)	70 (97.2%)	1 (1.4%)	188 (96.4%)	1 (0.5%)	85 (100.0%)	0	343 (97.4%)	2 (0.6%)
	最終/中止来院時— 陽性	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (1.4%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0	0	3 (0.9%)	4 (1.1%)
		n=17		n=7		n=17		n=9		n=33	
SFU 時—陰性	17 (100.0%)	0	7 (100.0%)	0	16 (94.1%)	0	8 (88.9%)	0	31 (93.9%)	0	
SFU 時—陽性	0	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (11.1%)	0	1 (3.0%)	1 (3.0%)	

dsDNA = 二本鎖デオキシリボ核酸、SFU = 安全性追跡調査来院、Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔

注：ベースライン時と予定来院時の両方でデータの得られた被験者数を示した。

注：抗 dsDNA 抗体値は、希釈倍率 20 倍以下、又は臨床検査試薬により 12 IU/mL 以下の場合を陰性、希釈倍率が 20 倍超、又は臨床検査試薬により 12 IU/mL 超の場合を陽性とした。

<sup>a)</sup> CDP870 200 mg Q2Wによる 3 回の開始用量投与後

<sup>b)</sup> CDP870 400 mg Q2Wによる 3 回の開始用量投与後

Table 14.1:1 (5.3.5.3.7) より引用

### (3) 自己抗体—考察及び結論

CDP870の投与により、異常な抗核抗体力価、又はds-DNA抗体陽性化のリスクの増加はみられなかった。

#### 2.7.4.3.2 海外での臨床試験

CDP870-004試験、CDP870-011試験、CDP870-014試験、CDP870-027試験及びCDP870-050試験から得た臨床検査データを併合して示した。非盲検期間（CDP870-004試験の非盲検期間、並びに非盲検試験であるCDP870-015試験、CDP870-028試験及びCDP870-051試験を含む）から得た臨床検査データも併合して示した。PHA-001試験及びCDP870-002試験の臨床検査データは併合せずに示した。

#### 2.7.4.3.2.1 血液学的検査

海外試験の症例は、全般的にベースライン時における赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットが低めであり、慢性炎症性疾患の患者集団で見られる傾向と一致していた。いずれの投与群においても白血球、好中球及びリンパ球のベースライン時の平均値は基準値範囲内であった。

全ての投与群において、プロトロンビン時間、aPTT及び国際標準比（INR）のベースライン時の平均値は基準値範囲内であり、血小板数の平均値は基準値範囲より高値であった。CDP870群では血小板数の減少が見られた（付録1）。これはおそらく、急性期反応物質としての血小板の挙動を反映した結果であり、CDP870投与後の減少は、炎症が軽減したことの現れであると考えられる。CDP870群では、aPTTの異常がプラセボ群に比べ多く認められた。

全ての投与群において、好酸球のベースライン時の平均値は、基準値上限を上回っていた。CTCAEで著しい異常（グレード3又はグレード4）の好酸球値はみられなかった。全CDP870投与群では、治験薬の曝露期間がプラセボ群の約4倍であることを考慮すると、有害事象として報告された好酸球障害の発現の増加はみられなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:48）。好酸球増加症については2.7.4.2.1.5 (2) 6) i) ③で考察した。

プラセボ対照試験のプラセボ群及び全CDP870投与群でみられた、血液学的パラメータの著しい異常値（グレード3又はグレード4）への変動を表2.7.4.3-5に要約した。ヘモグロビン、白血球及び血小板の著しい異常低値への変動がみられた被験者の割合は、両群で類似していた。好中球数の著しい異常低値への変動についても、CDP870群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。好中球については、スクリーニング時及びベースライン時基準値範囲内から、グレード4の低値となった被験者が1例みられた（CDP870-004試験の被験者■■■/301）。aPTTに関してグレード3の著しい異常高値への変動が認められた被験者の割合は、全CDP870投与群（11.4%）でプラセボ群（6.4%）より高値であった。しかしながら、この差は、CDP870群がプラセボ群と比べて治験薬の曝露期間が約4倍であることを考慮に入れたものではない。INRに関してグレード3の著しい異常高値への変動を示した被験者の割合も、全CDP870投与群（2.4%）でプラセボ群（0.8%）より高値であった。

海外の非盲検試験では、aPTT値に関して、プラセボ対照試験の結果に類似する傾向がみられたのを除き、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 9.1:2及びTable 9.1:4）。

表 2.7.4.3-5 プラセボ対照試験において血液学的パラメータの著しい異常値（グレード3又はグレード4）への変動例の要約—海外成人 RA 被験者集団

パラメータ	試験期間中に最も悪化したグレード	プラセボ				全 CDP870 投与群			
		ベースライン (n [%])				ベースライン (n [%])			
		N	低値	基準値 範囲内	高値	N	低値	基準値 範囲内	高値
ヘモグロビン	グレード4の低値	635	1 (0.2%)	0	0	1750	4 (0.2%)	0	0
	グレード3の低値	635	5 (0.8%)	0	0	1750	5 (0.3%)	1 (0.1%)	0
白血球	グレード3の低値	635	0	1 (0.2%)	0	1750	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
好中球	グレード4の低値	635	0	0	0	1750	0	1 (0.1%)	0
	グレード3の低値	635	0	1 (0.2%)	0	1750	1 (0.1%)	14 (0.8%)	2 (0.1%)
リンパ球	グレード3の低値	635	12 (1.9%)	3 (0.5%)	0	1750	14 (0.8%)	4 (0.2%)	0
血小板	グレード4の低値	635	0	0	0	1750	0	0	1 (0.1%)
	グレード3の低値	635	0	0	1 (0.2%)	1750	0	0	0
プロトロンビン時間	グレード3の高値	353	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	729	0	10 (1.4%)	3 (0.4%)
aPTT	グレード3の高値	353	5 (1.4%)	15 (4.2%)	3 (0.8%)	729	13 (1.8%)	55 (7.5%)	15 (2.1%)
INR	グレード3の高値	125	0	0	1 (0.8%)	494	0	9 (1.8%)	3 (0.6%)

aPTT=活性化部分トロンボプラスチン時間、INR=国際標準比

注：プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間は、CDP870-011、CDP870-014、及びCDP870-050試験で測定した。INRはCDP870-050試験で測定した。

Table 9.1:5 (5.3.5.3.3) より引用

#### 2.7.4.3.2.2 血液生化学的検査

グレード3又はグレード4のトランスアミナーゼ異常を発現した個々の被験者については、2.7.4.2.1.5 (2) 7) v) で考察した。

全ての投与群において、ベースライン時のAST、ALT、GGT、ALP、ビリルビン、カルシウム、グルコース、ナトリウム、及びカリウムの平均値は基準値範囲内であった。プラセボ対照試験のプラセボ群及び全CDP870投与群でみられた、著しい異常値（グレード3又はグレード4）への変動を表2.7.4.3-6に要約した。

血液生化学パラメータに関して著しい異常高値への変動化が認められた被験者の割合は、両群で類似していた。全CDP870投与群では、0.1%（2例）の被験者で、ALPにグレード3の異常高値への変動が認められたが、プラセボ群でALPの異常高値への変動はみられなかった。

1例で、基準値上限の3倍以上のビリルビン値高値を伴った、グレード3の肝酵素異常が発現した。当該被験者（CDP870-028試験の被験者■■■/014）の叙述は、5.3.5.3.2に記載した。プラセボ対照試験の期間中、総ビリルビンの著しい異常高値（グレード3又はグレード4）への変動は、全CDP870投与群、プラセボ群のいずれにおいても認められなかった（5.3.5.3.3のTable 9.1:11）。

海外の非盲検試験において、血液生化学パラメータに臨床的に意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.3.3のTable 9.1:8及びTable 9.1:10）。

表 2.7.4.3-6 プラセボ対照試験において血液生化学的パラメータの著しい異常値（グレード3又はグレード4）への変動例の要約—海外成人RA被験者集団

パラメータ	試験期間中に最も悪化したグレード	プラセボ				全 CDP870 投与群			
		ベースライン (n [%])				ベースライン (n [%])			
		N	低値	基準値 範囲内	高値	N	低値	基準値 範囲内	高値
AST	グレード3の高値	635	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1750	0	9 (0.5%)	5 (0.3%)
	グレード4の高値	635	0	1 (0.2%)	0	1750	0	0	0
ALT	グレード3の高値	635	0	3 (0.5%)	4 (0.6%)	1750	0	11 (0.6%)	14 (0.8%)
	グレード4の高値	635	0	1 (0.2%)	0	1750	0	0	0
GGT	グレード3の高値	635	0	2 (0.3%)	14 (2.2%)	1750	0	6 (0.3%)	20 (1.1%)
	グレード4の高値	635	0	0	0	1750	0	0	1 (0.1%)
ALP	グレード3の高値	635	0	0	0	1750	0	0	2 (0.1%)
総カルシウム	グレード4の低値	635	0	0	0	1750	0	1 (0.1%)	0
	グレード3の低値	635	0	1 (0.2%)	0	1750	0	0	1 (0.1%)
	グレード3の高値	635	0	0	0	1750	0	0	1 (0.1%)
グルコース	グレード4の高値	635	0	0	0	1750	0	2 (0.1%)	0
	グレード3の低値	635	0	0	0	1750	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
	グレード3の高値	635	0	4 (0.6%)	8 (1.3%)	1750	1 (0.1%)	10 (0.6%)	28 (1.6%)
ナトリウム	グレード4の低値	635	0	0	0	1750	0	1 (0.1%)	0
	グレード3の低値	635	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	1750	3 (0.2%)	7 (0.4%)	0
	グレード3の高値	635	0	0	0	1750	0	1 (0.1%)	0
	グレード4の高値	635	0	0	0	1750	0	2 (0.1%)	1 (0.1%)
カリウム	グレード3の低値	635	0	1 (0.2%)	0	1750	0	0	0
	グレード3の高値	635	0	4 (0.6%)	0	1750	0	6 (0.3%)	2 (0.1%)
	グレード4の高値	635	0	0	0	1750	0	1 (0.1%)	0

AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT=アラニン・アミノトランスフェラーゼ、GGT= $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、ALP=アルカリホスファターゼ

Table 9.1:11 (5.3.5.3.3) より引用

## 2.7.4.3.2.3 自己抗体

## 1) 抗核抗体

RA 被験者集団を対象とした試験における抗核抗体の基準範囲には、試験間、試験内、及び検査施設間で（各測定手法は類似したものであったが）ばらつきがあった。自己抗体、並びにルー・ブス様疾患に関する詳細な考察については、2.7.4.2.1.5 (2) 3) に記載した。

ベースライン時に抗核抗体力価が陽性（160 倍以上）であった被験者数には、プラセボ対照試験間でばらつきがみられた。これらの不一致を説明できる症例ごとの特性を特定することはできなかった。

プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群における、ベースライン時から最終/中止来院時までの抗核抗体の変化に、臨床的意味のある傾向は認められなかった。ベースライン時の抗核抗体力価が 160 倍未満であった全 CDP870 投与群の被験者（868 例、49.6%）のうち、最終/中止来院時において、683 例（78.7%）が抗核抗体力価 160 倍未満、130 例（15.0%）が 160 倍以上 320 倍未満、15 例（1.7%）が 320 倍以上となった。一方、プラセボ群でベースライン時の抗核抗体力価が 160 倍未満であった被験者（357 例、56.2%）では、最終/中止来院時において、278 例（77.9%）が抗核抗体力価 160 倍未満、41 例（11.5%）が 160 倍以上 320 倍未満、2 例（0.6%）が 320 倍以上となった。

したがって、ベースライン時に抗核抗体が陰性であった被験者のうち陽性となったのは、CDP870 投与群では 16.7%（145/868 例）であったのに対し、プラセボ群では 12.0%（43/357 例）であった。両群間の曝露期間の差を考慮した場合、CDP870 投与によって抗核抗体陽性化のリスクが増加することはなかった（表 2.7.4.3-7）。

非盲検試験の段階において、ベースライン時から最終/中止来院時までの抗核抗体力価の変化に関し、投与群間に臨床的意味のある差はみられなかった。

表 2.7.4.3-7 プラセボ対照試験における抗核抗体のベースライン時からの最大変化の要約—  
海外成人 RA 被験者集団

N	ベースライン時の カテゴリー	ベースライン 時の該当者 n (%)	<1:160	1:160 - 1:320	>1:320
プラセボ					
635	<1:160	357 (56.2%)	278 (43.8%)	41 (6.5%)	2 (0.3%)
CDP870 200 mg Q2W					
640	<1:160	243 (38.0%)	177 (27.7%)	52 (8.1%)	7 (1.1%)
CDP870 400 mg Q2W					
635	<1:160	248 (39.1%)	172 (27.1%)	59 (9.3%)	6 (0.9%)
CDP870 400 mg Q4W					
278	<1:160	218 (78.4%)	189 (68.0%)	13 (4.7%)	1 (0.4%)
全 CDP870 投与群					
1750	<1:160	868 (49.6%)	683 (39.0%)	130 (7.4%)	15 (0.9%)

Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔

Table 10.1:1 (5.3.5.3.3) より引用

## 2) 抗二本鎖 DNA 抗体

スクリーニング時に全身性エリテマトーデスが4例で報告されていた。この病態を有する被験者は、本来 CDP870 の試験の参加対象から除外しておく必要があったが、この4例は、全例が CDP870 の投与を受けた。

プラセボ対照試験の全てを通じて、ベースライン時の抗 dsDNA 抗体価が基準値範囲内であった被験者の割合は、プラセボ群で 75.4%、全 CDP870 投与群で 78.2%であった (5.3.5.3.3 の Table 10.1:9)。全 CDP870 投与群において、ベースライン時の抗 dsDNA 抗体価が基準値上限の 2 倍未満であった被験者 (1,369 例) のうち、合計 30 例 (2.2%) で異常値への変化 (最終/中止来院時において、基準値上限の 2 倍以上 4 倍未満、又は基準値上限の 4 倍以上) が認められた (5.3.5.3.3 の Table 10.1:2)。

ベースライン時からの最大変化量を見た場合、ベースライン時に基準値上限の 2 倍未満であった抗 dsDNA 抗体価が、いずれかの時点で 2 倍以上 4 倍未満、又は 4 倍以上に変化した被験者の割合は、プラセボ群で全 CDP870 投与群より低値であった (表 2.7.4.3-8)。

非盲検試験期間に関しては、最終/中止来院時における抗 dsDNA 抗体データの欠測が全ての投与群でみられたため (7.8~21.0%)、意義のある群間比較はできなかった (5.3.5.3.3 の Table 10.1:4)。

表 2.7.4.3-8 プラセボ対照試験における抗 dsDNA 抗体のベースライン時からの最大変化の要約—海外成人 RA 被験者集団

N	ベースライン時のカテゴリー	ベースライン時の該当者 n (%)	<2 x ULN	≥2 to <4 x ULN	≥4 x ULN
プラセボ					
635	<2 x ULN	479 (75.4%)	369 (58.1%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
CDP870 200 mg Q2W					
640	<2 x ULN	507 (79.2%)	449 (70.2%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)
CDP870 400 mg Q2W					
635	<2 x ULN	490 (77.2%)	432 (68.0%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)
CDP870 400 mg Q4W					
278	<2 x ULN	191 (68.7%)	123 (44.2%)	4 (1.4%)	0
全 CDP870 投与群					
1750	<2 x ULN	1369 (78.2%)	1175 (67.1%)	12 (0.7%)	18 (1.0%)

Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔、ULN = 基準値 (域) 上限

Table 10.1:2 (5.3.5.3.3) より引用

## 3) 自己抗体—考察及び結論

RA 被験者集団を対象としたプラセボ対照試験において、CDP870 は、抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体を含む自己抗体の形成に影響しないと考えられた。

#### 2.7.4.3.2.4 非併合の CDP870-077 試験

CDP870-077 試験における血液学的及び血液生化学的パラメータの著しい異常値（グレード3又はグレード4）に関し、CDP870 群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差はみられなかった（5.3.5.1.6）。他の海外試験とは異なり、この試験では脂質を測定した。CDP870 群で総コレステロール及び総低比重脂質に増加が認められたが、他のTNF阻害薬に関する文献で報告された知見と一致するものであった<sup>51)</sup>。

#### 2.7.4.3.3 臨床検査値の評価に関する考察及び結論

国内と海外試験との間に、血液学的及び血液生化学的パラメータの著しい異常値（CTCAE ver.3のグレード3又はグレード4）に関して臨床的に意味のある差はみられなかった。さらに、CDP870 群とプラセボ群との間においても臨床的に意味のある差は認められなかった。

aPTT に関する海外試験のデータに関し、プラセボ群より CDP870 群で多く異常値がみられた。しかし、曝露量で補正を行った場合、CDP870 投与が著しい異常値に影響する可能性は低いと考えられた。PEGにより aPTT アッセイが干渉を受けることに関する文献及び社内データ

（5.3.5.3.13の Cimzia Coagulation Expert Report）を併せて考慮すると、CDP870 が aPTT に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。この問題については、2.7.4.2.1.5 (2) 6項において、出血性の有害事象について、詳細に考察しており、aPTT が延長した症例の増加もみられていない。以上より、CDP870 の投与が、凝固パラメータに対し、臨床的意味のある有害な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

CDP870 投与によって、抗核抗体力価の異常及び抗 dsDNA 抗体の陽性化のリスクの増加は認められなかった。

#### 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、国内及び海外試験におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温）、心電図、及びその他の安全性評価項目（身体的検査及び体重）の要約を示した。これらの詳細は個々の治験総括報告書に記載している。健康成人被験者集団のデータは2.7.4.5.10項に示した。

##### 2.7.4.4.1 バイタルサイン

国内及び海外のプラセボ対照試験では、投与前と投与後のバイタルサインに臨床的に意味のある変化はみられず、経時的な傾向も認められなかった（5.3.5.1.7の表 14.3-17、5.3.5.1.8の表 14.3-17、5.3.5.3.3の Table 13.1:2、付録1）。

CDP870 群でプラセボ群に比べて高血圧が有害事象として多く報告されたため、海外試験について、ベースライン時の高血圧の既往の有無別に平均血圧変化量を追加解析した。また、個々の被験者別に、ベースライン時からの血圧変化量を追加解析した。高血圧発症リスクは、ベースライン時の高血圧の既往歴の有無に関わらず、CDP870の投与に伴う増加はみられなかった。収縮期圧及び拡張期圧のベースライン時からの平均変化量は全群で小さく、そのほとんどの測定時点で低下傾向にあり、投与前後の測定値に臨床的に意味のある経時的な傾向は認められなかった（5.3.5.3.3の Table 13.1:3）。

海外試験の併合データから、血圧が一定以上増加した被験者の割合も追加解析し、2.7.4.2.1.5 (2) 4) で考察した。血圧変化量と有害事象として報告された高血圧との間に、相関関係はないと考えられる。

##### 2.7.4.4.2 心電図

国内及び海外試験の経時的な心電図データに関する詳細な考察は、モジュール5に添付した各治験総括報告書に記載されている。

国内試験では、心電図異常が3例に発現した。1例は、CDP870 200 mg 2週間隔投与群の症例で重症度が軽度で医師により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」と判定された、心電図QT延長の有害事象であった。被験者は回復せず、事象に対する治療は実施されなかった。QT延長の事象は、心臓専門医ではない医師により記録されたものである。この被験者は、CDP870-041試験のベースライン時に次の併用薬を服用していた：リウマチの治療用としてMTX、葉酸、及びセレコキシブ、胃炎の予防用としてファモチジン、インフルエンザの予防用としてリン酸オセルタミビル、及び歯根膜炎の治療用としてロキシスロマイシン（5.3.5.1.7の一覧表 16.2-7）。プラセボ群の1例は、重症度が軽度で医師により治験薬とは「おそらく関連なし」と判定された、心電図T波振幅減少の有害事象であった。被験者は回復し、事象に対する治療は実施されなかった。非盲検期間に報告された1例は、CDP870 400mg 4週間隔投与群で発現した心電図T波逆転の症例であった。事象の重症度は軽度で、医師の因果関係評価は「どちらともいえない」であった。事象の転帰は「軽快」で、事象に対する治療は実施されなかった。これら事象の詳細については、Table 8.1:7及びTable 8.1.19（5.3.5.3.7）並びにListing 15.1:1（5.3.5.3.7）に記載した。

海外試験では、臨床的に意味のある心電図異常が7例に発現した。CDP870-004試験の1例は、二重盲検期間に前壁の変化を示す心電図記録が得られ、梗塞の可能性が否定できなかった。CDP870-014試験では、MTX併用下でCDP870 400 mg 4週間隔投与を受けていた被験者 [REDACTED] / 1006で、臨床的に意味のある心電図異常が第24週に報告された。本事象は、後日、側壁心虚血の有害事象として報告され、治験薬と「関連性なし」と判定された。CDP870-015試験は非盲検試験であり、被験者全例がCDP870 400 mg 4週間隔投与を受けた。この試験では、被験者 [REDACTED] / 1078に頻回の心室性期外収縮が発現し、医師により、「おそらく関連なし」と判定された。被験者 [REDACTED] / 1099では、報告用語で「心電図上のPR間隔増加」と記録された有害事象が、CDP870の初回投与の539日後（直近の投与28日後）に報告された。本被験者では、3ヵ月後に冠動脈疾患の有害事象が報告された。被験者 [REDACTED] / 1088では、虚血性心疾患に関連した心電図異常が第52週に発現した。被験者 [REDACTED] / 1130では、心不全のSAEに関連した心電図異常が第52週に発

現した。被験者■■■■ / 1150 では、労作性呼吸困難に関連して完全心ブロックを示す心電図所見が認められ、心臓ペースメーカーの挿入を行った。

海外でCDP870を200 mgの用量で投与中の心電図データが得られたのはCDP870-004試験のみであり(5.3.5.1.1)、41例が第0、4及び8週にCDP870 200 mgの投与を受けた。心電図データが記録されたその他の試験は、CDP870 400 mg 4週間隔投与によるものであった。心電図データでは、医師による評価のとおり、収集されたRA被験者集団において異常を示すパターンは見られなかった。QTcを含む心電図上の間隔データは海外の被験者集団では収集されておらず、QTcが記録されたのは健康成人を対象とした1試験のみであり(PHA-024試験:5.3.3.3.1)、その詳細は2.7.4.5.10.10(5)項に示した。

#### 2.7.4.4.3 その他の安全性評価項目

海外及び国内のいずれの試験においても、CDP870投与による、身体的検査所見及び体重に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった(5.3.5.1.7の表14.3-17、5.3.5.1.8の表14.3-17及び海外試験の各治験総括報告書)。

ほとんどの試験では、臨床的に意味のある身体所見を有害事象として記録することになっていたため、これらのデータの考察は2.7.4.2の各サブセクションに示した。

#### 2.7.4.4.4 非併合のCDP870-077試験

CDP870-077試験では、バイタルサインに関して、CDP870群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった(5.3.5.1.6)。

#### 2.7.4.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関する考察及び全体的な結論

海外及び国内のいずれの試験においても、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に対して、CDP870投与による臨床的に意味のある影響がみられなかった。

#### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

##### 2.7.4.5.1 内因性要因

薬物動態と人口統計学的特性間の薬物動態学的相互作用に関するデータは、2.7.2「臨床薬理の概要」に示した。

##### 2.7.4.5.1.1 薬物 - 人口統計学的特性間の相互作用

併合された海外試験に基づく解析を、プラセボ対照データを用いて実施した。海外の全試験RA被験者集団に関して、有害事象の要約、SOC、HLT、及びPT別の有害事象及びSAEの要約を、男女別、年齢別、及び地域別に作成した。また、海外の全試験RA被験者集団に関し、プラセボ対照データを用いて、感染症の事象を年齢別に、心血管事象を男女別、年齢別、及びベースライン時のBMI別に、血液学的事象を男女別に、それぞれ分けた要約を作成した。

国内試験は、そのデザインによって、海外の「部分集団別」の要約の補完に用いるとともに、安全性の解析結果を用いて、人種に関する相互作用の可能性の検討を行った。

### (1) 人種

国内のプラセボ対照試験は全て日本人被験者（355例）であった（5.3.5.3.7のTable 7.1:2）。海外のプラセボ対照試験の全CDP870投与群では、ほとんど全ての被験者が白人（1,657例）であった（非白人117例）（表2.7.4.1-25）。

国内のプラセボ対照試験の被験者集団と海外の全てのプラセボ対照試験の被験者集団は、総曝露期間にほぼ6倍の違いがあるが（国内：165.8年、海外：957.4年）、ほぼ同様の安全性プロファイルを示した（5.3.5.3.7のTable 7.1:2、及び5.3.5.3.3のTable 7.1:6）。

有害事象の発現率は、国内と海外の被験者でほぼ同等であった（国内：75.8%、海外：71.0%）（表2.7.4.5-1）。高度の有害事象及びSAEの発現率は、国内（それぞれ3.4%及び7.3%）が海外（それぞれ9.9%及び10.7%）よりも低値であった。

プラセボ対照試験の全CDP870投与群において、比較的好く見られた有害事象の発現率は、国内及び海外でほぼ同等であり、SOC別に、「感染症および寄生虫症」（国内：35.2%、海外：37.6%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（19.7%、13.5%）、及び「胃腸障害」（16.9%、15.6%）であった（表2.7.4.2-3、5.3.5.3.7のTable 8.1:2、5.3.5.3.3のTable 8.1:106）。

発現率に差がみられたSOCもあったが、臨床的影響がある可能性はないと考えられた。国内の被験者で発現率が海外よりも低値であった有害事象は、次のSOCであった：「筋骨格系および結合組織障害」（国内：11.0%、海外：18.4%、以下同順）、「神経系障害」（5.9%、12.4%）、及び「全身障害および投与局所様態」（7.0%、15.3%）。「肝胆道系障害」及び「臨床検査」の有害事象の発現率は、国内試験でそれぞれ10.7%及び4.5%であったのに対し、海外試験ではそれぞれ1.7%及び15.4%であった。国内試験の「肝胆道系障害」の発現率に、用量依存的又は曝露量依存的な増加はみられなかった。この差が生じた原因として可能性が高いのは、国内と海外の医師の肝機能検査値異常の有害事象の報告方法（肝機能検査異常を「肝胆道系障害（SOC）」の肝機能異常と報告するか、「臨床検査（SOC）」の肝酵素異常と報告するか）の違いであると考えられる。なお、CDP870-041及びRA0006試験でCDP870を投与された被験者で、それぞれ39.9%及び33.5%が、肝機能に影響することが知られているイソニアジドを併用していたのに対し、海外の被験者に同薬の服用者はいなかった（5.3.5.1.7の表14.1-5、5.3.5.1.8の表14.1-5、5.3.5.3.3のTable 6.1-1）。

表 2.7.4.5-1 併合されたプラセボ対照試験の全 CDP870 投与群における有害事象概要の、国内と海外の被験者集団間での比較

	国内の被験者集団 全 CDP870 投与群 N=355	海外の被験者集団 全 CDP870 投与群 N=1774
何らかの有害事象を発現した被験者数	269 (75.8%)	1260 (71.0%)
重症度 <sup>a)</sup>		
軽度	203 (57.2%)	1027 (57.9%)
中等度	123 (34.6%)	735 (41.4%)
高度	12 (3.4%)	176 (9.9%)
治験薬との関連あり <sup>b)</sup>	146 (41.1%)	687 (38.7%)
重篤な有害事象	26 (7.3%)	190 (10.7%)
死亡に至った有害事象	1 (0.3%)	9 (0.5%) <sup>c)</sup>
試験中止に至った有害事象	21 (5.9%)	75 (5.0%) <sup>d)</sup>

Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔

注：有害事象は、被験者数（被験者の百分率）で表示した。

注：いずれかのカテゴリーに該当する有害事象を 2 回以上発現した被験者は、当該カテゴリーについて 1 例として計数した。

注：有害事象の重症度が不明の場合は「高度」として計数し、有害事象と治験薬との因果関係が不明の場合は「関連あり」として計数した。

<sup>a)</sup> 試験の期間を通じて重症度が変動した有害事象は、報告された最も強い重症度のみ含めた。

<sup>b)</sup> 試験の期間を通じて因果関係が変動した有害事象は、報告された最も強い因果関係のみ含めた。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象を「関連あり」として分類した。

<sup>c)</sup> 臨床データベース固定後に報告された 2 件の死亡を含む。詳細については表 2.7.4.2-10 を参照のこと。

<sup>d)</sup> 試験中止に至った有害事象を発現した海外試験の被験者数の母数は 1510 であった。

Table 8.1:1 (5.3.5.3.7)、Table 8.1:1、Table 8.1:32、及び Known Data Discrepancy Table (5.3.5.3.3) より引用

## (2) BMI

国内試験において、多くの被験者のBMIが25 kg/m<sup>2</sup>未満であった（表 2.7.4.1-21、表 2.7.4.1-22）。国内のプラセボ対照試験の全CDP870 投与群において、有害事象の発現率は75.8%で、後述の海外試験のBMI部分集団解析の結果と同様であった（表 2.7.4.2-1）。

海外のプラセボ対照試験の全CDP870 投与群における有害事象の発現頻度は、ベースライン時のBMIが30 kg/m<sup>2</sup>以上の被験者で、25 kg/m<sup>2</sup>未満又は25～30 kg/m<sup>2</sup>の被験者より高値であった（それぞれ74.7%、69.4%及び70.3%）。SOC別の有害事象の発現率を、ベースライン時のBMI群間で比較した結果、ほとんどのSOCにおいて臨床的に意味のある傾向は認められなかった。ただし、次のSOCでは、ベースライン時のBMIが30 kg/m<sup>2</sup>以上の被験者で、25 kg/m<sup>2</sup>未満又は25～30 kg/m<sup>2</sup>の被験者により発現率が高値であった：「胃腸障害」（それぞれ18.6%、12.7%及び16.7%）、「全身障害及び投与局所様態」（20.0%、14.5%及び13.1%）、「感染症および寄生虫症」（43.7%、35.2%及び36.0%）（5.3.5.3.3のTable 8.1:14）。

海外試験のSAEの発現率をベースライン時のBMI群間で比較した結果、臨床的に意味のあるパターンは認められなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:26）。

## (3) 性別

海外のプラセボ対照試験の全CDP870 投与群で、有害事象の発現率は、男性及び女性で同程度であった。有害事象の発現率が増加する傾向は、男性及び女性のいずれでも認められなかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:11）。

海外試験では男性及び女性のいずれでもSAEの発現率に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。ただし、男性が女性に比べて少数であり、これらのデータから結論を得るのは困難である（5.3.5.3.3のTable 8.1:23）。

## (4) 年齢

海外のプラセボ対照試験の全CDP870 投与群における有害事象及びSAEの発現率は、18～64歳の年齢群に比べて、65歳以上の年齢群で高値であった。しかし、各事象の発現率は、そのほとんどにおいて両年齢群間で同程度であった（5.3.5.3.3のTable 8.1:12、Table 8.1:24）。ただし、いずれの投与群でも65歳以上の被験者は少数で、これらのデータから意義のある結論を得るのは困難である。

海外の全CDP870 投与群のSAEの発現率は、65歳以上の年齢群（15.8%）で、18～64歳（9.8%）より高値であった。プラセボ群のSAEの発現率は、両年齢群でほぼ同等であった（18～64歳：6.8%、65歳以上：6.1%）。65歳以上の被験者の発現率が、18～64歳の発現率より1%以上高かった事象のSOCは、「傷害、中毒および処置合併症」（65歳以上：2.3%、18～64歳：0.7%、以下同順）、「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）」（1.9%、0.6%）、「神経系障害」（2.3%、0.3%）及び「血管障害」（1.5%、0.3%）であった。18～64歳の被験者での発現率が、65歳以上の発現率より1%以上高かったSAEの報告はなかった。発現率に差がみられた事象の多くは、高齢の被験者集団が、高血圧や新生物等の多くの重要な病態に関するリスクが高いことを考えると、意外な結果ではなかった。ただし、65歳以上の被験者数（265例）は、18～64歳の被験者数（1,509例）より少ないため、上記のデータは慎重に解釈する必要がある（5.3.5.3.3のTable 8.1:24）。

## (5) 地域性

海外のデータにおいて、比較的良好に見られる有害事象が、東欧諸国で他の地域に比べて少なかった（5.3.5.3.3のTable 8.1:18、付録1）。これは、臨床試験に参加した被験者による有害事象の報告に関して地域差があることに起因した可能性がある。なお、その他の国・地域（Rest of

World) については、被験者数が他の地域に比べて少なかったため、この地域における有害事象の発現率に関して結論を導くことは困難であった。

海外のデータにおける SAE の総発現率には、地域間でばらつきがあり、また同地域内の投与群間でもばらつきがみられた (5.3.5.3.3 の Table 8.1:30)。全 CDP870 投与群での SAE の発現率に関し、地域ごとのパターンは認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.2 薬物 - 疾患相互作用

##### (1) 腎及び肝障害

臨床的に重要な腎又は肝障害のある患者は、CDP870 の臨床試験から除外していた。

##### (2) その他の薬物 - 疾患相互作用

CDP870 が高血圧の発現/悪化に与える影響を評価するため、プラセボ対照試験である CDP870-004 試験、CDP870-011 試験、CDP870-014 試験、CDP870-027 試験及び CDP870-050 試験で報告された高血圧性の有害事象を、ベースライン時の高血圧の既往の有無別に要約した。

ベースライン時に高血圧の既往のある被験者は、同既往のない被験者に比べて、高血圧性の有害事象の発現率が高かった。プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群における高血圧性の有害事象の発現率は、ベースライン時に高血圧の既往のない被験者で 3.9% (47/1,194 例)、既往のある被験者で 8.5% (47/556 例) であった。プラセボ群でも同様の傾向が認められ、高血圧性の有害事象の発現率は、ベースライン時に高血圧の既往のない被験者で 1.2% (5/433 例)、既往のある被験者で 2.0% (4/202 例) であった (5.3.5.3.3 の Table 13.1:1)。CDP870 群とプラセボ群間の曝露量の差が 4 倍であることを考慮すると、CDP870 の用量又は投与回数を増加しても、高血圧性の有害事象の発現率に、臨床的に重要な増加傾向は認められないことが示唆された。

また、高血圧の既往と血圧上昇 (SBP 又は DBP のベースライン時からの平均変化量) との間に関連性は認められなかった (5.3.5.3.3 の Table 13.1:3)。SBP 及び DBP のベースライン時からの平均変化量は、ベースライン時の高血圧の既往の有無にかかわらず、CDP870 群及びプラセボ群で同程度であった。SBP 及び DBP の 12 週目におけるベースライン時からの平均変化量は、全 CDP870 投与群の高血圧の既往のある被験者でそれぞれ 2.5 mmHg 及び -1.4 mmHg であり、プラセボ群の高血圧の既往のある被験者でそれぞれ 2.4 mmHg 及び 1.2 mmHg であった。

国内のクローン病患者に対する CDP870 の投与に関する概要は 2.7.4.5.11 項に記載する。

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因に基づいた個別化療法等に関する安全性データは得られなかった。

#### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

##### 2.7.4.5.3.1 薬物動態試験

薬物動態と薬物相互作用のデータは、2.7.2 「臨床薬理の概要」に示した。

MTX を週 1 回投与している RA 被験者における CDP870 の薬物動態プロファイルは、PHA-001 試験 (5.3.3.4.1) で検討した。本試験の適格患者は、ACR 基準に基づいて RA の罹病期間が 6 ヶ月以上で、MTX を 5~20 mg の固定用量で週 1 回 3 ヶ月以上投与している患者であった。MTX を 5~17.5 mg の固定用量で週 1 回投与している 16 例 (女性 12 例、男性 4 例) が本試験に参加した。平均年齢は 50.9 歳 (範囲 27~73 歳) であった。参加した 16 例全例が本試験を完了した。

CDP870/MTX 併用の忍容性は極めて良好であった。1 日目の MTX 単剤投与後に有害事象は報告されなかった。その後の CDP870/MTX 併用の後、被験者の 43.8% で有害事象が報告されたが、その重症度はいずれも軽度であった。2 例以上で報告された有害事象は、下痢及び注射部位

紅斑であった。投与中止に至った有害事象又は SAE は報告されなかった。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に重要な異常は認められなかった。

#### 2.7.4.5.3.2 併用薬の使用別の有害事象

##### (1) メトトレキサートの併用別の有害事象

国内及び海外の全試験被験者集団の併合データを、MTX 併用の有無（「MTX 試験」と「非 MTX 試験」の各被験者集団）、投与群別に要約した。国内試験に関する MTX 併用別の併合解析は、肝臓系事象及び重篤な肝臓系事象についてのみ実施した。国内の二重盲検及び非盲検試験は、MTX 試験（CDP870-041 及び CDP870-071 試験）と非 MTX 試験（RA0006 及び RA0007 試験）に分かれた試験デザインとなっており、国内試験同士を比較することにより、MTX 併用別の有害事象情報が得られた。

国内の MTX 試験では、合計 309 例が CDP870 の投与を 1 回以上受けた（二重盲検期間中が 239 例、非盲検期間中が 285 例）（表 2.7.4.1-8）。また、国内の非 MTX 試験では、合計 219 例が CDP870 の投与を 1 回以上受けた（二重盲検期間中が 116 例、非盲検期間中が 208 例）。海外の MTX 試験と非 MTX 試験の被験者集団間には、各被験者集団に含まれる試験のデザイン上の違いから予想される程度を超えた臨床的に意味のある曝露量の差は見られなかった。海外の全 CDP870 投与群における総曝露期間は、MTX 併用試験の被験者集団では 3254.9 年、MTX 非併用試験の被験者集団では 810.3 年であった（5.3.5.3.3 の Table 7.2:1、Table 7.2:2、Table 7.2:3、Table 7.3:1、Table 7.3:2、及び Table 7.3:3）。

海外の非 MTX 試験の被験者集団（非盲検試験を含む）では、約 30 例が、継続試験中に MTX の併用投与を受けたと報告された。しかし、これらの被験者は、二重盲検試験である CDP870-011 試験に基づいて、非 MTX 試験の被験者に分類されたため、これら被験者に関するデータは、非 MTX 試験の被験者集団の要約に含まれた。

ベースライン時の MTX 用量の平均値は国内の被験者集団では約 7.5 mg/週であり、海外では 13.5 mg/週であった（2.7.4.1.3）。国内及び海外で実施された MTX 試験と非 MTX 試験との間には、人口統計学的プロファイル、重要な既往歴及び合併症の割合、DMARD（MTX を除く）の使用歴、及び併用薬の使用に関し、臨床的に意味のある差は見られなかった（2.7.4.1.3.1；5.3.5.3.3 の Table 3.2:2、Table 3.3:2、Table 4.2:4、Table 4.3:4、Table 5.2:1、Table 5.3:1、Table 6.2:1、及び Table 6.3:1）。海外では、非 MTX 試験集団が、MTX 試験集団と比較して、RA の平均罹病期間が長く（プラセボ群の MTX 非併用：11.0 年、MTX：7.0 年。全 CDP870 投与群の MTX 非併用：10.2 年、MTX 併用：6.5 年、以下同順）、リウマトイド結節の既往歴の割合（41.1%、23.5%、40.9%、19.7%）と合併症の割合（31.9%、23.3%、30.1%、16.4%）がいずれも顕著に高かった（5.3.5.3.3 の Table 4.2:3 及び Table 4.3:3）。海外では、非 MTX 試験集団の方がリウマトイド結節の既往症及び合併症を有する割合が高かったが、MTX は結節形成を増大させることが知られているため、これは予想外の所見であった。

国内のプラセボ対照 MTX 併用試験（CDP870-041 試験）及び MTX 非併用試験（RA0006 試験）における安全性結果は、試験間並びに CDP870 群間で同様であった（表 2.7.4.5-2）。有害事象の発現率は、CDP870 群でプラセボ群より高かった。いずれの群においても、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であり、医師の因果関係評価は「関連なし」又は「おそらく関連なし」であった。両試験ともプラセボ群で試験中止に至った有害事象の報告が少なかった。SAE の発現率は、MTX 併用試験の CDP870 200 mg 2 週間隔投与群及び全 CDP870 投与群（それぞれ 4.9% 及び 5.0%）において、MTX 非併用試験の CDP870 200 mg 2 週間隔投与群（11.2%）に比べて低かった。しかし、非盲検継続投与試験の全 CDP870 投与群では、MTX 併用試験と非併用試験の SAE の発現率は同程度であり（表 2.7.4.5-3）、より規模の大きい海外の被験者集団でも同様であったことから、国内プラセボ対照試験で認められた傾向は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。なお、RA0006 試験の CDP870 200 mg 2 週間隔投与群で 1 例の死亡が報告された（2.7.4.2.1.2.1）。

国内の非盲検 MTX 試験（CDP870-071 試験）及び非 MTX 試験（RA0007 試験）における有害事象の概括結果は、各試験間及び全 CDP870 投与群間で一致していた（表 2.7.4.5-3）。

表 2.7.4.5-2 個々のプラセボ対照試験での有害事象の概括—国内被験者集団

	MTX 併用 CDP870-041 試験					MTX 非併用 RA0006 試験	
	プラセボ N=77	CDP870 100 mg <sup>a)</sup> Q2W群 N=72	CDP870 200 mg <sup>b)</sup> Q2W群 N=82	CDP870 400 mg Q4W 群 N=85	全 CDP870 投与群 N=239	プラセボ群 N=114	CDP870 200 mg <sup>b)</sup> Q2W群 N=116
何らかの有害事象を発現した被験者数	51 (66.2%)	54 (75.0%)	63 (76.8%)	64 (75.3%)	181 (75.7%)	67 (58.8%)	83 (71.6%)
重症度 <sup>c)</sup>							
軽度	28 (36.4%)	30 (41.7%)	41 (50.0%)	36 (42.4%)	107 (44.8%)	29 (25.4%)	33 (28.4%)
中等度	22 (28.6%)	24 (33.3%)	20 (24.4%)	24 (28.2%)	68 (28.5%)	36 (31.6%)	44 (37.9%)
高度	1 (1.3%)	0	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (2.5%)	2 (1.8%)	6 (5.2%)
治験薬との関連あり <sup>d)</sup>	21 (27.3%)	29 (40.2%)	31 (37.8%)	35 (41.2%)	95 (39.7%)	24 (21.0%)	44 (37.9%)
重篤な有害事象	1 (1.3%)	3 (4.2%)	4 (4.9%)	5 (5.9%)	12 (5.0%)	3 (2.6%)	13 (11.2%)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
試験中止に至った有害事象	2 (2.6%)	3 (4.2%)	3 (3.7%)	6 (7.1%)	12 (5.0%)	3 (2.6%)	9 (7.8%)

Q2W = 2 週間隔、Q4W = 4 週間隔

注：有害事象は、被験者数（発現率）で表示した。

注：いずれかのカテゴリに該当する有害事象を 2 回以上発現した被験者は、当該カテゴリについて 1 例としてカウントした。

注：有害事象の重症度が不明の場合は「高度」としてカウントし、有害事象と治験薬との因果関係が不明の場合は「関連あり」としてカウントした。

<sup>a)</sup> CDP870 200 mg Q2Wによる 3 回の開始用量投与後

<sup>b)</sup> CDP870 400 mg Q2Wによる 3 回の開始用量投与後

<sup>c)</sup> 試験期間中に重症度が変動した有害事象は、報告された最も強い重症度のみ含めた。

<sup>d)</sup> 試験期間中に因果関係が変動した有害事象は、報告された最も強い因果関係にのみ含めた。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象を「関連あり」として分類した。

CDP870-041 試験の治験総括報告書 表 14.3-1 (5.3.5.1.7)、RA0006 試験の治験総括報告書 表 14.3-1 (5.3.5.1.8) より引用

表 2.7.4.5-3 個々の非盲検試験での有害事象の概括—国内被験者集団

	MTX 併用 CDP870-071 試験 全 CDP870 投与群 N=285	MTX 非併用 RA0007 試験 全 CDP870 投与群 N=208
何らかの有害事象を発現した被験者数	210 (73.7%)	156 (75.0%)
重症度 <sup>a)</sup>		
軽度	105 (36.8%)	72 (34.6%)
中等度	97 (34.0%)	74 (35.6%)
高度	8 (2.8%)	10 (4.8%)
治験薬との関連あり <sup>b)</sup>	93 (32.6%)	81 (39.0%)
重篤な有害事象	22 (7.7%)	16 (7.7%)
死亡に至った有害事象	0	0
試験中止に至った有害事象	12 (4.2%)	7 (3.4%)

注：有害事象は、被験者数（発現率）で表示した。

注：いずれかのカテゴリに該当する有害事象を2回以上発現した被験者は、当該カテゴリについて1例としてカウントした。

注：有害事象の重症度が不明の場合は「高度」としてカウントし、有害事象と治験薬との因果関係が不明の場合は「関連あり」としてカウントした。

<sup>a)</sup> 試験期間中に重症度が変動した有害事象は、報告された最も強い重症度のみ含めた。

<sup>b)</sup> 試験期間中に因果関係が変動した有害事象は、報告された最も強い因果関係のみ含めた。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象を「関連あり」として分類した。

CDP870-071 試験の治験総括報告書表 14.3-1 (5.3.5.2.4)、RA0007 試験の治験総括報告書表 14.3-1 (5.3.5.2.5) より引用

海外プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群では、非 MTX 試験集団で、MTX 試験集団と比較して有害事象（MTX 非併用：81.1%、MTX 併用：68.3%、以下同順）、高度の有害事象（14.9%、8.6%）、及び治験薬と関連ありと判断された有害事象（54.4%、34.5%）の発現率が高値であった（5.3.5.3.3 の Table 8.2:2、Table 8.3:2、Table 8.2:3、Table 8.3:3、Table 8.2:4、及び Table 8.3:4）。有害事象の発現率は非 MTX 試験集団で MTX 試験集団より高値であったが、非 MTX 試験集団の大半は CDP870 400 mg 4 週間隔投与群であり、複数の要因が安全性解析の交絡因子となる。海外プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群について、MTX 試験集団と非 MTX 試験集団とで比較すると、重篤な有害事象の全体での発現率は同様であり（それぞれ 10.7%及び 10.9%）、死亡に至った有害事象の発現率も同様であった（0.5%）（5.3.5.3.3 の Table 8.2:6、Table 8.3:6、Table 8.2:8、Table 8.3:8、Table 8.2:1、及び Table 8.3:1）。

併合した国内プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群では、MTX 試験集団で、非 MTX 試験集団より肝臓系事象の発現率/100 患者・年当たりの発生率が高値であった（MTX 併用：12.6%、29.23、MTX 非併用：5.2%、11.60）（5.3.5.3.7 の Table 8.2:1 及び Table 8.3:1）。用量相関性は認められず、併合した海外試験では差が小さかった（MTX 併用：8.5%、MTX 非併用：4.5%）

（5.3.5.3.3 の Table 8.2:16 及び Table 8.3:16）。MTX の肝毒性を考慮すると上記所見は予測の範囲内であった。なお、CDP870-041 試験と RA0006 試験では被験者のそれぞれ 39.9%と 33.5%が肝機能に影響を及ぼすイソニアジドをベースライン時に併用していた（5.3.5.1.7 の表 14.1-5、5.3.5.1.8 の表 14.1-5）。国内試験で重篤な肝有害事象は報告されなかった（5.3.5.3.7 の Table 8.2:2、Table 8.2:4、Table 8.3:2、及び Table 8.3:4）。

海外プラセボ対照試験の全 CDP870 投与群では、MTX 試験集団（4.0%）で、非 MTX 試験集団（1.6%）より「感染症および寄生虫症」（SOC）に分類される重篤な有害事象の発現率が高値であった。この他の SOC ではいずれも、MTX 試験の全 CDP870 投与群と非 MTX 試験の全 CDP870 投与群の発現率の差が 2%未満であった（5.3.5.3.3 の Table 8.2:6 及び Table 8.3:6）。

国内プラセボ対照試験における抗 CDP870 抗体陽性率は、MTX 非併用 RA0006 試験（116 例中 18 例、15.5%）で、MTX 併用 CDP870-041 試験（239 例中 11 例、4.6%）より高かった（5.3.5.3.7 の Table 13.2:1 及び Table 13.3:1）。MTX 非併用では MTX による免疫抑制作用を受けないため、CDP870 の免疫原性が高かったと考えられる。国内 CDP870-041 試験で MTX を併用した被験者では、高用量（CDP870 200 mg 又は 400 mg）よりも低用量（CDP870 100mg）の方が免疫原性が高かった。これは、抗 CDP870 抗体陽性率が血清中 CDP870 濃度と反比例することを示した海外試験の結果と一致する。24 週完了例を割り付けた III 群と IV 群でも同様の傾向が認められた（5.3.5.3.7 の Table 13.2:2 及び Table 13.3:2）。

## （2） ベースライン時の副腎皮質ステロイド併用別の有害事象

海外のプラセボ対照試験の全 CDP870 投与群では、ベースライン時に副腎皮質ステロイドを併用していた被験者は、非併用の被験者に比べて有害事象全体（72.7%対 68.7%）、高度の有害事象（10.5%対 9.1%）、治験薬に関連ある有害事象（40.1%対 36.8%）、SAE（12.7%対 7.9%）及び投与中止に至った有害事象（5.2%対 4.6%）の発現率が高値であった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:7）。

ベースライン時に副腎皮質ステロイドを併用していた被験者は、併用していなかった被験者に比べて、次の SOC で SAE の発現率が高かった：「感染症及び寄生虫症」（4.4%対 2.2%）、「筋骨格系及び結合組織障害」（2.6%対 0.8%）（5.3.5.3.3 の Table 8.1:28）。

海外試験の全 CDP870 投与群では、ベースライン時に副腎皮質ステロイドを併用していなかった被験者に比べて、併用していた被験者で、有害事象全体の発現率が高値であったが、SOC 別に比較した結果、ほとんどの SOC において、併用の有無による発現率の差は小さく、その差に臨床的な意味は認められなかった。ただし、SOC が「感染症および寄生虫症」の発現率は、併用の有無により臨床的に重要な差が認められた（39.8%対 34.5%）（5.3.5.3.3 の Table 8.1:16）。この結果は、副腎皮質ステロイドの免疫抑制作用を考慮すると、予測の範囲内であった。

### (3) TNF 阻害薬の治療歴の有無による有害事象

海外のプラセボ対照試験の全 CDP870 投与群では、TNF 阻害薬の治療歴のある被験者で、治療歴のない被験者に比べて有害事象全体（74.6%対 70.9%）、高度の有害事象（11.1%対 9.9%）、及び SAE（15.9%対 10.5%）の発現率が高値であった（5.3.5.3.3 の Table 8.1:8）。しかしながら、CDP870 群で治療歴のある被験者が少数であったため（全 CDP870 投与群で 63 例、CDP870 200 mg 群で 20 例）、意味のある比較は不可能であった。そのため、これらのデータから結論を得ることはできなかった。

### (4) 考察及び結論

MTX は、感染症及び胃腸障害等のリスクを増大させることが知られているが、国内及び海外の被験者集団では認められなかった。MTX の平均投与量は、日本人被験者集団では約 7.5 mg/週、及び海外の被験者集団では約 13.5 mg/週であった。全体的に、国内及び海外の MTX 試験及び非 MTX 試験における安全性プロファイルは、生物学的製剤での治療を受けた RA 患者で予測していたものと一致しており、CDP870 の安全性プロファイルは許容できるものであった。また、国内及び海外の MTX 試験及び非 MTX 試験における安全性プロファイルは、全体的に類似していた。国内試験において、肝臓系の有害事象が MTX 試験で非 MTX 試験より多くみられ、この傾向は海外試験のデータでも認められた。国内試験において、MTX 併用試験より、非 MTX 試験の被験者で抗 CDP870 抗体陽性例が多くみられたが、これは MTX が誘発する免疫抑制作用によると考えられる。海外の非 MTX 試験の被験者はほとんどが CDP870 400 mg 4 週間隔投与群であり、いくつかの因子が安全性の解析において交絡していた。更に、非 MTX 試験の被験者は、MTX 試験の被験者と比較して全般的により重度の既往歴を有しており、これらのことが、海外の非 MTX 試験における全体的な安全性プロファイルが MTX 試験より悪かったことの原因であった可能性がある。

海外試験でベースライン時に副腎皮質ステロイドを併用していた被験者は、併用していなかった被験者に比べて有害事象全体、SAE、高度の有害事象、治療薬と関連がある有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高かった。SOC 別に発現率を比較した結果、「感染症および寄生虫症」の有害事象及び SAE、並びに「筋骨格系および結合組織障害」の SAE の発現率が、ベースライン時に副腎皮質ステロイドを併用していた被験者で特に高かった。

海外試験では、TNF 阻害薬の治療歴のある被験者は、治療歴のない被験者に比べて有害事象全体、高度の有害事象及び SAE の発現率が高値であった。しかし、TNF 阻害薬の治療歴のある被験者は少数であったため、意味のある比較は不可能であった。

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性における CDP870 の使用は、これまで臨床試験で検討していない。UCB 社では、CDP870 の投与を受けた妊娠症例に関する情報を定期的に追跡調査し、UCB 社の安全管理部門に継続的に報告するシステムを構築した。

2011 年 3 月 10 日時点で、162 例の妊娠症例が UCB 社に報告されている。転帰が不明であった症例中 34 例では、出産予定日が 2011 年 3 月 10 日以降であったことから、この時点では妊娠継続中であったと考えられた。残りの 128 例は、転帰が判明している症例は 95 例、この時点で転帰が不明であった症例は 33 例であった。不明に分類された症例には、出産後と思われるが転帰の報告がない症例、妊娠中の症例、又は追跡不能の症例が含まれている。

162 例の妊娠症例中、56 例の報告は、臨床試験期間中に投与を受けた被験者に関するものであった。これら 56 例のうち、6 例は妊娠継続中と考えられ、43 例については転帰が分かっており、7 例は、2011 年 3 月 10 日までに出産後であるが、転帰が報告されなかった症例であった。

CDP870-041 及び RA0006 試験の日本人被験者中には、3 例の妊娠例が報告された（5.3.5.3.7 の Listing 15.1:1）。CDP870-041 試験の被験者 ■■■-1005 は CDP870 400 mg 4 週間隔の投与を受けて

おり、妊娠の転帰は生児出産であった。CDP870-041 試験の被験者■■■-1002 は CDP870 200 mg 2 週間隔の投与を、RA0006 試験の被験者■■■-3012 はプラセボを投与されており、両症例とも、転帰は選択的又は治療的妊娠中絶であった。

付録 1 には、2011 年 3 月 10 日時点で 1 回以上妊娠の報告があった 128 例（妊娠継続中の症例は含めていない）の妊娠転帰の概要を示した。130 件の妊娠転帰（双胎妊娠 2 例を含む）のうち、生児出産が報告されたのが 69 件（67 例の妊娠の転帰として）、自然流産が 12 件、妊娠中絶（選択的又は治療的）が 16 件であった。

先天異常の報告はなかった。

UCB 社では、これらのデータ中に、妊娠中の CDP870 への曝露に関連した安全性シグナルは現在のところ示されていないと考えている。

UCB 社は、妊娠が報告された症例に関して現在行っている社内モニタリングに加えて、OTIS（Organization of Teratology Information Specialists [催奇形性情報専門家機構]、米国及びカナダの妊娠に関するプロスペクティブな登録機構）を含めた、世界各地の数種類の登録機構に加入し、さらなる安全性データを収集して、継続的に知見を拡大している。

現時点において、授乳中の CDP870 投与に関する情報はない。

CDP870 と同様に処理した抗マウス TNF $\alpha$ 抗体の PEG 化 Fab' をラットに投与して、生殖発生毒性試験を実施した。その結果、最高 100 mg/kg の用量まで、受胎能障害又は胎児への毒性は認められなかった。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

CDP870 の偶発的又は企図的な過量投与の報告はない。

臨床試験で投与された CDP870 の最高用量は、現時点のところ、20 mg/kg iv 及び 800mg sc である。これらは、それぞれ CDP870-002 試験 (5.3.3.2.1) 及び CDP870-004 試験 (5.3.5.1.1) における用量である。いずれの試験でも、治験薬に関連した安全性の問題は認められなかった。

CDP870 の過量投与に特異的な解毒剤はない。過量投与した場合、症状に応じて治療すべきである。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

CDP870 の乱用及び依存性は、臨床試験で検討していない。

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

RA を対象とした開発プログラムで、治療中止試験は実施していない。臨床試験中に 42 日間以上 CDP870 を休薬した被験者は 119 例存在するが、これらの被験者で、RA 疾患活動性及び安全性への影響について詳細な解析は実施していない。

#### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害

CDP870 による自動車運転及び機器操作に対する影響又は精神機能の障害は、臨床試験で検討していない。しかし CDP870 の臨床試験では、集中力又は精神機能を損なう可能性がある安全性の懸念は認められなかった。

### 2.7.4.5.9 自己注射

現在 RA0075 試験で、日本人被験者を対象とした、充てん済みシリンジ剤を用いて CDP870 の自己注射ができるかどうかの検討が行われている。24 週における中間解析結果は以下の通りである。

自己注射試験 (RA0075 試験) には、CDP870-071 試験、RA0007 試験で 52 週の投与を完了し、自己注射を実施することが可能であると治験責任医師により判断された被験者に対してインフォームドコンセントを得たうえで組み入れた。

先の非盲検継続投与試験に参加したすべての施設を対象にしたわけではなく、比較的数多くの症例が組み込まれた 21 施設において試験を実施した。先の非盲検継続投与試験で 52 週の投与を完了し、RA0075 試験への参加を選択した被験者は、200mgQ2W で自己注射しながら、4 週間隔で来院させた。また、試験の途中で患者が自己注射試験を拒否した場合は先の非盲検継続投与試験に復帰できるようにした。

88 例 (CDP870-071 試験 53 例、RA0007 試験 35 例) の患者より本治験参加の文書同意を取得し、治験薬投与前に脱落した 2 例を除く 86 例 (CDP870-071 試験 52 例、RA0007 試験 34 例) で治験薬の投与を開始した。79 例 (CDP870-071 試験 49 例、RA0007 試験 30 例) が 24 週時の検査を完了した。完了率は 91.9% であった。

86 例のすべての治験薬投与の機会は 975 回であった。総投与回数 975 回のうち自己注射が 897 回 (92.0%) であり、本人以外が 78 回 (8.0%) であった。本人以外のは大半は親族などによるもので、広義の自己注射と判断されるものであった。注射液を全量投与できた注射実施「良」は 974 回 (99.9%) であり、「不良」は 1 回のみであった。

7 例 (8.1%) (CDP870-071 試験 3 例 (5.8%)、RA0007 試験 4 例 (11.8%)) が RA0075 試験 24 週時以前に中止した。うち、4 例は被験者の申し出、1 例は治験実施計画書の遵守が不可能によるもの、2 例が有害事象によるものであった。有害事象により中止に至った事象は気管支肺炎と乳癌であったが、自己注射によって中止となった事象はなかった。

自己注射 24 週時まで有害事象が 61.6% (53 例 100 件) 発現し、内訳は CDP870-071 試験 55.8% (29 例 57 件)、RA0007 試験 70.6% (24 例 43 件) であった。このうち副作用は 23.3% (20 例 25 件) であり、内訳は CDP870-071 試験 21.2% (11 例 14 件)、RA0007 試験 26.5% (9 例 11 件) であった。発現頻度の最も多かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」が 37.2% (CDP870-071 試験: 32.7%、RA0007 試験: 44.1% 以下同順) であった。以下順に、「皮膚および皮下組織障害」が 12.8% (11.5%、14.7%)、「胃腸障害」が 11.6% (13.5%、8.8%)、「傷害、中毒および処置合併症」が 9.3% (3.8%、17.6%)、「筋骨格系および結合組織障害」が 8.1% (9.6%、5.9%) であった。また、非盲検継続投与試験 (24 週まで) において高頻度で認められた有害事象の器官別大分類は、付録 4 の表 1 及び表 2 から、「感染症および寄生虫症」(CDP870-071 試験: 42.5%、RA0007 試験: 39.9%、以下同順)、「皮膚および皮下組織障害」(14.7%、20.7%)、「胃腸障害」(13.0%、17.8%)、「傷害、中毒および処置合併症」(9.1%、7.7%)、「筋骨格系および結合組織障害」(12.6%、14.4%) であり、自己注射期間における発現傾向及び発現率と同様であった。

自己注射試験において認められた投与部位反応としては 3 例で、「注射部位血腫」「注射部位反応」「皮下出血」が各 1.2% (1 例 1 件) であった。また、非盲検継続投与試験 (24 週まで) において認められた投与部位反応としては「注射部位反応」(CDP870-071 試験: 1.4% (4 例)、RA0007 試験: 3.4% (7 例)、以下同順)、「注射部位血腫」(0.4% (1 例)、0%)、「注射部位腫脹」(0.4% (1 例)、0%)、「投与部位反応」(0%、0.5% (1 例)) であり、自己注射に起因して安全性に特別な問題が生じることはなかった。

以上のことより、CDP870-071 又は RA0007 試験に参加して 52 週間以上 CDP870 の投与を受けた活動性関節リウマチ患者を対象に、CDP870 の 200 mg を 2 週間に 1 回 24 週間、自己注射させた RA0075 試験の結果、ほとんどの被験者で適切に自己注射することが可能であった。自己注射期間中も安全性に特別な問題が生じることはなかった。

すでに終了した海外試験の CDP870-051 試験では、サブ試験において、被験者が充てん済みシリンジ剤を用いて CDP870 の自己注射ができるかどうかを検討した (5.3.5.2.3)。自己注射を希望した被験者の大多数が、CDP870 の自己注射を問題なく行い、器具の取り扱い及び治験薬の投与が簡便に行えることが示された。

これら被験者からなるサブセットでは、自己注射開始後の来院に先立つ 3 回の来院時に認められた有害事象を、自己注射開始後の 3 回の来院時と比較した。このサブ試験には合計 91 例が参加した。

自己注射開始前の 3 回の来院時には 9 例 (9.9%) で有害事象が報告され、自己注射開始後の 3 回の来院時には別の 14 例 (15.4%) から有害事象が報告された (5.3.5.3.3 の Table 8.1:104)。

即時型の過敏症反応 (注射後 2 時間以内に発現する事象) の有害事象は、自己投与開始前、実施中のいずれにおいても報告されなかった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:105)。急性気管支炎が、自己投与開始前に 1 例、自己投与実施中に 1 例報告があり (それぞれ 1.1%)、自己投与開始前、実施中の両方で報告された唯一の有害事象であった。自己投与開始前の 3 回の来院時には、高コレステロール血症、嵌入爪、喉頭炎、白血球減少症、骨関節炎、中耳炎、咽頭炎、発疹、坐骨神経痛、及び子宮脱がそれぞれ 1 例で報告された。一方、自己投与実施中の 3 回の来院時に 1 例ずつ報告のあった事象は、腹痛、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、不安、胆石症、咳嗽、うつ病、下痢、せつ、歯肉炎、末梢性浮腫、紫斑、関節リウマチ、上気道感染、尿路感染、及び子宮平滑筋腫であった (5.3.5.3.3 の Table 8.1:104)。

以上のことから、CDP870 の自己投与前、又は自己投与実施中に報告された有害事象の種類に何らかの傾向が認められることはなかった。

#### 2.7.4.5.10 健康成人集団

健康成人の安全性解析対象集団は、CDP870-001 試験 (5.3.3.1.1)、CDP870-003 試験 (5.3.1.1.1)、PHA-024 試験 (5.3.3.3.1) 及び CDP870-038 試験 (5.3.1.2.1) の CDP870 投与例 126 例及びプラセボ投与例 16 例から構成される。

この併合健康成人集団では CDP870 200 mg 投与例が少数であったため、CDP870 400 mg 投与例 (60 例)、全 CDP870 投与例 (126 例) 及びプラセボ投与例 (16 例) のデータのみを示した。

RA0003 試験 (5.3.1.2.2) 及び CDP870-056 試験 (5.3.1.2.3) の安全性データは、併合せずに本項にそれぞれ示した。

##### 2.7.4.5.10.1 人口統計学的特性

併合健康成人集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.5-4 に示した。併合健康成人集団の人口統計学的特性は、投与群間で概ね同様であった。併合健康成人集団は、そのほとんどが男性であり、人種は白人がほとんどであった。年齢範囲は 18~55 歳であった。

表 2.7.4.5-4 スクリーニング時の人口統計学的特性の要約：健康成人の安全性解析対象集団

人口統計学的特性	プラセボ N=16	全 CDP870 投与群 N=126	CDP870 400mg N=60
年齢 (歳)			
平均 (SD)	31.3 (9.66)	29.3 (8.34)	30.1 (9.30)
最小値、最大値	21, 53	18, 55	18, 55
性別			
男性	13 (81.3%)	112 (88.9%)	54 (90.0%)
女性	3 (18.8%)	14 (11.1%)	6 (10.0%)
人種			
白人	10 (62.5%)	101 (80.2%)	51 (85.0%)
黒人	0	5 (4.0%)	3 (5.0%)
アジア人	6 (37.5%)	20 (15.9%)	6 (10.0%)
その他	0	0	0
不明/空欄	0	0	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
平均 (SD)	23.34 (3.264)	23.12 (2.340)	23.41 (2.148)
最小値	18.6	18.1	19.4
最大値	29.5	28.9	28.2

SD = 標準偏差

Table 2.5:1 (5.3.5.3.3) より引用

RA0003 試験では、各投与群の平均年齢が約 33 歳（範囲：18～55 歳）であった。被験者のほとんどが女性であり（各群で 86%超）、人種は白人がほとんどであった（各群で 87%超）。

CDP870-056 試験では、被験群及び対照群の平均年齢がそれぞれ約 27 歳及び 30 歳（範囲：18～55 歳）であった。被験者は全員男性であり、人種は白人がほとんどであった（被験群及び対照群でそれぞれ 67%及び 77%）。

#### 2.7.4.5.10.2 既往歴及び合併症

健康成人集団における臨床試験では、既往歴及び合併症の情報は要約していない。その理由は、これらの試験では、健康で心血管系、呼吸器系、肝臓、胃腸系、内分泌系、腎臓、神経系、精神系又は血液系に重大な疾患がない者を被験者としたためである。なお CDP870-038 試験では、上記の条件に加え、臨床的に重要な皮膚疾患がないことも被験者の選択基準とした。

これらの試験では、スクリーニングで臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、B型肝炎検査、C型肝炎検査、ヒト免疫不全ウイルス検査及び尿中薬物検査）、バイタルサイン又は心電図に臨床的に重要な異常がみられた被験者も、不適格として試験から除外した。

#### 2.7.4.5.10.3 併用薬の使用

健康成人集団における臨床試験では、次の例外を除いて、試験中の併用薬使用を禁止した：PHA-024 試験での経口避妊薬の使用、CDP870-038 試験及び CDP870-056 試験でのアセトアミノフェン頓用、並びに RA0003 試験でのアセトアミノフェン、ホルモン避妊薬及び閉経後ホルモン補充療法の使用。

CDP870-001 試験の併用薬使用例は 4 例であり、その内訳はイブプロフェンが 2 例、クロルフェニラミンが 1 例、フルクロキサシリンが 1 例であった。CDP870-003 試験の併用薬使用例は 13 例であり、そのほとんどがアセトアミノフェン併用であった。PHA-024 試験の併用薬使用例は 13 例であり、そのほとんどが鎮痛剤及び抗生剤の併用であった。CDP870-038 試験の併用薬使用

例は 8 例であり、そのほとんどがアセトアミノフェン併用であった。RA0003 試験の併用薬使用例は、許容用量 (2 g/日) を超えたアセトアミノフェン併用が 6 例、気管炎治療のためのメチルプレドニゾロン併用が 1 例、歯膿瘍治療のためのベタメタゾン併用が 1 例であった。CDP870-056 試験の併用薬使用例は 28 例であり、そのほとんどが鎮痛剤、抗生剤、咳止め/感冒薬及び制酸剤の併用であった。

#### 2.7.4.5.10.4 治験薬の投与例数及び用量・用法

CDP870-001 試験では、12 例に CDP870 を 0.3~10 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、4 例にプラセボを投与した。

CDP870-003 試験では、計 30 例に CDP870 を単回投与した。その 30 例の内訳は、二重盲検期間の CDP870 20 mg/0.1 mL 皮下投与群、60 mg/0.3 mL 皮下投与群、200 mg/1.0 mL 皮下投与群及び CDP870 1mg/kg 静脈内投与群がそれぞれ 6 例ずつ、並びに非盲検継続期間の 20 mg/1.0 mL 皮下投与群が 6 例であった。

PHA-024 試験では、36 例に CDP870 を 100、400 又は 800 mg の用量で単回皮下投与し (それぞれ 12 例ずつ)、12 例にプラセボを投与した。

CDP870-038 試験では、計 48 例に CDP870 を 400 mg の用量で単回皮下投与投与した。その 48 例の内訳は、最終処方液体の注射剤群が 24 例、凍結乾燥注射剤群が 24 例であった

RA0003 試験では、計 149 例に CDP870 を 400 mg の用量で単回皮下投与した。その 149 例の内訳は、凍結乾燥注射剤群が 50 例、最終処方液体の充てん済みシリンジ剤群が 50 例、最終処方液体の注射剤のバイアル剤群が 49 例であった。

CDP870-056 試験では、計 90 例に CDP870 を 400 mg の用量で単回皮下投与した。その 90 例の内訳は、標準製剤群が 46 例、試験製剤群が 44 例であった。

#### 2.7.4.5.10.5 被験者の内訳

健康成人集団を対象とした臨床試験の被験者は全員、試験を完了した。

#### 2.7.4.5.10.6 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

健康成人集団における臨床試験のいずれにおいても、死亡例、SAE 又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

#### 2.7.4.5.10.7 有害事象

##### (1) 併合健康成人集団

併合健康成人集団における有害事象全体の発現率は、CDP870 400 mg 群で 45.0% (27/60 例)、全 CDP870 投与群で 61.9% (78/126 例)、プラセボ群で 68.8% (11/16 例) であった。高度の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現率はいずれも、CDP870 群に比べてプラセボ群で高かった。SAE はいずれの投与群でも報告されなかった。併合健康成人集団における有害事象の概要を、表 2.7.4.5-5 に示した。

表 2.7.4.5-5 有害事象の概要 – 健康成人の安全性解析対象集団

基本語	プラセボ N=16	CDP870 400mg N=60	全 CDP870 投与群 N=126
全有害事象	11 (68.8%)	27 (45.0%)	78 (61.9%)
高度の有害事象	1 (6.3%)	1 (1.7%)	4 (3.2%)
治験薬に関連した有害事象	7 (43.8%)	3 (5.0%)	37 (29.4%)
重篤な有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

注：例数 (%) で示す

注：治験薬との因果関係について、どちらともいえない、おそらく関連あり、関連あり、明らかに関連あり又は「あり」と判断された有害事象を、治験薬に関連した有害事象と分類した。重症度の記載がない有害事象は、高度の有害事象と分類した。

Table 3.5:1 (5.3.5.3.3) より引用

併合健康成人集団では、CDP870 の単回投与後では有害事象は発現しなかった。

全 CDP870 投与群及びプラセボ群で高頻度にみられた有害事象の SOC は、「神経系障害」(21.4%対 43.8%)、「感染症および寄生虫症」(17.5%対 43.8%)、並びに「胃腸障害」(15.1%対 12.5%) であった。

全 CDP870 投与群で最も高頻度にみられた有害事象は、頭痛 (15.1%)、鼻咽頭炎 (8.7%)、疲労 (4.8%) 及び悪心 (4.8%) であり、プラセボ群で高頻度にみられた有害事象は、頭痛 (31.3%)、鼻咽頭炎 (18.8%)、注射部位疼痛 (12.5%) 及び上気道感染 (12.5%) であった。プラセボ群に比べて全 CDP870 投与群で発現率が 2%以上高値であった有害事象は、下痢及び浮動性めまい (いずれも 0%対 4.0%)、背部痛 (0%対 3.2%)、上腹部痛、発疹及び関節痛 (いずれも 0%対 2.4%) であった。併合健康成人集団のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を、表 2.7.4.5-6 に示した。

表 2.7.4.5-6 いずれかの投与群で発現率が2%以上であった有害事象の器官別大分類及び基本語 - 健康成人の安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ N=16	CDP870 400mg N=60	全 CDP870 投与群 N=126
耳および迷路障害	1 (6.3%)	1 (1.7%)	1 (0.8%)
耳痛	1 (6.3%)	1 (1.7%)	1 (0.8%)
胃腸障害	2 (12.5%)	5 (8.3%)	19 (15.1%)
悪心	1 (6.3%)	2 (3.3%)	6 (4.8%)
下痢	0	1 (1.7%)	5 (4.0%)
上腹部痛	0	0	3 (2.4%)
胃炎	1 (6.3%)	0	0
全身障害および投与局所様態	5 (31.3%)	2 (3.3%)	17 (13.5%)
疲労	1 (6.3%)	0	6 (4.8%)
注射部位血腫	1 (6.3%)	1 (1.7%)	1 (0.8%)
注射部位疼痛	2 (12.5%)	1 (1.7%)	1 (0.8%)
注射部位反応	1 (6.3%)	0	1 (0.8%)
注射部位硬結	1 (6.3%)	0	0
免疫系障害	1 (6.3%)	0	1 (0.8%)
動物アレルギー	1 (6.3%)	0	0
感染症および寄生虫症	7 (43.8%)	6 (10.0%)	22 (17.5%)
鼻咽頭炎	3 (18.8%)	2 (3.3%)	11 (8.7%)
鼻炎	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)
気管支炎	1 (6.3%)	0	0
膿痂疹	1 (6.3%)	0	0
中耳炎	1 (6.3%)	0	0
扁桃炎	1 (6.3%)	0	0
上気道感染	2 (12.5%)	0	0
創傷感染	1 (6.3%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3%)	0	0
節足動物咬傷	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)
挫傷	1 (6.3%)	0	1 (0.8%)
臨床検査	0	4 (6.7%)	7 (5.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3%)	5 (8.3%)	12 (9.5%)
背部痛	0	0	4 (3.2%)
関節痛	0	1 (1.7%)	3 (2.4%)
筋痛	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)
神経系障害	7 (43.8%)	9 (15.0%)	27 (21.4%)
頭痛	5 (31.3%)	4 (6.7%)	19 (15.1%)
浮動性めまい	0	2 (3.3%)	5 (4.0%)
血管迷走神経性失神	1 (6.3%)	0	0
緊張性頭痛	1 (6.3%)	0	0
精神障害	0	3 (5.0%)	3 (2.4%)
不眠症	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12.5%)	3 (5.0%)	14 (11.1%)
咽喉頭疼痛	1 (6.3%)	0	5 (4.0%)
咳嗽	1 (6.3%)	2 (3.3%)	3 (2.4%)

表 2.7.4.5-6 いずれかの投与群で発現率が2%以上であった有害事象の器官別大分類及び基本語 - 健康成人の安全性解析対象集団 (続き)

器官別大分類 基本語	プラセボ N=16	CDP870 400mg N=60	全 CDP870 投与群 N=126
鼻漏	1 (6.3%)	0	3 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3%)	3 (5.0%)	12 (9.5%)
発疹	0	0	3 (2.4%)
水疱	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)
血管障害	0	4 (6.7%)	6 (4.8%)
血腫	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)

注：例数 (%) で示す

Table 3.5:2 (5.3.5.3.3) より引用

### 1) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、いずれの投与群でも、ほとんどが軽度であった。高度の有害事象が発現した症例は計4例であった。このうち3例3件の有害事象が、医師による評価で治験薬と関連ありと判断された (表 2.7.4.5-7)。

表 2.7.4.5-7 高度の有害事象の要約 - 健康成人の安全性解析対象集団

試験/被験者	基本語	投与群	治験薬との因果関係 <sup>a)</sup>
CDP870-003/12	インフルエンザ様疾患 消化不良	CDP870 60mg sc	関連あり 関連なし
PHA-024/504	水痘	CDP870 800mg sc	関連あり
CDP870-038/0010	起立性低血圧	CDP870 400mg sc	関連なし
CDP870-001/8	頭痛	プラセボ	関連あり

sc = 皮下

<sup>a)</sup> 治験薬との因果関係について、どちらともいえない、おそらく関連あり、関連あり、明らかに関連あり又は「あり」と判断された有害事象を、治験薬の投与に「関連あり」と分類した。治験薬との因果関係について、関連なし、おそらく関連なし又は「なし」と判断された有害事象を、治験薬の投与に「関連なし」と分類した。CDP870-001 試験 (5.3.3.1.1)、CDP870-003 試験 (5.3.1.1.1)、PHA 024 試験 (5.3.3.3.1) 及び CDP870-038 試験 (5.3.1.2.1) の治験総括報告書より引用

### 2) 治験薬との因果関係別の有害事象

併合健康成人集団で報告された有害事象は、そのほとんどが治験薬と関連なし (医師による評価で、「関連なし」、「おそらく関連なし」又は「なし」) と判断された。治験薬に関連した有害事象 (医師による評価で「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「明らかに関連あり」又は「あり」) が発現した症例は、全 CDP870 投与群で 126 例中 37 例 (29.4%)、プラセボ群で 16 例中 7 例 (43.8%) であった (5.3.5.3.3 の Listing 4.5)。

#### (2) 非併合の試験

##### 1) RA0003 試験

RA0003 試験における有害事象全体の発現率は 78.5% であった。これらの有害事象は妊娠 1 件及び湿疹 1 件を除き、全ての事象が試験終了までに回復した。高頻度にみられた有害事象 (発現率が 10% 超) は頭痛 (49.0%)、鼻咽頭炎 (13.4%) 及び咽喉頭疼痛 (10.7%) であった。これら以外の有害事象は全て、発現頻度が 10% 未満であった。

いずれかの投与群で発現率が 5% 超であった有害事象を、表 2.7.4.5-8 に示した。

表 2.7.4.5-8 いずれかの投与群で発現率が5%超であった有害事象の要約：RA0003試験のITT集団

器官別大分類 基本語	投与群			全体
	CDP870 400mg 凍結乾燥剤 N=50 n (%)	CDP870 400mg PFS N=50 n (%)	CDP870 400mg バイアル入り 液剤 N=49 n (%)	N=149 n (%)
全体	41 (82.0)	38 (76.0)	38 (77.6)	117 (78.5)
胃腸障害				
腹痛	4 (8.0)	1 (2.0)	7 (14.3)	12 (8.1)
悪心	6 (12.0)	4 (8.0)	4 (8.2)	14 (9.4)
全身障害および投与局所様態				
無力症	1 (2.0)	6 (12.0)	4 (8.2)	11 (7.4)
注射部位血腫	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	5 (3.4)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	4 (8.0)	10 (20.0)	6 (12.2)	20 (13.4)
鼻炎	2 (4.0)	3 (6.0)	3 (6.1)	8 (5.4)
神経系障害				
頭痛	24 (48.0)	27 (54.0)	22 (44.9)	73 (49.0)
生殖系及び乳房障害				
月経困難症	5 (10.0)	4 (8.0)	2 (4.1)	11 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咽喉頭疼痛	6 (12.0)	6 (12.0)	4 (8.2)	16 (10.7)

PFS = 充てん済みシリンジ剤

RA0003試験の治験総括報告書 (5.3.1.2.2) より引用

有害事象の重症度は、バイアル入り液剤群で報告された妊娠1件を除いて、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬と関連がある有害事象が発現した被験者の割合は、全3群で同程度であった（充てん済みシリンジ剤群、バイアル入り液剤群及び凍結乾燥剤群でそれぞれ54.0%、51.0%及び54.0%）。

バイアル入り液剤群の被験者■■■■/0014で、重要な有害事象として妊娠が報告された。同被験者は24歳女性であり、20■■■年から20■■■年3月まで酢酸シプロテロン/エチニルエストラジオールを含む避妊薬を、20■■■年3月からはレボノルゲストレルを含む避妊薬を服用していた。退院時の受診で、β-ヒト絨毛性腺刺激ホルモン（β-HCG）検査が陽性であった。同被験者は妊娠の継続を希望し、妊娠第1期の超音波検査でも妊娠が確認された。胎児の発育は正常であり、心臓活動及び心拍音が確認された。本事象の重症度は高度と判断された。治験薬との因果関係については、医師によって「関連なし」と判断された。本試験終了時、妊娠は継続中であった。詳細な説明を5.3.5.3.2に記載した。

## 2) CDP870-056試験

CDP870-056試験において発現率が5%超の有害事象を、表2.7.4.5-9に要約した。

表 2.7.4.5-9 発現率が5%超であった有害事象の要約：CDP870-056 試験の ITT 集団

器官別大分類 基本語	投与群		全体 N=90
	第1世代 CDP870 N=46	第2世代 CDP870 N=44	
下記の器官別大分類/基本語を1件回以上発現した被験者数 (%) <sup>a)</sup>			
感染症および寄生虫症			
上気道感染	3 (6.5)	5 (11.4)	8 (8.9)
神経系障害			
頭痛	5 (10.9)	7 (15.9)	12 (13.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咽喉頭疼痛	2 (4.3)	4 (9.1)	6 (6.7)

<sup>a)</sup> % : 各群の被験者数を分母として算出した。

CDP870-056 試験の治験総括報告書、Table 14.3.1:2 (5.3.1.2.3) より引用

試験中に報告された有害事象は、そのほとんどが単発的であった。有害事象のSOCは様々であった。これらの有害事象は、試験終了時に未回復の腎結石症を除き、全て試験終了までに回復した。高頻度に見られた有害事象（発現頻度が5%超）は、頭痛（13.3%）、上気道感染（8.9%）及び咽喉頭疼痛（6.7%）であった。有害事象の発現率は、両投与群間で同程度であった。有害事象のほとんどは、最大重症度が軽度（16例）又は中等度（3例）であり、医師による治験薬との因果関係の評価は「関連なし」と判断された。重症度が高度であった有害事象は、腱損傷、筋酵素上昇及び椎間板突出であった。これらの高度の有害事象はいずれも回復し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

#### 2.7.4.5.10.8 抗 CDP870 抗体の有無別の有害事象

CDP870 単回投与後に抗 CDP870 抗体濃度が 2.4 units/mL 超であった症例は、併合健康成人集団の全 CDP870 投与群で 126 例中 24 例（19.0%）であった。抗 CDP870 抗体は、CDP870 が血中から消失した後に検出されることが多かった。有害事象又は臨床検査値異常が発現した抗 CDP870 抗体発現例は、そのほとんどが、抗 CDP870 抗体が陽性となる前に有害事象又は臨床検査値異常が発現した（それぞれ 90% 及び 71%）（5.3.5.3.12 の Report on Immunogenicity of Certolizumab Pegol）。したがって、有害事象及び臨床検査値異常による解析では、抗 CDP870 抗体は健康成人集団の安全性に及ぼす明確な影響がないことが示された。

RA0003 試験又は CDP870-056 試験では、抗 CDP870 抗体の有無による有害事象を解析しなかった。

#### 2.7.4.5.10.9 臨床検査

健康成人集団を対象とした試験では、臨床検査データを併合しなかった。これらの各試験ではいずれも血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施したが、試験間で個々のパラメータに若干の差が認められた。健康成人集団を対象とした試験で自己抗体検査を実施したのは、PHA-024 試験のみであった。

臨床検査所見の詳細については、CDP870-001 試験（5.3.3.1.1）、CDP870-003 試験（5.3.1.1.1）、PHA-024 試験（5.3.3.3.1）、CDP870-038 試験（5.3.1.2.1）、RA0003 試験（5.3.1.2.2）及び CDP870-056 試験（5.3.1.2.3）の治験総括報告書に記載した。

##### (1) 血液学的検査：健康成人集団

CDP870 は、健康成人集団において、血液学的パラメータに影響を与えないと考えられる。

### 1) 赤血球

CDP870-001 試験、CDP870-003 試験、CDP870-038 試験、RA0003 試験又は CDP870-056 試験では、赤血球に臨床的に重要な異常は認められなかった。PHA-024 試験では、赤血球が増加又は減少する傾向は認められなかった。

### 2) 白血球

CDP870-001 試験、CDP870-003 試験、CDP870-038 試験、RA0003 試験又は CDP870-056 試験では、白血球に臨床的に重要な異常は認められなかった。PHA-024 試験では、白血球が増加又は減少する傾向は認められなかった。

CDP870-001 試験では、蛍光活性化セルソーターでリンパ球分画を解析した。その結果、リンパ球又は所定のリンパ球分画 (CD3+, CD4+, CD8+, CD14+及び CD19+) の割合に、治験薬に関連した変化は認められなかった。

### 3) 血小板及びその他の凝固関連パラメータ

CDP870 は、健康成人集団において、凝固関連パラメータに影響を与えないと考えられる。

健康成人集団における全ての臨床試験で、血小板数、PT 及び aPTT を検討した。ただし CDP870-038 試験では、PT 及び aPTT のいずれもスクリーニングでしか測定しておらず、試験中のデータはない。

CDP870-001 試験及び CDP870-003 試験では、血小板数又は PT に臨床的に重要な異常は認められなかった。PHA-024 試験では、CDP870 の投与又は用量増量に伴う血小板数が増加又は減少する傾向は認められず、また日本人と白人との間に臨床的に重要な差は認められなかった。

CDP870-001 試験では、aPTT に臨床的に重要な異常は認められなかった。また PHA-024 試験では、aPTT が増加又は減少する傾向は認められなかった。INR は CDP870-003 試験でのみ検討したが、INR に臨床的に重要な異常は認められなかった。またベースライン時と比較して、臨床的に重要な変化は認められなかった。RA0003 試験では凝固パラメータを検討したが、ベースライン時と比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。CDP870-056 試験では血小板数及び PT を検討したが、ベースライン時と比較して、それらに臨床的に重要な変化は認められなかった。CDP870-056 試験の治験実施施設 2 施設中 1 施設の数例で、7 日目に aPTT 延長が認められた。しかしこれらの aPTT 延長は、それ以降の来院日では基準値範囲内に回復していた。これらの aPTT 延長に伴う臨床事象 (出血等) は認められなかった。これらの aPTT 延長は、凝固検査の全体的評価 (5.3.5.3.13 の Cimzia Coagulation Test Expert Report) から、同施設における aPTT 検査が CDP870 の PEG 成分による干渉に感受性が高かったためと判断された。

CDP870-003 試験では、CDP870 200mg 皮下投与群の 1 例 (被験者 1) で、CDP870 投与後 48 時間に aPTT 延長 (53.7 秒) が認められ、臨床的に重要である可能性があるとして判断された。しかし同被験者の翌日の aPTT は基準値範囲内であった。

### (2) 生化学的検査

CDP870 投与例では、肝機能パラメータ (主に ALT 及び AST) を除いて、血液生化学的パラメータ (腎機能検査、アルブミン、総蛋白、グルコース及び電解質) が増加又は減少傾向は認められなかった。しかしながら、被験者数が少数のため、確固とした結論を得ることは不可能である。

CDP870-056 試験の 3 例 (被験者 ■■■/0002、■■■/0028 及び ■■■/0032) で、クレアチンキナーゼ又は乳酸脱水素酵素に臨床的に重要な増加が認められた。これらは、医師による評価で、激しい身体活動によるものであると判断された。

### 1) 肝機能検査

CDP870-001 試験、CDP870-003 試験、CDP870-038 試験、RA0003 試験及びCDP870-056 試験において、臨床的に重要である可能性がある肝機能検査値異常（基準値上限の 1.5 倍以上）が認められた症例を、表 2.7.4.5-10 に示した。PHA-024 試験については、肝機能検査値異常の臨床的重要性を検討しなかったため、肝機能検査値異常がみられた全症例を表に含めた。健康成人集団で有害事象として報告された肝機能検査異常に関する考察は、2.7.4.5.10.10 (8) 項に示した。

表 2.7.4.5-10 臨床的に重要である可能性のある肝機能検査値異常（基準値上限の 1.5 倍以上）が認められた症例の要約：健康成人集団

試験/被験者番号	CDP870 の用量 又はプラセボ	パラメータ (単位)	ベースライン値、異常値、最終値
CDP870-001/1	0.3mg/kg iv	AST (U/L)	スクリーニング：36、5 日目：85 (高)
CDP870-001/5	1.0mg/kg iv	ALT (U/L)	スクリーニング：31、5 日目：63 (高)
CDP870-003/21	200mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング/治療前：35、42 日目：66 (高)
		GGT (U/L)	スクリーニング/治療前：58、42 日目：101 (高)、最終値：82 (高)
CDP870-003/27	20mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング/治療前：20、21 日目：75 (高)
PHA-024/0205	100mg sc	ALT (U/L)	1 日目の治療前：62 (高)、3 日目：91 (高)、最終値：60 (高)
PHA-024/0305	400mg sc	AST (U/L)	1 日目の治療前：24、57 日目：82 (高)
PHA-024/0405	プラセボ	GGT (U/L)	1 日目の治療前：96 (高)、22 日目：122 (高)、57 日目：100 (高)
CDP870-038/ ■/0029	400mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング/治療前：24、2 週目：94 (高)、最終値：24
		AST (U/L)	スクリーニング/治療前：19、2 週目：270 (高)、最終値：20
CDP870-038/ ■/030	400mg sc	AST (U/L)	スクリーニング/治療前：16、2 週目：121 (高)、最終値：18
CDP870-038/ ■/0033	400mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング/治療前：41、退院時：92
CDP870-038/ ■/0042	400mg sc	GGT (U/L)	スクリーニング/治療前：28、2 週目：121 (高)、最終値：30
RA0003/ ■/0082	400mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング：32、2 週目：35 (高)、退院時 (12 週目)：102 (高)、再検査：162 (高)、再検査：60 (高)、最終値：57 (高)
		AST (U/L)	スクリーニング：23、2 週目：25、退院時 (12 週目)：39 (高)、再検査：65 (高)、再検査：23
RA0003/ ■/0118	400mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング：24、2 週目：111 (高)、再検査：64 (高)、再検査：30、退院時 (12 週目)：14
		AST (U/L)	スクリーニング：19、2 週目：49 (高)、再検査：36 (高)、再検査：20、退院時 (12 週目)：15
		GGT (U/L)	スクリーニング：26、2 週目：50 (高)、再検査：43 (高)、再検査：37、退院時 (12 週目)：22
CDP870-056/ ■/0002	400mg sc	AST (U/L)	スクリーニング：20、14 日目：169 (高)、再検査：112 (高)、退院時：27
CDP870-056/ ■/0042	400mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング：55 (高)、退院時：231 (高)、再検査：115 (高)、再検査：118 (高)、再検査/最終値：93 (高)
		AST (U/L)	スクリーニング：49 (高)、14 日目：80 (高)、退院時：116 (高)、再検査：68 (高)、最終値：55 (高)
CDP870-056/ ■/0028	400mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング：29、14 日目：91 (高)、21 日目：79 (高)、退院時：30
		AST (U/L)	スクリーニング：31、14 日目：379 (高)、21 日目：62 (高)、退院時：36
CDP870-056/ ■/0033	400mg sc	ALT (U/L)	スクリーニング：21、14 日目：81 (高)、21 日目：70 (高)、退院時：26
		AST (U/L)	スクリーニング：19、14 日目：266、退院時：19

ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT =  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、sc = 皮下

CDP870-001 試験 (5.3.3.1.1)、CDP870-003 試験 (5.3.1.1.1)、PHA 024 試験 (5.3.3.3.1)、CDP870-038 試験 (5.3.1.2.1)、RA0003 試験 (5.3.1.2.2) 及び CDP870-056 試験 (5.3.1.2.3) の治験総括報告書より引用

表 2.7.4.5-10に示した症例のうち、肝機能検査値異常が有害事象として報告されたのは次の9例であった（CDP870-001試験の被験者5、CDP870-003試験の被験者21及び27、CDP870-038試験の被験者■■■/0029、■■■/0030、■■■/0033及び■■■/0042、並びにRA0003試験の被験者■■■/0082及び■■■/0118）。

## 2) 腎機能検査

健康成人集団における臨床試験では、クレアチニン又はBUNに臨床的に重要な異常は認められなかった。腎機能検査値異常はいずれも有害事象として報告されなかった。

## 3) アルブミン及び総蛋白

健康成人集団における臨床試験では、アルブミン又は総蛋白に臨床的に重要な異常は認められなかった。アルブミン又は総蛋白異常はいずれも、有害事象として報告されなかった。

## 4) グルコース

健康成人集団における臨床試験では、グルコースに臨床的に重要な異常は認められなかった。血中グルコース異常はいずれも有害事象として報告されなかった。

## 5) 電解質

CDP870-001試験、CDP870-003試験、CDP870-038試験及びRA0003試験では、電解質に臨床的に重要な異常は認められなかった。PHA-024試験では、電解質に臨床的に重要な傾向は認められなかった。健康成人集団における臨床試験では、電解質異常は有害事象として報告されなかった。

## (3) 自己抗体検査

健康成人集団を対象とした試験で自己抗体検査を実施したのは、PHA-024試験のみであった。ベースライン時は自己抗体陰性であったが、57日目に自己抗体陽性であった症例の割合は、プラセボ群（8.3%、1/12例）に比べてCDP870群（11.1%、4/36例）で高かった。抗dsDNA抗体価が高かった症例は、CDP870 100 mg群の2例及びCDP870 400 mg群の1例であった。これら3例はいずれも抗核抗体価は基準値範囲内であった。このうちCDP870 100 mg群の被験者201（50歳男性）の抗dsDNA抗体価は、スクリーニング時で25 IU未満、8週目で45 IUであった。CDP870 100 mg群の被験者205（45歳男性）の抗dsDNA抗体価は、スクリーニング時は基準値範囲内であったが、8週目では36 IUであった。CDP870 400 mg群の被験者402（23歳男性）の抗dsDNA抗体価は、スクリーニング時は基準値範囲内であったが、8週目では47 IUであった。スクリーニング時に抗dsDNA抗体価異常が4例で認められたが、これらの症例の抗dsDNA抗体価は8週目では基準値範囲内であった。

抗カルジオリピン抗体価が高かった症例は2例であった。このうち1例はCDP870 800 mg群であり、抗カルジオリピンIgM抗体価が高かった。当該症例の抗カルジオリピンIgM抗体価は、スクリーニング時は陰性（10 IU未満）であったが、57日目では23 IUであった。また抗核抗体価及び抗dsDNA抗体価は、いずれの測定時点でも陰性であった。もう1例はプラセボ群であり、抗カルジオリピンIgG抗体価が高かった。同症例の抗カルジオリピンIgG抗体価は、スクリーニング時は陰性（10 IU未満）であったが、57日目では11 IUであった。また、抗核抗体価は、スクリーニング時は陰性であり、57日目では1:40希釈で陽性であった。

#### (4) 尿検査

CDP870-001 試験の 1 例（被験者 4）で、臨床的に重要な異常として尿亜硝酸塩陽性が認められた。しかしこれは、スクリーニング時にも認められた所見であった。CDP870-003 試験、PHA-024 試験、CDP870-038 試験及び RA0003 試験では、臨床的に重要な尿検査所見は報告されなかった。

CDP870-056 試験の 1 例（被験者■■■/0020）では、尿潜血が 14 及び 21 日目、並びに退院時に認められた。当該症例ではまた、尿蛋白及び尿ケトン体が退院時に認められた。この異常は、医師による評価で臨床的に重要と判断された。

#### 2.7.4.5.10.10 器官別又は症候群有害事象

本項の有害事象の解析は、主に併合健康成人集団を用いて実施した。ただし、心電図の詳細な考察は、日本人/白人を対象とした PHA-024 試験のみで実施した。

併合健康成人集団のいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.5-6 に示した。

#### (1) 免疫系障害

免疫系障害又は反応の可能性のある有害事象について、併合健康成人集団の安全性データを用いて検討した。その結果、免疫系障害を示唆する有害事象は認められなかった。

#### (2) 感染症

併合健康成人集団で感染症事象の発現率は、プラセボ群（43.8%）より全 CDP870 投与群（17.5%）で低値であった。各感染症の発現例数は、ほとんどの感染症事象において各投与群で 1~2 例であった。全 CDP870 投与群とプラセボ群の間で発現率の差が最も大きかった感染症事象は鼻炎であった（1.6%対 0%）。

健康成人集団で高度の感染症事象が 2 例報告された。その内訳は、水痘が 1 例（医師の評価：関連あり）及びインフルエンザ様疾患が 1 例（どちらともいえない）であった。ヘルペス感染が 2 例報告された。その内訳は、単純ヘルペス（関連なし）及び単純ヘルペス眼感染（関連あり）であった。

#### (3) 悪性腫瘍

健康成人集団では悪性腫瘍は認められなかった。

#### (4) 心血管障害

SOC が「心臓障害」の有害事象として、洞性徐脈が全 CDP870 投与群の 1 例で報告された。また、SOC が「血管障害」の有害事象が、全 CDP870 投与群の 6 例で報告された。その内訳は、血腫（2 例）、潮紅、ほてり、低血圧及び起立性低血圧（各 1 例）であった。併合健康成人集団では、いずれの心血管症例も、各投与群の発現例数が 1 例以下であった。臨床的に重要である可能性のある心血管障害は、グレード 1 の収縮期性心雑音（医師の評価：関連なし）及び高度の起立性低血圧（おそらく関連なし）の 2 例であった。

#### (5) 心電図

健康成人を対象とした全ての試験で心電図を収集した。これらの試験では心電図の収集スケジュール及び頻度が異なっていた。そのため SCS では、健康成人集団の心電図は併合しなかった。

健康成人の心電図データの詳細な考察については、個々の治験総括報告書を参照のこと。以下には、PHA-024 試験の心電図データの詳細な考察のみを示した。

健康成人を対象とした試験から得た心電図データの要約を、表 2.7.4.5-11 に示した。

表 2.7.4.5-11 心電図評価の要約：健康成人を対象とした試験

試験	測定時点	方法	所見
CDP870-001 16 例 (CDP870：12 例、 プラセボ：4 例)	スクリーニング、0 日 目 (点滴静脈内投与開 始前に測定し、投与開 始後は 4 時間毎に測定 した)、1 及び 5 日目	仰臥位で 3 分以上安静後、12 誘 導心電図を測定した Marquette Mac 心拍記録器を用い て、12 心拍にわたってデジタル 心電図を記録した 全心電図を医師が評価した	臨床的に重要な異常は、 CDP870 点滴静脈内投与 前、投与中、又は投与後 のいずれの時点でも認め られなかった
CDP870-003 30 例	スクリーニング、0 日 目 (点滴静脈内投与開 始前に測定し、投与開 始前 30 分～開始後 4 時 間は連続測定した。投 与開始後 4 時間にも測 定した)、1 及び 5 日 目	仰臥位で 3 分以上安静後、12 誘 導心電図を測定した Marquette Mac 心拍記録器を用い て、12 心拍にわたってデジタル 心電図を記録した 全心電図を医師が評価した	臨床的に重要な異常は、 CDP870 点滴静脈内投与 前、投与中、又は投与後 のいずれの時点でも認め られなかった
PHA-024 48 例	スクリーニング、連続 心電図：-1、1 日目 (投与前に測定し、投 与後は 6 時点で測定し た)、2、3、4、5、 8、15、22、29、43 及 び 57 日目	心電図間隔測定のために、1 日 目の連続心電図、並びに 2、3、 4 及び 5 日目の心電図を中央心 電図検査施設に送付した 全心電図を医師が評価した 心電図間隔 (RR、PR、QRS 及 び QT) は手動測定に加え、デ ジタル化ソフトウェアを用いて 測定した T 波形態の異常又は U 波を検出 した場合、治験依頼者に報告し た QTc 間隔の補正では、Bazett 法及 び Fridericia 法を使用した <sup>a)</sup> 異常所見については、臨床的に 重要か否かを評価した 臨床的に重要な異常所見は全 て、有害事象として記録した	有害事象として報告され た心電図異常は、結節状 逸脱を伴った洞性徐脈の 1 例のみであった。これ 以外に、臨床的に重要な 心電図異常は認められな かった
CDP870-038 48 例	スクリーニング及び 12 週目	心電図は 25 mm/s の速度で、1 cm/mV の較正曲線を入れて記録 した 全心電図を医師が評価した 異常所見は有害事象として報告 した	スクリーニング時から 12 週目までに、心電図パラ メータに臨床的に意味の ある変化はなかった
RA0003 149 例	スクリーニング及び 12 週目	心電図は 25 mm/s の速度で、1 cm/mV の較正曲線を入れて記録 した 全心電図を医師が評価した	医師により臨床的意味の ある心電図異常はないと 判断された
CDP870-056 90 例	スクリーニング及び 84 日目	心電図は 25 mm/s の速度で、1 cm/mV の較正曲線を入れて記録 した 全心電図を医師が評価した	医師により臨床的意味の ある心電図異常はないと 判断された

cm/mV = センチメートル/ミリボルト、mm/s = ミリメートル/秒

<sup>a)</sup> Bazett 法： $QTc = QT(HR/60)^{1/2}$ 、Fridericia 法： $QTc = QT(HR/60)^{1/3}$

CDP870-001 試験 (5.3.3.1.1)、CDP870-003 試験 (5.3.1.1.1)、PHA 024 試験 (5.3.3.3.1)、CDP870-038 試験 (5.3.1.2.1)、RA0003 試験 (5.3.1.2.2) 及び CDP870-056 試験 (5.3.1.2.3) の治験総括報告書より引用

併合健康成人集団で、有害事象と判断された心電図異常は1例のみであった。当該症例は、PHA-024 試験に参加した24歳男性（被験者102）であり、心電図異常として結節状逸脱を伴った洞性徐脈が認められた。しかしこれは若齢健康成人でよく見られる心電図所見の1つであり、医師による評価で重症度は軽度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

PHA-024 試験では、心電図の経時変化を評価した。ベースライン時から1日目までの変化を解析した結果、2種類の心電図パラメータ（最長QRS間隔及び最長QT間隔）で投与群間に有意差が認められた（ $p \leq 0.05$ ）。そのうち最大QRS間隔では、白人及び日本人被験者のいずれでも、投与群間に有意差が認められた。最長非補正QT間隔では、日本人被験者の投与群間に有意差が認められた。しかし、心拍数による補正QT間隔（QTc）では投与群間に明確な傾向は認められず、いずれのQTパラメータ（QT間隔、Bazett法によるQTc間隔<sup>52)</sup>及びFridericia法によるQTc間隔<sup>53)</sup>でも、各投与群で極値（460 msec以上と定義）は認められなかった。以上の結果から、最長QRS間隔及び最長非補正QT間隔でみられた有意な傾向は、臨床的に問題がないことが示唆された。

Bazett補正法は、高い心拍数では過大な補正となる一方、毎分60拍未満の低い心拍数では過小な補正となる。Fridericia補正法によるQTc間隔で、ベースライン時から投与後5日目までのいずれかの測定時点までの変化が30 msecを超えた症例は、プラセボ群の1例（31 msecから60 msecへ変化）のみであり、CDP870群では1例も報告されなかった。これは、CDP870が心臓再分極に有意な影響を与えないことから支持された。QTcデータを、表2.7.4.5-12及び表2.7.4.5-13に示した。

表 2.7.4.5-12 QTパラメータの最大変化量：PHA-024 試験の安全性解析対象集団

QT 間隔	投与群			
	プラセボ N=12	CDP870 100mg N=12	CDP870 400mg N=12	CDP870 800mg N=12
QT 間隔				
0~30 msec	9 (75.0%)	12 (100%)	12 (100%)	7 (58.3%)
31~60 msec	3 (25.0%)	0	0	5 (41.7%)
QTc 間隔 (Bazett 法)				
0~30 msec	11 (91.7%)	10 (83.3%)	11 (91.7%)	11 (91.7%)
31~60 msec	1 (8.3%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
QTc 間隔 (Fridericia 法)				
0~30 msec	11 (91.7%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
31~60 msec	1 (8.3%)	0	0	0

msec = ミリ秒、QTc = 補正 QT 間隔

注：例数 (%) で示す

PHA-024 試験の治験総括報告書、Table T12.1 (5.3.3.3.1) より引用

表 2.7.4.5-13 スクリーニング時及び5日目におけるQT間隔の要約統計量：PHA-024試験の安全性解析対象集団

QT 間隔 測定時点	統計量	プラセボ N=12	CDP870 100mg N=12	CDP870 400mg N=12	CDP870 800mg N=12
QT 間隔					
1 日目	平均 (SE)	392 (9.9)	383 (5.3)	402 (7.6)	391 (7.7)
	最小値、最大値	343, 478	348, 406	355, 443	347, 424
5 日目	平均 (SE)	376 (7.9)	367 (5.0)	373 (6.6)	383 (6.2)
	最小値、最大値	338, 423	332, 390	340, 420	343, 409
QTc 間隔 (Bazett 法)					
1 日目	平均 (SE)	379 (4.3)	387 (5.4)	382 (7.0)	380 (4.9)
	最小値、最大値	358, 405	357, 415	341, 417	356, 404
5 日目	平均 (SE)	389 (5.2)	389 (4.9)	389 (5.3)	386 (5.4)
	最小値、最大値	354, 410	347, 415	363, 425	359, 419
QTc 間隔 (Fridericia 法)					
1 日目	平均 (SE)	383 (4.7)	386 (4.0)	389 (6.1)	383 (4.2)
	最小値、最大値	362, 419	364, 404	346, 418	356, 404
5 日目	平均 (SE)	384 (5.0)	381 (3.4)	384 (4.2)	385 (3.2)
	最小値、最大値	354, 413	357, 401	356, 408	367, 400

QTc = 補正 QT 間隔、SE = 標準誤差

注：1 日目の値は午前 8 時の測定値である

注：単位はミリ秒である

PHA-024 試験の治験総括報告書、Table T7.1 (5.3.3.3.1) より引用

#### (6) 胃腸障害

感染症を除く胃腸事象障害の発現率は、全 CDP870 投与群及びプラセボ群でそれぞれ 15.1%及び 12.5%であった。全 CDP870 投与群で高頻度にみられた胃腸障害は、悪心 (4.8%)、下痢 (4.0%) 及び上腹部痛 (2.4%) であった。プラセボ群に比べて全 CDP870 投与群で高頻度でみられた胃腸障害は、下痢 (0%対 4.0%) 及び上腹部痛 (0%対 2.4%) であった。

#### (7) 血液障害

併合健康成人集団では、血液障害の有害事象は認められなかった。

#### (8) 肝臓系事象

プラセボ群に比べて全 CDP870 投与群で発現率が高値であった肝臓系事象は、AST増加 (0%対 1.6%)、ALT増加 (0%対 0.8%)、GGT増加 (0%対 0.8%)、肝機能検査異常 (0%対 2.4%) であった。また 1 例では、治験薬の最終投与の 12 週間後以降に肝臓系事象が報告された。当該症例は、CDP870-038 試験の被験者 33 であり、CDP870 400 mg 単回投与の 112 日後に ALT 増加が認められた。肝酵素異常に関する考察は、2.7.4.5.10.9 (2) 1) 項に示した。

#### (9) 代謝及び内分泌障害

健康成人集団では、代謝及び内分泌障害の有害事象は認められなかった。

#### (10) 神経系障害

SOCが「神経系障害」の有害事象全体の発現率は、プラセボ群に比べて全CDP870投与群で低値であった(43.8%対21.4%)。全CDP870投与群及びプラセボ群で最も高頻度に見られた神経系障害は、頭痛であった。プラセボ群に比べて全CDP870投与群で発現率が1%以上高値であった神経系障害は、浮動性めまい(0%対4.0%)であった。CDP870-001試験のプラセボ群1例(被験者8)で高度の頭痛が認められた。当該事象は治験薬と関連ありと判断された。

#### (11) 腎臓及び尿路系障害

腎臓及び尿路系の感染症については、2.7.4.5.10.10.2項に示した。併合健康成人集団では、SOCが「腎および尿路障害」の有害事象は認められず、臨床的に重要な腎機能検査値異常も認められなかった。

#### (12) 生殖系障害

併合健康成人集団では、SOCが「生殖系および乳房障害」の有害事象は認められなかった。

#### (13) 呼吸器系障害

呼吸器の感染症については、2.7.4.5.10.10(2)に示した。SOCが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象の発現率は、全CDP870投与群とプラセボ群で同程度であった(11.1%及び12.5%)

全CDP870投与群及びプラセボ群で高頻度に見られた呼吸器系障害は、咳嗽(それぞれ2.4%及び6.3%)、咽喉頭疼痛(4.0%及び6.3%)、並びに鼻漏(2.4%及び6.3%)であった。その他の事象(呼吸困難及び鼻閉等)は全て、各投与群での発現例数が2例以下であった。

#### (14) 皮膚障害

皮膚障害の感染症については、2.7.4.5.10.10(2)項に示した。

SOCが「皮膚および皮下組織障害」有害事象の発現率は、全CDP870投与群及びプラセボ群でそれぞれ9.5%及び6.3%であった。全CDP870投与群で最も高頻度に見られた皮膚障害は発疹であり、その発現率は全CDP870投与群で2.4%、プラセボ群で0%であった。SOCが「皮膚および皮下組織障害」のその他の事象は全て、各投与群での発現例数が2例以下であった。

使用したプラセボは、CDP870-001試験(5.3.3.1.1)では生理食塩水、PHA-024試験(5.3.3.3.1)では70%ソルビトール液であった。CDP870-003試験(5.3.1.1.1)、CDP870-038試験(5.3.1.2.1)、RA0003試験(5.3.1.2.2)及びCDP870-056試験(5.3.1.2.3)では、プラセボを投与しなかった。ソルビトールについては、その臨床経験からアレルギー反応を有することが明らかになっている。注射部位反応に関する事象とSOCが「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現率を、PHA-024試験のプラセボ群とCDP870-001試験のプラセボ群間で比較した。その結果、PHA-024試験のプラセボ群では12例中4例(33.3%)で注射部位反応に関する事象(注射部位血腫、注射部位硬結、注射部位疼痛及び注射部位反応NOS)がみられたのに対し、CDP870-001試験のプラセボ群では4例中1例(25.0%)で皮膚障害が認められたのみであった。

#### (15) バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目

健康成人集団における臨床試験では、CDP870はバイタルサイン、心電図パラメータ及び身体所見に影響を与えなかった。

### 1) バイタルサイン

健康成人集団における臨床試験では、臨床的に重要なバイタルサイン所見は認められなかった。各被験者のスクリーニング時における血圧は、いずれの試験でも基準範囲内であった。

CDP870-038 試験の被験者■/10 で、CDP870 400 mg 単回 sc 投与後 1 時間及び 5 日に起立性低血圧が認められた。本事象については、5.3.5.3.2 に要約を示した。

### 2) 心電図

心電図データの考察は、2.7.4.5.10.10 (5) 項に示した。

### (16) 身体所見及び体重

健康成人集団における臨床試験のいずれにおいても、臨床的に重要な身体所見又は体重変化は認められなかった。

#### 2.7.4.5.11 クロウン病患者における安全性

クローン病の患者を対象として本邦で実施した CDP870 の臨床試験の概要は 5.3.5.3.8 に示した。本邦では活動性クローン病の患者を対象とした試験がこれまでに 3 本終了している（プラセボ対照第 II 相試験の CDP870-037 試験、及び非盲検長期試験の CDP870-047 及び CDP870-048 試験）。国内試験では、合計 89 例が CDP870 の投与を受けた。クローン病被験者でみられた CDP870 の有害事象プロファイルは、TNF 阻害薬に特有のものであった。クローン病患者全体を併合した被験者集団（安全性集団）では、プラセボ対照試験の被験者集団と比べ、曝露期間が 5 倍であることを考慮すると、両被験者集団の有害事象のプロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。クローン病患者に対し CDP870 をより長期間にわたり投与した後も、新たな安全性シグナルを示唆するデータは認められていない。

### 2.7.4.6 市販後データ

本剤は2007年9月7日にスイスにおいて世界で最初に承認され、この日付を国際誕生日として下記の調査単位期間で計6報の定期的安全性最新報告（PSUR）を作成しており、これらのデータに基づき市販後安全性情報を示す。PSURにおいては、自発報告と臨床試験からの報告を分けて検討しており、臨床試験成績については、前述の項にて検討していることから、特に注釈がない場合には市販後の自発報告による情報にて検討を行った。

なお、PSUR第1版の調査単位期間中に報告された有害事象はなかった。

PSUR第1報：2007年9月7日～2008年3月6日（5.3.6.1）

PSUR第2報：2008年3月7日～2008年9月6日（5.3.6.2）

PSUR第3報：2008年9月7日～2009年9月6日（5.3.6.3）

PSUR第4報：2009年9月7日～2010年3月6日（5.3.6.4）

PSUR第5報：2010年3月7日～2010年9月6日（5.3.6.5）

PSUR第6報：2010年9月7日～2011年3月6日（5.3.6.6）

#### 2.7.4.6.1 推定使用患者数

国際誕生日である2007年9月7日からPSUR第6報のデータ固定日（2011年3月6日）までの市販後の製品出荷量から推定した使用患者数の累計は57,004例、25,158患者・年であった。臨床試験の被験者も併せた曝露期間は、54,725.5患者・年と推定された。

表 2.7.4.6-1 推定患者数

	市販後		臨床試験	合計
	患者数	患者・年	患者数	患者・年
PSUR第1報	8	-	3,717	1,950.5
PSUR第2報	1,968	-	5,121	3,544.5
PSUR第3報	4,710	-	9,301	14,011
PSUR第4報	11,767	5,883	6,326	9,046.5
PSUR第5報	17,254	8,627	6,052	11,653
PSUR第6報	21,297	10,648	7,744	14,520
累計	57,004	25,158	38,261	54,725.5

\* PSUR第1版から第3版までの市販後での患者・年は集計されていない。

#### 2.7.4.6.2 海外における安全性上の措置

国際誕生日以降、2011年3月6日までに実施した海外における安全性上の措置を表2.7.4.6-2に示した。

表 2.7.4.6-2 海外における安全性上の措置

変更日 実施国	変更内容
2008年6月4日 スイス	<p>Special warnings and precautions in use の項に「aPTT 検査」の項を新設し、aPTT 上昇がみられる検査キット名を明記した。追記した文章は以下の通り。</p> <p>「aPTT assays: In vitro certolizumab pegol may interfere with some aPTT assays. Care should be exercised when interpreting aPTT results. Following reactivities did not have an influence of the results of the aPTT assays: Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FS activated PTT, Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FSL Activated PTT, HemosiLTM SynthAFax, HemosiLTM SynthASil, Platel<sup>®</sup> LS (also distributed with the name TriniCLOaPTT HS).」</p>
2008年12月22日 米国	<p>2008年9月4日のFDAからのクラスラベリング指示により、TNF阻害薬使用に関連したヒストプラズマ症及び他の侵襲的真菌感染が報告されているとの記載を追加した。また、当該事象に関連したREMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies) の変更が承認された(2008年12月31日)。</p>
2009年2月12日 スイス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Special warnings and precautions in use の非代償性心不全の項に、“クローン病を対象とした臨床試験で心血管事象が報告されており、心血管疾患及び炎症性疾患の素因等のリスクファクターを有する患者には注意深く投与すること”を追記。</li> <li>・ Pregnancy and lactation の妊娠の項に、“雄性げっ歯類への本剤投与により精子運動能及び精子数減少傾向がみられたが、授精率への明らかな影響は認められなかったこと、並びに臨床的影響は不明である”ことを追記。</li> <li>・ Undesirable effect の項を下記の通り改訂。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 感染の「occasional：肛門周囲膿瘍、膿瘍、腹部膿瘍、直腸周囲膿瘍」を「腹部及び消化管感染（膿瘍を含む）」に変更し、「rare：腸管膿瘍」を追記。</li> <li>- 新生物の occasional として「基底細胞癌」を追記し、直腸癌を「rare」から「occasional」に移動。</li> <li>- 免疫系の uncommon として「サルコイドーシス」を追記。</li> <li>- 心臓の動悸を「rare」から「occasional」に移動し、rare として「心突然死、心不全、うっ血性心筋症、心筋梗塞、不整脈、心房細動」を追記。</li> </ul> </li> </ul>
2009年3月31日 スイス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Dosage/method of administration の Duration of treatment の項の“本剤の6ヵ月以上の治療に関する安全性及び有効性は証明されていない”を“本剤の6ヵ月以上の治療に関する安全性及び有効性は、十分なエビデンスはない”に改訂。</li> <li>・ Special Warnings and precautions in use に“小腸閉塞：クローン病の治療反応性消失により外科処置を要する固定線維狭窄となる可能性がある”と追記。</li> </ul>
2009年11月18日 米国	<p>2009年8月4日のFDAからのクラスラベリング指示により、TNF阻害薬使用に関連した小児での悪性腫瘍、成人での白血病、乾癬様皮膚病変に関する記載を追加した。また、当該事象に関連したREMSの変更を提出した。</p>

表 2.7.4.6-2 海外における安全性上の措置（続き）

変更日 実施国	変更内容
2009年12月15日 スイス	<p>FDAの要望に伴い、Malignant tumors and lymphoproliferate disordersの項に下記の悪性腫瘍（リンパ腫を含む）に関する注意喚起を追記した。</p> <p>“関節リウマチ及び他の疾患で市販後のTNF阻害薬の使用に関連した急性及び慢性白血病の症例が報告されている。TNF阻害薬を使用していない場合でも関節リウマチ患者では白血病の発生リスクが一般集団と比較して高い（約2倍）ことが知られている。</p> <p>本剤を含むTNF阻害薬の治療を受けた小児、若年者（adolescents）、若い成人（治療開始が18歳以下）で死亡例を含む悪性腫瘍が報告されている。報告された悪性腫瘍の約半数がホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。</p> <p>その他の悪性腫瘍は多様で、通常免疫抑制と関連する稀な悪性腫瘍や、通常小児や若年（adolescents）で発現しない癌腫であった。悪性腫瘍の発生の中央値が治療開始30ヵ月（範囲：1～84ヵ月）後であった。ほとんどの患者で免疫抑制剤が併用されていた。これらの報告は市販後の報告であり、情報源は登録制度や市販後の自発報告といった多様なものであった。本剤は小児に対する適応はない。”</p> <p>本剤に対する抗体として、下記の記載を追記した。</p> <p>“臨床試験の結果から、クローン病徴候に満足できるコントロールが維持できない患者に対しては、本剤治療の中止を考慮すべきである。”</p>
2010年3月16日 スイス	<p>Undesirable effects in clinical trialsの高齢者の項に“60歳以上の高齢者の治療に関し、特に感染症の発現に注意が必要である”と追記した。</p>
2010年5月26日 カナダ	<p>カナダ規制当局のクラスラベリング指示により“小児の悪性腫瘍及び成人の白血病の発現リスク及び市販後使用経験による乾癬の新規発症例が報告されている”との記載を追記した。</p>
2010年7月29日 米国	<p>FDAのクラスラベリング指示により、市販後で報告された事象として、本剤を含むTNF阻害薬の使用に関連したギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー等の末梢性脱髄障害を追記した。</p>
2010年8月26日 EU アイスランド ノルウェー	<p>SmPC (Summary of Product Characteristics) の precautions &amp; warningsの項に小児の悪性腫瘍及び白血病（年齢を問わず）に関する警告等を追記した。</p>
2010年9月7日 オーストラリア	<p>CCDS (Company Core Data Sheet) の記載に基づき、安全性情報の副作用の項に以下の事象を追加した。</p> <p>多発性硬化症、脳神経炎、横断性脊髄炎、凝固時間延長、視力低下、そう痒症（部位を問わない）、結節性紅斑、感覚異常、気分障害（関連症状を含む）、血腫、点状出血、血中ブドウ糖変動、膈分泌物、瘻孔（部位を問わない）。</p>
2010年10月6日 米国	<p>FDAのクラスラベリング指示により、他の情報源からの副作用情報として、「全身性血管炎」を追記した。</p>

表 2.7.4.6-2 海外における安全性上の措置 (続き)

変更日 実施国	変更内容
2011年2月9日 EU アイスランド ノルウェー	<p>2010年9月29日、副作用の項を以下の通り改訂した SmPC を EMA に提出し、2010年12月16日に CHMP 見解を反映した修正を行い、2011年2月9日に委員会の決定が公表された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫系障害の「薬物過敏症」を「薬物過敏症（アナフィラキシーショックを含む）」に変更。</li> <li>・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）の「白血病、リンパ腫」を「血液およびリンパ系悪性腫瘍（リンパ腫及び白血病を含む）」に変更。</li> <li>・神経系障害に「ギラン・バレー症候群（リスク不明）、発作」を追記。「聴神経炎、三叉神経痛」を「脳神経炎」に変更。</li> <li>・精神障害の「不安（落ち着きのなさを含む）、気分障害」を「不安及び気分障害（関連症状を含む）」に変更。</li> <li>・胃腸障害の「胃腸管瘻」を削除。</li> <li>・一般・全身障害および投与部位の状態に「瘻孔（部位を問わない）」を追記。</li> <li>・感染症および寄生虫症の「真菌感染（カンジダ症、ヒストプラズマ症、ニューモシスティス症を含む）」を「真菌感染（日和見感染を含む）」に変更。</li> <li>・表の後に記載していた「大発作痙攣、視神経炎」を削除。</li> </ul> <p>2011年3月17日、Package Leaflet のスペイン語翻訳の修正を提出した。</p>
未承認 スイス	<p>2010年11月15日、PSUR 第5報を提出し、神経系事象の項の改訂を提出したが、承認されていない（下線部を改訂）。</p> <p><u>神経系事象：TNF阻害薬の使用により、稀に多発性硬化症を含む脱髄疾患や、ギラン・バレー症候群等の末梢性脱髄疾患の臨床症状及び/又はX線所見において新規発症あるいは悪化が報告されている。中枢又は末梢性神経系脱髄障害の既往及び合併した患者に対する本剤の使用に関して十分注意が必要である。本剤の使用により、稀に発作障害、脳神経炎、末梢性ニューロパチー、横断性脊髄炎等の神経障害があらわれることがある。</u></p>

### 2.7.4.6.3 海外で市販後に報告された有害事象

本剤がスイスで承認された2007年9月以降、2011年3月6日までに報告された有害事象について PSUR に基づき検討した。海外においては国際誕生日以降も臨床試験（第IV相試験も含む）が実施されているが、臨床試験成績については、前述の項にて検討していることから、注記がない場合には市販後の自発報告による情報にて検討を行った。なお、PSUR 第1報から第4報までの市販後データは医学専門家の確認のない患者等からの報告は含まれてない。

#### 2.7.4.6.3.1 死亡

国際誕生日以降に報告された致命的転帰となった有害事象について、付録2に示した。死亡例については、PSUR で市販後の自発報告、臨床試験等の情報源を分けていないため、自発報告に加え、臨床試験での死亡例も併せて集計した。

死亡例として報告事象が多かった事象は、死亡23件、心筋梗塞6件、敗血症5件、クローン病、肺炎及び肺塞栓症の各3件であった。事象が特定されていない死亡を除き、感染症に関連した事象による死亡例が多かった。

### 2.7.4.6.3.2 重篤な感染症

MedDRA 器官別大分類が「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象を付録 2 に示した。推定使用患者数あたりの重篤な感染症の発生率は、PSUR 第 3 版の調査単位期間（2008 年 9 月 7 日～2009 年 9 月 6 日）で高値であったが、その後の期間では発生率の増加傾向はみられない。

### 2.7.4.6.3.3 結核

国際誕生日以降、自発報告として報告された結核に関する報告を付録 2 に示した。

結核については各 PSUR の調査単位期間で報告数の変動があるが、直近の調査単位期間（PSUR 第 6 版：2010 年 9 月 7 日～2011 年 3 月 6 日）では報告数の増加傾向はみられない。

臨床試験からの結核の報告については 2.7.4.2.1.5.(2)1)iii)①に記載しているが、治験時に結核が多数報告されたことから、2007 年 6 月から治験責任医師に注意喚起の文書を配布し、臨床試験プロトコルを変更（2007 年 10 月 5 日報告済み；識別番号 14-07000164）した経緯もあり、その後は結核の発現は減少していた。

結核については、EMA（European Medicines agency）からの照会もあり、PSUR 第 6 版で直近の集積データにより検討しており、その要約を以下に示した。

国際誕生日以降、結核に関連した事象は第 II 相及び第 III 相臨床試験を含む臨床試験からの報告と自発報告をあわせ累積で 40 例報告され、本剤の曝露患者・年の累計を 54,725.5 患者・年と推定すると、7.31/10,000 患者・年となり、発生率は高くなかった（表 2.7.4.6-3 参照）。報告された症例の約 20%は本剤投与前に結核菌陽性であった。多くの症例の現時点での転帰が未回復であり、抗結核薬治療の効果について結論付けられなかった。死亡例については、誤った治療及び診断の遅れが原因と考えられる症例であった。

表 2.7.4.6-3 国際誕生日以降の臨床試験からの報告も含めた結核に関連した事象の発生率

有害事象名	発生率(%)
播種性結核	0.009% ( 5/54,725.5)
潜伏結核	0.007% ( 4/54,725.5)
リンパ節結核	0.004% ( 2/54,725.5)
結核性腹膜炎	0.002% ( 1/54,725.5)
肺結核	0.026% (15/54,725.5)
結核	0.016% ( 9/54,725.5)
消化器結核	0.002% ( 1/54,725.5)
中枢神経系結核	0.002% ( 1/54,725.5)
結核菌検査陽性	0.002% ( 1/54,725.5)
結核性胸膜炎	0.002% ( 1/54,725.5)

結核に関しては、現在実施している臨床試験の除外基準や SmPC 等での注意喚起は適切であり、結核の発生リスク上昇を回避できていると考える。臨床試験の除外基準としては、「結核の既往を有する患者、又は胸部 X 線で結核陽性の患者は、ツベルクリン反応等の皮膚反応試験で陽性の患者。ただし、BCG ワクチンを接種した患者では皮膚反応試験陽性でも胸部 X 線検査で陰性であれば参加可能とする。」とし、SmPC の Contraindications の項には、「本剤の成分又は賦形剤に過敏症の既往を有する患者、活動性結核患者、敗血症や日和見感染等の他の重度の感染症の患者、中等度から重度心不全（NHYA でクラス III/IV）の患者」と記載している。

#### 2.7.4.6.3.4 良性及び悪性腫瘍

MedDRA 器官別大分類が「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）」に分類される重篤な有害事象を付録2に示した。

国際誕生日以降に累積で5件以上報告された事象は、乳癌15件、基底細胞癌12件、悪性黒色腫7件、アクロコルドン、扁平上皮癌及び子宮平滑筋腫の各5件であり、特定の癌腫の累積はなかった。

臨床試験における悪性腫瘍については、2.7.4.2.1.5 (2) 2) iv) に記載しており、リンパ腫及びメラノーマ以外の黒色腫を除く悪性腫瘍の発生率は、725/100,000 患者・年であり、GLOBOCAN 及び SEER データベースでの発生率（表 2.7.4.2-38）を考慮すると、本剤のリスク・ベネフィットに影響を与える安全性上の問題は見られなかった。なお、リンパ腫の発生率は 8/10,000 患者・年であった。

#### 2.7.4.6.3.5 うっ血性心不全

MedDRA の高位グループ用語（HLGT）で「心不全」に分類される有害事象を付録2に示した。

国際誕生日以降、末梢性浮腫が148件報告されたが、生命に直接影響を与えると考えられる事象の累積報告件数は、心不全8件、うっ血性心不全5件、肺水腫3件（急性肺水腫1件含む）であり、その他は各1件の報告であり、各 PSUR の調査単位期間での報告件数は同様であった。

#### 2.7.4.6.3.6 虚血性心疾患

MedDRA の HLGT で「冠動脈障害」に分類される有害事象を付録2に示した。

国際誕生日以降、胸痛50件、胸部不快感41件が報告されたが、生命に直接影響を与えると考えられる事象の累積報告件数は、心筋梗塞18件、狭心症5件、不安定狭心症及び冠動脈疾患の各2件であり、その他は各1件の報告であり、各 PSUR の調査単位期間での報告件数は同様であった。

#### 2.7.4.6.3.7 脱髄疾患

脱髄疾患については、MedDRA の HLGT が「脱髄疾患」に分類される事象、並びに基本語が「脱髄性多発ニューロパチー」及び「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」の事象と定義して検討した。

国際誕生日以降、脱髄性多発ニューロパチー3件、脱髄2件、多発性硬化症再発1件が報告されたが、脱髄疾患については報告件数が少なく、問題は認められなかった。

#### 2.7.4.6.3.8 血液疾患

MedDRA 器官別大分類が「血液およびリンパ系障害」に分類される重篤な有害事象を付録2に示した。

国際誕生日以降に累積で5件以上報告された事象は、貧血32件、好中球減少症7件、血小板減少症6件、リンパ節症5件であった。血液疾患に関し、推定使用患者数の増加と共に報告件数は増加しているが、治験時の結果から予測できる事象、及び発現頻度であると考えられた。

#### 2.7.4.6.4 安全性に関連した添付文書の変更

国際誕生日の2007年9月以降、2011年3月6日までに実施した安全性に関連した企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の変更を表2.7.4.6-4に示した。

表 2.7.4.6-4. 安全性に関連した添付文書 (CCDS; Company Core Data Sheet) の変更

変更日 (資料)	変更内容																										
2009年8月15日 (PSUR第3報)	Contraindications の項から中等度から重度の心不全患者 (NYHA class III/IV) を削除。																										
	Special Warnings and Precautions for Use の項の記載整備を含む全面改訂。 サブセクションは以下のとおり変更し、小腸閉塞の項を削除。																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 472 879 506">新</th> <th data-bbox="879 472 1350 506">旧</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 506 879 539">4.4.1 Serious infections</td> <td data-bbox="879 506 1350 539">4.4.1 Immunosuppression</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 539 879 573">4.4.2 Tuberculosis</td> <td data-bbox="879 539 1350 573">4.4.2 Infection</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 573 879 607">4.4.3 Hepatitis B virus reactivation</td> <td data-bbox="879 573 1350 607">4.4.3 Malignancies and lymphoproliferative diseases</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 607 879 640">4.4.4 Malignancies</td> <td data-bbox="879 607 1350 640">4.4.4 Congestive heart failure</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 640 879 674">4.4.5 Congestive heart failure</td> <td data-bbox="879 640 1350 674">4.4.5 Haematologic events</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 674 879 707">4.4.6 Hypersensitivity reactions</td> <td data-bbox="879 674 1350 707">4.4.6 Neurological events</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 707 879 741">4.4.7 Neurological reaction</td> <td data-bbox="879 707 1350 741">4.4.7 Hypersensitivity</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 741 879 775">4.4.8 Hematologic reactions</td> <td data-bbox="879 741 1350 775">4.4.8 Autoimmunity</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 775 879 808">4.4.9 Use with biological DMARDs</td> <td data-bbox="879 775 1350 808">4.4.9 Immunizations</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 808 879 842">4.4.10 Autoimmunizations</td> <td data-bbox="879 808 1350 842">4.4.10 Concomitant use of other biologics</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 842 879 875">4.4.11 Immunizations</td> <td data-bbox="879 842 1350 875">4.4.11 aPTT assays</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 875 879 909">4.4.12 Immunosuppression</td> <td data-bbox="879 875 1350 909">4.4.12 Small bowel obstruction</td> </tr> </tbody> </table>	新	旧	4.4.1 Serious infections	4.4.1 Immunosuppression	4.4.2 Tuberculosis	4.4.2 Infection	4.4.3 Hepatitis B virus reactivation	4.4.3 Malignancies and lymphoproliferative diseases	4.4.4 Malignancies	4.4.4 Congestive heart failure	4.4.5 Congestive heart failure	4.4.5 Haematologic events	4.4.6 Hypersensitivity reactions	4.4.6 Neurological events	4.4.7 Neurological reaction	4.4.7 Hypersensitivity	4.4.8 Hematologic reactions	4.4.8 Autoimmunity	4.4.9 Use with biological DMARDs	4.4.9 Immunizations	4.4.10 Autoimmunizations	4.4.10 Concomitant use of other biologics	4.4.11 Immunizations	4.4.11 aPTT assays	4.4.12 Immunosuppression	4.4.12 Small bowel obstruction
新	旧																										
4.4.1 Serious infections	4.4.1 Immunosuppression																										
4.4.2 Tuberculosis	4.4.2 Infection																										
4.4.3 Hepatitis B virus reactivation	4.4.3 Malignancies and lymphoproliferative diseases																										
4.4.4 Malignancies	4.4.4 Congestive heart failure																										
4.4.5 Congestive heart failure	4.4.5 Haematologic events																										
4.4.6 Hypersensitivity reactions	4.4.6 Neurological events																										
4.4.7 Neurological reaction	4.4.7 Hypersensitivity																										
4.4.8 Hematologic reactions	4.4.8 Autoimmunity																										
4.4.9 Use with biological DMARDs	4.4.9 Immunizations																										
4.4.10 Autoimmunizations	4.4.10 Concomitant use of other biologics																										
4.4.11 Immunizations	4.4.11 aPTT assays																										
4.4.12 Immunosuppression	4.4.12 Small bowel obstruction																										
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫抑制の項を最終項に移動し、本剤を含む TNF 阻害薬は感染症だけでなく悪性腫瘍の発生に関与する可能性がある旨追記すると共に記載整備した。</li> <li>・感染症の項を重篤な感染症、結核、B型肝炎ウイルス再活性化の3項目に変更した。重篤な感染症の項には新規に細菌、マイコプラズマ、侵襲性真菌及びウイルス感染、並びに日和見感染、ヒストプラズマ症、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、ノカルジア症、リステリア症、ニューモシスティス症等に関する注意喚起を記載し、結核及びB型肝炎ウイルス再活性化の項にはそれぞれ結核及びB型肝炎ウイルス再活性化に関する記載のみに記載整備した。</li> <li>・悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患の項目名を悪性腫瘍に変更し、関節リウマチ患者でリンパ腫発症のリスクが高いこと、他の TNF 阻害薬の探索的臨床試験で重度の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者で悪性腫瘍の報告が多かったこと等を新たに記載すると共に全体的に記載整備した。</li> <li>・うっ血性心不全の項に記載整備した。</li> <li>・血液学的事象を神経学的事象の後に移動し、全体的に記載整備した。</li> <li>・神経学的事象の項に記載整備した。</li> <li>・過敏症の項目名を過敏症反応に変更し、うっ血性心不全の項の後ろに移動し、全体的に記載整備した。</li> </ul>																										

表 2.7.4.6-4. 安全性に関連した添付文書 (CCDS; Company Core Data Sheet) の変更  
(続き)

変更日 (資料)	変更内容
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Autoimmunity の項目名を Autoimmunization に変更し、記載整備した。</li> <li>・ 予防接種の項を記載整備した。</li> <li>・ 他の生物学的製剤との併用の項目名を生物学的 DMARDs の使用に変更し、予防接種 (Autoimmunization) の項の前に移動し、記載整備した。</li> <li>・ aPTT 検査の項を Interaction with other medical products and other forms of interaction の項に移動した。</li> </ul> <p>Interaction with other medical products and other forms of interaction の項を他の薬剤との相互作用と臨床検査の 2 項目に分けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 他の薬剤との相互作用の項に従来の項を記載整備して記載した。</li> <li>・ 臨床検査の項には Special Warnings and Precautions for Use の項から削除した aPTT 検査を移動すると共に aPTT 上昇がみられる検査キット名を明記した。</li> </ul> <p>Pregnancy and lactation の「授乳中の投与」の項目名を「授乳婦」に変更し、記載整備した。</p> <p>Undesirable effects の項はクローン病についてのみ記載していたが、関節リウマチの適応を取得したことに伴い、全面改訂した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ クローン病を対象とした臨床試験結果を記載整備すると共に、関節リウマチを対象とした臨床試験結果を追記した。</li> <li>・ 臨床試験での副作用の表に関し、クローン病に加え、関節リウマチの結果を追加して全面改訂した。</li> <li>・ 臨床試験での発現状況に関し、感染症、悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患、うっ血性心不全、免疫原性、自己抗体の項目で記載していたが、項目を感染症、悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患、心不全、予防接種、自己抗体、過敏症反応とし、感染症、悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患、予防接種の項に関節リウマチについて追記すると共に記載整備した。</li> </ul> <p>Overdose の項を記載整備した。</p> <p>Pharmacokinetic Properties の Renal impairment の項を記載整備した。</p> <p>Pharmacokinetic Properties の Elderly の項を記載整備した。</p> <p>Pharmacokinetic Properties の Paediatric の項の“本剤は小児での試験を実施していない”の記載を“小児の安全性及び有効性は確立していない”と変更した。</p>
2010年2月13日 (PSUR 第4報)	<p>Special warnings and precautions for use の結核の項の 5 番目の段落の最後の TNF “blockers” を TNF “antagonists” に変更した。</p> <p>悪性腫瘍の項の 4 番目の段落として“関節リウマチ及び他の疾患で市販後の TNF 阻害薬の使用に関連した急性及び慢性白血病の症例が報告されている。TNF 阻害薬を使用していない場合でも関節リウマチ患者では白血病の発生リスクが一般集団と比較して高い (約 2 倍) ことが知られている。”を追加した。</p> <p>悪性腫瘍の項の 6 番目の段落として本剤を含む TNF 阻害薬の治療を受けた小児、若年者 (adolescents)、若い成人 (治療開始が 18 歳以下) での悪性腫瘍発生リスクについて追記した。</p> <p>追記した記載の要約: 死亡例を含む悪性腫瘍が報告されており、その約半数がホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。その他の悪性腫瘍は多様で、通常免疫抑制と関連する稀な悪性腫瘍や、通常小児や若年者 (adolescents) で発現しない癌腫であった。悪性腫瘍の発生の中央値が治療開始 30 ヶ月 (範囲: 1~84 ヶ月) 後であった。ほとんどの患者で免疫抑制剤が併用されていた。本剤は小児に対する適応はない。</p> <p>神経学的反応 (neurological reactions) の項の稀にみられた神経系障害の例示の「発作障害、<u>視神経炎</u>、末梢性ニューロパチー」を「発作障害、<u>脳神経炎</u>、末梢性ニューロパチー、<u>横断性脊髄炎</u>」に変更した。</p> <p>Interaction with other medical products and other forms of interaction の臨床検査の項の誤って aPTT 上昇がみられる検査キット名を記載整備した。</p>

表 2.7.4.6-4 安全性に関連した添付文書 (CCDS; Company Core Data Sheet) の変更 (続き)

変更日 (資料)	変更内容
	<p>Undesirable effects の副作用の表タイトルを臨床試験での副作用から臨床試験及び市販後使用経験での副作用に変更し、表中を以下のとおり変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症および寄生虫症の Uncommon (0.1%以上 1%未満) の項の「真菌感染 (カンジダ症、ヒストプラズマ症、ニューモシスティス症を含む)」を「真菌感染 (日和見感染を含む)」に、「敗血症 (多臓器不全、敗血症性ショックを含む)」を「敗血症 (多臓器不全を含む)」に変更。</li> <li>・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) の Rare (0.01%以上 0.1%未満) の項の「リンパ腫」を「血液及びリンパ系悪性腫瘍」に変更。</li> <li>・代謝および栄養障害の Rare の項に「血中ブドウ糖変動」を追記。</li> <li>・精神障害の Uncommon の項の「不安 (restlessness を含む)」を「不安」に、「気分障害」を「気分障害 (関連症状を含む)」に変更。</li> <li>・神経系障害の Rare の項の「聴神経炎」を「脱髄障害 (脳神経炎を含む)」に変更。</li> <li>・血管障害の Rare の項に「ショック」を追記。</li> <li>・胃腸障害の Uncommon の項の「クローン病徴候及び症状 (胃腸管瘻、狭窄を含む)」を「クローン病徴候及び症状 (狭窄を含む)」に変更。</li> <li>・生殖系および乳房障害の Rare の項に「腔分泌物」を追記。</li> <li>・一般・全身障害および投与部位の状態の Uncommon の項に「瘻孔 (部位を問わない)」を追記。</li> </ul> <p>副作用の後の文章の悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患の項の TNF “blockers” の記載を TNF “antagonists” に変更した。</p>
2010年8月28日 (PSUR 第5報)	安全性に関連した改訂なし。

## 2.7.4.6.5 結論

市販後に報告された有害事象について検討した結果、リスク・ベネフィットに影響を与える安全性上の問題は見られなかった。

しかしながら、関節リウマチ (RA) 自体が慢性で全身性の炎症疾患で免疫障害と関連した疾患であり、感染症、リンパ腫、虚血性心筋症、心不全等を引き起こす可能性がある疾患である。RA に対する積極的な治療は重要であるが、RA 患者では特定の有害事象の発現リスク上昇と関連する可能性は否定できない。本剤は TNF 阻害薬であり、RA 患者の炎症コントロールに有効であるが、薬理作用的に結核を含む感染症、悪性腫瘍 (特にリンパ腫)、うっ血性心不全、脱髄疾患、ループス様疾患と関連することが考えられた。なお、EU における RMP (Risk Minimization Plan) として下記の事象について注意深く監視することとしている。

## 確認されたリスク (Identified risks)

結核及び重篤な日和見感染を含む感染症

## 潜在的リスク (Potential risks)

リンパ腫を含む悪性腫瘍

うっ血性心不全及び虚血性心疾患

脱髄様障害

再生不良性貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び汎血球減少症

重篤な出血事象

ループス、ループス様疾患

サルコイドーシスを含む免疫原性

B型肝炎再燃

なお、上記事象以外に下記の事象及び事例についても併せて監視している。

膵炎及び膵臓障害

妊婦及び授乳婦への投与

小児、若年者(Adolescent)、高齢者、腎又は肝障害患者への投与

予防接種

過量投与及び投与過誤

適応外使用

メトトレキサート以外の DMARDs との併用

他の TNF 阻害薬の使用経験

#### 2.7.4.7 付録

1. 海外 RA 試験の併合解析結果
2. 海外市販後データの一覧表
3. 国内 RA の 52 週間継続投与試験
4. 国内 RA の継続投与試験 有害事象比較一覧表 (24 週と 52 週)

## TABLE OF CONTENTS

2.7.4.7.1, 付録 1, ADDITIONAL OVERSEAS DATA TABLES.....	3
-------------------------------------------------------	---

### LIST OF IN-TEXT TABLES

Table 1.	Summary of duration of exposure by formulation for the placebo-controlled Studies CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – adult Rheumatoid Arthritis Population .....	3
Table 2.	Summary of relevant past medical history and concomitant diseases reported in at least 5% of subjects in any treatment group (HLT) in the placebo-controlled studies – adult Rheumatoid Arthritis.....	4
Table 3.	Summary of concomitant medications reported by at least 10% of subjects in any treatment group – adult Rheumatoid Arthritis (All Studies).....	9
Table 4.	Summary of adverse events in the placebo and All Certolizumab Pegol Doses Group, by geographic region, by System Organ Class – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis .....	11
Table 5.	Summary of related adverse events (Investigator judgment) by Primary System Organ Class in the placebo-controlled studies – Overseas adult RA Population .....	13
Table 6.	Overall summary of adverse events by study – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	15
Table 7.	Summary of serious adverse events in all System Organ Classes and High Level Terms occurring in at least 0.5% of subjects in the All Certolizumab Pegol Doses group by geographic region – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis .....	17
Table 8.	Overview of adverse events in the infections and infestations SOC, by demographic characteristics and Baseline risk factors for infection – placebo-controlled data – Safety Population.....	19
Table 9.	Overview of adverse events in the infections and infestations SOC by demographic characteristics and Baseline risk factors for infection – placebo-controlled data – Safety Population.....	21
Table 10.	Summary of blood pressure changes up to Week 12 (Including hypertension status at Baseline) in the placebo-controlled studies <sup>a</sup> – Overseas adult RA Population .....	22
Table 11.	Overall summary of adverse events in the Phase III placebo-controlled studies, All Certolizumab Pegol Doses group by anti-certolizumab pegol antibody status anytime during study – adult Rheumatoid Arthritis.....	23
Table 12.	Adverse events in Phase III placebo-controlled studies grouped by primary System Organ Class for the All Certolizumab Pegol Doses group, by anti-certolizumab pegol antibody status anytime during the study – adult Rheumatoid Arthritis .....	24

Table 13.	Red blood cell indices: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	25
Table 14.	White blood cell indices: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	26
Table 15.	Parameters associated with clotting: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	28
Table 16.	Parameters associated with liver function: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	30
Table 17.	Parameters associated with renal function: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027 and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	32
Table 18.	Albumin and total protein: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	33
Table 19.	Total calcium: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	34
Table 20.	Glucose: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	35
Table 21.	Electrolytes: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	36
Table 22.	Blood pressure: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis.....	37
Table 23.	Overall summary of pregnancy outcomes as of 10 Mar 2011 .....	38

## 2.7.4.7.1, 付録 1, ADDITIONAL OVERSEAS DATA TABLES

**Table 1. Summary of duration of exposure by formulation for the placebo-controlled Studies CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – adult Rheumatoid Arthritis Population**

	Placebo		CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W		CZP 400mg Q2W		CZP 400mg Q4W	All CZP Doses	
	Saline N=324	Sorbitol N=228	Lyophilized N=392	Liquid N=248	Lyophilized N=389	Liquid N=246	Lyophilized N=235	Lyophilized N=1016	Liquid N=494
<b>Duration of exposure (days)</b>									
Mean (SD)	145.1 (88.7)	126.8 (43.2)	275.8 (122.9)	147.3 (33.4)	289.9 (118.41)	150.6 (30.43)	151.1 (34.35)	252.4 (120.7)	149.0 (32.0)
Median	112.0	119.5	364.0	168.0	364.0	168	168.0	362.0	168.0
Min, Max	14, 366	28, 199	14, 369	28, 171	14, 368	14, 171	28, 217	14, 369	14, 171
Total (years)	128.7	79.2	296.0	100.0	308.8	101.5	97.2	702.0	201.5
<b>Duration of exposure (months)</b>									
<6	279 (86.1%)	223 (97.8%)	129 (32.9%)	248 (100.0%)	103 (26.5%)	246 (100.0%)	226 (96.2%)	458 (45.1%)	494 (100.0%)
6 to <12	3 (0.9%)	5 (2.2%)	12 (3.1%)	0	16 (4.1%)	0	9 (3.8%)	37 (3.6%)	0
12 to <18	42 (13.0%)	0	251 (64.0%)	0	270 (69.4%)	0	0	521 (51.3%)	0
18 to <24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥24	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CZP=certolizumab pegol; max=maximum; mg=milligrams; min=minimum; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation

For studies where the dosing interval for maintenance was 14 days, duration of exposure was calculated as (date of last dose - date of first dose) + 14 days, except where a change of treatment occurred prior to the completion of the 14-day period. For studies where the dosing interval for maintenance was 28 days, duration of exposure was calculated as (date of last dose - date of first dose) + 28 days, except where a change of treatment occurred prior to the completion of the 28-day period.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 7.1:5 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 2. Summary of relevant past medical history and concomitant diseases reported in at least 5% of subjects in any treatment group (HLT) in the placebo-controlled studies – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class High Level Term	PBO (N=647)	CZP 200mg <sup>3</sup> Q2W (N=640)	CZP 400mg Q2W (N=635)	CZP 400mg Q4W (N=278)	All CZP Doses (N=1774)
Total Number of Subjects	600 (92.7%)	589 (92.0%)	583 (91.8%)	264 (95.0%)	1655 (93.3%)
Blood and lymphatic system disorders	48 (7.4%)	60 (9.4%)	53 (8.3%)	27 (9.7%)	152 (8.6%)
Anaemias NEC	26 (4.0%)	42 (6.6%)	37 (5.8%)	15 (5.4%)	100 (5.6%)
Cardiac disorders	74 (11.4%)	86 (13.4%)	77 (12.1%)	45 (16.2%)	221 (12.5%)
Coronary artery disorders NEC	16 (2.5%)	24 (3.8%)	12 (1.9%)	14 (5.0%)	52 (2.9%)
Ischaemic coronary artery disorders	25 (3.9%)	31 (4.8%)	40 (6.3%)	9 (3.2%)	86 (4.8%)
Rate and rhythm disorders NEC	19 (2.9%)	14 (2.2%)	8 (1.3%)	16 (5.8%)	38 (2.1%)
Endocrine disorders	89 (13.8%)	89 (13.9%)	86 (13.5%)	28 (10.1%)	231 (13.0%)
Thyroid disorders NEC	33 (5.1%)	33 (5.2%)	33 (5.2%)	4 (1.4%)	74 (4.2%)
Thyroid hypofunction disorders	45 (7.0%)	33 (5.2%)	32 (5.0%)	20 (7.2%)	104 (5.9%)
Gastrointestinal disorders	217 (33.5%)	217 (33.9%)	205 (32.3%)	89 (32.0%)	591 (33.3%)
Dyspeptic signs and symptoms	37 (5.7%)	21 (3.3%)	24 (3.8%)	24 (8.6%)	84 (4.7%)
Gastritis (excl infective)	60 (9.3%)	84 (13.1%)	83 (13.1%)	10 (3.6%)	191 (10.8%)
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	33 (5.1%)	28 (4.4%)	25 (3.9%)	25 (9.0%)	89 (5.0%)

**Table 2. Summary of relevant past medical history and concomitant diseases reported in at least 5% of subjects in any treatment group (HLT) in the placebo-controlled studies – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class High Level Term	PBO (N=647)	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W (N=640)	CZP 400mg Q2W (N=635)	CZP 400mg Q4W (N=278)	All CZP Doses (N=1774)
General disorders and administration site conditions	79 (12.2%)	19 (3.0%)	18 (2.8%)	62 (22.3%)	156 (8.8%)
Asthenic conditions	23 (3.6%)	6 (0.9%)	7 (1.1%)	15 (5.4%)	63 (3.6%)
General signs and symptoms NEC	16 (2.5%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)	22 (7.9%)	42 (2.4%)
Oedema NEC	21 (3.2%)	6 (0.9%)	7 (1.1%)	17 (6.1%)	33 (1.9%)
Hepatobiliary disorders	53 (8.2%)	67 (10.5%)	67 (10.6%)	18 (6.5%)	159 (9.0%)
Cholecystitis and cholelithiasis	35 (5.4%)	47 (7.3%)	53 (8.3%)	9 (3.2%)	110 (6.2%)
Immune system disorders	125 (19.3%)	103 (16.1%)	113 (17.8%)	67 (24.1%)	350 (19.7%)
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	89 (13.8%)	82 (12.8%)	95 (15.0%)	52 (18.7%)	285 (16.1%)
Atopic disorders	27 (4.2%)	27 (4.2%)	17 (2.7%)	14 (5.0%)	67 (3.8%)
Infections and infestations	155 (24.0%)	161 (25.2%)	166 (26.1%)	72 (25.9%)	452 (25.5%)
Lower respiratory tract and lung infections	44 (6.8%)	42 (6.6%)	40 (6.3%)	17 (6.1%)	110 (6.2%)
Upper respiratory tract infections	49 (7.6%)	56 (8.8%)	41 (6.5%)	17 (6.1%)	126 (7.1%)
Urinary tract infections	20 (3.1%)	31 (4.8%)	40 (6.3%)	10 (3.6%)	91 (5.1%)

**Table 2. Summary of relevant past medical history and concomitant diseases reported in at least 5% of subjects in any treatment group (HLT) in the placebo-controlled studies – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class High Level Term	PBO (N=647)	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W (N=640)	CZP 400mg Q2W (N=635)	CZP 400mg Q4W (N=278)	All CZP Doses (N=1774)
Metabolism and nutrition disorders	115 (17.8%)	101 (15.8%)	101 (15.9%)	60 (21.6%)	292 (16.5%)
Diabetes mellitus (incl. subtypes)	45 (7.0%)	41 (6.4%)	32 (5.0%)	20 (7.2%)	103 (5.8%)
Hyperlipidaemias NEC	32 (4.9%)	14 (2.2%)	21 (3.3%)	29 (10.4%)	66 (3.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	329 (50.9%)	229 (35.8%)	235 (37.0%)	153 (55.0%)	815 (45.9%)
Arthropathies NEC	31 (4.8%)	15 (2.3%)	9 (1.4%)	21 (7.6%)	105 (5.9%)
Cartilage disorders	19 (2.9%)	28 (4.4%)	35 (5.5%)	2 (0.7%)	66 (3.7%)
Joint related signs and symptoms	48 (7.4%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	19 (6.8%)	112 (6.3%)
Metabolic bone disorders	121 (18.7%)	95 (14.8%)	105 (16.5%)	49 (17.6%)	269 (15.2%)
Muscle pains	16 (2.5%)	10 (1.6%)	6 (0.9%)	20 (7.2%)	37 (2.1%)
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	62 (9.6%)	26 (4.1%)	31 (4.9%)	33 (11.9%)	140 (7.9%)
Osteoarthropathies	105 (16.2%)	67 (10.5%)	78 (12.3%)	39 (14.0%)	200 (11.3%)
Rheumatoid arthropathies	21 (3.2%)	9 (1.4%)	1 (0.2%)	19 (6.8%)	64 (3.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	41 (6.3%)	48 (7.5%)	62 (9.8%)	16 (5.8%)	132 (7.4%)
Uterine neoplasms benign	25 (3.9%)	25 (3.9%)	38 (6.0%)	5 (1.8%)	69 (3.9%)
Nervous system disorders	118 (18.2%)	74 (11.6%)	67 (10.6%)	57 (20.5%)	250 (14.1%)

**Table 2. Summary of relevant past medical history and concomitant diseases reported in at least 5% of subjects in any treatment group (HLT) in the placebo-controlled studies – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class High Level Term	PBO (N=647)	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W (N=640)	CZP 400mg Q2W (N=635)	CZP 400mg Q4W (N=278)	All CZP Doses (N=1774)
Headaches NEC	34 (5.3%)	21 (3.3%)	9 (1.4%)	18 (6.5%)	59 (3.3%)
Mononeuropathies	28 (4.3%)	19 (3.0%)	12 (1.9%)	15 (5.4%)	50 (2.8%)
Psychiatric disorders	91 (14.1%)	61 (9.5%)	58 (9.1%)	70 (25.2%)	236 (13.3%)
Depressive disorders	55 (8.5%)	26 (4.1%)	34 (5.4%)	30 (10.8%)	108 (6.1%)
Disturbances initiating and maintaining sleep	29 (4.5%)	23 (3.6%)	16 (2.5%)	26 (9.4%)	86 (4.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	93 (14.4%)	58 (9.1%)	64 (10.1%)	45 (16.2%)	196 (11.0%)
Bronchospasm and obstruction	41 (6.3%)	21 (3.3%)	26 (4.1%)	29 (10.4%)	87 (4.9%)
Social circumstances	179 (27.7%)	261 (40.8%)	251 (39.5%)	30 (10.8%)	571 (32.2%)
Age related issues	174 (26.9%)	257 (40.2%)	249 (39.2%)	29 (10.4%)	563 (31.7%)
Surgical and medical procedures	327 (50.5%)	284 (44.4%)	298 (46.9%)	153 (55.0%)	881 (49.7%)
Biliary tract and gallbladder therapeutic procedures	55 (8.5%)	38 (5.9%)	56 (8.8%)	25 (9.0%)	138 (7.8%)
Joint therapeutic procedures	103 (15.9%)	62 (9.7%)	61 (9.6%)	54 (19.4%)	240 (13.5%)
Large intestine therapeutic procedures	52 (8.0%)	56 (8.8%)	54 (8.5%)	28 (10.1%)	166 (9.4%)
Therapeutic procedure NEC	31 (4.8%)	18 (2.8%)	17 (2.7%)	16 (5.8%)	67 (3.8%)
Tonsillar therapeutic procedures	50 (7.7%)	45 (7.0%)	44 (6.9%)	22 (7.9%)	131 (7.4%)

**Table 2. Summary of relevant past medical history and concomitant diseases reported in at least 5% of subjects in any treatment group (HLT) in the placebo-controlled studies – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class High Level Term	PBO (N=647)	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W (N=640)	CZP 400mg Q2W (N=635)	CZP 400mg Q4W (N=278)	All CZP Doses (N=1774)
Uterine therapeutic procedures	87 (13.4%)	56 (8.8%)	80 (12.6%)	35 (12.6%)	203 (11.4%)
Vascular disorders	247 (38.2%)	257 (40.2%)	250 (39.4%)	97 (34.9%)	666 (37.5%)
Varicose veins non-site specific	23 (3.6%)	49 (7.7%)	49 (7.7%)	8 (2.9%)	108 (6.1%)
Vascular hypertensive disorders NEC	213 (32.9%)	218 (34.1%)	220 (34.6%)	82 (29.5%)	573 (32.3%)

CZP=certolizumab pegol; excl=excluding; incl=including; mg=milligrams; NEC=not elsewhere classified; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

Data are displayed as: number of subjects (percent of subjects). Where a subject experienced more than 1 event in a category, the subject was counted only once in that category.

<sup>a</sup>. Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 4.1:4 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 3. Summary of concomitant medications reported by at least 10% of subjects in any treatment group – adult Rheumatoid Arthritis (All Studies)**

Anatomical Group	PBO N=647	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=1487	CZP 400mg Q4W N=513	All CZP Doses N=2367
Total Number of Subjects Receiving Concomitant Medications	644	639	1487	512	2364
Alimentary Tract and Metabolism	464 (71.7%)	449 (70.2%)	1101 (74.0%)	448 (87.3%)	1858 (78.5%)
Antiinfect. and Antisept. for Local Oral Treatment	16 (2.5%)	33 (5.2%)	105 (7.1%)	84 (16.4%)	245 (10.4%)
Corticosteroids for Local Oral treatment	26 (4.0%)	27 (4.2%)	106 (7.1%)	76 (14.8%)	242 (10.2%)
Antiinfectives for Systemic Use	121 (18.7%)	207 (32.3%)	673 (45.3%)	298 (58.1%)	1183 (50.0%)
Antineoplastic and Immunomodulating Agents	493 (76.2%)	639 (99.8%)	1487 (100%)	338 (65.9%)	2029 (85.7%)
Blood and Blood Forming Organs	406 (62.8%)	465 (72.7%)	1114 (74.9%)	351 (68.4%)	1633 (69.0%)
Cardiovascular System	344 (53.2%)	352 (55.0%)	882 (59.3%)	335 (65.3%)	1457 (61.6%)
Dermatologicals	333 (51.5%)	343 (53.6%)	890 (59.9%)	365 (71.2%)	1532 (64.7%)
Genito Urinary System and Sex Hormones	519 (80.2%)	637 (99.5%)	1483 (99.7%)	378 (73.7%)	2112 (89.2%)
Musculo-Skeletal System	569 (87.9%)	548 (85.6%)	1316 (88.5%)	476 (92.8%)	2129 (89.9%)
Nervous System	273 (42.2%)	209 (32.7%)	643 (43.2%)	358 (69.8%)	1269 (53.6%)
Respiratory System	213 (32.9%)	242 (37.8%)	629 (42.3%)	328 (63.9%)	1207 (51.0%)
Sensory Organs	339 (52.4%)	381 (59.5%)	988 (66.4%)	341 (66.5%)	1620 (68.4%)
Systemic Hormonal Preparations, Excluding Sex	437 (67.5%)	408 (63.8%)	997 (67.0%)	396 (77.2%)	1685 (71.2%)

**Table 3. Summary of concomitant medications reported by at least 10% of subjects in any treatment group – adult Rheumatoid Arthritis (All Studies)**

Anatomical Group	PBO N=647	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=1487	CZP 400mg Q4W N=513	All CZP Doses N=2367
------------------	--------------	-------------------------------------	-------------------------	------------------------	-------------------------

antiinfec=anti-infective; antisept=antiseptic; CZP=certolizumab pegol; mg=milligrams; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

Concomitant medications starting prior to the date of first administration of study medication and continuing during the study are included in this summary, together with concomitant medications started during the study.

If a subject received more than 1 medication in a category or the same medication on several occasions then the subject was only counted once in that category.

Concomitant medications are displayed as follows: number of subjects (percent of subjects).

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 6.1:1 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 4. Summary of adverse events in the placebo and All Certolizumab Pegol Doses Group, by geographic region, by System Organ Class – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class	Eastern Europe		Western Europe		North America		Rest of World	
	PBO N=287	All CZP Doses N=1004	PBO N=181	All CZP Doses N=362	PBO N=130	All CZP Doses N=234	PBO N=49	All CZP Doses N=174
Number of Subjects With Any Adverse Event	133 (46.3%)	599 (59.7%)	137 (75.7%)	293 (80.9%)	91 (70.0%)	205 (87.6%)	43 (87.8%)	163 (93.7%)
Blood and lymphatic system disorders	14 (4.9%)	68 (6.8%)	4 (2.2%)	13 (3.6%)	1 (0.8%)	11 (4.7%)	5 (10.2%)	19 (10.9%)
Cardiac disorders	7 (2.4%)	24 (2.4%)	3 (1.7%)	16 (4.4%)	1 (0.8%)	5 (2.1%)	2 (4.1%)	16 (9.2%)
Congenital, familial and genetic disorders	0	2 (0.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	2 (4.1%)	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.3%)	10 (1.0%)	2 (1.1%)	6 (1.7%)	2 (1.5%)	5 (2.1%)	0	5 (2.9%)
Endocrine disorders	0	7 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.6%)
Eye disorders	3 (1.0%)	25 (2.5%)	4 (2.2%)	15 (4.1%)	4 (3.1%)	9 (3.8%)	4 (8.2%)	20 (11.5%)
Gastrointestinal disorders	14 (4.9%)	79 (7.9%)	31 (17.1%)	79 (21.8%)	27 (20.8%)	61 (26.1%)	16 (32.7%)	58 (33.3%)
General disorders and administration site conditions	19 (6.6%)	97 (9.7%)	39 (21.5%)	56 (15.5%)	37 (28.5%)	61 (26.1%)	15 (30.6%)	58 (33.3%)
Hepatobiliary disorders	5 (1.7%)	21 (2.1%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)	9 (0.4%)	0	7 (4.0%)
Immune system disorders	0	4 (0.4%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)	0	8 (3.4%)	2 (4.1%)	5 (2.9%)
Infections and infestations	49 (17.1%)	308 (30.7%)	40 (22.1%)	142 (39.2%)	37 (28.5%)	110 (47.0%)	22 (44.9%)	107 (61.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (2.1%)	47 (4.7%)	8 (4.4%)	26 (7.2%)	12 (9.2%)	32 (13.7%)	8 (16.3%)	40 (23.0%)
Investigations	34 (11.8%)	153 (15.2%)	17 (9.4%)	51 (14.1%)	9 (6.9%)	36 (15.4%)	6 (12.2%)	33 (19.0%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.3%)	12 (1.2%)	4 (2.2%)	14 (3.9%)	1 (0.8%)	6 (2.6%)	1 (2.0%)	13 (7.5%)

**Table 4. Summary of adverse events in the placebo and All Certolizumab Pegol Doses Group, by geographic region, by System Organ Class – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class	Eastern Europe		Western Europe		North America		Rest of World	
	PBO N=287	All CZP Doses N=1004	PBO N=181	All CZP Doses N=362	PBO N=130	All CZP Doses N=234	PBO N=49	All CZP Doses N=174
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (9.4%)	103 (10.3%)	56 (30.9%)	97 (26.8%)	22 (16.9%)	64 (27.4%)	17 (34.7%)	63 (36.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	3 (1.0%)	13 (1.3%)	1 (0.6%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	5 (2.1%)	1 (2.0%)	5 (2.9%)
Nervous system disorders	15 (5.2%)	63 (6.3%)	31 (17.1%)	61 (16.9%)	23 (17.7%)	57 (24.4%)	7 (14.3%)	39 (22.4%)
Psychiatric disorders	4 (1.4%)	14 (1.4%)	9 (5.0%)	16 (4.4%)	8 (6.2%)	19 (8.1%)	6 (12.2%)	15 (8.6%)
Renal and urinary disorders	11 (3.8%)	37 (3.7%)	1 (0.6%)	17 (4.7%)	2 (1.5%)	18 (7.7%)	2 (4.1%)	10 (5.7%)
Reproductive system and breast disorders	2 (0.7%)	23 (2.3%)	3 (1.7%)	14 (3.9%)	3 (2.3%)	9 (3.8%)	2 (4.1%)	12 (6.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (1.7%)	39 (3.9%)	13 (7.2%)	36 (9.9%)	15 (11.5%)	42 (17.9%)	6 (12.2%)	34 (19.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (2.4%)	64 (6.4%)	16 (8.8%)	64 (17.7%)	7 (5.4%)	53 (22.6%)	6 (12.2%)	58 (33.3%)
Surgical and medical procedures	1 (0.3%)	7 (0.7%)	5 (2.8%)	9 (2.5%)	1 (0.8%)	6 (2.6%)	0	5 (2.9%)
Vascular disorders	6 (2.1%)	72 (7.2%)	8 (4.4%)	32 (8.8%)	2 (1.5%)	21 (9.0%)	4 (8.2%)	32 (18.4%)

CZP=certolizumab pegol; incl=including; PBO=placebo

Source: Table 8.1:18 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 5. Summary of related adverse events (Investigator judgment) by Primary System Organ Class in the placebo-controlled studies – Overseas adult RA Population**

Primary System Organ Class	PBO N=647	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1774
Total exposure in patient-years	224.9	396.0	410.2	106.7	957.4
Number of subjects with any related event	186 (28.7%)	227 (35.5%)	224 (35.3%)	93 (33.5%)	687 (38.7%)
Blood and lymphatic system disorders	11 (1.7%)	34 (5.3%)	29 (4.6%)	2 (0.7%)	71 (4.0%)
Cardiac disorders	2 (0.3%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	2 (0.7%)	17 (1.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0	0	1 (0.1%)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.2%)	0	0	3 (1.1%)	4 (0.2%)
Endocrine disorders	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
Eye disorders	4 (0.6%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)	3 (1.1%)	16 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	27 (4.2%)	17 (2.7%)	19 (3.0%)	9 (3.2%)	79 (4.5%)
General disorders and administration site conditions	63 (9.7%)	65 (10.2%)	47 (7.4%)	25 (9.0%)	177 (10.0%)
Hepatobiliary disorders	0	4 (0.6%)	2 (0.3%)	0	7 (0.4%)
Immune system disorders	0	0	1 (0.2%)	0	3 (0.2%)
Infections and infestations	49 (7.6%)	93 (14.5%)	99 (15.6%)	25 (9.0%)	275 (15.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.4%)	7 (0.4%)
Investigations	40 (6.2%)	49 (7.7%)	60 (9.4%)	12 (4.3%)	140 (7.9%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	9 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22 (3.4%)	21 (3.3%)	17 (2.7%)	2 (0.7%)	64 (3.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1 (0.2%)	0	4 (0.6%)	0	7 (0.4%)
Nervous system disorders	25 (3.9%)	15 (2.3%)	21 (3.3%)	29 (10.4%)	96 (5.4%)
Pregnancy, puerpium and perinatal conditions	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	5 (0.8%)	0	4 (0.6%)	2 (0.7%)	13 (0.7%)

**Table 5. Summary of related adverse events (Investigator judgment) by Primary System Organ Class in the placebo-controlled studies – Overseas adult RA Population**

Primary System Organ Class	PBO N=647	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1774
Renal and urinary disorders	6 (0.9%)	7 (1.1%)	10 (1.6%)	2 (0.7%)	25 (1.4%)
Reproductive system and breast	1 (0.2%)	2 (0.3%)	6 (0.9%)	5 (1.8%)	17 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (1.4%)	10 (1.6%)	14 (2.2%)	9 (3.2%)	54 (3.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (2.3%)	33 (5.2%)	37 (5.8%)	24 (8.6%)	134 (7.6%)
Surgical and medical procedures	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
Vascular disorders	5 (0.8%)	12 (1.9%)	14 (2.2%)	3 (1.1%)	37 (2.1%)

CZP=certolizumab pegol; incl=including; mg=milligrams; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

Note: Data are presented as number of subjects (percent of subjects)

Note: A subject experiencing more than 1 AE in a category was counted only once in that category.

Note: Related=Relationship of 'definite', 'highly probable', 'probable', 'possible' or missing ('Yes' where only 'Yes/No' recorded). Not Related=Relationship of 'none', 'unlikely' or 'unrelated' ('No' where only 'Yes/No' recorded).

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 7.1:8, Table 8.1:20 (Section 5.3.5.3.3, Vol. @@)

**Table 6. Overall summary of adverse events by study – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

	PBO	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W	CZP 400mg Q2W	CZP 400mg Q4W
Pooled Placebo-Controlled Studies				
	N=647	N=640	N=635	N=278
Any Adverse Events	404 (62.4%)	434 (67.8%)	426 (67.1%)	216 (77.7%)
Any Serious Adverse Events	43 (6.6%)	66 (10.3%)	67 (10.6%)	32 (11.5%)
CDP870-004 Panel 1, Part 1				
	N=40	-	-	n=43
Any Adverse Events	31 (77.5%)	-	-	34 (79.1%)
Any Serious Adverse Events	2 (5.0%)	-	-	5 (11.6%)
CDP870-004 Panel 2, Part 1				
	N=43	-	-	-
Any Adverse Events	35 (81.4%)	-	-	-
Any Serious Adverse Events	2 (4.7%)	-	-	-
CDP870-011				
	N=109	-	-	n=111
Any Adverse Events	63 (57.8%)	-	-	84 (75.7%)
Any Serious Adverse Events	3 (2.8%)	-	-	8 (7.2%)
CDP870-014				
	N=119	-	-	n=124
Any Adverse Events	83 (69.7%)	-	-	97 (78.2%)
Any Serious Adverse Events	12 (10.1%)	-	-	16 (12.9%)
CDP870-027				
	N=199	n=392	n=389	-
Any Adverse Events	115 (57.8%)	293 (74.7%)	298 (76.6%)	-
Any Serious Adverse Events	11 (5.5%)	45 (11.5%)	48 (12.3%)	-

**Table 6. Overall summary of adverse events by study – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

	PBO	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W	CZP 400mg Q2W	CZP 400mg Q4W
CDP870-050	N=125	n=248	n=246	-
Any Adverse Events	66 (52.8%)	139 (56.0%)	125 (50.8%)	-
Any Serious Adverse Events	4 (3.2%)	18 (7.3%)	18 (7.3%)	-

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

Note: Data are presented as number of subjects (percent of subjects)

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 8.1:1 (Section 5.3.5.3.3) and Study CDP870-004 (Section 5.3.5.1.1), Study CDP870-011 (Section 5.3.5.1.2), Study CDP870-014 (Section 5.3.5.1.3), Study CDP870-027 (Section 5.3.5.1.4) and Study CDP870-050 (Section 5.3.5.1.5) Clinical Study Reports

**Table 7. Summary of serious adverse events in all System Organ Classes and High Level Terms occurring in at least 0.5% of subjects in the All Certolizumab Pegol Doses group by geographic region – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class	Eastern Europe		Western Europe		North America		Rest of World	
	PBO N=287	All CZP Doses N=1004	PBO N=181	All CZP Doses N=362	PBO N=130	All CZP Doses N=234	PBO N=49	All CZP Doses N=174
Any Serious Adverse Event	11 (3.8%)	91 (9.1%)	23 (12.7%)	48 (13.3%)	3 (2.3%)	24 (10.3%)	5 (10.2%)	27 (15.5%)
Blood and lymphatic system disorders	0	4 (0.4%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.6%)
Cardiac disorders	2 (0.7%)	5 (0.5%)	0	5 (1.4%)	0	3 (1.3%)	1 (2.0%)	3 (1.7%)
Ear and labyrinth disorders	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	7 (0.7%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	2 (0.7%)	3 (0.3%)	3 (1.7%)	3 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	3 (1.7%)
Hepatobiliary disorders	0	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	3 (1.7%)
Infections and infestations	0	38 (3.8%)	3 (1.7%)	6 (1.7%)	0	9 (3.8%)	1 (2.0%)	9 (5.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.3%)	9 (0.9%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (2.0%)	2 (1.1%)
Investigations	0	2 (0.2%)	3 (1.7%)	2 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (1.0%)	11 (1.1%)	5 (2.8%)	10 (2.8%)	1 (0.8%)	0	2 (4.1%)	12 (6.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	1 (0.3%)	7 (0.7%) <sup>a</sup>	0	3 (0.8%)	0	3 (1.3%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	1 (0.3%)	5 (0.5%)	4 (2.2%)	1 (0.3%)	0	3 (1.3%)	0	2 (1.1%)

**Table 7. Summary of serious adverse events in all System Organ Classes and High Level Terms occurring in at least 0.5% of subjects in the All Certolizumab Pegol Doses group by geographic region – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary System Organ Class	Eastern Europe		Western Europe		North America		Rest of World	
	PBO N=287	All CZP Doses N=1004	PBO N=181	All CZP Doses N=362	PBO N=130	All CZP Does N=234	PBO N=49	All CZP Doses N=174
Renal and urinary disorders	2 (0.7%)	2 (0.2%)	0	4 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	6 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.3%)	5 (0.5%)	2 (1.1%)	0	1 (0.8%)	2 (0.9%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.1%)	0	3 (0.8%)	0	2 (0.9%)	0	0
Surgical and medical procedures	1 (0.3%)	0	1 (0.6%)	6 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0	0
Vascular disorders	0	5 (0.5%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0

CZP=certolizumab pegol; incl=including; PBO=placebo

<sup>a</sup> Discrepancies in the SOC Neoplasms benign, malignant and unspecified were noted after clinical database lock.

Source: Table 8.1:30, Known Data Discrepancy Table (Section 5.3.5.3.3)

**Table 8. Overview of adverse events in the infections and infestations SOC, by demographic characteristics and Baseline risk factors for infection – placebo-controlled data – Safety Population**

	PBO N=647	CZP 200mg Q2W <sup>(a)</sup> N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1774
<b>Any Event in the Infections and Infestations SOC</b>					
<b>Gender</b>					
Male	n=127	n=109	n=118	n=65	n=337
	52 (35, 27.6%)	68 (39, 35.8%)	66 (38, 32.2%)	37 (23, 35.4%)	192 (113, 33.5%)
Female	n=520	n=531	n=517	n=213	n=1437
	180 (113, 21.7%)	375 (200, 37.7%)	371 (201, 38.9%)	104 (80, 37.6%)	954 (554, 38.6%)
<b>Age</b>					
18-64 years	n=548	n=556	n=535	n=234	n=1509
	207 (129, 23.5%)	384 (208, 37.4%)	388 (208, 38.9%)	124 (91, 38.9%)	999 (580, 38.4%)
≥65 years	n=99	n=84	n=100	n=44	n=265
	25 (19, 19.2%)	59 (31, 36.9%)	49 (31, 31.0%)	17 (12, 27.3%)	147 (87, 32.8%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<25	n=252	n=268	n=247	n=110	n=731
	83 (54, 21.4%)	180 (96, 35.8%)	158 (82, 33.2%)	43 (33, 30.0%)	451 (257, 35.2%)
25 to <30	n=220	n=212	n=226	n=88	n=609
	87 (51, 23.2%)	136 (77, 36.3%)	147 (80, 35.4%)	43 (33, 37.5%)	368 (219, 36.0%)
≥30	n=173	n=159	n=159	n=80	n=430
	61 (42, 24.3%)	125 (65, 40.9%)	128 (75, 47.2%)	55 (37, 46.3%)	321 (188, 43.7%)
<b>Baseline Corticosteroids</b>					
Yes	n=379	n=376	n=389	n=155	n=1040
	143 (90, 23.7%)	281 (151, 40.2%)	288 (155, 39.8%)	83 (57, 36.8%)	728 (414, 39.8%)
No	n=268	n=264	n=246	n=123	n=734
	89 (58, 21.6%)	162 (88, 33.3%)	149 (84, 34.1%)	58 (46, 37.4%)	418 (253, 34.5%)
<b>Geographic Region</b>					
North America	n=130	n=60	n=52	n=103	n=234
	59 (37, 28.5%)	68 (35, 58.3%)	50 (26, 50.0%)	61 (40, 38.8%)	189 (110, 47.0%)
Western Europe	n=181	n=27	n=27	n=126	n=362
	62 (40, 22.1%)	19 (13, 48.1%)	24 (12, 44.4%)	63 (49, 38.9%)	206 (142, 39.2%)
Eastern Europe	n=287	n=476	n=479	n=49	n=1004
	64 (49, 17.1%)	247 (142, 29.8%)	242 (152, 31.7%)	17 (14, 28.6%)	506 (308, 30.7%)
Rest of World	n=49	n=77	n=77	n=0	n=174
	47 (22, 44.9%)	109 (49, 63.6%)	121 (49, 63.6%)	0	245 (107, 61.5%)

BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SOC=system organ class

<sup>a</sup> Three loading doses of 400mg each followed by 200mg every 2 weeks.

**Table 8. Overview of adverse events in the infections and infestations SOC, by demographic characteristics and Baseline risk factors for infection – placebo-controlled data – Safety Population**

	<b>PBO</b>	<b>CZP 200mg Q2W<sup>(a)</sup></b>	<b>CZP 400mg Q2W</b>	<b>CZP 400mg Q4W</b>	<b>All CZP Doses</b>
	<b>N=647</b>	<b>N=640</b>	<b>N=635</b>	<b>N=278</b>	<b>N=1774</b>

Data are presented as number of events (number of subjects, percent of subjects).

Source: Table 8.1:106, Table 8.1.11, Table 8.1.12, Table 8.1.14, Table 8.1.16, Table 8.1.18  
(Section 5.3.5.3.3, Vol. @@)

**Table 9. Overview of adverse events in the infections and infestations SOC by demographic characteristics and Baseline risk factors for infection – placebo-controlled data – Safety Population**

	All CZP Doses (PBO-Cont Studies) N=1774		CZP 200mg Q2W <sup>(a)</sup> (PBO-Cont Studies) N=640		CZP 400mg Q2W (All Studies) N=1487		CZP 400mg Q4W (All Studies) N=513		All CZP Doses (All Studies) N=2367	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
Exposure in Patient-Years	957.4		396.0		2162.1		1254.3		4065.2	
Any Infection	667 (37.6)	90.58	239 (37.3)	79.88	795 (53.5)	56.85	362 (70.6)	73.79	1448 (61.2)	65.77
Any Severe Infection	37 (2.1)	N/A	10 (1.6)	2.45	66 (4.4)	3.09	37 (7.2)	3.02	131 (5.5)	3.24
Any Serious Infection	62 (3.5)	6.34	24 (3.8)	5.95	128 (8.6)	6.10	39 (7.6)	3.16	211 (8.9)	5.26
Withdrawal due to Infection	27 (1.8)	N/A	12 (1.9)	2.94	51 (3.4)	2.36	29 (6.8)	2.36	92 (4.6)	2.42

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PBO-Cont=placebo-controlled; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks, N/A=Not summarized; SOC=system organ class

Incidence rate is presented as the number of cases per 100 patient-years.

<sup>a</sup> Three loading doses of 400mg each followed by 200mg Q2W.

Source: Table 7.1:2, Table 7.1:6, Table 8.1:19, Table 8.1:32, Table 8.1.60, Table 8.1.61, Table 8.1.63, Table 8.1.65, Table 8.1:106, Table 8.1:107 (Section 5.3.5.3.3, Vol. @@)

**Table 10. Summary of blood pressure changes up to Week 12 (Including hypertension status at Baseline) in the placebo-controlled studies<sup>a</sup> – Overseas adult RA Population**

Treatment group	All		History of HTN		No HTN History	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<b>PBO</b>						
Systolic	635	357 (56.3)	202	116 (57.4)	433	241 (55.8)
Diastolic	635	431 (68.0)	202	130 (64.4)	433	301 (69.7)
<b>CZP 200mg Q2W<sup>b</sup></b>						
Systolic	640	409 (63.9)	216	143 (66.2)	424	266 (62.7)
Diastolic	640	447 (69.8)	216	151 (69.9)	424	296 (69.8)
<b>CZP 400mg Q2W</b>						
Systolic	635	394 (62.0)	217	133 (61.3)	418	261 (62.4)
Diastolic	635	434 (68.3)	217	146 (67.3)	418	288 (68.9)
<b>CZP 400mg Q4W</b>						
Systolic	278	165 (59.4)	81	47 (58.0)	197	118 (59.9)
Diastolic	278	181 (65.1)	81	53 (65.4)	197	128 (65.0)
<b>ALL CZP doses</b>						
Systolic	1750	1065 (60.9)	556	349 (62.8)	1194	716 (60.0)
Diastolic	1750	1175 (67.1)	556	377 (67.8)	1194	798 (66.8)

CZP=certolizumab pegol; HTN=hypertension; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

Note: Systolic blood pressure increase was defined as an increase of 10mmHg or more from Baseline.

Note: Diastolic blood pressure increase was defined as an increase of 5mmHg or more from Baseline.

<sup>a</sup>. Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050.

<sup>b</sup>. Three loading doses of 400mg each followed by 200mg Q2W.

Source: Table 13.1:4, Table 13.1:5 (Section 5.3.5.3.3, Vol. @@)

**Table 11. Overall summary of adverse events in the Phase III placebo-controlled studies, All Certolizumab Pegol Doses group by anti-certolizumab pegol antibody status anytime during study – adult Rheumatoid Arthritis**

	<b>Ab+ Subjects with Adverse Events N=116</b>	<b>Ab- Subjects with Adverse Events N=1394</b>
Number of Subjects with Any Adverse Event	92 (79.3%)	950 (68.1%)
Intensity <sup>a</sup>		
Mild	75 (56.0%)	771 (55.3%)
Moderate	61 (52.6%)	538 (38.6%)
Severe	14 (12.1%)	114 (8.2%)
Related to Study Drug <sup>b</sup>	49 (42.2%)	467 (33.5%)
Serious Adverse Events	15 (12.9%)	142 (10.2%)
Adverse Events Leading to Death	1 (0.9%)	7 (0.5%)
Adverse Events Leading to Withdrawal <sup>c</sup>	5 (4.3%)	70 (5.0%)

Ab+=Antibody-positive; Ab-=Antibody-negative; CZP=certolizumab pegol

Note: Number of subjects (percent of subjects).

Note: A subject experiencing more than 1 event in a category was counted only once in that category.

Positive anti-CZP antibody level was defined as >2.4 units/mL; negative was defined as ≤2.4 units/mL.

<sup>a</sup> Adverse events with changing intensity over time were included only for the maximum intensity.

<sup>b</sup> Adverse events with changing relationship to the study drug over time were included only for the maximum possible relationship. Events assessed as unrelated, unlikely related and related no were considered not related. Events assessed as possibly, probably and definitely related and related yes were counted as related.

Source: Supplementary Table 5 (Section 5.3.5.3.3, Vol. @@)

**Table 12. Adverse events in Phase III placebo-controlled studies grouped by primary System Organ Class for the All Certolizumab Pegol Doses group, by anti-certolizumab pegol antibody status anytime during the study – adult Rheumatoid Arthritis**

Primary system organ class (SOC)	All CZP Doses	
	Ab+ Subjects with Adverse Events N=116	Ab- Subjects with Adverse Events N=1394
Blood and lymphatic system disorders	8 (6.9%)	93 (6.7%)
Cardiac disorders	7 (6.0%)	41 (2.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	0	3 (0.2%)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.9%)	20 (1.4%)
Endocrine disorders	0	9 (0.6%)
Eye disorders	4 (3.4%)	53 (3.8%)
Gastrointestinal disorders	21 (18.1%)	194 (13.9%)
General disorders and administration site conditions	26 (22.4%)	184 (13.2%)
Hepatobiliary disorders	3 (2.6%)	26 (1.9%)
Immune system disorders	1 (0.9%)	14 (1.0%)
Infections and infestations	46 (39.7%)	520 (37.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	12 (10.3%)	117 (8.4%)
Investigations	22 (19.0%)	220 (15.8%)
Metabolism and nutrition disorders	5 (4.3%)	28 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	23 (19.8%)	223 (16.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.9%)	22 (1.6%)
Nervous system disorders	13 (11.2%)	154 (11.0%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (0.1%)
Psychiatric disorders	2 (1.7%)	47 (3.4%)
Renal and urinary disorders	6 (5.2%)	61 (4.4%)
Reproductive system and breast disorders	5 (4.3%)	45 (3.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (14.7%)	105 (7.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	25 (21.6%)	155 (11.1%)
Social circumstances	0	1 (0.1%)
Surgical and medical procedures	4 (3.4%)	16 (1.1%)
Vascular disorders	13 (11.2%)	125 (9.0%)

Ab+=antibody-positive; Ab-=antibody-negative

Source: Supplementary Table 6 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 13. Red blood cell indices: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>(a)</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Red blood cells (10 <sup>12</sup> /L)	Week 12 BSL mean (SD)	4.349 (0.4388)	4.291 (0.4163)	4.283 (0.3959)	4.397 (0.4462)	4.310 (0.4140)
	Week 12 mean change (SD)	-0.027 (0.289)	-0.007 (0.283)	0.006 (0.2719)	0.054 (0.2399)	0.012 (0.269)
	Last/WD BSL mean (SD)	4.358 (0.4393)	4.295 (0.4192)	4.281 (0.3981)	4.382 (0.4457)	4.308 (0.4163)
	Last/WD mean change (SD)	-0.003 (0.303)	-0.011 (0.289)	-0.012 (0.2941)	0.045 (0.2664)	0.003 (0.283)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	4.379 (0.4397)	4.314 (0.4178)	4.316 (0.3908)	4.406 (0.4342)	4.333 (0.4133)
	Mean max. decrease (SD)	-0.262 (0.2242)	-0.293 (0.2269)	-0.300 (0.2249)	-0.206 (0.1746)	-0.273 (0.2190)
Hemoglobin (g/L)	Week 12 BSL mean (SD)	129.13 (16.511)	126.71 (14.725)	127.54 (13.989)	131.96 (14.534)	127.65 (15.113)
	Week 12 mean change (SD)	-1.73 (8.55)	1.42 (8.66)	1.85 (8.756)	1.83 (7.486)	1.49 (8.43)
	Last/WD BSL mean (SD)	129.20 (16.157)	126.69 (14.682)	127.41 (13.935)	131.42 (14.391)	127.56 (14.991)
	Last/WD mean change (SD)	-1.77 (9.46)	1.16 (10.25)	1.22 (9.715)	1.74 (9.554)	1.18 (9.678)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	129.83 (16.198)	127.81 (14.320)	128.73 (14.103)	133.47 (13.819)	128.70 (15.040)
	Mean max. decrease (SD)	-8.71 (7.023)	-8.31 (7.132)	-8.76 (6.635)	-6.85 (5.687)	-8.04 (6.634)
Hematocrit (fraction of 1)	Week 12 BSL mean (SD)	0.392 (0.0436)	0.387 (0.0407)	0.389 (0.0371)	0.396 (0.0407)	0.389 (0.0391)
	Week 12 mean change (SD)	-0.005 (0.026)	0.002 (0.026)	0.003 (0.0259)	0.005 (0.0238)	0.002 (0.026)
	Last/WD BSL mean (SD)	0.392 (0.0430)	0.387 (0.0404)	0.389 (0.0376)	0.395 (0.0403)	0.389 (0.0391)
	Last/WD mean change (SD)	-0.004 (0.030)	0.006 (0.031)	0.006 (0.0306)	0.004 (0.0294)	0.005 (0.030)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	0.395 (0.0431)	0.390 (0.0397)	0.393 (0.0377)	0.400 (0.0384)	0.393 (0.0386)
	Mean max. decrease (SD)	-0.027 (0.0220)	-0.026 (0.0214)	-0.028 (0.0222)	-0.021 (0.0169)	-0.025 (0.0209)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal.

N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

Note: Mean maximum change in a clinically relevant direction is presented.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:3 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 14. White blood cell indices: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
White blood cells (10 <sup>9</sup> /L)	Week 12 BSL mean (SD)	8.57 (2.716)	8.42 (2.569)	8.54 (2.726)	8.70 (2.705)	8.64 (2.728)
	Week 12 mean change (SD)	-0.14 (2.023)	-0.77 (2.203)	-0.94 (2.296)	-0.32 (1.983)	-0.70 (2.221)
	Last/WD BSL mean (SD)	8.60 (2.789)	8.48 (2.627)	8.55 (2.709)	8.74 (2.800)	8.67 (2.750)
	Last/WD mean change (SD)	0.03 (2.164)	-0.74 (2.184)	-0.93 (2.717)	-0.44 (2.031)	-0.69 (2.386)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	8.81 (2.788)	8.64 (2.599)	8.66 (2.707)	8.98 (2.762)	8.81 (2.729)
	Mean max. decrease (SD)	-2.02 (1.508)	-2.76 (1.768)	-2.94 (2.056)	-2.27 (1.583)	-2.70 (1.846)
	Max. increase from BSL mean (SD)	8.41 (2.686)	8.09 (2.436)	8.03 (2.320)	8.22 (2.680)	8.23 (2.525)
Mean max. increase (SD)	2.38 (1.766)	2.27 (1.850)	2.31 (2.200)	2.02 (1.647)	2.24 (1.975)	
Neutrophils (10 <sup>9</sup> /L)	Week 12 BSL mean (SD)	6.206 (2.4867)	5.991 (2.3732)	6.075 (2.5010)	6.226 (2.5036)	6.192 (2.5214)
	Week 12 mean change (SD)	-0.120 (1.9944)	-1.242 (2.1215)	-1.444 (2.2054)	-0.725 (1.9819)	-1.119 (2.1866)
	Last/WD BSL mean (SD)	6.230 (2.5192)	6.047 (2.4562)	6.081 (2.4847)	6.268 (2.6148)	6.214 (2.5541)
	Last/WD mean change (SD)	0.048 (2.1652)	-1.145 (2.1268)	-1.421 (2.7215)	-0.830 (2.0314)	-1.091 (2.3917)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	6.448 (2.5127)	6.119 (2.4344)	6.168 (2.4882)	6.401 (2.5972)	6.287 (2.5369)
	Mean max. decrease (SD)	-1.934 (1.4754)	-2.885 (1.8260)	-3.135 (2.0476)	-2.532 (1.7130)	-2.881 (1.8864)
	Max. increase from BSL mean (SD)	6.051 (2.4182)	5.592 (2.2055)	5.508 (2.0797)	5.716 (2.5416)	5.743 (2.3188)
Mean max. increase (SD)	2.296 (1.8763)	1.984 (1.8495)	2.066 (2.2844)	1.888 (1.7597)	2.018 (2.0371)	
Eosinophils (10 <sup>9</sup> /L)	Week 12 BSL mean (SD)	0.179 (0.1381)	0.195 (0.1460)	0.190 (0.1348)	0.162 (0.1446)	0.184 (0.1415)
	Week 12 mean change (SD)	0.007 (0.1216)	0.012 (0.1445)	0.008 (0.1452)	0.035 (0.1677)	0.014 (0.1474)
	Last/WD BSL mean (SD)	0.176 (0.1341)	0.195 (0.1442)	0.191 (0.1371)	0.158 (0.1393)	0.184 (0.1409)
	Last/WD mean change (SD)	-0.002 (0.1277)	-0.021 (0.1481)	-0.014 (0.1543)	0.026 (0.1289)	-0.006 (0.1466)
	Max. increase from BSL mean (SD)	0.161 (0.1260)	0.179 (0.1231)	0.175 (0.1274)	0.147 (0.1355)	0.169 (0.1283)
	Mean max. increase (SD)	0.149 (0.1611)	0.203 (0.2437)	0.209 (0.4430)	0.146 (0.1844)	0.189 (0.3161)

**Table 14. White blood cell indices: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Lymphocytes (10 <sup>9</sup> /L)	Week 12 BSL mean (SD)	1.724 (0.7399)	1.779 (0.7052)	1.823 (0.6911)	1.850 (0.8143)	1.803 (0.7354)
	Week 12 mean change (SD)	0.016 (0.5583)	0.433 (0.6323)	0.484 (0.7027)	0.328 (0.6540)	0.396 (0.6748)
	Last/WD BSL mean (SD)	1.730 (0.7347)	1.768 (0.7005)	1.821 (0.6909)	1.850 (0.8021)	1.799 (0.7315)
	Last/WD mean change (SD)	0.002 (0.5524)	0.399 (0.6872)	0.492 (0.6877)	0.340 (0.7386)	0.390 (0.7009)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	1.800 (0.7377)	1.932 (0.7390)	1.991 (0.7192)	2.033 (0.7462)	1.956 (0.7556)
	Mean max. decrease (SD)	-0.509 (0.4542)	-0.499 (0.5361)	-0.517 (0.4944)	-0.459 (0.5173)	-0.494 (0.5269)
	Max. increase from BSL mean (SD)	1.661 (0.7107)	1.749 (0.6709)	1.809 (0.6876)	1.805 (0.7737)	1.774 (0.7016)
	Mean max. increase (SD)	0.646 (0.5298)	1.156 (0.6616)	1.257 (0.7191)	1.036 (0.7580)	1.146 (0.6960)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal

Note: N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:3 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 15. Parameters associated with clotting: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Platelets (10 <sup>9</sup> /L)	Week 12 BSL mean (SD)	327.0 (99.50)	337.5 (102.55)	333.0 (97.07)	316.2 (94.90)	330.7 (99.19)
	Week 12 mean change (SD)	1.4 (64.08)	-31.5 (68.03)	-33.2 (64.82)	-27.5 (53.63)	-28.8 (64.84)
	Last/WD BSL mean (SD)	327.1 (97.49)	337.5 (102.83)	333.5 (96.57)	322.2 (104.18)	331.8 (100.39)
	Last/WD mean change (SD)	8.6 (69.54)	-29.3 (77.10)	-33.4 (70.27)	-26.2 (64.74)	-27.9 (71.75)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	337.8 (100.37)	342.1 (102.24)	336.5 (96.57)	327.5 (104.48)	335.6 (100.21)
	Mean max. decrease (SD)	-55.0 (52.11)	-85.8 (63.00)	-88.3 (62.02)	-71.7 (55.06)	-82.0 (60.20)
	Max. increase from BSL mean (SD)	321.9 (95.95)	318.8 (92.05)	315.8 (89.20)	303.5 (101.78)	314.9 (92.75)
	Mean max. increase (SD)	64.8 (55.12)	60.9 (59.45)	53.2 (52.96)	45.7 (50.04)	55.3 (55.74)
Prothrombin time (seconds)	Week 12 BSL mean (SD)	11.98 (3.076)	12.58 (3.015)	13.03 (6.801)	11.49 (1.238)	12.41 (4.488)
	Week 12 mean change (SD)	-0.14 (2.883)	0.06 (3.090)	-0.41 (6.353)	0.05 (0.861)	-0.11 (4.203)
	Last/WD BSL mean (SD)	12.04 (2.794)	12.53 (2.933)	13.04 (6.641)	11.51 (1.193)	12.36 (4.304)
	Last/WD mean change (SD)	0.08 (2.644)	0.46 (3.995)	0.12 (5.476)	0.12 (1.256)	0.23 (3.990)
	Max. increase from BSL mean (SD)	11.67 (1.625)	12.16 (2.100)	11.98 (1.427)	11.40 (0.956)	11.86 (1.610)
	Mean max. increase (SD)	1.53 (1.930)	3.67 (6.075)	3.95 (6.941)	0.95 (1.877)	2.90 (5.642)
aPTT (seconds)	Week 12 BSL mean (SD)	28.23 (9.391)	28.58 (8.869)	29.04 (8.966)	26.02 (4.076)	27.95 (7.862)
	Week 12 mean change (SD)	0.52 (16.540)	8.34 (16.726)	9.79 (13.568)	-0.20 (4.205)	6.23 (13.590)
	Last/WD BSL mean (SD)	27.80 (8.893)	28.91 (9.039)	29.08 (8.925)	26.21 (4.005)	28.07 (7.791)
	Last/WD mean change (SD)	-0.55 (10.130)	8.82 (16.020)	12.94 (17.445)	0.31 (5.839)	7.34 (15.009)
	Max. increase from BSL mean (SD)	26.63 (7.952)	28.61 (8.286)	28.34 (7.714)	25.51 (3.784)	27.62 (7.179)

**Table 15. Parameters associated with clotting: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
	Mean max. increase (SD)	10.51 (22.535)	30.32 (25.456)	30.85 (23.785)	5.35 (10.772)	23.34 (24.408)
INR	Week 12 BSL mean (SD)	1.043 (0.3080)	1.046 (0.2357)	1.077 (0.5036)	–	1.061 (0.3928)
	Week 12 mean change (SD)	-0.007 (0.3012)	0.007 (0.2436)	-0.026 (0.4679)	–	-0.009 (0.3727)
	Last/WD BSL mean (SD)	1.044 (0.3031)	1.041 (0.2290)	1.078 (0.4920)	–	1.060 (0.3841)
	Last/WD mean change (SD)	0.032 (0.2900)	0.042 (0.3276)	0.019 (0.4105)	–	0.031 (0.3713)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	1.067 (0.3193)	1.067 (0.2428)	1.116 (0.5309)	–	1.091 (0.4107)
	Mean max. decrease (SD)	-0.142 (0.2979)	-0.138 (0.2359)	-0.178 (0.5096)	–	-0.158 (0.3949)
	Max. increase from BSL mean (SD)	1.008 (0.1712)	1.014 (0.1703)	1.000 (0.1127)	–	1.007 (0.1445)
	Mean max. increase (SD)	0.223 (0.1527)	0.303 (0.5003)	0.323 (0.5663)	–	0.313 (0.5337)

aPTT=activated partial thromboplastin time; BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; INR=international normalized ratio; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal

Note: N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

Prothrombin time and activated partial thromboplastin time were assessed in Studies CDP870-011, CDP870-014 and CDP870-050. International normalized ratio was assessed in Study CDP870-050.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:3 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 16. Parameters associated with liver function: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
AST (U/L)	Week 12 BSL mean (SD)	21.8 (10.65)	21.4 (10.39)	21.8 (12.23)	20.9 (9.04)	21.2 (10.57)
	Week 12 mean change (SD)	2.0 (47.32)	2.0 (13.51)	1.1 (13.48)	1.6 (7.51)	1.6 (12.22)
	Last/WD BSL mean (SD)	22.0 (11.34)	21.5 (10.40)	21.8 (12.22)	21.1 (9.00)	21.2 (10.53)
	Last/WD mean change (SD)	-0.2 (10.47)	2.2 (29.15)	1.2 (14.82)	1.2 (8.15)	1.6 (20.16)
	Max. increase from BSL mean (SD)	20.5 (9.74)	20.7 (9.30)	20.6 (9.45)	20.0 (8.26)	20.2 (8.87)
	Mean max. increase (SD)	12.8 (49.60)	18.2 (38.92)	17.2 (23.57)	11.1 (22.76)	15.7 (29.54)
ALT (U/L)	Week 12 BSL mean (SD)	24.4 (18.74)	23.5 (17.21)	23.7 (19.95)	22.0 (11.96)	22.9 (16.98)
	Week 12 mean change (SD)	3.8 (103.54)	2.6 (25.57)	0.9 (22.88)	1.7 (11.58)	1.7 (21.70)
	Last/WD BSL mean (SD)	24.2 (18.46)	23.5 (17.07)	23.8 (20.12)	22.0 (11.67)	22.9 (16.90)
	Last/WD mean change (SD)	-0.2 (17.53)	1.6 (29.55)	0.3 (19.91)	1.6 (13.71)	1.2 (22.53)
	Max. increase from BSL mean (SD)	21.8 (16.50)	21.7 (14.25)	22.4 (17.44)	20.7 (10.90)	21.4 (14.64)
	Mean max. increase (SD)	21.4 (105.93)	27.3 (49.14)	26.0 (39.53)	16.0 (28.94)	23.5 (40.83)
GGT (U/L)	Week 12 BSL mean (SD)	30.9 (34.36)	29.4 (39.86)	26.8 (24.10)	31.5 (32.24)	29.1 (33.15)
	Week 12 mean change (SD)	-0.0 (35.49)	-2.0 (36.77)	-2.9 (19.54)	-1.8 (13.38)	-2.7 (27.62)
	Last/WD BSL mean (SD)	31.6 (33.83)	29.5 (39.60)	27.0 (24.24)	31.9 (33.27)	29.4 (33.16)
	Last/WD mean change (SD)	1.4 (28.94)	-1.6 (34.82)	-0.5 (35.84)	-2.1 (22.42)	-1.7 (32.88)
	Max. increase from BSL mean (SD)	28.3 (26.21)	24.7 (23.73)	24.9 (21.28)	26.9 (28.80)	25.2 (23.12)
	Mean max. increase (SD)	16.1 (39.35)	19.2 (51.45)	17.9 (51.43)	13.8 (33.37)	16.9 (46.89)
Alkaline phosphatase (U/L)	Week 12 BSL mean (SD)	89.1 (33.76)	88.1 (35.16)	88.4 (30.74)	87.7 (33.98)	89.0 (32.70)
	Week 12 mean change (SD)	-1.4 (26.74)	-5.9 (22.05)	-6.9 (18.18)	-5.5 (15.37)	-5.9 (19.66)

**Table 16. Parameters associated with liver function: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
	Last/WD BSL mean (SD)	89.5 (33.41)	88.5 (35.50)	88.0 (30.46)	88.1 (33.89)	89.1 (32.93)
	Last/WD mean change (SD)	0.6 (25.94)	-5.2 (26.01)	-6.2 (26.56)	-4.5 (17.96)	-5.3 (24.58)
	Max. increase from BSL mean (SD)	86.3 (28.24)	85.7 (34.88)	85.2 (30.21)	85.4 (35.26)	86.3 (32.62)
	Mean max. increase (SD)	16.4 (24.52)	18.0 (27.70)	17.3 (31.33)	15.1 (19.00)	17.1 (26.92)
Total bilirubin (μmol/L)	Week 12 BSL mean (SD)	7.253 (3.343)	6.975 (3.660)	7.093 (3.356)	7.409 (3.428)	7.080 (3.442)
	Week 12 mean change (SD)	0.115 (3.009)	0.750 (3.149)	0.747 (3.009)	0.640 (3.275)	0.701 (3.065)
	Last/WD BSL mean (SD)	7.216 (3.345)	6.999 (3.686)	7.070 (3.262)	7.177 (3.333)	7.043 (3.399)
	Last/WD mean change (SD)	-0.019 (2.943)	1.018 (3.429)	1.051 (3.393)	0.514 (3.172)	0.885 (3.304)
	Max. increase from BSL mean (SD)	6.910 (3.132)	6.794 (3.473)	7.055 (3.332)	6.969 (3.147)	6.910 (3.301)
	Mean max. increase (SD)	2.933 (2.869)	4.675 (4.359)	4.348 (3.429)	3.270 (3.074)	4.172 (3.731)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; GGT=gamma-glutamyl transferase; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal

Note: N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:9 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 17. Parameters associated with renal function: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027 and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)	Week 12 BSL mean (SD)	5.73 (1.915)	5.59 (1.757)	5.62 (1.748)	5.61 (2.218)	5.61 (1.786)
	Week 12 mean change (SD)	-0.04 (1.542)	0.03 (1.561)	-0.09 (1.453)	-0.01 (1.425)	-0.02 (1.479)
	Last/WD BSL mean (SD)	5.69 (1.891)	5.61 (1.808)	5.64 (1.766)	5.73 (2.208)	5.64 (1.819)
	Last/WD mean change (SD)	-0.01 (1.491)	-0.00 (1.611)	0.07 (1.615)	0.19 (1.463)	0.05 (1.567)
	Max. increase from BSL mean (SD)	5.48 (1.763)	5.45 (1.667)	5.49 (1.660)	5.58 (2.166)	5.49 (1.716)
	Mean max. increase (SD)	1.72 (1.300)	1.97 (1.352)	1.95 (1.334)	1.52 (1.318)	1.86 (1.316)
Creatinine (µmol/L)	Week 12 BSL mean (SD)	70.377 (16.27)	68.185 (14.06)	68.982 (14.35)	68.942 (15.93)	69.923 (14.89)
	Week 12 mean change (SD)	0.696 (9.44)	2.607 (11.69)	1.408 (8.76)	2.804 (10.63)	2.116 (10.18)
	Last/WD BSL mean (SD)	69.699 (16.24)	68.197 (14.58)	69.238 (14.76)	69.169 (15.74)	70.017 (15.20)
	Last/WD mean change (SD)	1.091 (13.11)	2.908 (11.41)	2.529 (10.06)	3.327 (9.46)	2.727 (10.31)
	Max. increase from BSL mean (SD)	68.763 (15.61)	67.649 (13.95)	68.749 (14.49)	68.690 (15.66)	69.415 (14.82)
	Mean max. increase (SD)	10.561 (12.70)	13.550 (14.05)	12.209 (9.31)	11.870 (10.13)	12.559 (11.34)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal  
N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:9 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 18. Albumin and total protein: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Albumin (g/L)	Week 12 BSL mean (SD)	41.30 (3.643)	42.13 (3.362)	42.13 (3.072)	40.81 (3.845)	41.63 (3.425)
	Week 12 mean change (SD)	-0.53 (3.012)	0.52 (3.068)	0.94 (2.972)	0.14 (2.950)	0.54 (2.986)
	Last/WD BSL mean (SD)	41.09 (3.827)	42.07 (3.434)	42.16 (3.115)	40.79 (3.792)	41.60 (3.474)
	Last/WD mean change (SD)	-0.63 (3.094)	0.22 (3.392)	0.80 (3.270)	-0.18 (3.360)	0.32 (3.282)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	41.33 (3.698)	42.39 (3.416)	42.65 (2.917)	41.32 (3.583)	42.04 (3.363)
	Mean max. decrease (SD)	-3.19 (2.331)	-3.07 (2.596)	-2.87 (2.480)	-3.01 (2.273)	-2.92 (2.453)
Total protein (g/L)	Week 12 BSL mean (SD)	73.30 (5.328)	74.02 (5.186)	73.64 (5.172)	72.68 (4.928)	73.51 (5.210)
	Week 12 mean change (SD)	-0.56 (4.084)	-0.78 (4.338)	-0.60 (4.290)	0.62 (3.801)	-0.33 (4.255)
	Last/WD BSL mean (SD)	73.20 (5.332)	73.95 (5.187)	73.68 (5.159)	72.76 (4.764)	73.51 (5.176)
	Last/WD mean change (SD)	0.01 (4.204)	-0.00 (5.111)	0.06 (5.020)	1.09 (4.028)	0.30 (4.839)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	73.60 (5.180)	74.24 (5.018)	74.01 (5.045)	73.01 (4.836)	73.85 (5.073)
	Mean max. decrease (SD)	-4.51 (2.973)	-5.15 (3.505)	-5.33 (3.697)	-4.05 (2.661)	-4.91 (3.453)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal

Note: N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:9 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 19. Total calcium: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Total calcium (mmol/L)	Week 12 BSL mean (SD)	2.364 (0.1130)	2.354 (0.1124)	2.359 (0.1079)	2.383 (0.1212)	2.362 (0.1125)
	Week 12 mean change (SD)	-0.009 (0.1061)	-0.008 (0.1081)	-0.011 (0.1117)	-0.016 (0.1048)	-0.008 (0.1094)
	Last/WD BSL mean (SD)	2.370 (0.1154)	2.355 (0.1132)	2.359 (0.1065)	2.383 (0.1205)	2.363 (0.1125)
	Last/WD mean change (SD)	-0.004 (0.1150)	-0.008 (0.1165)	-0.013 (0.1290)	-0.011 (0.1127)	-0.008 (0.1203)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	2.383 (0.1097)	2.362 (0.1103)	2.368 (0.1014)	2.395 (0.1145)	2.372 (0.1081)
	Mean max. decrease (SD)	-0.128 (0.0967)	-0.139 (0.0953)	-0.145 (0.1080)	-0.124 (0.0866)	-0.138 (0.0973)
	Max. increase from BSL mean (SD)	2.348 (0.1030)	2.344 (0.1092)	2.348 (0.1002)	2.364 (0.1147)	2.351 (0.1076)
	Mean max. increase (SD)	0.119 (0.0808)	0.134 (0.0838)	0.128 (0.0831)	0.107 (0.0811)	0.128 (0.0838)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal

Note: N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:9 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 20. Glucose: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Glucose (mmol/L)	Week 12 BSL mean (SD)	5.47 (1.385)	5.36 (1.368)	5.45 (1.874)	5.62 (1.591)	5.45 (1.639)
	Week 12 mean change (SD)	0.07 (1.258)	0.02 (1.182)	-0.09 (1.350)	-0.07 (1.500)	-0.03 (1.349)
	Last/WD BSL mean (SD)	5.54 (1.488)	5.35 (1.370)	5.45 (1.837)	5.63 (1.549)	5.45 (1.614)
	Last/WD mean change (SD)	0.02 (1.554)	0.10 (1.344)	-0.03 (1.382)	0.01 (1.459)	0.03 (1.407)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	5.63 (1.463)	5.43 (1.378)	5.50 (1.871)	5.76 (1.564)	5.52 (1.638)
	Mean max. decrease (SD)	-1.00 (1.090)	-0.96 (1.094)	-1.02 (1.453)	-1.21 (1.247)	-1.04 (1.273)
	Max. increase from BSL mean (SD)	5.39 (1.323)	5.23 (1.295)	5.24 (1.369)	5.36 (1.332)	5.26 (1.342)
	Mean max. increase (SD)	1.44 (1.734)	1.35 (1.568)	1.25 (1.359)	1.73 (2.183)	1.40 (1.633)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal

Note: N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:9 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 21. Electrolytes: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (units)		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
Sodium (mmol/L)	Week 12 BSL mean (SD)	141.0 (2.82)	141.5 (2.53)	141.6 (2.73)	140.4 (2.49)	141.2 (2.69)
	Week 12 mean change (SD)	-0.6 (2.92)	-1.0 (2.77)	-0.8 (2.92)	0.1 (2.73)	-0.7 (2.87)
	Last/WD BSL mean (SD)	141.0 (2.86)	141.5 (2.51)	141.5 (2.72)	140.6 (2.59)	141.2 (2.68)
	Last/WD mean change (SD)	-0.2 (3.07)	-0.1 (3.03)	-0.2 (3.03)	-0.0 (3.02)	-0.2 (3.02)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	141.1 (2.77)	141.6 (2.44)	141.7 (2.63)	140.9 (2.42)	141.4 (2.58)
	Mean max. decrease (SD)	-3.1 (2.46)	-3.6 (2.32)	-3.8 (2.64)	-2.7 (2.15)	-3.5 (2.43)
	Max. increase from BSL mean (SD)	140.7 (2.64)	141.4 (2.39)	141.3 (2.58)	140.3 (2.50)	141.0 (2.56)
	Mean max. increase (SD)	2.8 (2.16)	3.1 (2.30)	3.1 (2.43)	3.1 (2.71)	3.2 (2.44)
Potassium (mmol/L)	Week 12 BSL mean (SD)	4.33 (0.366)	4.40 (0.357)	4.38 (0.398)	4.30 (0.396)	4.37 (0.381)
	Week 12 mean change (SD)	-0.05 (0.367)	-0.06 (0.384)	-0.05 (0.375)	-0.06 (0.373)	-0.06 (0.378)
	Last/WD BSL mean (SD)	4.32 (0.372)	4.40 (0.362)	4.38 (0.396)	4.29 (0.396)	4.37 (0.383)
	Last/WD mean change (SD)	-0.01 (0.395)	-0.02 (0.392)	0.01 (0.429)	-0.04 (0.397)	-0.02 (0.406)
	Max. decrease from BSL mean (SD)	4.36 (0.363)	4.42 (0.356)	4.40 (0.391)	4.32 (0.391)	4.39 (0.377)
	Mean max. decrease (SD)	-0.39 (0.297)	-0.45 (0.299)	-0.45 (0.308)	-0.39 (0.289)	-0.43 (0.301)
	Max. increase from BSL mean (SD)	4.28 (0.353)	4.37 (0.344)	4.34 (0.373)	4.22 (0.343)	4.32 (0.356)
	Mean max. increase (SD)	0.43 (0.309)	0.47 (0.314)	0.47 (0.334)	0.38 (0.290)	0.45 (0.315)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal  
Note: N refers to total number of subjects in the treatment group. However, the actual number of subjects contributing to the summaries for each parameter may vary.

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 9.1:9 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 22. Blood pressure: summary of mean changes from Baseline at Week 12 and the Last/Withdrawal Visit – Studies CDP870-004, CDP870-011, CDP870-014, CDP870-027, and CDP870-050 – placebo-controlled data – adult Rheumatoid Arthritis**

Parameter (mmHg) Time Relative to Dosing		Placebo N=635	CZP 200mg <sup>a</sup> Q2W N=640	CZP 400mg Q2W N=635	CZP 400mg Q4W N=278	All CZP Doses N=1750
<b>Systolic Blood Pressure</b>						
Pre-Dose	Week 12 BSL mean (SD)	128.9 (15.77)	126.6 (15.66)	126.7 (16.13)	131.0 (18.81)	127.3 (16.41)
	Week 12 mean change (SD)	-1.5 (14.77)	-1.9 (14.01)	-1.5 (14.39)	-2.1 (16.79)	-1.8 (14.59)
After Dosing	Week 12 BSL mean (SD)	128.9 (15.79)	126.6 (15.66)	126.7 (16.15)	131.0 (18.74)	127.3 (16.40)
	Week 12 mean change (SD)	-2.0 (14.04)	-1.5 (14.07)	-2.2 (14.16)	-2.6 (16.03)	-2.0 (14.40)
Not Applicable	Last/WD BSL mean (SD)	129.2 (16.07)	127.0 (15.95)	126.7 (16.16)	129.6 (18.16)	128.0 (16.75)
	Last/WD mean change (SD)	-1.7 (15.03)	-2.4 (14.09)	-1.4 (14.43)	-2.2 (15.48)	-2.0 (14.46)
<b>Diastolic Blood Pressure</b>						
Pre-Dose	Week 12 BSL mean (SD)	78.5 (9.87)	78.4 (9.22)	78.0 (9.87)	78.7 (9.95)	78.3 (9.61)
	Week 12 mean change (SD)	-0.2 (9.20)	-1.2 (8.79)	-0.6 (9.69)	-0.1 (9.55)	-0.8 (9.30)
After Dosing	Week 12 BSL mean (SD)	78.5 (9.88)	78.4 (9.22)	78.1 (9.89)	78.7 (10.00)	78.3 (9.62)
	Week 12 mean change (SD)	-0.7 (9.29)	-1.0 (9.38)	-0.4 (9.25)	-1.1 (9.69)	-0.8 (9.37)
Not Applicable	Last/WD BSL mean (SD)	78.3 (9.89)	78.5 (9.32)	78.1 (9.85)	78.1 (10.08)	78.4 (9.71)
	Last/WD mean change (SD)	-0.4 (9.41)	-1.4 (9.13)	-0.8 (9.84)	-0.4 (9.46)	-0.9 (9.58)

BSL=Baseline; CZP=certolizumab pegol; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; WD=withdrawal

<sup>a</sup> Following 3 loading doses of CZP 400mg Q2W.

Source: Table 13.1:2 (Section 5.3.5.3.3)

**Table 23. Overall summary of pregnancy outcomes as of 10 Mar 2011**

	Live births <sup>a</sup> n (%)	Miscarriages n (%)	Elective and therapeutic terminations n (%)	Congenital abnormalities n (%)	Unknown <sup>b</sup> n (%)	All cases <sup>c</sup> n (%)
Total number of pregnancy outcomes (n)	69	12	16	0	33	130
Total number of pregnancy outcomes with direct exposure to CZP <sup>d</sup>	67 (52.3)	12 (9.4)	16 (12.5)	0	33 (25.8)	128 (98.5)
Clinical studies	21 (42.0)	7 (14.0)	15 (30.0)	0	7 (14.0)	50 (38.5)
Postmarketing	46 (59.0)	5 (6.4)	1 (1.3)	0	26 (33.3)	78 (60.0)
Underlying disease						
Crohn's disease	47 (58.0)	7 (8.6)	8 (9.9)	0	19 (23.5)	81 (62.3)
Rheumatoid arthritis	6 (35.3)	2 (11.8)	4 (23.5)	0	5 (29.4)	17 (13.1)
Healthy subjects	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	2 (1.5)
Other <sup>e</sup>	0	0	3 (100)	0	0	3 (2.3)
Missing	13 (52.0)	3 (12.0)	0	0	9 (36.0)	25 (19.2)

CZP=certolizumab pegol

Note: n=number of individual pregnancies; (%)=percentage of pregnancies among each category total.

Note: Pregnancy outcome categories are not mutually exclusive, thus subjects may appear under more than 1 category.

<sup>a</sup> A total of 67 women had 69 live births, which includes 2 sets of twins.

<sup>b</sup> Unknown outcomes include cases from subjects who are expected to have delivered but whose reported outcome is missing and that are either still in follow-up or who are lost to follow-up.

<sup>c</sup> Percentages in the "All cases" column are based on the total number of pregnancy outcomes.

<sup>d</sup> This table excludes pregnancy cases under placebo, partner pregnancies, and ongoing cases.

<sup>e</sup> Other category includes but is not limited to psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, juvenile idiopathic arthritis, unspecified colitis, and psoriasis.

## 2.7.4.7.2 付録 2, Additional postmarketing data tables

Table 1 Adverse events with fatal outcome

PSUR	1st version	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)							
- Spontaneous	8 ( - )	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004 (25158)
- Clinical study	3713	5121	9301	6326	6052	7744	38261
Sum of patient-years	1950.5	3544.5	14011	9046.5	11653	14520	54725.5
Total case No of death (Clinical study cases)	4 cases (4)	0 case (0)	10 cases (5)	18 cases (7)	24 cases (8)	30 cases (8)	86 cases (32)
<b>SOC</b>	Number of reported event [number of cases in SOC]						
<b>PT</b>	( ) represents the number of event/case reported from clinical studies						
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)
Haemolysis	1 (1)						1 (1)
<b>Cardiac disorders</b>	0	0	1 (0)	2 (0)	4 (0)	4 (4)	11 (0)
Cardiac arrest				1 (0)			1 (0)
Cardiac failure					1 (0)		1 (0)
Cardio-respiratory arrest					1 (0)	1 (0)	2 (0)
Myocardial infarction			1 (0)		2 (0)	3 (0)	6 (0)
Cardiopulmonary failure				1 (0)			1 (0)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	1 (1)	0	0	1 (0)	3 (1)	2 (1)	7 (3)
Crohn's disease				1 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (0)
Diarrhoea haemorrhagic					1 (0)	1 (1)	2 (1)
Intestinal obstruction	1 (1)						1 (1)
Peptic ulcer					1 (1)		1 (1)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	1 (1)	0	0	5 (0)	10 (2)	12 (2)	28 (5)
Chest discomfort						1 (0)	1 (0)
Chest pain					1 (1)		1 (1)
Death	1 (1)			3 (0)	8 (1)	11 (2)	23 (4)
Multi-organ failure					1 (0)		1 (0)

Table 1 Adverse events with fatal outcome

PSUR	1st version	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)							
- Spontaneous	8 ( - )	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004 (25158)
- Clinical study	3713	5121	9301	6326	6052	7744	38261
Sum of patient-years	1950.5	3544.5	14011	9046.5	11653	14520	54725.5
Total case No of death (Clinical study cases)	4 cases (4)	0 case (0)	10 cases (5)	18 cases (7)	24 cases (8)	30 cases (8)	86 cases (32)
<b>SOC</b>	Number of reported event [number of cases in SOC]						
<b>PT</b>	( ) represents the number of event/case reported from clinical studies						
Sudden death				1 (0)			1 (0)
Sudden cardiac death				1 (0)			1 (0)
<b>Hepatobiliary disorders</b>	0	0	1 (1)	0	0	2 (1)	3 (1)
Hepatic cirrhosis			1 (1)				1 (1)
Hepatic failure						1 (0)	1 (0)
Hepatitis alcoholic						1 (1)	1 (1)
<b>Immune system disorders</b>	0	0	0	0	2 (0)	0	2 (0)
Decreased immune responsiveness					1 (0)		1 (0)
Immunosuppression					1 (0)		1 (0)
<b>Infections and infestations</b>	3 (3)	0	6 (3)	7 (4)	3 (2)	4 (1)	23 (13)
Disseminated tuberculosis					2 (2)		2 (2)
Diverticulitis				1 (1)			1 (1)
Pneumonia			1 (0)	2 (1)			3 (1)
Pneumonia staphylococcal				1 (1)			1 (1)
Pulmonary tuberculosis	1 (1)						1 (1)
Sepsis			1 (1)	1 (0)		3 (1)	5 (2)
Septic arthritis staphylococcal						1 (0)	1 (0)
Septic shock	1 (1)				1 (0)		2 (1)
Toxic shock syndrome			1 (0)				1 (0)
Toxic shock syndrome streptococcal				1 (1)			1 (1)

Table 1 Adverse events with fatal outcome

PSUR	1st version	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)							
- Spontaneous	8 ( - )	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004 (25158)
- Clinical study	3713	5121	9301	6326	6052	7744	38261
Sum of patient-years	1950.5	3544.5	14011	9046.5	11653	14520	54725.5
Total case No of death (Clinical study cases)	4 cases (4)	0 case (0)	10 cases (5)	18 cases (7)	24 cases (8)	30 cases (8)	86 cases (32)
<b>SOC</b>	Number of reported event [number of cases in SOC]						
<b>PT</b>	( ) represents the number of event/case reported from clinical studies						
Candida sepsis			1 (0)				1 (0)
Bacterial sepsis	1 (1)						1 (1)
Pneumonia necrotising			1 (1)				1 (1)
Staphylococcal infection					1 (0)		1 (0)
Enterococcal infection				1 (0)			1 (0)
Tuberculosis of central nervous system			1 (1)				1 (1)
H1N1 influenza				1 (0)			1 (0)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	0	0	0	2 (0)	0	1 (0)	3 (0)
Drug toxicity				1 (0)			1 (0)
Overdose				1 (0)		1 (0)	2 (0)
<b>Investigations</b>	0	0	1 (0)	0	0	0	1 (0)
Aortic dissection			1 (0)				1 (0)
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	1 (1)	0	1 (1)	3 (3)	3 (3)	2 (1)	10 (9)
Colon cancer					2 (2)		2 (2)
Neoplasm malignant					1 (1)	1 (0)	2 (1)
Pancreatic carcinoma metastatic	1 (1)						1 (1)
Retroperitoneal cancer				1 (1)			1 (1)
Gastrointestinal stromal tumour				1 (1)			1 (1)
Breast cancer metastatic				1 (1)			1 (1)

Table 1 Adverse events with fatal outcome

PSUR	1st version	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)							
- Spontaneous	8 ( - )	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004 (25158)
- Clinical study	3713	5121	9301	6326	6052	7744	38261
Sum of patient-years	1950.5	3544.5	14011	9046.5	11653	14520	54725.5
Total case No of death (Clinical study cases)	4 cases (4)	0 case (0)	10 cases (5)	18 cases (7)	24 cases (8)	30 cases (8)	86 cases (32)
<b>SOC</b>	Number of reported event [number of cases in SOC]						
<b>PT</b>	( ) represents the number of event/case reported from clinical studies						
Colon cancer metastatic			1 (1)				1 (1)
Pancreatic neoplasm						1 (1)	1 (1)
<b>Nervous system disorders</b>	0	0	0	0	1 (1)	4 (2)	5 (3)
Cerebral haemorrhage					1 (1)		1 (1)
Cerebral ischaemia						1 (0)	1 (0)
Cerebrovascular accident						2 (2)	2 (2)
Tremor						1 (0)	1 (0)
Unresponsive to stimuli						1 (0)	1 (0)
<b>Psychiatric disorders</b>	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)
Depression						1 (0)	1 (0)
<b>Renal and urinary disorders</b>	0	0	0	1 (1)	0	2 (0)	3
Renal failure						1 (0)	1 (0)
Renal failure acute				1 (1)			1 (1)
Renal failure chronic						1 (0)	1 (0)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	1 (1)	0	2 (0)	1 (0)	3 (0)	3 (0)	10 (1)
Acute respiratory distress syndrome	1 (1)						1 (1)
Aspiration			1 (0)				1 (0)
Chronic obstructive pulmonary disease					1 (0)	1 (0)	2 (0)
Dyspnoea			1 (0)				1 (0)
Pleural effusion			1 (0)				1 (0)

Table 1 Adverse events with fatal outcome

PSUR	1st version	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)							
- Spontaneous	8 ( - )	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004 (25158)
- Clinical study	3713	5121	9301	6326	6052	7744	38261
Sum of patient-years	1950.5	3544.5	14011	9046.5	11653	14520	54725.5
Total case No of death (Clinical study cases)	4 cases (4)	0 case (0)	10 cases (5)	18 cases (7)	24 cases (8)	30 cases (8)	86 cases (32)
<b>SOC</b>	Number of reported event [number of cases in SOC]						
<b>PT</b>	( ) represents the number of event/case reported from clinical studies						
Pulmonary embolism				1 (0)	2 (0)		3 (0)
Respiratory distress						1 (0)	1 (0)
Respiratory failure			1 (0)			1 (0)	2 (0)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	0	0	0	1 (0)	0	0	1 (0)
Leukocytoclastic vasculitis				1 (0)			1 (0)
<b>Vascular disorders</b>	1 (1)	0	1 (0)	1 (0)	0	0	3 (1)
Arteriosclerosis	1 (1)						1 (1)
Circulatory collapse			1 (0)				1 (0)
Deep vein thrombosis				1 (0)			1 (0)

Table 2 Adverse event of serious infections

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of serious infections (event)	1	162	57	316	208	744
PT	Number of reported event					
Abdominal wall abscess	0	0	0	2	2	4
Abscess	0	6	2	11	8	27
Abscess intestinal	0	2	0	0	1	3
Acute sinusitis	0	0	0	2	0	2
Appendicitis	0	1	0	2	0	3
Appendicitis perforated	0	1	0	0	0	1
Arthritis salmonella	0	0	0	1	0	1
Aspergillosis	0	0	0	1	0	1
Bacteraemia	0	0	0	2	0	2
Body tinea	0	0	0	0	1	1
Breast abscess	0	1	0	0	0	1
Bronchitis	0	0	1	11	3	15
Bronchopneumonia	0	2	0	2	0	4
Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	0	2	0	2
Campylobacter gastroenteritis	0	0	0	2	0	2
Candidiasis	0	3	0	0	0	3
Catheter related infection	0	0	1	0	1	2
Cellulitis	0	7	0	18	6	31
Chronic sinusitis	0	1	1	1	0	3
Clostridium difficile colitis	0	1	1	1	0	3
Coccidioidomycosis	0	0	0	0	2	2
Coxsackie viral infection	0	1	0	0	0	1
Cystitis	0	1	0	1	0	2
Cytomegalovirus infection	0	0	0	1	1	2
Cytomegalovirus mononucleosis	0	1	0	0	0	1
Diarrhoea infectious	0	2	0	0	1	3
Disseminated tuberculosis	0	1	0	3	0	4
Diverticulitis	0	1	0	3	3	7

Table 2 Adverse event of serious infections

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of serious infections (event)	1	162	57	316	208	744
PT	Number of reported event					
Ear infection	0	0	0	1	0	1
Ear lobe infection	0	0	0	1	0	1
Empyema	0	1	0	0	0	1
Erysipelas	0	3	0	2	1	6
Eye abscess	0	0	0	0	1	1
Eye infection	0	1	0	0	0	1
Fungaemia	0	0	0	1	0	1
Fungal infection	0	2	1	0	3	6
Furuncle	0	0	0	1	0	1
Gastroenteritis	0	1	0	6	4	11
Gastroenteritis salmonella	0	0	0	1	0	1
Gastroenteritis viral	0	1	0	1	2	4
Gastrointestinal infection	0	0	2	3	2	7
Hepatitis C	0	0	1	1	1	3
Herpes simplex	0	1	0	0	0	1
Herpes virus infection	0	0	1	2	0	3
Herpes zoster	1	3	1	1	8	14
Herpes zoster ophthalmic	0	0	0	0	1	1
Histoplasmosis	0	1	0	1	1	3
Infection	0	8	2	10	12	32
Infectious mononucleosis	0	0	0	1	0	1
Influenza	0	3	2	1	3	9
Injection site abscess	0	0	0	1	0	1
Kidney infection	0	1	0	3	2	6
Liver abscess	0	0	0	2	0	2
Lobar pneumonia	0	0	1	2	1	4
Localised infection	0	1	0	0	0	1
Lower respiratory tract infection	0	1	1	0	0	2
Lung abscess	0	1	0	1	0	2

Table 2 Adverse event of serious infections

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of serious infections (event)	1	162	57	316	208	744
PT	Number of reported event					
Lymph node tuberculosis	0	0	0	2	0	2
Meningitis	0	0	0	1	0	1
Meningitis aseptic	0	0	0	0	1	1
Meningitis tuberculous	0	1	0	0	0	1
Nasal vestibulitis	0	1	0	1	0	2
Nasopharyngitis	0	0	1	1	9	11
Oral candidiasis	0	1	1	1	2	5
Osteomyelitis	0	0	0	2	0	2
Otitis externa	0	0	0	0	1	1
Ovarian abscess	0	0	0	1	0	1
Peritoneal abscess	0	0	0	0	1	1
Peritonsillar abscess	0	1	0	0	0	1
Pharyngitis	0	0	0	2	1	3
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1	2	3
Pneumonia	0	18	9	44	18	89
Pneumonia herpes viral	0	0	0	0	1	1
Pneumonia legionella	0	0	0	0	3	3
Pneumonia pneumococcal	0	2	0	2	0	4
Pneumonia primary atypical	0	0	0	0	1	1
Pneumonia staphylococcal	0	0	0	1	0	1
Pneumonia streptococcal	0	0	0	1	0	1
Postoperative wound infection	0	1	0	2	0	3
Pulmonary tuberculosis	0	4	0	4	0	8
Pyelonephritis	0	1	0	4	1	6
Pyelonephritis acute	0	3	0	2	1	6
Rash pustular	0	0	0	0	3	3
Rocky mountain spotted fever	0	0	0	0	1	1
Salmonellosis	0	0	0	1	2	3
Sepsis	0	5	2	10	8	25

Table 2 Adverse event of serious infections

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of serious infections (event)	1	162	57	316	208	744
PT	Number of reported event					
Septic arthritis staphylococcal	0	0	0	0	1	1
Septic shock	0	1	0	2	0	3
Sinusitis	0	0	0	2	5	7
Skin infection	0	0	0	0	1	1
Staphylococcal abscess	0	0	0	1	0	1
Subcutaneous abscess	0	1	0	3	4	8
Tinea pedis	0	0	0	0	1	1
Tonsillitis	0	1	0	1	0	2
Tooth abscess	0	0	0	1	2	3
Toxic shock syndrome	0	0	0	1	0	1
Toxic shock syndrome streptococcal	0	0	0	1	0	1
Tuberculosis	0	2	0	5	2	9
Upper respiratory tract infection	0	1	0	1	4	6
Urinary tract infection	0	7	8	13	8	36
Viral infection	0	1	0	3	2	6
Viral pericarditis	0	0	0	1	0	1
Wound infection	0	1	0	3	1	5
Urosepsis	0	0	0	4	0	4
Tooth infection	0	1	0	0	0	1
Anal abscess	0	3	0	2	3	8
Rectal abscess	0	5	0	3	3	11
Streptococcal sepsis	0	0	0	1	0	1
Cytomegalovirus colitis	0	0	0	1	0	1
Pyelocystitis	0	1	0	1	0	2
Pharyngotonsillitis	0	1	0	0	0	1
Neutropenic sepsis	0	0	0	1	0	1
Muscle abscess	0	0	0	1	0	1
Fungal oesophagitis	0	0	0	0	2	2
Groin abscess	0	2	0	0	0	2

Table 2 Adverse event of serious infections

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of serious infections (event)	1	162	57	316	208	744
PT	Number of reported event					
Abscess limb	0	1	0	4	1	6
Abscess soft tissue	0	0	0	1	0	1
Staphylococcal bacteraemia	0	1	0	0	0	1
Streptococcal bacteraemia	0	0	0	1	0	1
Intestinal fistula infection	0	0	0	0	1	1
Anal fistula infection	0	0	1	0	1	2
Chest wall abscess	0	0	0	1	0	1
Gastritis viral	0	0	0	0	1	1
Beta haemolytic streptococcal infection	0	0	0	1	0	1
Perineal abscess	0	0	0	2	0	2
Perirectal abscess	0	6	1	4	3	14
Candida sepsis	0	0	0	1	0	1
Arthritis bacterial	0	2	1	3	0	6
Pneumococcal sepsis	0	1	0	1	0	2
Device related sepsis	0	0	1	0	0	1
Fusobacterium infection	0	1	0	1	0	2
Tubo-ovarian abscess	0	0	0	1	0	1
Ovarian infection	0	0	0	1	0	1
Pneumonia necrotising	0	1	0	1	0	2
Staphylococcal sepsis	0	0	1	1	2	4
Psoas abscess	0	0	0	2	0	2
Abdominal infection	0	2	1	0	1	4
Infective tenosynovitis	0	1	0	0	0	1
Wound abscess	0	0	0	1	0	1
Staphylococcal infection	0	5	5	9	8	27
Enteritis infectious	0	0	0	1	1	2
Viraemia	0	0	0	0	1	1
Wound infection staphylococcal	0	2	1	0	0	3
Intervertebral discitis	0	0	0	1	0	1

Table 2 Adverse event of serious infections

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of serious infections (event)	1	162	57	316	208	744
PT	Number of reported event					
Abdominal abscess	0	3	0	7	6	16
Bacterial infection	0	1	1	0	1	3
Pneumonia bacterial	0	0	0	1	0	1
Arthritis infective	0	0	0	1	0	1
Bursitis infective	0	1	0	2	0	3
Clostridial infection	0	2	2	5	4	13
Enterococcal infection	0	0	1	1	0	2
Escherichia infection	0	0	0	1	0	1
Lung infection	0	0	0	1	1	2
Klebsiella infection	0	0	0	1	0	1
Oral fungal infection	0	0	0	0	1	1
Streptococcal infection	0	0	0	1	0	1
Tuberculosis gastrointestinal	0	0	0	0	1	1
Tuberculosis of central nervous system	0	1	0	1	0	2
Anorectal infection	0	0	0	1	1	2
Genital abscess	0	0	0	1	0	1
Cholecystitis infective	0	0	0	0	1	1
Acarodermatitis	0	0	0	0	1	1
Herpes zoster oticus	0	0	0	1	1	2
Pneumocystis jiroveci pneumonia	0	1	0	0	0	1
Device related infection	0	2	0	3	0	5
Latent tuberculosis	0	0	0	2	0	2
Epstein-Barr viraemia	0	0	0	0	1	1
Pericarditis fungal	0	0	0	0	1	1
Post procedural sepsis	0	0	0	1	0	1
Herpes pharyngitis	0	1	0	0	0	1
Oral herpes	0	0	1	1	1	3
Gastrointestinal viral infection	0	0	1	0	1	2
H1N1 influenza	0	0	0	1	0	1

**Table 2 Adverse event of serious infections**

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of serious infections (event)	1	162	57	316	208	744
PT	Number of reported event					
Device related sepsis	0	0	0	1	0	1

\* Total number of estimate patients is included 8 cases in the first PSUR, and no adverse events are reported in the period of first PSUR

**Table 3 Adverse events associated with tuberculosis reported in the spontaneous source**

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of events associated with tuberculosis	0	10	0	19	3	32
PT	Number of reported event					
Disseminated tuberculosis	0	1	0	3	0	4
Lymph node tuberculosis	0	0	0	2	0	2
Meningitis tuberculous	0	1	0	0	0	1
Pulmonary tuberculosis	0	4	0	4	0	8
Tuberculosis	0	3	0	5	2	10
Tuberculosis gastrointestinal	0	0	0	0	1	1
Tuberculosis of central nervous system	0	1	0	1	0	2
Latent tuberculosis	0	0	0	2	0	2
Tuberculosis test positive	0	0	0	2	0	2

Note: Consumer reports had not been medically confirmed were excluded in PSUR 1st to 4th versions

\* Total number of estimate patients is included 8 cases in the first PSUR, and no adverse events are reported in the period of first PSUR

Table 4 Adverse event of benign and malignant tumors

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of events of benign and malignant tumors	0	22	17	78	32	149
PT	Number of reported event					
Acrochordon	0	1	1	1	2	5
Adenocarcinoma	0	1	1	0	0	2
Adenosquamous carcinoma of the cervix	0	0	0	0	1	1
B-cell lymphoma	0	1	0	0	1	2
Basal cell carcinoma	0	0	1	7	4	12
Benign neoplasm of thyroid gland	0	1	0	1	0	2
Bile duct cancer	0	0	1	0	0	1
Breast cancer	0	0	2	9	4	15
Carcinoid tumour	0	0	0	1	0	1
Colon cancer	0	0	1	2	0	3
Colon cancer stage II	0	0	0	1	0	1
Diffuse large B-cell lymphoma	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal carcinoma	0	1	0	0	0	1
Haemangioma	0	0	0	1	0	1
Hodgkin's disease stage III	0	1	0	1	0	2
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	0	0	0	1	0	1
Lentigo maligna stage unspecified	0	0	0	1	0	1
Lip neoplasm malignant stage unspecified	0	0	0	1	0	1
Lipoma	0	0	0	0	1	1
Lung adenocarcinoma	0	0	0	2	1	3
Lymphocytic leukaemia	0	1	0	0	0	1
Lymphoma	0	0	0	1	1	2
Malignant melanoma	0	0	0	7	0	7
Meningioma	0	0	0	1	0	1
Metastatic malignant melanoma	0	0	0	0	1	1
Multiple myeloma	0	0	0	1	0	1

Table 4 Adverse event of benign and malignant tumors

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of events of benign and malignant tumors	0	22	17	78	32	149
PT	Number of reported event					
Mycosis fungoides	0	0	0	1	0	1
Neoplasm malignant	0	0	2	1	1	4
Neoplasm skin	0	1	0	0	0	1
Neuroendocrine carcinoma of the skin	0	1	0	0	0	1
Non-Hodgkin's lymphoma	0	1	0	0	0	1
Oesophageal carcinoma	0	0	0	1	0	1
Ovarian cancer	0	0	0	1	0	1
Pancreatic carcinoma	0	0	1	0	0	1
Pituitary tumour	0	0	0	0	1	1
Prostate cancer metastatic	0	1	0	0	0	1
Rectal cancer	0	1	0	0	0	1
Renal cancer	0	0	0	1	0	1
Retroperitoneal cancer	0	0	0	1	0	1
Skin cancer	0	0	1	0	2	3
Skin papilloma	0	1	0	1	0	2
Small cell carcinoma	0	0	0	1	0	1
Squamous cell carcinoma	0	1	1	2	1	5
Squamous cell carcinoma of skin	0	1	0	1	0	2
Squamous cell carcinoma of the cervix	0	0	0	1	0	1
T-cell lymphoma	0	1	0	0	1	2
Thyroid neoplasm	0	0	0	0	2	2
Tonsil cancer	0	0	0	1	0	1
Uterine cancer	0	0	0	1	0	1
Uterine leiomyoma	0	1	0	2	2	5
Oncocytoma	0	1	0	0	0	1
Ovarian adenoma	0	1	0	0	0	1
Castleman's disease	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal stromal tumour	0	0	0	1	0	1

Table 4 Adverse event of benign and malignant tumors

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of events of benign and malignant tumors	0	22	17	78	32	149
PT	Number of reported event					
Intestinal adenocarcinoma	0	0	0	1	0	1
Neuroendocrine tumour	0	0	0	1	0	1
Adenocarcinoma pancreas	0	0	0	1	0	1
Breast cancer metastatic	0	0	0	2	0	2
Colon cancer metastatic	0	1	0	1	0	2
Testis cancer	0	0	1	0	0	1
Lung neoplasm malignant	0	0	0	4	0	4
Prostate cancer	0	1	1	0	0	2
Abdominal neoplasm	0	0	0	1	0	1
Benign neoplasm	0	0	1	0	0	1
Metastatic neoplasm	0	1	1	1	0	3
Salivary gland neoplasm	0	0	0	0	1	1
Pituitary tumour benign	0	0	0	2	0	2
Cervix carcinoma stage 0	0	0	0	0	1	1
Pancreatic neoplasm	0	0	0	0	1	1
Salivary gland cancer	0	0	0	1	0	1
Gammopathy	0	0	0	1	0	1
Lung neoplasm	0	0	1	0	1	2
Mueller's mixed tumour	0	0	0	1	0	1
Thyroid cancer	0	0	0	1	0	1
Oncologic complication	0	0	0	0	1	1
Head and neck cancer	0	0	0	0	1	1
Renal cell carcinoma	0	0	0	1	0	1
Tumour compression	0	0	0	1	0	1

\* Total number of estimate patients is included 8 cases in the first PSUR, and no adverse events are reported in the period of first PSUR

**Table 5 Adverse events of congestive heart failure**

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of events of congestive heart failure	0	33	23	55	62	176
PT	Number of reported event					
Cardiac failure	0	0	0	5	3	8
Cardiac failure congestive	0	1	1	2	1	5
Cardiopulmonary failure	0	0	1	0	0	1
Ascites	0	3	1	1	1	6
Oedema peripheral	0	27	19	46	56	148
Localised oedema	0	1	0	0	0	1
Acute pulmonary oedema	0	0	0	0	1	1
Pulmonary congestion	0	1	0	0	0	1
Pulmonary oedema	0	0	1	1	0	2

\* Total number of estimate patients is included 8 cases in the first PSUR, and no adverse events are reported in the period of first PSUR

Table 6 Adverse events of ischaemic heart disease

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of events of ischaemic heart disease	2	26	11	46	37	122
PT	Number of reported event					
Acute myocardial infarction	0	0	0	1	0	1
Angina pectoris	0	1	0	3	1	5
Angina unstable	0	0	0	2	0	2
Coronary artery disease	0	0	0	1	1	2
Coronary artery occlusion	0	0	0	1	0	1
Myocardial infarction	0	3	1	9	5	18
Myocardial ischaemia	0	0	0	1	0	1
Stress cardiomyopathy	0	0	0	1	0	1
Chest discomfort	2	10	4	12	13	41
Chest pain	0	12	6	15	17	50

\* Total number of estimate patients is included 8 cases in the first PSUR, and no adverse events are reported in the period of first PSUR

Table 7 Adverse events of serious blood dyscrasia

PSUR	2nd version	3rd version	4th version	5th version	6th version	Total
Sum of estimate pt number (Exposure: patient-years)	1968 ( - )	4710 ( - )	11767 (5883)	17254 (8627)	21297 (10648)	57004* (25158)
Total number of events of serious blood dyscrasia	0	14	10	19	28	71
PT	Number of reported event					
Anaemia	0	7	5	10	10	32
Coagulopathy	0	0	1	0	0	1
Disseminated intravascular coagulation	0	0	0	0	1	1
Iron deficiency anaemia	0	1	0	0	0	1
Leukocytosis	0	0	0	0	1	1
Leukopenia	0	1	0	0	2	3
Lymph node pain	0	0	0	0	1	1
Lymphadenopathy	0	0	0	1	4	5
Neutropenia	0	2	1	1	3	7
Pancytopenia	0	1	0	2	1	4
Splenic infarction	0	1	0	0	0	1
Splenic vein thrombosis	0	1	1	0	0	2
Splenomegaly	0	0	0	1	0	1
Thrombocytopenia	0	0	0	2	4	6
Thrombocytosis	0	0	1	0	0	1
Erythropoiesis abnormal	0	0	1	1	0	2
Red blood cell abnormality	0	0	0	0	1	1
Bone marrow disorder	0	0	0	1	0	1

\* Total number of estimate patients is included 8 cases in the first PSUR, and no adverse events are reported in the period of first PSUR

## 2.7.4.7.3 付録3 国内RAの52週間継続投与試験

非盲検継続投与試験（CDP870-071、RA0007）の試験結果について、非盲検継続投与試験開始から24週目までと52週目までの全CDP870投与群における有害事象及び副作用を以下に示す。

有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものを副作用と定義した。治験責任医師が用いた事象名は、治験依頼者がMedDRA/J V11.1を用いて標準用語へ読替え、本報告書では事象名は「基本語」で記載した。なお、100人年当たりの発生率は、治験総括報告書にあわせて各症例の全曝露期間で計算した結果を示した。一方、申請資料では各症例の有害事象の発現までの期間（非発現例は全曝露期間）により計算した結果を用いた。

## 1) CDP870-071 試験

24週目までと52週目までの有害事象及び副作用の発現状況を表2.7.4.7.3-1に示した。

表 2.7.4.7.3-1. CDP870-071 試験での24週目までと52週目までの有害事象、副作用の発現状況

群 期間	有害事象		副作用 <sup>b)</sup>	
	全CDP870 投与群 24週まで	全CDP870 投与群 52週まで	全CDP870 投与群 24週まで	全CDP870 投与群 52週まで
区分	件数(例数,%)	件数(例数,%)	件数(例数,%)	件数(例数,%)
被験者数	285	285	285	285
総計	511(210, 73.7%)	1004(253, 88.8%)	162(93, 32.6%)	313(130, 45.6%)
重症度				
軽度	321(105, 36.8%)	656(122, 42.8%)	93(39, 13.7%)	195(62, 21.8%)
中等度	181(97, 34.0%)	335(119, 41.8%)	64(49, 17.2%)	112(62, 21.8%)
高度	9(8, 2.8%)	13(12, 4.2%)	5(5, 1.8%)	6(6, 2.1%)
重篤	26(22, 7.7%)	39(31, 10.9%)	13(12, 4.2%)	17(15, 5.3%)
死亡	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
その他	26(22, 7.7%)	39(31, 10.9%)	13(12, 4.2%)	17(15, 5.3%)
中止に至った	12(12, 4.2%)	17(16, 5.6%)	4(4, 1.4%)	7(7, 2.5%)
製剤由来の感染症	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
過量投与	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
2時間以内に発現 <sup>a)</sup>	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
治験薬との関連性				
関連あり	31(10, 3.5%)	45(11, 3.9%)	31(10, 3.5%)	45(11, 3.9%)
おそらく関連あり	15(10, 3.5%)	28(19, 6.7%)	15(10, 3.5%)	28(19, 6.7%)
関連あるかもしれない	116(73, 25.6%)	240(100, 35.1%)	116(73, 25.6%)	240(100, 35.1%)
おそらく関連なし	194(72, 25.3%)	374(100, 35.1%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
関連なし	155(45, 15.8%)	317(38, 13.3%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
転帰				
回復	385(187, 65.6%)	793(238, 83.5%)	131(75, 26.3%)	273(116, 40.7%)
軽快	42(36, 12.6%)	75(60, 21.1%)	13(12, 4.2%)	15(14, 4.9%)
未回復	84(60, 21.1%)	136(90, 31.6%)	18(16, 5.6%)	25(19, 6.7%)
回復したが後遺症あり	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
死亡	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
不明	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)

注：同一症例複数回発現は、「重症度」の集計では重症度の高い方、「治験薬との関連性」の集計では因果関係の否定できない方、を例数集計した。

- a) 毎回投与ごと2時間以内に発現した事象  
b) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

Table 14.3:1 (5.3.5.2.4) 及び Table 14.3:1 (5.3.5.2.6) より引用

全 CDP870 投与群において、有害事象の発現頻度は 24 週目まででは 73.7% (210 例 511 件)、52 週目まででは 88.8% (253 例 1004 件) であった。このうち副作用の発現頻度は 24 週目まででは 32.6% (93 例 162 件)、52 週目まででは 45.6% (130 例 313 件) であった。

24 週目までと 52 週目までの有害事象の発現頻度、100 人年当たりの発現件数を付録 4 の表 1 に示した。

24 週目と 52 週目を比べると、52 週目では期間が 2 倍以上であるため、52 週目での発現頻度は増加する結果にはあるが、100 人年当たりの発現件数は、24 週目で 410.30 件/100 患者・年であったのに対し 52 週目では 384.20 件/100 患者・年であり、各有害事象 (PT) ごとにみても同程度あるいは減少しており、CDP870 の長期投与によって有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。また、24 週目以降に初めて報告された有害事象についても、多くは各 1、2 件の報告であり、24 週目以降に特に増加するような有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象についての 24 週目までと 52 週目までの有害事象の発現事象を表 2.7.4.7.3-2 に示した。

表 2.7.4.7.3-2. CDP870-071 試験での 24 週目までと 52 週目までの重篤な有害事象

群 期間	全 CDP870 投与群 24 週目まで	全 CDP870 投与群 52 週目まで
器官別大分類 基本語	件数(例数, %)	件数(例数, %)
対象例数	285	285
有害事象	26(22, 7.7%)	39(31, 0.9%)
眼障害	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
白内障	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
胃腸障害		1(1, 0.4%)
痔核		1(1, 0.4%)
全身障害および投与局所様態	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
胸痛	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
肝胆道系障害		2(2, 0.7%)
肝機能異常		2(2, 0.7%)
感染症および寄生虫症	10(10, 3.5%)	12(11, 3.9%)
虫垂炎	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
気管支炎	2(2, 0.7%)	2(2, 0.7%)
蜂巣炎		1(1, 0.4%)
帯状疱疹	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
肺炎 <sup>a)</sup>	1(1, 0.4%)	
細菌性肺炎 <sup>a)</sup>		1(1, 0.4%)
腎盂腎炎	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
副鼻腔炎	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
尿路感染	1(1, 0.4%)	2(1, 0.4%)
感染性髄鞘炎	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
ニューモシスティスジロヴェシ 肺炎	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1(1, 0.4%)	3(3, 1.1%)
足関節部骨折		1(1, 0.4%)
大腿骨頸部骨折		1(1, 0.4%)
挫傷	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
臨床検査	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
胸部 X 線異常	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)

表 2.7.4.7.3-2. CDP870-071 試験での 24 週目までと 52 週目までの重篤な有害事象 (続き)

群 期間	全 CDP870 投与群 24 週目まで	全 CDP870 投与群 52 週目まで
器官別大分類 基本語	件数(例数, %)	件数(例数, %)
筋骨格系および結合組織障害	2(2, 0.7%)	6(6, 2.1%)
関節痛	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
関節リウマチ	1(1, 0.4%)	3(3, 1.1%)
滑液嚢腫		1(1, 0.4%)
足変形		1(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(4, 1.4%)	5(5, 1.8%)
乳癌	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
結腸癌	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
髄膜腫	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
子宮平滑筋腫	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
卵巣腺種		1(1, 0.4%)
神経系障害	1(1, 0.4%)	2(2, 0.7%)
くも膜下出血	1(1, 0.4%)	2(2, 0.7%)
生殖系および乳房障害	2(2, 0.7%)	2(2, 0.7%)
子宮内膜増殖症	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
出血性卵巣嚢胞	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
喉頭腫瘍	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
外科および内科処置	2(2, 0.7%)	2(2, 0.7%)
人工流産	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)
内固定除去	1(1, 0.4%)	1(1, 0.4%)

a) 24 週で肺炎だった事象名は 52 週において細菌性肺炎に変更となった。

Table 14.3:9 (5.3.5.2.4) 及び Table 14.3:9 (5.3.5.2.6) より引用

重篤な有害事象は、52 週目までで 10.9 % (31 例 39 件) が発現したが、死亡例の報告は無く、投与期間を考慮すると、発現頻度も 24 週目の 7.7% (22 例 26 件) と同程度と考えられた。また、24 週目以降に認められた重篤な有害事象は多くが各 1、2 件であり、24 週目以降に特に増加するような重篤な有害事象は認められなかった。

他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象は 52 週目において 5.6 % (16 例 17 件) 発現したが、生物製剤由来の感染症の発現及び過量投与はなかった。また、投与期間を考慮すると、発現頻度も 24 週目の 4.2% (12 例 12 件) と同程度と考えられた。

以上より、本剤を 52 週目まで継続投与した時の安全性は、24 週目までと比較して投与期間が長くなる分、有害事象は増加したが、100 人・年あたりの発現頻度に大きな違いはなく、また 24 週目以降に特異的に増加するような有害事象も認められなかった。これらのことから、本剤の 24 週継続投与と 52 週継続投与の試験結果の比較において、長期投与による安全性への影響は認められなかった。

## 2) RA0007 試験

24 週目までと 52 週目までの有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7.3-3 に示した。

表 2.7.4.7.3-3. RA0007 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象、副作用の発現状況

群 期間	有害事象		副作用 <sup>b)</sup>	
	全 CDP870 投与群 24 週まで	全 CDP870 投与群 52 週まで	全 CDP870 投与群 24 週まで	全 CDP870 投与群 52 週まで
区分	件数(例数,%)	件数(例数,%)	件数(例数,%)	件数(例数,%)
被験者数	208	208	208	208
総計	396(156, 75.0%)	761(179, 86.1%)	153(81, 38.9%)	264(99, 47.6%)
重症度				
軽度	224(72, 34.6%)	449(71, 34.1%)	91(38, 18.3%)	160(46, 22.1%)
中等度	162(74, 35.6%)	293(89, 42.8%)	59(40, 19.2%)	95(44, 21.2%)
高度	10(10, 4.8%)	19(19, 9.1%)	3(3, 1.4%)	9(9, 4.3%)
重篤	19(16, 7.7%)	32(29, 13.9%)	6(6, 2.9%)	12(12, 5.8%)
死亡	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
その他	19(16, 7.7%)	32(29, 13.9%)	6(6, 2.9%)	12(12, 5.8%)
中止に至った	8(7, 3.4%)	14(13, 6.3%)	5(5, 2.4%)	10(10, 4.8%)
製剤由来の感染症	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
過量投与	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
2 時間以内に発現 <sup>a)</sup>	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
治験薬との関連性				
関連あり	31(10, 4.8%)	42(10, 4.8%)	31(10, 4.8%)	42(10, 4.8%)
おそらく関連あり	22(18, 8.7%)	41(25, 12.0%)	22(18, 8.7%)	41(25, 12.0%)
関連あるかもしれない	100(53, 25.5%)	181(64, 30.8%)	100(53, 25.5%)	181(64, 30.8%)
おそらく関連なし	132(49, 23.6%)	256(56, 26.9%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
関連なし	111(26, 12.5%)	241(24, 11.5%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
転帰				
回復	296(138, 66.3%)	572(167, 80.3%)	125(71, 34.1%)	229(93, 44.7%)
軽快	30(24, 11.5%)	68(49, 3.6%)	7(7, 3.4%)	13(12, 5.8%)
未回復	67(48, 23.1%)	118(72, 34.6%)	20(16, 7.7%)	21(15, 7.2%)
回復したが後遺症あり	2(2, 1.0%)	2(2, 1.0%)	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
死亡	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)
不明	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)	0(0, 0.0%)	0(0, 0.0%)

注：同一症例複数回発現は、「重症度」の集計では重症度の高い方、「治験薬との関連性」の集計では因果関係の否定できない方、を例数集計した。

a) 毎回投与ごと 2 時間以内に発現した事象

b) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

Table 14.3:1 (5.3.5.2.5) 及び Table 14.3:1 (5.3.5.2.7) より引用

全 CDP870 投与群において、有害事象の発現頻度は 24 週目まででは 75.0% (156 例 396 件)、52 週目まででは 86.1% (179 例 761 件) であった。このうち副作用の発現頻度は 24 週目まででは、38.9% (81 例 153 件)、52 週目まででは 47.6% (99 例 264 件) であった。

24 週目までと 52 週目までの有害事象の発現頻度、100 人年当たりの発現件数を付録 4 の表 2 に示した。

24 週目と 52 週目を比べると、52 週目では期間が 2 倍以上であるため、52 週目での発現頻度は増加する結果にはあるが、100 人年当たりの発現件数は、24 週目で 438.39 件/100 人・年であったのに対し、52 週目では 410.02 件/100 人・年であり、各有害事象 (PT) ごとにみても同程度であ

ったことから、CDP870の長期投与によって有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。また、24週目以降に初めて報告された有害事象についても、多くは各1、2件の報告であり、24週目以降に特に増加するような有害事象は特に認められなかった。

重篤な有害事象についての24週目までと52週目までの有害事象の発現事象を表2.7.4.7.3-4に示した。

表 2.7.4.7.3-4. RA0007 試験での 24 週目までと 52 週目までの重篤な有害事象

群 期間	全 CDP870 投与群 24 週目まで	全 CDP870 投与群 52 週目まで
器官別大分類 基本語	件数(例数, %)	件数(例数, %)
対象例数	208	208
有害事象	19(16, 7.7%)	32(29, 3.9%)
心臓障害		1(1, 0.5%)
心筋梗塞		1(1, 0.5%)
耳および迷路障害	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
感音性難聴	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
胃腸障害	1(1, 0.5%)	2(2, 1.0%)
結腸ポリープ	1(1, 0.5%)	2(2, 1.0%)
全身障害および投与局所様態	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
発熱	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
感染症および寄生虫症	4(4, 1.9%)	9(9, 4.3%)
アスペルギルス症		1(1, 0.5%)
気管支肺炎	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
帯状疱疹	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
肺炎		2(2, 1.0%)
術後創感染	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
敗血症性ショック		1(1, 0.5%)
創傷感染		1(1, 0.5%)
耳帯状疱疹	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2(2, 1.0%)	2(2, 1.0%)
腱断裂	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
半月板障害	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	7(6, 2.9%)	9(8, 3.8%)
強直性脊椎炎	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
関節障害		2(2, 1.0%)
腰部脊柱管狭窄症	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
骨壊死	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
関節リウマチ	3(3, 1.4%)	3(3, 1.4%)
椎間板突出	1(1, 0.5%)	1(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(1, 0.5%)	2(2, 1.0%)
胃癌	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
非ホジキンリンパ腫		1(1, 0.5%)
神経系障害	1(1, 0.5%)	2(2, 1.0%)
脳幹出血	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
くも膜下出血		1(1, 0.5%)
腎および尿路障害		1(1, 0.5%)
尿管結石		1(1, 0.5%)
皮膚および皮下組織障害		1(1, 0.5%)
皮膚嚢腫		1(1, 0.5%)
血管障害	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)
リンパ浮腫	1(1, 0.5%)	1(1, 0.5%)

Table 14.3:9 (5.3.5.2.5) 及び Table 14.3:9 (5.3.5.2.7) より引用

重篤な有害事象についても、52週目において13.9%（29例32件）が発現したが、死亡例の報告はなかった。投与期間を考慮すると、発現頻度も24週目の7.7%（16例19件）と同程度と考えられた。また、24週目以降に認められた重篤な有害事象は多くが各1、2件であり、24週目以降に特に増加するような重篤な有害事象は認められなかった。

他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象は52週目において6.3%（13例14件）が発現したが、生物製剤由来の感染症の発現及び過量投与はなかった。投与期間を考慮すると、発現頻度も24週目の3.4%（7例8件）と同程度と考えられた。

以上より、本剤を52週目まで継続投与した時の安全性は、24週目までと比較して投与期間が長くなる分、有害事象の増加は増加したが、100人・年あたりの発現頻度に大きな違いはなく、また24週目以降に特異的に増加するような有害事象も認められなかった。これらのことから、CDP870の24週継続投与と52週継続投与の試験結果の比較において、長期投与による安全性への影響は認められなかった。

2.7.4.7.4 付録 4. 国内 RA の継続投与試験 有害事象比較一覧表 (24 週と 52 週)  
表 1. CDP870-071 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発生率

器官別大分類 事象名 (MedDRA 基本語)	/ 群 / 用量/ 間隔	全 CDP870 投与群 24 週目まで		全 CDP870 投与群 52 週目まで		全 CDP870 投与群 24 週目まで		全 CDP870 投与群 52 週目まで	
		件 ( 例 )	%	件 ( 例 )	%	% ( 件/100 年)	% ( 件/100 年)		
対象例数		285		285		285		285	
有害事象		511 ( 210 )	73.7%	1004 ( 253 )	88.8%	410.30		384.20	
総曝露期間 (患者-年)		124.54		261.32		124.54		261.32	
血液およびリンパ系障害		12 ( 12 )	4.2%	15 ( 15 )	5.3%	4.2 ( 9.64 )		5.3 ( 5.74 )	
貧血		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
鉄欠乏性貧血		9 ( 9 )	3.2%	12 ( 12 )	4.2%	3.2 ( 7.23 )		4.2 ( 4.59 )	
リンパ節炎		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
リンパ節症		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
心臓障害		2 ( 2 )	0.7%	4 ( 4 )	1.4%	0.7 ( 1.61 )		1.4 ( 1.53 )	
心房細動		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
第一度房室ブロック		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
プリンツメタル狭心症				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
上室性期外収縮				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
先天性、家族性および遺伝性障害				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
股関節形成不全				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
耳および迷路障害		6 ( 6 )	2.1%	13 ( 13 )	4.6%	2.1 ( 4.82 )		4.6 ( 4.97 )	
耳介軟骨膜炎		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
耳痛		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
メニエール病				2 ( 2 )	0.7%			0.7 ( 0.77 )	
回転性めまい		2 ( 2 )	0.7%	4 ( 4 )	1.4%	0.7 ( 1.61 )		1.4 ( 1.53 )	
頭位性回転性めまい				2 ( 2 )	0.7%			0.7 ( 0.77 )	
耳不快感		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
突発難聴		1 ( 1 )	0.4%	2 ( 2 )	0.7%	0.4 ( 0.80 )		0.7 ( 0.77 )	
内分泌障害		1 ( 1 )	0.4%	2 ( 2 )	0.7%	0.4 ( 0.80 )		0.7 ( 0.77 )	
無排卵性周期		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
甲状腺腫				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
眼障害		15 ( 13 )	4.6%	36 ( 31 )	10.9%	4.6 ( 12.04 )		10.9 ( 13.78 )	
白内障		4 ( 4 )	1.4%	6 ( 6 )	2.1%	1.4 ( 3.21 )		2.1 ( 2.30 )	
霰粒腫				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
結膜出血		1 ( 1 )	0.4%	3 ( 3 )	1.1%	0.4 ( 0.80 )		1.1 ( 1.15 )	
結膜炎		1 ( 1 )	0.4%	2 ( 2 )	0.7%	0.4 ( 0.80 )		0.7 ( 0.77 )	
アレルギー性結膜炎		3 ( 3 )	1.1%	12 ( 12 )	4.2%	1.1 ( 2.41 )		4.2 ( 4.59 )	
糖尿病性網膜症		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
眼乾燥		3 ( 3 )	1.1%	5 ( 5 )	1.8%	1.1 ( 2.41 )		1.8 ( 1.91 )	
乾性角結膜炎				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
網膜裂孔				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
強膜炎				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
硝子体出血				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
硝子体混濁		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
網膜色素上皮剥離		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
胃腸障害		45 ( 37 )	13.0%	100 ( 69 )	24.2%	13.0 ( 36.13 )		24.2 ( 38.27 )	
腹部膨満		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
下腹部痛				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
上腹部痛		1 ( 1 )	0.4%	4 ( 4 )	1.4%	0.4 ( 0.80 )		1.4 ( 1.53 )	
口唇炎				2 ( 2 )	0.7%			0.7 ( 0.77 )	
便秘		5 ( 5 )	1.8%	10 ( 10 )	3.5%	1.8 ( 4.01 )		3.5 ( 3.83 )	
歯菌		6 ( 5 )	1.8%	10 ( 9 )	3.2%	1.8 ( 4.82 )		3.2 ( 3.83 )	
下痢		3 ( 3 )	1.1%	9 ( 8 )	2.8%	1.1 ( 2.41 )		2.8 ( 3.44 )	
十二指腸炎				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
消化不良		1 ( 1 )	0.4%	2 ( 2 )	0.7%	0.4 ( 0.80 )		0.7 ( 0.77 )	
腸炎				3 ( 3 )	1.1%			1.1 ( 1.15 )	
胃ポリープ				2 ( 2 )	0.7%			0.7 ( 0.77 )	
胃潰瘍		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
胃炎		2 ( 2 )	0.7%	4 ( 4 )	1.4%	0.7 ( 1.61 )		1.4 ( 1.53 )	
萎縮性胃炎		2 ( 2 )	0.7%	2 ( 2 )	0.7%	0.7 ( 1.61 )		0.7 ( 0.77 )	
びらん性胃炎		2 ( 2 )	0.7%	2 ( 2 )	0.7%	0.7 ( 1.61 )		0.7 ( 0.77 )	
胃腸障害		3 ( 2 )	0.7%	3 ( 2 )	0.7%	0.7 ( 2.41 )		0.7 ( 1.15 )	
歯肉炎		1 ( 1 )	0.4%	5 ( 4 )	1.4%	0.4 ( 0.80 )		1.4 ( 1.91 )	
舌炎				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
痔核		1 ( 1 )	0.4%	3 ( 3 )	1.1%	0.4 ( 0.80 )		1.1 ( 1.15 )	
裂孔ヘルニア		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
悪心		1 ( 1 )	0.4%	3 ( 3 )	1.1%	0.4 ( 0.80 )		1.1 ( 1.15 )	
口腔内痛		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
歯周病		2 ( 2 )	0.7%	2 ( 2 )	0.7%	0.7 ( 1.61 )		0.7 ( 0.77 )	
歯周炎		4 ( 4 )	1.4%	8 ( 8 )	2.8%	1.4 ( 3.21 )		2.8 ( 3.06 )	
直腸炎				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
歯根嚢胞				1 ( 1 )	0.4%			0.4 ( 0.38 )	
逆流性食道炎		1 ( 1 )	0.4%	3 ( 3 )	1.1%	0.4 ( 0.80 )		1.1 ( 1.15 )	
胃不快感				3 ( 3 )	1.1%			1.1 ( 1.15 )	
口内炎		1 ( 1 )	0.4%	5 ( 5 )	1.8%	0.4 ( 0.80 )		1.8 ( 1.91 )	
歯痛		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
嘔吐		1 ( 1 )	0.4%	2 ( 2 )	0.7%	0.4 ( 0.80 )		0.7 ( 0.77 )	
食道静脈瘤		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
口の感覚鈍麻		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	
口腔障害		1 ( 1 )	0.4%	1 ( 1 )	0.4%	0.4 ( 0.80 )		0.4 ( 0.38 )	

表 1. CDP870-071 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び 100 患者・年当たりの発生率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	/群 /用量/間隔	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群
		24週目まで	52週目まで	24週目まで	52週目まで
対象例数		件 (例, %)	件 (例, %)	% (件/100人年)	% (件/100人年)
有害事象		511 (210, 73.7%)	1004 (253, 88.8%)	410.30	384.20
総曝露期間 (患者-年)		124.54	261.32	124.54	261.32
全身障害および投与局所様態		30 (15, 5.3%)	49 (21, 7.4%)	5.3 (24.09)	7.4 (18.75)
胸痛		2 (2, 0.7%)	3 (3, 1.1%)	0.7 (1.61)	1.1 (1.15)
膿胞		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
注射部位血腫		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
注射部位反応		13 (4, 1.4%)	26 (4, 1.4%)	1.4 (10.44)	1.4 (9.95)
腫瘍		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
末梢性浮腫		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
発熱		2 (2, 0.7%)	5 (5, 1.8%)	0.7 (1.61)	1.8 (1.91)
注射部位腫脹		7 (1, 0.4%)	7 (1, 0.4%)	0.4 (5.62)	0.4 (2.68)
小結節		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
粘膜炎		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
肝胆道系障害		13 (13, 4.6%)	25 (22, 7.7%)	4.6 (10.44)	7.7 (9.57)
胆石症		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
肝機能異常		6 (6, 2.1%)	14 (13, 4.6%)	2.1 (4.82)	4.6 (5.36)
脂肪肝		4 (4, 1.4%)	5 (5, 1.8%)	1.4 (3.21)	1.8 (1.91)
肝障害		2 (2, 0.7%)	3 (3, 1.1%)	0.7 (1.61)	1.1 (1.15)
胆嚢ポリープ			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
免疫系障害		2 (2, 0.7%)	13 (13, 4.6%)	0.7 (1.61)	4.6 (4.97)
季節性アレルギー		2 (2, 0.7%)	12 (12, 4.2%)	0.7 (1.61)	4.2 (4.59)
造影剤アレルギー			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
感染症および寄生虫症		168 (121, 42.5%)	348 (175, 61.4%)	42.5 (134.89)	61.4 (133.17)
急性扁桃炎			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
虫垂炎		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
体部白癬		2 (2, 0.7%)	3 (3, 1.1%)	0.7 (1.61)	1.1 (1.15)
気管支炎		9 (9, 3.2%)	15 (14, 4.9%)	3.2 (7.23)	4.9 (5.74)
気管支肺炎			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
蜂巣炎			2 (2, 0.7%)		0.7 (0.77)
慢性副鼻腔炎			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
膀胱炎		8 (8, 2.8%)	13 (10, 3.5%)	2.8 (6.42)	3.5 (4.97)
感染性下痢			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
苔癬			2 (2, 0.7%)		0.7 (0.77)
真菌感染		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
胃腸炎		4 (4, 1.4%)	11 (11, 3.9%)	1.4 (3.21)	3.9 (4.21)
ウイルス性胃腸炎		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
単純ヘルペス		3 (3, 1.1%)	5 (4, 1.4%)	1.1 (2.41)	1.4 (1.91)
ヘルペスウイルス感染		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
帯状疱疹		3 (3, 1.1%)	6 (6, 2.1%)	1.1 (2.41)	2.1 (2.30)
麦粒腫		2 (2, 0.7%)	2 (2, 0.7%)	0.7 (1.61)	0.7 (0.77)
腫瘍		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
インフルエンザ		5 (5, 1.8%)	7 (7, 2.5%)	1.8 (4.01)	2.5 (2.68)
限局性感染		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
鼻前庭炎		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
鼻咽頭炎		58 (46, 16.1%)	131 (83, 29.1%)	16.1 (46.57)	29.1 (50.13)
爪真菌症		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
口腔カンジダ症		2 (2, 0.7%)	2 (2, 0.7%)	0.7 (1.61)	0.7 (0.77)
外耳炎			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
爪囲炎		1 (1, 0.4%)	3 (3, 1.1%)	0.4 (0.80)	1.1 (1.15)
百日咳		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
咽頭炎		10 (10, 3.5%)	25 (23, 8.1%)	3.5 (8.03)	8.1 (9.57)
肺炎		2 (2, 0.7%)	2 (2, 0.7%)	0.7 (1.61)	0.7 (0.77)
歯髄炎		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
腎盂腎炎		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
鼻炎		1 (1, 0.4%)	3 (3, 1.1%)	0.4 (0.80)	1.1 (1.15)
副鼻腔炎		7 (7, 2.5%)	9 (9, 3.2%)	2.5 (5.62)	3.2 (3.44)
皮膚感染			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
皮下組織膿瘍			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
足部白癬		7 (7, 2.5%)	12 (11, 3.9%)	2.5 (5.62)	3.9 (4.59)
扁桃炎		1 (1, 0.4%)	3 (3, 1.1%)	0.4 (0.80)	1.1 (1.15)
上気道感染		21 (20, 7.0%)	44 (34, 11.9%)	7.0 (16.86)	11.9 (16.84)
尿路感染		1 (1, 0.4%)	2 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.77)
ウイルス感染		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
歯感染			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
感染性表皮膿疱			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
感染性腱鞘炎		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
感染性腸炎		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
白癬感染		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
細菌性肺炎			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
口腔真菌感染			2 (1, 0.4%)		0.4 (0.77)
化膿			2 (1, 0.4%)		0.4 (0.77)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
歯槽骨炎			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
口腔ヘルペス		4 (4, 1.4%)	9 (9, 3.2%)	1.4 (3.21)	3.2 (3.44)
ノロウイルス性胃腸炎		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)

表 1. CDP870-071 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発生率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	群 /用量/間隔	全CDP870投与群 24週目まで		全CDP870投与群 52週目まで		全CDP870投与群 24週目まで		全CDP870投与群 52週目まで	
		件 (例)	%	件 (例)	%	% (件/100人年)	% (件/100人年)	% (件/100人年)	% (件/100人年)
対象例数		285		285		285		285	
有害事象		511 (210, 73.7%)		1004 (253, 88.8%)		410.30		384.20	
総曝露期間 (患者-年)		124.54		261.32		124.54		261.32	
傷害、中毒および処置合併症		30 (26, 9.1%)		62 (54, 18.9%)		9.1 (24.09)		18.9 (23.73)	
足関節部骨折				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
節足動物刺傷				2 (2, 0.7%)				0.7 (0.77)	
咬刺傷		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
凍瘡		2 (2, 0.7%)		3 (3, 1.1%)		0.7 (1.61)		1.1 (1.15)	
圧迫骨折		2 (2, 0.7%)		2 (2, 0.7%)		0.7 (1.61)		0.7 (0.77)	
大腿骨頸部骨折				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
足骨折				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
手骨折				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
関節捻挫		3 (3, 1.1%)		4 (4, 1.4%)		1.1 (2.41)		1.4 (1.53)	
肋骨骨折				2 (2, 0.7%)				0.7 (0.77)	
脊椎圧迫骨折				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
皮下血腫		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
腱断裂		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
むち打ち損傷				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
妊娠時の薬物曝露		2 (2, 0.7%)		2 (2, 0.7%)		0.7 (1.61)		0.7 (0.77)	
擦過傷		1 (1, 0.4%)		2 (2, 0.7%)		0.4 (0.80)		0.7 (0.77)	
筋挫傷				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
挫傷		8 (7, 2.5%)		17 (16, 5.6%)		2.5 (6.42)		5.6 (6.51)	
創傷		1 (1, 0.4%)		3 (3, 1.1%)		0.4 (0.80)		1.1 (1.15)	
熱傷		1 (1, 0.4%)		4 (4, 1.4%)		0.4 (0.80)		1.4 (1.53)	
医療機器不具合		1 (1, 0.4%)		2 (2, 0.7%)		0.4 (0.80)		0.7 (0.77)	
皮膚裂傷		2 (2, 0.7%)		2 (2, 0.7%)		0.7 (1.61)		0.7 (0.77)	
関節損傷				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
四肢損傷		3 (3, 1.1%)		3 (3, 1.1%)		1.1 (2.41)		1.1 (1.15)	
歯牙破折		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
外傷後疼痛				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
爪損傷				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
臨床検査		12 (11, 3.9%)		17 (15, 5.3%)		3.9 (9.64)		5.3 (6.51)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
尿中アルブミン陽性				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
血圧上昇		1 (1, 0.4%)		2 (2, 0.7%)		0.4 (0.80)		0.7 (0.77)	
胸部X線異常		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
心電図T波逆転		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
肝機能検査異常		2 (2, 0.7%)		2 (2, 0.7%)		0.7 (1.61)		0.7 (0.77)	
血中β-D-グルカカン増加				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
細胞マーカー増加		4 (4, 1.4%)		6 (6, 2.1%)		1.4 (3.21)		2.1 (2.30)	
代謝および栄養障害		9 (9, 3.2%)		19 (18, 6.3%)		3.2 (7.23)		6.3 (7.27)	
糖尿病		2 (2, 0.7%)		2 (2, 0.7%)		0.7 (1.61)		0.7 (0.77)	
高コレステロール血症		6 (6, 2.1%)		11 (11, 3.9%)		2.1 (4.82)		3.9 (4.21)	
過食				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
高尿酸血症				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
食欲減退				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
高脂血症		1 (1, 0.4%)		3 (3, 1.1%)		0.4 (0.80)		1.1 (1.15)	
筋骨格系および結合組織障害		38 (36, 12.6%)		79 (65, 22.8%)		12.6 (30.51)		22.8 (30.23)	
関節痛		3 (3, 1.1%)		5 (5, 1.8%)		1.1 (2.41)		1.8 (1.91)	
関節炎		1 (1, 0.4%)		9 (9, 3.1%)		0.4 (0.80)		3.4 (3.44)	
関節障害		2 (2, 0.7%)		2 (2, 0.7%)		0.7 (1.61)		0.7 (0.77)	
背部痛		3 (3, 1.1%)		9 (8, 2.8%)		1.1 (2.41)		2.8 (3.44)	
骨痛		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
滑液包炎		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
腰部脊柱管狭窄症		1 (1, 0.4%)		3 (3, 1.1%)		0.4 (0.80)		1.1 (1.15)	
筋肉内出血		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
筋肉痛		1 (1, 0.4%)		3 (3, 1.1%)		0.4 (0.80)		1.1 (1.15)	
頸部痛		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
骨関節炎				2 (2, 0.7%)				0.7 (0.77)	
四肢痛		1 (1, 0.4%)		2 (2, 0.7%)		0.4 (0.80)		0.7 (0.77)	
関節周囲炎				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
関節リウマチ		7 (7, 2.5%)		17 (17, 6.0%)		2.5 (5.62)		6.0 (6.51)	
肩回旋筋腱板症候群		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
シェーグレン症候群		1 (1, 0.4%)		2 (2, 0.7%)		0.4 (0.80)		0.7 (0.77)	
変形性脊椎炎		4 (4, 1.4%)		5 (5, 1.8%)		1.4 (3.21)		1.8 (1.91)	
滑液嚢腫				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
滑膜炎		2 (2, 0.7%)		2 (2, 0.7%)		0.7 (1.61)		0.7 (0.77)	
顎関節症候群		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
腱鞘炎		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
リウマトイド結節		3 (3, 1.1%)		5 (4, 1.4%)		1.1 (2.41)		1.4 (1.91)	
脊柱変形		1 (1, 0.4%)		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.80)		0.4 (0.38)	
足変形				1 (1, 0.4%)				0.4 (0.38)	
脊椎すべり症		1 (1, 0.4%)		2 (2, 0.7%)		0.4 (0.80)		0.7 (0.77)	

表 1. CDP870-071 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び 100 患者・年当たりの発生率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	全CDP870投与群 24週目まで 件 (例, %)	全CDP870投与群 52週目まで 件 (例, %)	全CDP870投与群 24週目まで % (件/100人年)	全CDP870投与群 52週目まで % (件/100人年)
有害事象	511 (210, 73.7%)	1004 (253, 88.8%)	410.30	384.20
経過観察期間 (患者-年)	124.54	261.32	124.54	261.32
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびホリ)	10 (9, 3.2%)	13 (12, 4.2%)	3.2 (8.03)	4.2 (4.97)
乳癌	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
結腸癌	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
脂肪腫	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
髄膜腫	2 (1, 0.4%)	2 (1, 0.4%)	0.4 (1.61)	0.4 (0.77)
脂漏性角化症		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
皮膚乳頭腫	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
子宮平滑筋腫	3 (3, 1.1%)	3 (3, 1.1%)	1.1 (2.41)	1.1 (1.15)
卵巣腫		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
血管脂肪腫	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
神経系障害	15 (12, 4.2%)	25 (21, 7.4%)	4.2 (12.04)	7.4 (9.57)
頸動脈瘤		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
頸腕症候群		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
浮動性めまい	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
顔面神経麻痺	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
頭痛	5 (4, 1.4%)	6 (5, 1.8%)	1.4 (4.01)	1.8 (2.30)
感覚鈍麻	3 (3, 1.1%)	4 (4, 1.4%)	1.1 (2.41)	1.4 (1.53)
頭蓋内動脈瘤		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
意識消失	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
末梢性ニューロパチー	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
坐骨神経痛	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
くも膜下出血	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
緊張性頭痛	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
下肢静止不能症候群		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
精神障害	4 (4, 1.4%)	7 (6, 2.1%)	1.4 (3.21)	2.1 (2.68)
うつ病	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
初期不眠症	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
不眠症	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
心身症	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
腎および尿路障害	6 (6, 2.1%)	9 (9, 3.2%)	2.1 (4.82)	3.2 (3.44)
アルブミン尿	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
血尿	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
緊張性膀胱		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
腎結石症	2 (2, 0.7%)	3 (3, 1.1%)	0.7 (1.61)	1.1 (1.15)
神経因性膀胱	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
腎障害	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
腎機能障害		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
生殖器および乳房障害	7 (6, 2.1%)	10 (9, 3.2%)	2.1 (5.62)	3.2 (3.83)
子宮頸部上皮異形成	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
月経困難症		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
子宮内膜増殖症	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
閉経期症状		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
不正子宮出血	1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
乳房不快感	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
出血性卵巣嚢胞	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
生殖器出血	2 (1, 0.4%)	2 (1, 0.4%)	0.4 (1.61)	0.4 (0.77)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (20, 7.0%)	41 (31, 10.9%)	7.0 (16.86)	10.9 (15.69)
喘息	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
咳嗽	4 (4, 1.4%)	6 (6, 2.1%)	1.4 (3.21)	2.1 (2.30)
鼻出血	1 (1, 0.4%)	3 (3, 1.1%)	0.4 (0.80)	1.1 (1.15)
間質性肺疾患		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
肺浸潤		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
後鼻漏	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
湿性咳嗽		1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
アレルギー性鼻炎	6 (6, 2.1%)	11 (10, 3.5%)	2.1 (4.82)	3.5 (4.21)
鼻漏	2 (1, 0.4%)	3 (2, 0.7%)	0.4 (1.61)	0.7 (1.15)
上気道の炎症	3 (3, 1.1%)	7 (7, 2.5%)	1.1 (2.41)	2.5 (2.68)
喉頭腫瘍	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
口腔咽頭不快感	1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
口腔咽頭痛	1 (1, 0.4%)	4 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (1.53)

表 1. CDP870-071 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発生率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	群 /用量/間隔	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群
		24週目まで	52週目まで	24週目まで	52週目まで
対象例数		件 (例, %)	件 (例, %)	% (件/100人年)	% (件/100人年)
有害事象		285	285	285	285
総曝露期間 (患者-年)		511 (210, 73.7%)	1004 (253, 88.8%)	410.30	384.20
総曝露期間 (患者-年)		124.54	261.32	124.54	261.32
皮膚および皮下組織障害		54 (42, 14.7%)	96 (66, 23.2%)	14.7 (43.36)	23.2 (36.74)
ざ瘡		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
脱毛症		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
皮膚炎		1 (1, 0.4%)	4 (3, 1.1%)	0.4 (0.80)	1.1 (1.53)
アレルギー性皮膚炎		2 (2, 0.7%)	3 (3, 1.1%)	0.7 (1.61)	1.1 (1.15)
接触性皮膚炎		3 (3, 1.1%)	7 (7, 2.5%)	1.1 (2.41)	2.5 (2.68)
薬疹		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
皮膚乾燥		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
湿疹		14 (14, 4.9%)	19 (19, 6.7%)	4.9 (11.24)	6.7 (7.27)
皮脂欠乏性湿疹		2 (2, 0.7%)	7 (6, 2.1%)	0.7 (1.61)	2.1 (2.68)
紅斑		2 (2, 0.7%)	3 (3, 1.1%)	0.7 (1.61)	1.1 (1.15)
皮下出血		1 (1, 0.4%)	2 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (0.77)
紅色汗疹			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
過角化		4 (4, 1.4%)	8 (8, 2.8%)	1.4 (3.21)	2.8 (3.06)
ケロイド瘻痕		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
黒皮症		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
稗粒腫		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
爪の障害			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
爪肥厚			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
光線過敏性反応			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
そう痒症		2 (2, 0.7%)	4 (4, 1.4%)	0.7 (1.61)	1.4 (1.53)
発疹		12 (6, 2.1%)	16 (8, 2.8%)	2.1 (9.64)	2.8 (6.12)
丘疹		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
痲皮			1 (1, 0.4%)		0.4 (0.38)
脂漏性皮膚炎		2 (2, 0.7%)	3 (3, 1.1%)	0.7 (1.61)	1.1 (1.15)
蕁麻疹		1 (1, 0.4%)	3 (2, 0.7%)	0.4 (0.80)	0.7 (1.15)
皮脂欠乏症		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
外科および内科処置		2 (2, 0.7%)	2 (2, 0.7%)	0.7 (1.61)	0.7 (0.77)
人工流産		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
内固定除去		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)
血管障害		9 (9, 3.2%)	18 (18, 6.3%)	3.2 (7.23)	6.3 (6.89)
高血圧		8 (8, 2.8%)	17 (17, 6.0%)	2.8 (6.42)	6.0 (6.51)
末梢血管障害		1 (1, 0.4%)	1 (1, 0.4%)	0.4 (0.80)	0.4 (0.38)

Table 14.3:4、Table 14.3:7 (5.3.5.2.4 及び 5.3.5.2.6) より引用

表 2. RA0007 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発生率

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	/群 /用量/間隔	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群
		24週目まで	52週目まで	24週目まで	52週目まで
対象例数		208	208	208	208
有害事象		396 (156, 75.0%)	761 (179, 86.1%)	438.39	410.02
総曝露期間 (患者-年)		90.33	185.60	90.33	185.60
血液およびリンパ系障害		3 (3, 1.4%)	9 (9, 4.3%)	1.4 (3.32)	4.3 (4.85)
低色素性貧血		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
鉄欠乏性貧血		1 (1, 0.5%)	6 (6, 2.9%)	0.5 (1.11)	2.9 (3.23)
リンパ筋炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
リンパ節症		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
心臓障害		3 (2, 1.0%)	6 (5, 2.4%)	1.0 (3.32)	2.4 (3.23)
心房細動		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
心筋梗塞		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
洞性頻脈		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
発作性頻脈		2 (1, 0.5%)	2 (1, 0.5%)	0.5 (2.21)	0.5 (1.08)
心室性期外収縮		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
耳および迷路障害		8 (7, 3.4%)	9 (8, 3.8%)	3.4 (8.86)	3.8 (4.85)
感音性難聴		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
耳鳴		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
鼓膜穿孔		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
回転性めまい		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
頭位性回転性めまい		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
耳不快感		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
耳管狭窄		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
眼障害		17 (15, 7.2%)	29 (26, 12.5%)	7.2 (18.82)	12.5 (15.62)
眼精疲労		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
眼瞼炎		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
白内障		1 (1, 0.5%)	3 (3, 1.4%)	0.5 (1.11)	1.4 (1.62)
霰粒腫		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
結膜出血		3 (3, 1.4%)	3 (3, 1.4%)	1.4 (3.32)	1.4 (1.62)
結膜炎		3 (3, 1.4%)	4 (4, 1.9%)	1.4 (3.32)	1.9 (2.16)
アレルギー性結膜炎		3 (3, 1.4%)	7 (7, 3.4%)	1.4 (3.32)	3.4 (3.77)
角膜炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
乾性角結膜炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
飛蚊症		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
眼充血		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
点状角膜炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
網膜静脈閉塞		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
強膜炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
眼球乾燥		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
胃腸障害		51 (37, 17.8%)	87 (53, 25.5%)	17.8 (56.46)	25.5 (46.87)
腹痛		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
上腹部痛		2 (2, 1.0%)	3 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.62)
口唇炎		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
結腸ポリープ		2 (2, 1.0%)	3 (3, 1.4%)	1.0 (2.21)	1.4 (1.62)
便秘		8 (8, 3.8%)	12 (12, 5.8%)	3.8 (8.86)	5.8 (6.47)
齲歯		3 (2, 1.0%)	3 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.62)
下痢		2 (2, 1.0%)	3 (3, 1.4%)	1.0 (2.21)	1.4 (1.62)
口内乾燥		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
消化不良		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
腸炎		1 (1, 0.5%)	3 (3, 1.4%)	0.5 (1.11)	1.4 (1.62)
胃潰瘍		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
胃炎		6 (5, 2.4%)	10 (7, 3.4%)	2.4 (6.64)	3.4 (5.39)
歯肉腫脹		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
歯肉炎		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
舌炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
痔核		1 (1, 0.5%)	4 (4, 1.9%)	0.5 (1.11)	1.9 (2.16)
過敏性腸症候群		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
悪心		3 (2, 1.0%)	3 (2, 1.0%)	1.0 (3.32)	1.0 (1.62)
歯周病		3 (3, 1.4%)	4 (4, 1.9%)	1.4 (3.32)	1.9 (2.16)
歯周炎		2 (2, 1.0%)	6 (5, 2.4%)	1.0 (2.21)	2.4 (3.23)
逆流性食道炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
胃不快感		3 (2, 1.0%)	7 (5, 2.4%)	1.0 (3.32)	2.4 (3.77)
口内炎		4 (4, 1.9%)	4 (4, 1.9%)	1.9 (4.43)	1.9 (2.16)
歯痛		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
嘔吐		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
痔出血		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
びらん性食道炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
胃腸の炎症		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)

表 2. RA0007 試験でのでの 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発生率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	群 /用量/間隔	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群
		24週目まで	52週目まで	24週目まで	52週目まで
対象例数		件 (例, %)	件 (例, %)	% (件/100人年)	% (件/100人年)
有害事象		396 (156, 75.0%)	761 (179, 86.1%)	438.39	410.02
総曝露期間 (患者-年)		90.33	185.60	90.33	185.60
全身障害および投与局所様態		40 (13, 6.3%)	66 (20, 9.6%)	6.3 (44.28)	9.6 (35.56)
投与部位反応		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
適用部位皮膚炎			3 (2, 1.0%)		1.0 (1.62)
異常感			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
ヘルニア			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
注射部位血腫			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
注射部位反応		29 (7, 3.4%)	41 (8, 3.8%)	3.4 (32.10)	3.8 (22.09)
倦怠感		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
腫痛			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
末梢性浮腫			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
発熱		8 (3, 1.4%)	14 (3, 1.4%)	1.4 (8.86)	1.4 (7.54)
肝胆道系障害		6 (6, 2.9%)	14 (12, 5.8%)	2.9 (6.64)	5.8 (7.54)
肝機能異常		4 (4, 1.9%)	10 (9, 4.3%)	1.9 (4.43)	4.3 (5.39)
脂肪肝			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
肝障害		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
胆嚢ポリープ			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
免疫系障害		3 (3, 1.4%)	7 (6, 2.9%)	1.4 (3.32)	2.9 (3.77)
季節性アレルギー		3 (3, 1.4%)	7 (6, 2.9%)	1.4 (3.32)	2.9 (3.77)
感染症および寄生虫症		114 (83, 39.9%)	215 (118, 56.7%)	39.9 (126.20)	56.7 (115.84)
急性扁桃炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
アスペルギルス症			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
気管支拡張症		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
気管支炎		8 (8, 3.8%)	14 (12, 5.8%)	3.8 (8.86)	5.8 (7.54)
気管支肺炎		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
蜂巣炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
慢性副鼻腔炎		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
膀胱炎		5 (5, 2.4%)	8 (8, 3.8%)	2.4 (5.54)	3.8 (4.31)
感染性湿疹		2 (2, 1.0%)	3 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
子宮内膜炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
毛包炎		1 (1, 0.5%)	3 (3, 1.4%)	0.5 (1.11)	1.4 (1.62)
胃腸炎		2 (2, 1.0%)	4 (4, 1.9%)	1.0 (2.21)	1.9 (2.16)
ウイルス性胃腸炎		2 (2, 1.0%)	3 (3, 1.4%)	1.0 (2.21)	1.4 (1.62)
带状疱疹		9 (9, 4.3%)	11 (11, 5.3%)	4.3 (9.96)	5.3 (5.93)
麦粒腫		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
インフルエンザ		2 (2, 1.0%)	4 (4, 1.9%)	1.0 (2.21)	1.9 (2.16)
喉頭炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
伝染性軟属腫		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
鼻咽炎		29 (26, 12.5%)	61 (47, 22.6%)	12.5 (32.10)	22.6 (32.87)
食道カンジダ症			2 (2, 1.0%)		1.0 (1.08)
爪真菌症		3 (3, 1.4%)	3 (3, 1.4%)	1.4 (3.32)	1.4 (1.62)
口腔カンジダ症		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
中耳炎		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
慢性中耳炎			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
爪囲炎		2 (2, 1.0%)	3 (3, 1.4%)	1.0 (2.21)	1.4 (1.62)
百日咳			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
咽頭炎		8 (8, 3.8%)	15 (14, 6.7%)	3.8 (8.86)	6.7 (8.08)
肺炎		3 (3, 1.4%)	7 (5, 2.4%)	1.4 (3.32)	2.4 (3.77)
術後創感染		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
歯髄炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
敗血症性ショック			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
副鼻腔炎		5 (5, 2.4%)	6 (6, 2.9%)	2.4 (5.54)	2.9 (3.23)
皮下組織膿瘍		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
足部白癬		5 (5, 2.4%)	8 (8, 3.8%)	2.4 (5.54)	3.8 (4.31)
扁桃炎			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
上気道感染		5 (5, 2.4%)	18 (16, 7.7%)	2.4 (5.54)	7.7 (9.70)
創傷感染			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
術後膿瘍			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
感染性膵炎			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
白癬感染		1 (1, 0.5%)	4 (4, 1.9%)	0.5 (1.11)	1.9 (2.16)
爪床感染		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
耳带状疱疹		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
口腔ヘルペス		3 (3, 1.4%)	7 (7, 3.4%)	1.4 (3.32)	3.4 (3.77)

表 2. RA0007 試験でのでの 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発生率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	群 /用量/間隔	全CDP870投与群 24週目まで		全CDP870投与群 52週目まで		全CDP870投与群 24週目まで		全CDP870投与群 52週目まで	
		件 (例)	%	件 (例)	%	% (件/100人年)	% (件/100人年)	% (件/100人年)	% (件/100人年)
対象例数		208		208		208		208	
有害事象		396 (156, 75.0%)		761 (179, 86.1%)		438.39		410.02	
総曝露期間 (患者-年)		90.33		185.60		90.33		185.60	
傷害、中毒および処置合併症		19 (16, 7.7%)		35 (26, 12.5%)		7.7 (21.03)		12.5 (18.86)	
節足動物刺傷		4 (4, 1.9%)		5 (5, 2.4%)		1.9 (4.43)		2.4 (2.69)	
凍瘡		1 (1, 0.5%)		2 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (1.08)	
眼の熱傷		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
足骨折		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
眼内異物		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
手骨折		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
関節捻挫		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
脊椎圧迫骨折		1 (1, 0.5%)		2 (2, 1.0%)		0.5 (1.11)		1.0 (1.08)	
腱断裂		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
歯牙損傷		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
ワクチン接種合併症		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
擦過傷		1 (1, 0.5%)		2 (2, 1.0%)		0.5 (1.11)		1.0 (1.08)	
挫傷		3 (3, 1.4%)		8 (8, 3.8%)		1.4 (3.32)		3.8 (4.31)	
熱傷		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
半月板障害		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
医療機器不具合		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
皮膚裂傷		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
眼外傷		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
歯牙破折		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
医療機器使用部位反応		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
熱中症		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
臨床検査		5 (5, 2.4%)		7 (6, 2.9%)		2.4 (5.54)		2.9 (3.77)	
骨密度減少		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
肝酵素上昇		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
DNA抗体陽性		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
細胞マーカー増加		3 (3, 1.4%)		3 (3, 1.4%)		1.4 (3.32)		1.4 (1.62)	
抗核抗体増加		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
代謝および栄養障害		4 (4, 1.9%)		6 (6, 2.9%)		1.9 (4.43)		2.9 (3.23)	
脂質異常症		2 (2, 1.0%)		2 (2, 1.0%)		1.0 (2.21)		1.0 (1.08)	
食欲減退		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
高脂血症		2 (2, 1.0%)		3 (3, 1.4%)		1.0 (2.21)		1.4 (1.62)	
筋骨格系および結合組織障害		32 (30, 14.4%)		75 (63, 30.3%)		14.4 (35.43)		30.3 (40.41)	
強直性脊椎炎		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
関節痛		1 (1, 0.5%)		4 (4, 1.9%)		0.5 (1.11)		1.9 (2.16)	
関節炎		1 (1, 0.5%)		2 (2, 1.0%)		0.5 (1.11)		1.0 (1.08)	
関節障害		1 (1, 0.5%)		4 (3, 1.4%)		0.5 (1.11)		1.4 (2.16)	
背部痛		1 (1, 0.5%)		5 (5, 2.4%)		0.5 (1.11)		2.4 (2.69)	
滑液包炎		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
筋膜炎		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
側腹部痛		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
関節滲出液		2 (2, 1.0%)		2 (2, 1.0%)		1.0 (2.21)		1.0 (1.08)	
関節腫脹		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
腰部脊柱管狭窄症		1 (1, 0.5%)		3 (2, 1.0%)		0.5 (1.11)		1.0 (1.62)	
筋痙攣		1 (1, 0.5%)		2 (2, 1.0%)		0.5 (1.11)		1.0 (1.08)	
筋肉痛		1 (1, 0.5%)		3 (3, 1.4%)		0.5 (1.11)		1.4 (1.62)	
頸部痛		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
骨炎		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
骨関節炎		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
骨壊死		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
骨粗鬆症		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
四肢痛		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
関節周囲炎		2 (2, 1.0%)		3 (3, 1.4%)		1.0 (2.21)		1.4 (1.62)	
関節リウマチ		13 (13, 6.3%)		20 (20, 9.6%)		6.3 (14.39)		9.6 (10.78)	
シェーグレン症候群		1 (1, 0.5%)		2 (2, 1.0%)		0.5 (1.11)		1.0 (1.08)	
脊柱管狭窄症		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
変形性脊椎炎		1 (1, 0.5%)		5 (5, 2.4%)		0.5 (1.11)		2.4 (2.69)	
滑液囊腫		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
顎関節症候群		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	
リウマトイド結節		1 (1, 0.5%)		2 (2, 1.0%)		0.5 (1.11)		1.0 (1.08)	
椎間板突出		2 (2, 1.0%)		3 (3, 1.4%)		1.0 (2.21)		1.4 (1.62)	
椎間板障害		1 (1, 0.5%)		1 (1, 0.5%)		0.5 (1.11)		0.5 (0.54)	

表 2. RA0007 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発現率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	群 /用量/間隔	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群
		24週目まで	52週目まで	24週目まで	52週目まで
対象例数		件 (例, %)	件 (例, %)	% (件/100人年)	% (件/100人年)
有害事象		396 (156, 75.0%)	761 (179, 86.1%)	438.39	410.02
総曝露期間 (患者-年)		90.33	185.60	90.33	185.60
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびホリープを含む)		1 (1, 0.5%)	7 (6, 2.9%)	0.5 (1.11)	2.9 (3.77)
胃癌		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
非ホジキンリンパ腫			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
皮膚乳頭腫			2 (2, 1.0%)		1.0 (1.08)
子宮平滑筋腫			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
結膜新生物			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
卵巣新生物			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
神経系障害		6 (6, 2.9%)	11 (11, 5.3%)	2.9 (6.64)	5.3 (5.93)
脳幹出血		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
痙攣			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
浮動性めまい		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
体位性めまい		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
頭痛		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
坐骨神経痛		1 (1, 0.5%)	3 (3, 1.4%)	0.5 (1.11)	1.4 (1.62)
くも膜下出血			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
後頭神経痛			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
精神障害		7 (7, 3.4%)	14 (14, 6.7%)	3.4 (7.75)	6.7 (7.54)
不安		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
うつ病			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
初期不眠症			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
不眠症		5 (5, 2.4%)	9 (9, 4.3%)	2.4 (5.54)	4.3 (4.85)
睡眠障害		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
腎および尿路障害		4 (4, 1.9%)	9 (9, 4.3%)	1.9 (4.43)	4.3 (4.85)
尿管結石			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
尿路結石		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
血尿			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
緊張性膀胱		2 (2, 1.0%)	4 (4, 1.9%)	1.0 (2.21)	1.9 (2.16)
腎機能障害			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
生殖系および乳房障害		2 (2, 1.0%)	3 (3, 1.4%)	1.0 (2.21)	1.4 (1.62)
不正子宮出血		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
外陰腔そう痒症		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
性器出血			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		11 (10, 4.8%)	31 (28, 13.5%)	4.8 (12.18)	13.5 (16.70)
喘息		2 (2, 1.0%)	4 (4, 1.9%)	1.0 (2.21)	1.9 (2.16)
慢性気管支炎			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
咳嗽		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
間質性肺疾患		2 (2, 1.0%)	3 (3, 1.4%)	1.0 (2.21)	1.4 (1.62)
胸水			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
アレルギー性鼻炎		1 (1, 0.5%)	5 (4, 1.9%)	0.5 (1.11)	1.9 (2.69)
通年性鼻炎			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
上気道の炎症		3 (3, 1.4%)	9 (8, 3.8%)	1.4 (3.32)	3.8 (4.85)
アレルギー性咽頭炎			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
痰貯留		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
口腔咽頭痛		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
肺萎縮			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)

表 2. RA0007 試験での 24 週目までと 52 週目までの有害事象発現率及び  
100 患者・年当たりの発生率 (続き)

器官別大分類 事象名 (MedDRA基本語)	群 /用量/間隔	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群	全CDP870投与群
		24週目まで	52週目まで	24週目まで	52週目まで
対象例数		件 (例 %)	件 (例 %)	% (件/100人年)	% (件/100人年)
有害事象		208	208	208	208
総曝露期間 (患者-年)		396 (156, 75.0%)	761 (179, 86.1%)	438.39	410.02
皮膚および皮下組織障害		90.33	185.60	90.33	185.60
脱毛症		54 (43, 20.7%)	109 (76, 38.5%)	20.7 (59.78)	36.5 (58.73)
円形脱毛症		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
頭部乾癬		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
褥瘡性潰瘍		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
皮膚癢腫		2 (2, 1.0%)	8 (6, 2.9%)	1.0 (2.21)	2.9 (4.31)
皮膚炎		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
アレルギー性皮膚炎		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
接触性皮膚炎		3 (3, 1.4%)	8 (8, 3.8%)	1.4 (3.32)	3.8 (4.31)
薬疹		3 (2, 1.0%)	5 (2, 1.0%)	1.0 (3.32)	1.0 (2.69)
皮膚乾燥		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
湿疹		12 (11, 5.3%)	23 (19, 9.1%)	5.3 (13.28)	9.1 (12.39)
皮脂欠乏性湿疹		3 (3, 1.4%)	5 (5, 2.4%)	1.4 (3.32)	2.4 (2.69)
紅斑		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
皮下出血			2 (2, 1.0%)		1.0 (1.08)
過角化		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
嵌爪		2 (1, 0.5%)	2 (1, 0.5%)	0.5 (2.21)	0.5 (1.08)
白血球破砕性血管炎		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
爪の障害		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
そう痒症		4 (4, 1.9%)	7 (7, 3.4%)	1.9 (4.43)	3.4 (3.77)
紫斑			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
発疹		4 (4, 1.9%)	10 (9, 4.3%)	1.9 (4.43)	4.3 (5.39)
紅斑性皮疹			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
脂漏性皮膚炎		2 (2, 1.0%)	3 (3, 1.4%)	1.0 (2.21)	1.4 (1.62)
皮膚ひらん		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
皮膚剥脱			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
皮膚潰瘍		1 (1, 0.5%)	2 (2, 1.0%)	0.5 (1.11)	1.0 (1.08)
皮下結節			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
蕁麻疹		4 (4, 1.9%)	6 (6, 2.9%)	1.9 (4.43)	2.9 (3.23)
尋常性白斑			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
爪床出血			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
圧迫性蕁麻疹		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
全身性そう痒症			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
皮脂欠乏症		2 (2, 1.0%)	2 (2, 1.0%)	1.0 (2.21)	1.0 (1.08)
アレルギー性そう痒症			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
血管障害		6 (6, 2.9%)	12 (11, 5.3%)	2.9 (6.64)	5.3 (6.47)
大動脈瘤			1 (1, 0.5%)		0.5 (0.54)
高血圧		4 (4, 1.9%)	9 (9, 4.3%)	1.9 (4.43)	4.3 (4.85)
リンパ浮腫		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)
末梢血管障害		1 (1, 0.5%)	1 (1, 0.5%)	0.5 (1.11)	0.5 (0.54)

Table 14.3:4、Table 14.3:7 (5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7) より引用

## 参考文献

- 1) Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol*. 1999;26:2529-2533.
- 2) Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a populationbased analysis of trends over 40 years. *Arthritis & Rheum* 2003 Jan;48(1):54-8.
- 3) Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2000;43(1):14-21.
- 4) Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:221-7.
- 5) Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25(6):1072-7.
- 6) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 1994;37(4):481-94.
- 7) Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part IV. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_C--HUMIRA.Med.Review.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf).
- 8) Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part V. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_C--HUMIRA.Med.Review.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf).
- 9) Cobb S, Anderson F, Bayer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1953;249(14):553-6.
- 10) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27(2):269-81.
- 11) Kroot EJA, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo MLL, van t Hof MA, van de Putte LBA, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954-8.
- 12) Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980's. *Ann Rheum Dis* 1999;58:11-14.
- 13) Wolfe F, Michaud K, Gefellar O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2003(Jun);48(6):1530-42.
- 14) Coste J, Jouglu E. Mortality from rheumatoid arthritis in France, 1970-1990. *Int J Epidemiology* 1994;23:545-552.
- 15) Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 1995 Dec;8(4):229-241.
- 16) Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously – predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13(5):841-5.
- 17) Yelin E, Trupin L, Wong B, Rush S. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(9):1851-7
- 18) Farragher LTM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DPM. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2007;66:486-92.
- 19) Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids: a population-based cohort study. *J Rheumatol* 2006;33:1740-6.

- 20) Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, Gaborek P. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-75.
- 21) Mokri B, Atkinson JLD, Piepgras DG. Absent headache despite CSF volume depletion (intracranial hypotension). *Neurology* 2000 Dec 12;55(11):1722-4.
- 22) Haeney M. Infection determinants at extremes of age. *Journal of Antimicrob Chemother* 1994;34(SupplA):1-9.
- 23) Castle SC, Uyemura K, Fulop T, Makinodan T. Host resistance and immune responses in advanced age. *Clin Geriatr Med* 2007;23:463-79.
- 24) Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;15(5):195-200.
- 25) Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis; an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994 (Feb);96(2):115-23.
- 26) Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis & Rheum* 2006 Feb;54(2):628-334.
- 27) Keane J, Gershon S, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$  - neutralizing agent. *N Eng J Med* 2001;345(15):1098-104.
- 28) Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol* 2005;74(Suppl):35-9.
- 29) Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(4):931-61.
- 30) Wallis RS, et al. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005;41:S194-8.
- 31) Wallis RS. Contribution of new infection to tuberculosis during TNF blockade. Annual Meeting of IDSA, 2006, Toronto. Abstract LB-34.
- 32) Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis & Rheum* 2002;46(3):625-31.
- 33) Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Mar;66(3):308-12.
- 34) Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists. *Arthritis & Rheum* 2007;56:1125-33.
- 35) Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis & Rheum* 2006;54(8):2368-76.
- 36) Blumberg HM, Leonard MK, Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;293(22):2776-84.
- 37) Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis & Rheum* 2007;56(9):2886-95.

- 38) Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis & Rheum* 2007;56(5):1433-9.
- 39) Askling J, Foreb CM, Baecklund E, et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
- 40) Askling J, Foreb CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
- 41) Setoguchi S, Solomon DH, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2006;54(9):2757-64.
- 42) Etanercept [package insert]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corporation; 2011. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a002b40c-097d-47a5-957f-7a7b1807af7f>
- 43) Infliximab [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biologics; 2011. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a0a046c1-056d-45a9-bfd9-13b47c24f257>
- 44) Adalimumab [package insert]. North Chicago, IL: Abbott; 2011. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=608d4f0d-b19f-46d3-749a-7159aa5f933d>
- 45) Imperato AK, Bingham III CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl35):S108-S114.
- 46) Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biological agents. *Curr Opin Rheum* 2006;18:96-100.
- 47) Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70.
- 48) Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002 Dec;86:123-30.
- 49) Winfield H, Lain E, Horn T, Hoskyn J. Eosinophilic cellulitislike reaction to subcutaneous etanercept injection. *Arch Dermatol* 2006 Feb;142(2):218-20.
- 50) Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, Skendros P, Papadopoulos P. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006 Jun;65(6):839-40.
- 51) van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, de Vet RHC, Sattar N, Dijkmans BAC, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis & Rheum* 2011 Jun 10.
- 52) Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *A.N.E* 1997 April;2(2):177-194.
- 53) Fridericia LS. The length of the systole in electrocardiograms with normal subjects and with heart patients. *Acta med Scandinav* 1920;62:469-86.

# シムジア皮下注 200mg シリンジ

## 2.7.5 参考文献

## 2.7.5 参考文献

## (1) 2.7.1 項 参考文献

参考文献なし

## (2) 2.7.2 項 参考文献

- 1) Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5 Suppl 1):19-22.
- 2) Sandborn WJ. State-of-the-Art: Immunosuppression and biologic therapy. *Dig Dis.* 2010;28(3):536-42.
- 3) European Medicines Agency[homepage on the Internet]. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. Doc. Ref. CHMP/EWP/89249/2004. London, 24 January 2007. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003029.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003029.pdf).

## (3) 2.7.3 項 参考文献

- 1) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis & Rheum.* 1993;36(6):729-40.
- 2) Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Vanverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. *Arthritis & Rheum.* 2005;52(1):49-60.
- 3) Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum.* 1989;32(5):531-7.
- 4) Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Whlie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis & Rheum.* 1995;38:38-43.
- 5) Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis & Rheum.* 1998;41(9):1571-82.
- 6) Hulsmans HMJ, Jacobs JWG, van der Heijde DMFM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JWJ. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum.* 2000;43(9):1927-40.
- 7) 日本リウマチ学会, 日本リウマチ財団, リウマチ病学テキスト.初版.東京: 診断と治療社;2010
- 8) Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8.
- 9) リウマチ・アレルギー対策委員会報告書.厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会;平成 17 年 10 月.
- 10) 森美賀子, 山本一彦. 関節リウマチの疾患感受性遺伝子. *Medical Practice.* 2007;24(10):1719-1723.
- 11) Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:49-54.
- 12) 高地雄太. 関節リウマチのゲノム解析. *医学のあゆみ.* 2009;230(9):585-90.

- 13) Del Rincon I, Battafarano DF, Arroyo RA, Murphy FT, Fischbach M, Escalante A. Ethnic variation in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis: role of HLA-DRAB1 alleles. *Arthritis & Rheum.* 2003;49(2):200-8.
- 14) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum.* 1988;31(3):315-24.
- 15) 玉井慎美, 川上純. 治療開始 : いつから治療をするか? どの薬剤を開始するか?. *医学のあゆみ.* 2010;234(1):9-13.
- 16) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
- 17) Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1589-95.
- 18) American College. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis & Rheum.* 2002;46(2):328-46.
- 19) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要 平成 20 年 4 月 Available from: [http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html).
- 20) オレンシア点滴静注用 250mg 申請資料概要 平成 22 年 7 月 Available from: [http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)
- 21) Landewe RB and van der Heijde DM. Radiographic progression depicted by probability plots: presenting data with optimal use of individual values. *Arthritis & Rheum* 2004;50(3):699-706.
- 22) Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:2350-5.
- 23) Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis & Rheum.* 2007;56(11):3575-82.
- 24) Van der Helm-van Mil AHM, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:769-74.
- 25) Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum.* 2009;60(7):1906-14.
- 26) Food and Drug Administration. Guidance for industry Clinical development programs for drugs, devices and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, 02/1999. Available upon request. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071579.pdf>.

#### (4) 2.7.4 項 参考文献

- 1) Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol.* 1999;26:2529-33.
- 2) Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis & Rheum* 2003 Jan;48(1):54-8.
- 3) Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2000;43(1):14-21.

- 4) Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:221-7.
- 5) Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25(6):1072-7.
- 6) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 1994;37(4):481-94.
- 7) Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part IV. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_C--HUMIRA.Med.Review.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf).
- 8) Center for Drug Evaluation and Research, Office of Therapeutics Research and Review Division of Clinical Trial Design and Analysis, Immunology and Infectious Diseases Branch. Clinical review: Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Part V. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_C--HUMIRA.Med.Review.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf).
- 9) Cobb S, Anderson F, Bayer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1953;249(14):553-6.
- 10) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27(2):269-81.
- 11) Kroot EJA, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo MLL, van t Hof MA, van de Putte LBA, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954-8.
- 12) Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980's. *Ann Rheum Dis* 1999;58:11-14.
- 13) Wolfe F, Michaud K, Gefellar O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2003;48(6):1530-42.
- 14) Coste J, Jouglu E. Mortality from rheumatoid arthritis in France, 1970-1990. *Int J Epidemiology* 1994;23:545-552.
- 15) Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 1995 Dec;8(4):229-241.
- 16) Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously - predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13(5):841-5.
- 17) Yelin E, Trupin L, Wong B, Rush S. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(9):1851-7.
- 18) Farragher LTM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DPM. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2007;66:486-92.
- 19) Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids: a population-based cohort study. *J Rheumatol* 2006;33:1740-6.
- 20) Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, Gaborek P. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-75.
- 21) Mokri B, Atkinson JLD, Piepgras DG. Absent headache despite CSF volume depletion (intracranial hypotension). *Neurology* 2000 Dec 12;55(11):1722-4.
- 22) Haeney M. Infection determinants at extremes of age. *Journal of Antimicrob Chemother* 1994;34(SupplA):1-9.

- 23) Castle SC, Uyemura K, Fulop T, Makinodan T. Host resistance and immune responses in advanced age. *Clin Geriatr Med* 2007;23:463-79.
- 24) Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;15(5):195-200.
- 25) Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis; an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994 (Feb);96(2):115-23.
- 26) Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis & Rheum* 2006 Feb;54(2):628-34.
- 27) Keane J, Gershon S, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$  - neutralizing agent. *N Eng J Med* 2001;345(15):1098-104.
- 28) Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol* 2005;74(Suppl):35-9.
- 29) Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2006 ;20(4):931-61.
- 30) Wallis RS, et al. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005;41:S194-8.
- 31) Wallis RS. Contribution of new infection to tuberculosis during TNF blockade. Annual Meeting of IDSA, 2006, Toronto. Abstract LB-34.
- 32) Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis & Rheum* 2002;46(3):625-31.
- 33) Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Mar;66(3):308-12.
- 34) Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists. *Arthritis & Rheum* 2007;56(4):1125-33.
- 35) Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis & Rheum* 2006;54(8):2368-76.
- 36) Blumberg HM, Leonard MK, Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;293(22):2776-84.
- 37) Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis & Rheum* 2007;56(9):2886-95.
- 38) Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis & Rheum* 2007;56(5):1433-9.
- 39) Askling J, Fored CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
- 40) Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.

- 41) Setoguchi S, Solomon DH, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2006;54(9):2757-64.
- 42) Etanercept [package insert]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corporation; 2011. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a002b40c-097d-47a5-957f-7a7b1807af7f>
- 43) Infliximab [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biologics; 2011. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a0a046c1-056d-45a9-bfd9-13b47c24f257>
- 44) Adalimumab [package insert]. North Chicago, IL: Abbott; 2011. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=608d4f0d-b19f-46d3-749a-7159aa5f933d>
- 45) Imperato AK, Bingham III CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl35):S108-S114.
- 46) Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biological agents. *Curr Opin Rheum* 2006;18:96-100.
- 47) Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70.
- 48) Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002 Dec;86:123-30.
- 49) Winfield H, Lain E, Horn T, Hoskyn J. Eosinophilic cellulitislike reaction to subcutaneous etanercept injection. *Arch Dermatol* 2006 Feb;142(2):218-20.
- 50) Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, Skendros P, Papadopoulos P. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006 Jun;65(6):839-40.
- 51) van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, de Vet RHC, Sattar N, Dijkmans BAC, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis & Rheum* 2011 Jun 10.
- 52) Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *A.N.E* 1997 April;2(2):177-194.
- 53) Fridericia LS. The length of the systole in electrocardiograms with normal subjects and with heart patients. *Acta med Scandinav* 1920;62:469-86.