目次

1. 製品開発の根拠 10
1.1 緒言 10
1.2 目標適応症（乾癬）の背景 11
1.3 目標適応症に対する現在の治療法及び本薬開発の意義 12
1.4 目標適応症（乾癬）に対する開発の経緯 13
1.4.1 欧米における開発の概略 15
1.4.1.1 欧米での乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）に対する開発プログラム 15
1.4.1.2 欧米での関節症性乾癬に対する開発プログラム 18
1.4.1.3 欧米における乾癬及び関節症性乾癬に対する承認内容 19
1.4.2 本邦における開発の概略 21
1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 24
2. 生物薬剤学に関する概括評価 25
3. 臨床薬理に関する概括評価 26
3.1 血漿中 CZP 濃度 26
3.1.1 血漿中 CZP 濃度の疾患グループ間の比較 26
3.1.2 血漿中 CZP 濃度の地域間の違い 26
3.2 免疫原性 27
3.2.1 ADA の発現 27
3.2.1.1 国内試験（新規の測定法） 27
3.2.1.2 海外試験（従来の測定法） 27
3.2.2 血漿中 CZP 濃度に及ぼす ADA の影響 28
3.2.2.1 国内試験（新規の測定法） 28
3.2.2.2 海外試験（従来の測定法） 28
4. 有効性の概括評価 29
4.1 適格性基準及び試験デザイン 29
4.1.1 適格性基準 29
4.1.1.1 尋常性乾癬患者 29
4.1.1.2 関節症性乾癬 29
4.1.1.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬 30
4.1.2 試験デザイン 30
4.1.2.1 国内試験（PS0017 試験） 30
4.1.2.2 尋常性乾癬を対象とした海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験） 31
4.1.2.3 国内試験及び海外第 III 相試験の試験デザインの比較 31
4.1.2.4 関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験） 32
4.2 有効性評価項目 33
4.2.1 尋常性乾癬 33
4.2.2 関節症性乾癬 34
4.2.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬 34
4.3 有効性の解析 35
4.3.1 解析対象集団 35

4.3.1.1 尋常性乾癬....35
4.3.1.2 関節症性乾癬....36
4.3.1.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬....37
4.3.2 解析方法....37
4.3.2.1 主要評価項目及び主な副次評価項目における固定順検定法....37
4.3.2.2 Week 16 の PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率....37
4.3.2.3 Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量....38
4.4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性....38
4.4.1 尋常性乾癬....38
4.4.2 関節症性乾癬....39
4.4.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬....40
4.5 有効性の結果....40
4.5.1 尋常性乾癬....40
4.5.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目における固定順検定法....40
4.5.1.2 PASI75 改善率....41
4.5.1.3 PGA 改善率....47
4.5.1.4 PASI90 改善率....53
4.5.1.5 PASI100 改善率....58
4.5.1.6 DLQI スコアのベースラインからの変化量....59
4.5.1.7 INRS スコアのベースラインからの変化量....63
4.5.1.8 mNAPSI スコアのベースラインからの変化量....63
4.5.2 関節症性乾癬....64
4.5.2.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率....64
4.5.2.2 HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量....66
4.5.2.3 DAS28-CRP のベースラインからの変化量....67
4.5.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬（PS0017 試験の非盲検コホート）....68
4.5.3.1 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に共通の評価項目....68
4.5.3.2 乾癬性紅皮症に対する評価項目....70
4.5.3.3 膿疱性乾癬に対する評価項目....71
4.6 部分集団解析....72
4.7 有効性の結論....72
4.7.1 尋常性乾癬....72
4.7.2 関節症性乾癬....73
4.7.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬....73
4.8 乾癬に対する推奨用法・用量（案）....73
5. 安全性の概括評価....75
5.1 解析方法....75
5.2 曝露状況....77
5.2.1 国内試験....77
5.2.2 海外試験....81
5.3 有害事象....82
5.3.1 有害事象の発現例数の概要....82
5.3.1.1 国内試験....82

5.3.1.2 海外試験 86
5.3.2 比較的よくみられる有害事象 88
5.3.2.1 国内試験 88
5.3.2.2 海外試験 89
5.3.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 90
5.3.3.1 死亡 90
5.3.3.2 その他の重篤な有害事象 90
5.3.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 91
5.3.4.1 国内試験 91
5.3.4.2 海外試験 91
5.3.5 注目すべき有害事象 92
5.3.5.1 日和見感染症を含む重篤な感染症 92
5.3.5.2 悪性腫瘍 93
5.3.5.3 うっ血性心不全及び MACE 93
5.3.5.4 脱髄疾患 93
5.3.5.5 造血障害による血球減少症 94
5.3.5.6 重篤な出血事象 94
5.3.5.7 ループス及びループス様疾患 95
5.3.5.8 重篤な皮膚反応 95
5.3.6 その他の有害事象 95
5.3.6.1 肝臓系事象 95
5.3.6.2 過敏反応／アナフィラキシー反応 96
5.3.6.3 注射部位反応 96
5.3.6.4 乾癬の悪化 97
5.3.7 部分集団別の有害事象 97
5.3.7.1 国内試験 97
5.3.7.2 海外試験 97
5.3.8 免疫原性 98
5.3.8.1 国内試験 98
5.3.8.2 海外試験 98
5.4 臨床検査 98
5.4.1 国内試験 98
5.4.2 海外試験 99
5.5 バイタルサイン 99
5.5.1 国内試験 99
5.5.2 海外試験 99
5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 100
5.6.1 関節症性乾癬患者での安全性 100
5.6.1.1 PS0017 試験の関節症性乾癬患者 100
5.6.1.2 関節症性乾癬患者を対象とした海外臨床試験（PsA001 試験） 100
5.7 製造販売後データ 101
5.8 安全性の結論 101
6. ベネフィットとリスクに関する結論 102

6.1　治療の背景 102
6.1.1　疾患又は症状 102
6.1.2　現行の治療 102
6.2　ベネフィット 103
6.2.1　尋常性乾癬 103
6.2.2　関節症性乾癬 104
6.2.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬 104
6.3　リスク 105
6.4　ベネフィット・リスク評価 105
7.　参考文献 107

表

表 1-1　今回の一部変更承認申請の概要 10
表 1-2　欧米での乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）に対する開発プログラム 17
表 1-3　欧米での関節症性乾癬に対する開発プログラム 18
表 1-4　欧米での乾癬及び関節症性乾癬に対する承認効能・効果及び用法・用量 20
表 1-5　本邦での乾癬に対する開発プログラム 22
表 1-6　本承認申請における臨床データパッケージの構成 23
表 4-1　主な有効性の評価項目（尋常性乾癬） 34
表 4-2　Week 16 の PASI75 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC） 42
表 4-3　Week 16 の PASI75 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1、Pool E2 45
表 4-4　Week 16 の PGA 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC） 48
表 4-5　Week 16 の PGA 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1 及び Pool E2 51
表 4-6　Week 16 の PASI90 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC） 53
表 4-7　Week 16 の PASI90 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC） 57
表 4-8　Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（FAS-LOCF） 60
表 4-9　ANCOVA モデルを用いた Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-LOCF）、Pool E1 及び Pool E2（LOCF） 61
表 5-1　解析対象集団の概要（国内試験） 76
表 5-2　併合安全性データの概要 77
表 5-3　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（SS 及び CSS） 79
表 5-4　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間：Week 0～52） －PS0017 試験（SS 及び CSS） 80
表 5-5　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16） －Pool S1 81
表 5-6　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間+非盲検期間） －Pool S3 82
表 5-7　有害事象発現状況（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（SS 及び CSS） 84
表 5-8　有害事象発現状況（導入期間+維持期間：Week 0～52） －PS0017 試験（SS 及び CSS） 85

表 5-9　有害事象発現状況（導入期間：Week 0～16）　－Pool S1 87
表 5-10　有害事象発現状況（導入期間+維持期間+非盲検期間）　－Pool S3 88

図

図 2-1　今回の一部変更承認申請（乾癬への効能追加）に係る本薬開発の経緯図 14
図 5-1　PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（FAS-MCMC） 42
図 5-2　PASI75 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（FAS-NRI） 44
図 5-3　PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC） 46
図 5-4　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（FAS-MCMC） 48
図 5-5　PGA 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（FAS-NRI） 50
図 5-6　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC） 52
図 5-7　PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（FAS-MCMC） 54
図 5-8　PASI90 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（FAS-NRI） 55
図 5-9　PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC） 58
図 5-10　DLQI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（FAS-LOCF） 60
図 5-11　DLQI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（LOCF） 62

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	anti-drug (certolizumab pegol) antibody	抗薬物（セルトリズマブ ペゴル）抗体
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BM	Blinded Maintenance	盲検下維持期間
BM Set	Blinded Maintenance Set	盲検下維持期間解析対象集団
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	関節症性乾癬の分類基準
CFAS	Cohort Full Analysis Set	非盲検コホート最大解析対象集団
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement	臨床全般印象改善度
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CRS	Cohort Randomized Set	非盲検コホート無作為化解析対象集団
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CSS	Cohort Safety Set	非盲検コホート安全性解析対象集団
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
DAS28	Disease Activity Score-28 joint count	28 関節疾患活動性スコア
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価指標
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
EPS	Erythrodermic Psoriasis Set	乾癬性紅皮症解析対象集団
ETN	etanercept	エタネルセプト
EU	European Union	欧州連合
Fab’	antigen binding fragment	抗原結合フラグメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GPPS	Generalized Pustular Psoriasis Set	膿疱性乾癬解析対象集団
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HLT	high level term	高位語
IGRA	interferon-gamma release assay	インターフェロン-γ 遊離検査
IL	interleukin	インターロイキン
INRS	Itch Numeric Rating Scale	—
ISE	Integrated Summary of Efficacy	—
ISS	Integrated Summary of Safety	—
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会

略語（略称）	内容	
LDI	Leeds Dactylitis Index	—
LEI	Leeds Enthesitis Index	—
LOCF	last observation carried forward	—
MACE	major adverse cardiovascular event	主要な心血管系事象
MCID	minimally clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
MS	Maintenance Set	維持期間解析対象集団
mTSS	modified total Sharp score	修正総シャープスコア
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当せず
NRI	non-responder imputation	—
OJS3+	only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline	ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 3 以上の被験者
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PBO	placebo	プラセボ
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGA	Physician’s Global Assessment	乾癬に対する医師の包括的評価
PhGADA	Physician’s Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PsAS	Psoriatic Arthritis Set	関節症性乾癬解析対象集団
PT	preferred term	基本語
PtAAP	Patient’s Assessment of Arthritis Pain	患者による関節炎の疼痛評価
PtGADA	Patient’s Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団

略語（略称）	内容	
TE-ADA	treatment-emergent anti-drug (certolizumab pegol) antibody	治験薬投与開始後に発現した抗薬物（セルトリズマブ ペゴル）抗体
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Wk	Week	—
WK16RS	Week 16 Randomized Set	Week 16 での無作為化解析対象集団

用語の定義

用語	定義
病変 BSA	体表面積に対する乾癬の病変面積の割合
ACR20/50/70	ACR20、ACR50 及び ACR70 は、ベースラインと比較して、腫脹関節数及び圧痛関節数にそれぞれ 20%以上、50%以上及び 70%以上の改善を認め、残る ACR コアセット 5 項目（患者による関節炎の疼痛評価、患者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、HAQ-DI スコア、CRP）のうち 3 項目以上にそれぞれ 20%以上、50%以上及び 70%以上の改善を認めた場合と定義した
ACR20/50/70 改善率	ACR20、ACR50 又は ACR70 を達成した被験者の割合
DLQI MCID 達成率	DLQI スコアがベースラインから 4 以上減少（改善）した被験者の割合
DLQI 寛解率	DLQI スコアが 1 以下となった被験者の割合
HAQ-DI 改善率	HAQ-DI スコアがベースラインから 0.3 以上減少（改善）した被験者の割合
INRS MCID 達成率	INRS スコアがベースラインから 4 以上減少（改善）した被験者の割合
INRS スコアゼロ達成率	INRS スコアが 0 となった被験者の割合
PASI50/75/90/100	PASI スコアのベースラインから 50%以上、75%以上、90%以上又は 100%の減少（改善）
PASI50/75/90/100 改善率	PASI50、PASI75、PASI90 又は PASI100 を達成した被験者の割合
PGA 改善率	PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験： 乾癬に対する医師の包括的評価が「消失」又は「ほぼ消失」（2 カテゴリー以上の改善）の被験者の割合 C87040 試験、C87044 試験： 乾癬に対する医師の包括的評価が「消失」又は「ほぼ消失」の被験者の割合

1. 製品開発の根拠

1.1 緒言

セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、大腸菌（*E. coli*）により産生されたヒト腫瘍壊死因子（TNF）α に特異性を有する遺伝子組換えヒト化抗ヒト TNFα モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント（Fab'）にポリエチレングリコール（PEG）を結合させた構造的特徴を有し、関節リウマチやクローン病等の TNFα が関与する疾患に対する治療薬として英国セルテック社（現ユーシービー社）により創製された抗 TNFα 製剤である。

本薬では欧米での開発が先行している。本薬は、2007 年にスイス、2008 年に米国でクローン病での適応を取得した。これに続き、関節リウマチの適応に対しては、2009 年 5 月に米国、同年 10 月に欧州連合（EU）で適応を取得した。2013 年には関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、強直性脊椎炎／軸性脊椎関節炎[注1)] の適応についても米国及び EU で取得し、更に 2018 年には、米国及び EU にて乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）についての適応も取得した。

一方、本邦において本薬は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果にて 2012 年 12 月に承認された。その後、メトトレキサート（MTX）未治療の早期関節リウマチを対象とした試験結果をもとに適応拡大申請を行い、「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を効能・効果とする承認事項の一部変更が 2015 年 5 月に承認された。

今回の承認申請は、本邦でも乾癬領域での本薬の使用を可能にすべく、「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」での適応を取得することを目的とした承認事項の一部変更承認申請である。表 1-1 に今回の一部変更承認申請の概要を示す。

表 1-1　今回の一部変更承認申請の概要

販売名	シムジア®皮下注 200mg シリンジ、シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
効能・効果	○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 （下線部追加）
用法・用量	〈関節リウマチ〉 通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。 なお、症状安定後には、1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。 （下線部追加）

注1) 同様の臨床データパッケージに基づき、米国では強直性脊椎炎、EUでは軸性脊椎関節炎の適応で承認された。米国ではその後、軸性脊椎関節炎に係る新たな試験が実施され、2019年3月には軸性脊椎関節炎の適応も承認された。

1.2　目標適応症（乾癬）の背景

乾癬は、皮膚の著明な炎症と肥厚化並びに鱗状の紅斑（局面型皮疹）を特徴とし、寛解と再燃を繰り返す免疫介在性の慢性炎症性角化症である。

各国で報告された乾癬の有病率は 0.09%～11.43%であり、世界で少なくとも 1 億人の乾癬患者がいるとされる（WHO, 2016）。一方、本邦では、2010 年度のレセプトデータベース研究から約 43 万人の乾癬患者が特定され、有病率は 0.34%と報告されている（Kubota et al, 2015）。

乾癬は、臨床症状により尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬等の病型に分類される（飯塚, 2012）。

尋常性乾癬は、表皮の肥厚、境界が明瞭な紅斑局面、鱗屑を特徴とする。乾癬病変は、外的刺激を受けやすい肘や膝等の部位に好発するが、体全体や爪や頭皮にも発生し、痒み、痛み、不快感等の症状を伴うこともある。尋常性乾癬は、最も一般的な乾癬の病型であり、本邦でも乾癬全体の約 90%と大部分を占めるとされる（飯塚, 2012; Takahashi et al, 2011）。

関節症性乾癬では、皮膚及び爪のほか、関節、腱鞘、腱付着部及び軸骨格に障害をもたらす炎症性の関節炎を発症する。局面型皮疹が発現する前に関節症状が現れることもあるが、多くは局面型皮疹の症状が先行して発現する。本邦における関節症性乾癬の患者数は乾癬全体の約 3%とされる（Takahashi et al, 2011）。海外では乾癬の約 30%を関節症性乾癬が占めるとの報告があり（Mease et al, 2013）、国内外で状況が異なっているものの、近年では本邦でも徐々に関節症性乾癬患者が増加傾向にあるとされる（飯塚, 2012）。

膿疱性乾癬（汎発型）は、無菌性の膿疱が広範囲に出現し、ときに致死的な経過を辿る全身炎症性疾患で、重症度が高い。病理組織学的には Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬が先行する例としない例があり、再発を繰り返すことが特徴である（照井, 2015）。本邦における膿疱性乾癬の患者数は、乾癬全体の約 1%とされ（Takahashi et al, 2011）、難病医療法に基づき厚生労働大臣が指定する疾患（指定難病）にも指定されている。

乾癬性紅皮症は、乾癬の皮疹が全身に及び、びまん性の潮紅、落屑を伴い紅皮症化した状態を指し、重症型の乾癬として位置づけられている（佐伯, 2012）。本邦における乾癬性紅皮症の患者数は、膿疱性乾癬と同様に乾癬全体の約 1%とされる（Takahashi et al, 2011）。

滴状乾癬は、小児～若年に多くみられ、体幹や四肢近位側に、比較的急性の経過で 1cm 大までの小さな角化性紅斑が多発、散布する。皮膚症状に先行する上気道感染症と関連しているといわれ、既存治療によく反応し、生物学的製剤の使用の必要性はなく 1～3 ヵ月程度で消退するが、まれに尋常性乾癬に移行する症例もある（赤坂, 2012）。本邦における滴状乾癬の患者数は、乾癬全体の約 4%とされる（Takahashi et al, 2011）。

乾癬は、主に皮膚に影響を及ぼす疾患と考えられていたが、心血管疾患（Gelfand et al, 2006）、メタボリックシンドローム（Gisondi et al, 2007）やクローン病等の自己免疫疾患（Najarian and Gottlieb, 2003）にも乾癬が関与しているとの理解が深まりつつある。また、関節症性乾癬は、最大で約 30%の乾癬患者に併存する重要な疾患として位置づけられている（Christophers et al, 2010）。これまでに蓄積されたデータから、重度の乾癬患者では、死亡に対する全体的なリスクが上昇することが示唆されている（Gelfand et al, 2007）。

また、乾癬への罹患は、自尊心の低下、自意識過剰、欲求不満、疲労、うつ病、自殺念慮等、乾癬患者へ様々な心理社会的かつ情緒的影響を及ぼす。結果として、乾癬患者は、睡眠障害、仕事上での問題、家族関係の問題、レジャー活動の中断、性的困難等を訴えることも多い

（Dowlatshahi et al, 2014; Gottlieb, 2005; Kimball et al, 2005; Mukhtar et al, 2004; Ortonne, 2004; Krueger et al, 2001）。

1.3　目標適応症に対する現在の治療法及び本薬開発の意義

本邦では、生物学的製剤の適正使用を目的に日本皮膚科学会（JDA）により「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）」が策定されている。当該指針では、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬（汎発型）、乾癬性紅皮症に対して生物学的製剤が使用されることを念頭に、各病型に生物学的製剤の対象が示されている（大槻 et al, 2011; 照井 et al, 2015）。本薬は生物学的製剤（TNFα 阻害薬）の 1 つであり、当該指針を参考に、生物学的製剤の使用が適切と判断される、既存治療（紫外線療法を含む）で効果不十分な中等度～重度の乾癬患者が本薬の治療対象となる。

具体的には、中等度～重度の乾癬患者では、前項に示したような転帰を鑑み、TNFα 阻害薬、インターロイキン（IL）-12/23 阻害薬及び IL-17 阻害薬等の生物学的製剤を含む全身療法が必要とされる。TNFα 阻害薬を含む生物学的製剤の有効性及び安全性は、既存治療（紫外線療法を含む）で効果不十分な中等度～重度の尋常性乾癬に対する治療として確立され、受け入れられている一方で、各生物学的製剤の選択方法として確立された基準はない（大槻 et al, 2011）。関節症性乾癬に対しては、日常生活に支障が現れる以前に関節破壊を抑制することが重要であるとの観点から、TNFα 阻害薬は関節症性乾癬の第一選択薬として推奨され（大槻 et al, 2011）、海外のガイドラインでも同様の見解が示されている（Menter et al, 2008）。膿疱性乾癬（汎発型）及び乾癬性紅皮症については、二重盲検比較試験の報告はないものの、TNFα 阻害薬での有効例の報告や非盲検試験結果に基づき、インフリキシマブが主に取り上げられており（大槻 et al, 2011; 照井 et al, 2015）、海外のガイドラインでは第一選択薬として推奨されている（Robinson et al, 2012; Rosenbach et al, 2010）。

乾癬治療に対する現状の課題は、上記の既存の生物学的製剤を使用した治療において、二次的に効果の減退・消失がみられることがあり、追加の治療選択肢が必要となるケースが存在することにある。重症患者の 50%以上が現行の治療法に満足しておらず、重度患者のうち最大 30%の患者が、既存の治療指針に準拠した治療を受けていない事実がデータをもって示されている（Armstrong et al, 2013; Menter et al, 2011）。したがって、中等度～重度の乾癬治療に対しては、当該適応未承認の TNFα 阻害薬を含む新しい治療法へのニーズが依然として存在する。最近の研究では、二次的な効果の減退・消失に伴い、別の TNFα 阻害薬に切り替えた患者は、一次無効で切り替えた患者よりも、PASI75［乾癬面積・重症度指標（PASI）スコアのベースラインから 75%以上の減少（改善）］が認められる可能性が高いことが示されている（Piaserico et al, 2014）。

本薬は、ヒト TNFα に特異性を有する遺伝子組換えヒト化抗ヒト TNFα モノクローナル抗体の Fab’に PEG を結合させた、他の抗体製剤と異なる構造的特徴を持つ TNFα 阻害薬である。PEG を結合することで、本薬は約 2 週間の半減期を有し、他の TNFα 阻害薬と比較して本薬は炎症組織により選択的に分布することが動物モデルで示されている（Palframan et al, 2009）。また、Fc 領域を持たないため、アダリムマブやインフリキシマブ等の他剤の *in vitro* 試験で認められる補体依存性又は抗体依存性の細胞傷害を誘発しない（Nesbitt et al, 2007）等の特徴を有する。更に、本薬の経胎盤移行又は母乳への移行については生じないか、最小限の範囲内であることから（Mariette et al, 2018; Clowse et al, 2017）、妊娠の可能性がある、又は授乳期にある女性患者に対し生物学的製剤での治療を考慮する際の最良の選択肢にも成り得る可能性がある。

1.4 目標適応症（乾癬）に対する開発の経緯

今回の一部変更承認申請（乾癬への効能追加）に係る本薬開発の経緯図を図 1-1 に示す。

					年	[redacted]
欧米	第II相試験（尋常性乾癬）	プラセボ対照試験			C87040	
		C87040試験の被験者を対象とした再投与試験			C87044	
	第III相試験（関節症性乾癬）	プラセボ対照試験			PsA001	
	第III相試験（尋常性乾癬）	プラセボ対照試験	CIMPASI-1		PS0005	
			CIMPASI-2		PS0002	
		プラセボ及び実薬対照試験	CIMPACT		PS0003	
	関節症性乾癬に係る承認申請				欧州	
					米国	
	尋常性乾癬に係る承認申請				欧州	
					米国	
日本	過去の承認申請	初回承認申請（関節リウマチ）				
		一部変更承認申請（早期関節リウマチへの効能拡大）				
		剤型追加（オートクリックス）に係る承認申請				
	今回の承認申請に係る開発経緯	治験相談	[redacted]			
		第II/III相試験（乾癬）			PS0017	
		一部変更承認申請（乾癬への効能追加）				

[redacted]

図 1-1　今回の一部変更承認申請（乾癬への効能追加）に係る本薬開発の経緯図

1.4.1　欧米における開発の概略

本薬では欧米での開発が先行している。乾癬領域では、既に乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）及び関節症性乾癬に対する開発プログラムを完了し、欧米にて承認を取得している。

以下にその開発プログラムの概略を示す。

1.4.1.1　欧米での乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）に対する開発プログラム

欧米での乾癬に対する開発プログラムは、表 1-2 に示す 5 試験で構成されている。

本開発プログラムは、既に確立された安全性プロファイルを持ち、かつ作用機序も既知な本薬において、乾癬への適応拡大に際しベネフィット・リスクを評価するための十分な規模を有している。また、第 III 相試験の実施計画にあたっては、米国では米国食品医薬品局との[redacted]、EU では欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）との[redacted]により、両規制当局からの見解を確認している。

第 II 相試験（C87040 試験及び C87044 試験）の結果、本薬 200mg の 2 週間隔（Q2W）投与と 400mg の Q2W 投与はプラセボに対して有意な有効性を示した。安全性については、本薬 200mg Q2W 投与と 400mg Q2W 投与に大きな違いはみられなかった。また、第 II 相試験データを利用したモデリング及び用量シミュレーションによって、200mg の Q2W 投与を下回る用量は、十分な有効性のレベルに達しない可能性も示唆された。

第 III 相試験として、3 つの比較試験を実施している。PS0005（CIMPASI-1）試験及び PS0002（CIMPASI-2）試験は、中等度～重度の尋常性乾癬に対する本薬の有効性及び安全性の評価を目的としたプラセボ対照試験であり、両試験デザインは同一である。PS0003（CIMPACT）試験は中等度～重度の尋常性乾癬に対する本薬の有効性及び安全性の評価を目的としたプラセボ及び実薬対照試験である。

第 III 相試験で検討する用量は、第 II 相試験の結果、並びに他の効能（関節リウマチや関節症性乾癬）で本薬 200mg Q2W に先立ち「初期用量として 1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に投与する」用法での有用性が示されていることを踏まえ、「1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に投与し、以後 200mg Q2W 投与（以下「200mg Q2W 投与」と略す）」及び「400mg Q2W 投与」とし、これら用量を 48 週間投与した時の有効性及び安全性を評価できるように立案した。また、CIMPACT 試験では維持期間における 400mg の 4 週間隔（Q4W）投与の有用性についても検討した。試験期間は、いずれの試験もスクリーニング期間（最長 5 週間）、導入期間（Week 0～16）、維持期間（Week 16～48）、非盲検期間（Week 48～144）及び安全性追跡調査期間（最終投与 10 週後）で構成される。

第 III 相試験では、欧米での承認申請にあたり、すべての導入期間及び維持期間（Week 48 まで）の情報を含む 48 週時中間報告書（データカットオフ時期は、CIMPASI-1 試験は 20[redacted]年[redacted]月、CIMPASI-2 試験は 20[redacted]年[redacted]月、CIMPACT 試験は 20[redacted]年[redacted]月、データカットオフまでに得られた非盲検期間の安全性データの一部も含まれる）を作成し、承認申請データパッケージを構築した。

第 III 相試験で用いた「200mg Q2W 投与」及び「400mg Q2W 投与」の両用量共に、様々な評価項目に対し、頑健な有効性を示した。また、第 III 相試験の有効性併合解析の結果も、個々の試験の結果、及び両用量が乾癬治療に対し有効であるとの結論を支持するものであった。両用量の有効

性を比較した場合、「400mg Q2W 投与」は「200mg Q2W 投与」に比べ主要評価項目の評価時点となる 16 週時でより高い有効性を示すとともに、48 週時にはより拡大する傾向にあった。

両用量共に忍容性は高く、長期投与に伴って増加するリスクはなく、安全性プロファイルは同様であり、全身療法、光線療法又は光化学療法の対象となる中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する治療において、ベネフィット・リスクのバランスは良好であった。

以上、「400mg Q2W 投与」は「200mg Q2W 投与」との同様の安全性プロファイルを有し、より高い有効性が得られたことを踏まえ、乾癬に対する本薬の申請用量としては、「400mg Q2W 投与」を推奨用量とするとともに、「200mg Q2W 投与」についても個々の患者の状況に応じて選択できる形とした。

表 1-2　欧米での乾癬（局面型皮疹を有する乾癬：尋常性乾癬）に対する開発プログラム

試験番号/ 試験デザイン	被験者数	最長投与期間	主な有効性評価項目
第 II 相試験			
C87040： 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験 (完了)	CZP 200mg Q2W 群 [a] = 59 CZP 400mg Q2W 群 = 58 PBO 群 = 59	12 週間	・ Week 12 の PASI75 改善率 ・ Week 12 の PGA 改善率
C87044： 多施設共同、二重盲検、C87040 試験 [b] の継続試験 (完了)	CZP 200mg Q2W 群 = 34 CZP 400mg Q2W 群 = 37 PBO 群 = 0	12 週間	・ C87040 試験の Week 12 と本試験の Week 12 の PASI スコアの差
第 III 相試験			
CIMPASI-1 (PS0005)： 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験 (二重盲検の維持期間及び非盲検期間を含む) (継続中)	導入期間 (Week 0～16) CZP 200mg Q2W 群 [c] = 95 CZP 400mg Q2W 群 = 88 PBO 群 = 51 維持期間 (Week 16～48) [d] CZP 200mg Q2W 群 [c] = 79 CZP 400mg Q2W 群 = 141 PBO 群 = 3	144 週間	・ Week 16 の PASI75 改善率 ・ Week 16 の PGA 改善率 ・ Week 16 の PASI90 改善率 ・ Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 48 の PASI75 改善率 ・ Week 48 の PGA 改善率
CIMPASI-2 (PS0002)： 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験 (二重盲検の維持期間及び非盲検期間を含む) (継続中)	導入期間 (Week 0～16) CZP 200mg Q2W 群 [c] = 91 CZP 400mg Q2W 群 = 87 PBO 群 = 49 維持期間 (Week 16～48) [d] CZP 200mg Q2W 群 [c] = 81 CZP 400mg Q2W 群 = 123 PBO 群 = 6	144 週間	・ Week 16 の PASI75 改善率 ・ Week 16 の PGA 改善率 ・ Week 16 の PASI90 改善率 ・ Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 48 の PASI75 改善率 ・ Week 48 の PGA 改善率
CIMPACT (PS0003)： 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 及び実薬対照、並行群間比較試験 (PBO 対照、二重盲検の維持期間及び非盲検期間を含む) (継続中)	導入期間 (Week 0～16) [e] CZP 200mg Q2W 群 [c] = 165 CZP 400mg Q2W 群 = 167 ETN 群 = 170 PBO 群 = 57 維持期間 (Week 16～48) [d] CZP 200mg Q2W 群 = 144 CZP 400mg Q2W 群 = 272 CZP 400mg Q4W 群 = 44 PBO 群 = 73	144 週間	・ Week 12 の PASI75 改善率 [e] ・ Week 12 の PGA 改善率 [e] ・ Week 12 の PASI90 改善率 [e] ・ Week 16 の PASI75 改善率 ・ Week 16 の PGA 改善率 ・ Week 16 の PASI90 改善率 ・ Week 48 の PASI75 改善率

CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; PBO=placebo

[a] Loading dose of CZP 400mg at Week 0.

[b] In C87044, only subjects who responded after 12 weeks of treatment in C87040 (ie, showed an improvement ≥75% from Baseline PASI score in C87040) and who subsequently relapsed within the 24-week Follow-Up Period of C87040, were re-treated with the dose they were randomized to in C87040. Relapse was defined as a reduction by more than 50% of the maximal improvement in PASI score from Baseline during the Treatment Period.

[c] Loading dose of CZP 400mg at Weeks 0, 2, and 4. For the Maintenance Period of CIMPASI-1 and CIMPASI-2, subjects randomized initially to PBO received CZP 400mg Q2W at Weeks 16, 18, and 20 (loading doses) followed by CZP 200mg Q2W (starting at Week 22) if a PASI75 response was not achieved at Week 16 (but a PASI50 was achieved at Week 16.)

[d] The number of subjects specified for the Maintenance Treatment Period includes subjects who escaped to open-label CZP 400mg Q2W at Week 16.

[e] Measured at Week 12 because the approved duration of initial ETN treatment at 50mg twice weekly is 12 weeks.

Data sources: C87040 CSR Table 14.1.2:1, C87044 CSR Table 14.1.2:1, PS0002 Interim CSR Table 2.1a, Table 2.1c, PS0003 Interim CSR Table 2.1a, Table 2.1c, PS0005 Interim CSR Table 2.1a, Table 2.1c

1.4.1.2　欧米での関節症性乾癬に対する開発プログラム

欧米での関節症性乾癬に対する開発プログラムを表 1-3 に示す。

関節症性乾癬に対する用法・用量については、炎症性の関節炎である関節リウマチと同じ用法・用量を適用できると判断し、当該の用法・用量を用いた関節症性乾癬に対する有効性検証試験（PsA001 試験）を実施した。当該開発プログラム開始に先立ち、欧米の各規制当局と議論も行っている。

表 1-3　欧米での関節症性乾癬に対する開発プログラム

試験番号/ 試験デザイン	被験者数	最長投与期間	主な有効性評価項目
第 III 相試験			
PsA001： 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験 (完了)	二重盲検期間 (Week 0～24) CZP 200mg Q2W 群 [a] = 138 CZP 400mg Q4W 群 [a] = 135 PBO 群 = 136 用量盲検期間 (Week 24～48) 全 CZP 200mg Q2W 群 = 188 全 CZP 400mg Q4W 群 = 180 非盲検期間 (Week 48～216) 全 CZP 200mg Q2W 群 = 175 全 CZP 400mg Q4W 群 = 171	216 週間	・ Week 12 の ACR20 改善率 ・ Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量 ・ Week 24 の ACR20 改善率 ・ Week 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 48 の mTSS のベースラインからの変化量 ・ Week 24 の PASI75 改善率

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo
[a] Loading dose of CZP 400mg at Weeks 0, 2, and 4.
Data sources: PsA001 Final CSR Table 1.2.1, Table 1.2.2

関節症性乾癬に対する開発プログラムは、1 つの第 III 相試験（PsA001 試験）から構成される。

PsA001 試験は、進行性の活動性関節症性乾癬患者に本薬を使用した際の有効性（関節症性乾癬の徴候及び症状の改善、関節の構造的損傷の進行抑制、ヘルスアウトカムの改善、並びに皮膚や爪の症状の改善等）及び安全性データを収集することを目的にデザインされた第 III 相プラセボ対照試験である。

PsA001 試験は、スクリーニング期間（最長 5 週間）、二重盲検期間（Week 0～24）、用量盲検期間（Week 24～48）、非盲検期間（Week 48～216 [注2)]）及び安全性追跡調査期間（最終投与 10 週後）で構成される。

欧米での承認申請にあたっては、[redacted]した。

PsA001 試験の結果は、同試験で検討した用量「初回、2 週後、4 週後は 400mg を投与、以後は 200mg Q2W 又は 400mg Q4W で投与」を推奨用量として支持するものであり、本薬の有効性及び安全性プロファイルは、過去の本薬の臨床試験と同様であり、抗 TNFα 治療を受ける患者で予想されるものと一致していた。本薬治療では抗 TNFα 治療で予測されるものと一致する既知のリスクがあるものの、それらは、密接なモニタリング、並びに患者及び処方医への啓発等によって、適切に管理できるものであると考えられ、ベネフィットは明らかにリスクを上回るものであった。

注2) 本試験の非盲検期間は当初Week [redacted]までであったが、[redacted]してWeek 216までとした。

なお、PsA001 試験については、[redacted]している。

1.4.1.3　欧米における乾癬及び関節症性乾癬に対する承認内容

乾癬及び関節症性乾癬に対する欧米での本薬の承認効能・効果及び用法・用量を表 1-4 に示す。

乾癬に対する用法・用量については 1.4.1.1 項に示したとおり、『400mg Q2W 投与を推奨用量とし、個々の患者の状況に応じ「200mg Q2W 投与：1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に投与し、以後 200mg Q2W 投与」についても考慮する』ことを提案し、各規制当局での審査を経て、表 1-4 に示す記載内容にて合意に至った。

EU では、推奨用量の記載に関して、3 つの第 III 相試験の 1 つ（CIMPASI-2 試験）では 200mg Q2W 群と 400mg Q2W 群に実質的な改善率の違いがみられなかったこと、乾癬の第 III 相試験と同じ用量が用いられた他の承認効能（関節リウマチ）の臨床試験併合データをみると、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現が、400mg Q2W 群でわずかに多かったこと［ただし、器官別大分類（SOC）ではその要因となるものは特になかった］等を根拠として、乾癬に対する本薬の推奨用量についても、他の効能（関節リウマチ、関節症性乾癬）の推奨用量（200mg Q2W 投与：1 回 400mg を初回、2 週後、4 週後に投与し、以後 200mg Q2W 投与）と同様にすべきとの対案が提示された結果、推奨用量を「400mg Q2W 投与」から「200mg Q2W 投与」に変更する形で合意に至った。

米国では、申請時の提案どおり「400mg Q2W 投与」が推奨用量となった。また、承認審査の過程で、[redacted]「200mg Q2W 投与」を選択する際の具体的な条件として、「体重 90kg 以下」が付記された。

以上のとおり、乾癬に対する用法・用量の記載は、各規制当局の考え方が反映され、特に推奨用量は欧米で異なる形の記載方法となったが、承認用法・用量としては、当初と変更なく「400mg Q2W 投与」及び「200mg Q2W 投与」の 2 つが採択されている。

なお、関節症性乾癬については、上記に示した 1 つの主要な第 III 相試験（PsA001 試験）成績に基づき、欧米での承認審査が行われ、関節リウマチと同様の記載で承認となった。

表 1-4　欧米での乾癬及び関節症性乾癬に対する承認効能・効果及び用法・用量

		効能・効果及び用法・用量（抜粋）
乾癬	EU	効能・効果 Cimzia is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. 用法・用量 *Loading dose* The recommended starting dose of Cimzia for adult patients is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) at weeks 0, 2 and 4. For rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate. *Maintenance dose* After the starting dose, the maintenance dose of Cimzia for adult patients with plaque psoriasis is 200 mg every 2 weeks. A dose of 400 mg every 2 weeks can be considered in patients with insufficient response. （当該適応承認時期：2018 年 6 月）
	米国	効能・効果 CIMZIA is indicated for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis (PSO) who are candidates for systemic therapy or phototherapy. 用法・用量 The recommended dose of CIMZIA for adults with moderate-to-severe plaque psoriasis is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) every other week. For some patients (with body weight ≤ 90 kg), CIMZIA 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at Weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week can be considered. （当該適応承認時期：2018 年 5 月）
関節症性乾癬	EU	効能・効果 Cimzia, in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. Cimzia can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate. 用法・用量 *Loading dose* The recommended starting dose of Cimzia for adult patients is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) at weeks 0, 2 and 4. For rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate. *Maintenance dose* After the starting dose, the recommended maintenance dose of Cimzia for adult patients with psoriatic arthritis is 200 mg every 2 weeks. Once clinical response is confirmed, an alternative maintenance dosing of 400 mg every 4 weeks can be considered. MTX should be continued during treatment with Cimzia where appropriate. （当該適応承認時期：2013 年 11 月）
	米国	効能・効果 CIMZIA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis (PsA). 用法・用量 The recommended dose of CIMZIA for adult patients with psoriatic arthritis is 400 mg (given as 2 subcutaneous injections of 200 mg each) initially and at week 2 and 4, followed by 200 mg every other week. For maintenance dosing, CIMZIA 400 mg every 4 weeks can be considered. （当該適応承認時期：2013 年 9 月）

1.4.2　本邦における開発の概略

本邦における乾癬領域での開発方針は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品対面助言（区分：[redacted]相談[redacted]、受付番号：[redacted]、面談日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び[redacted]相談（面談日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を踏まえ、確定した。

当該対面助言では、本邦における乾癬領域での適応取得のために実施する国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）の実施計画の適切性、承認に係る臨床データパッケージを主な相談事項とした。

表 1-5 に乾癬に対する本邦での開発プログラムを示す。

当該対面助言の結果、本邦における乾癬領域での開発にあたっては、海外で適応を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬だけでなく、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症での適応取得も目的とした[redacted]とし、PS0017 試験の実施計画をデザインした。

表 1-5　本邦での乾癬に対する開発プログラム

試験番号/ 試験デザイン	被験者数	最長投与期間	主な有効性評価項目
PS0017： 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験 (完了)	尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬の合併例を含む) 導入期間 (Week 0～16) CZP 200mg Q2W 群 [a] = 48 CZP 400mg Q2W 群 = 53 PBO 群 = 26 維持期間 (Week 16～52) [b] CZP 200mg Q2W 群 [c] = 20 CZP 400mg Q4W 群 [c] = 20 CZP 400mg Q2W 群 = 49 PBO 群 = 4	52 週間	尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬の合併例を含む) ・ Week 16 の PASI75 改善率 ・ Week 16 の PGA 改善率 ・ Week 16 の PASI90 改善率 ・ Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の INRS スコアのベースラインからの変化量
	関節症性乾癬患者 (部分集団) 導入期間 (Week 0～16) CZP 200mg Q2W 群 [a] = 6 CZP 400mg Q2W 群 = 10 PBO 群 = 5 維持期間 (Week 16～52) [b] CZP 200mg Q2W 群 [c] = 3 CZP 400mg Q4W 群 [c] = 0 CZP 400mg Q2W 群 = 9 PBO 群 = 0		関節症性乾癬患者 (部分集団) ・ ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 ・ HAQ-DI のベースラインからの変化量 ・ DAS28-CRP のベースラインからの変化量
	乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者の非盲検コホート 導入期間 (Week 0～16) 乾癬性紅皮症 CZP 200mg Q2W 群 [a] = 7 CZP 400mg Q2W 群 = 8 膿疱性乾癬 CZP 200mg Q2W 群 [a] = 4 CZP 400mg Q2W 群 = 3 維持期間 (Week 16～52) [d] 乾癬性紅皮症 CZP 200mg Q2W 群 [c] = 4 CZP 400mg Q2W 群 = 10 [e] 膿疱性乾癬 CZP 200mg Q2W 群 [c] = 3 CZP 400mg Q2W 群 = 4 [f]		乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者の非盲検コホート ・ CGI-I ・ DLQI スコアのベースラインからの変化量、DLQI MCID 達成率、DLQI 寛解率 ・ INRS スコアのベースラインからの変化量、INR MCID 達成率

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo
[a] Loading dose of CZP 400mg at Weeks 0, 2, and 4.
[b] Subjects who do not achieve a PASI50 response at the Week 16, 24, 32, or 40. Visit will receive open-label CZP (CZP 400mg Q2W as 3 loading doses followed by CZP 200mg Q2W) from the visit the response criterion is not met. The number of subjects specified for the Maintenance Treatment Period does not include subjects who escaped to open-label CZP.
[c] CZP 400mg Q2W as 3 loading doses followed by either CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q4W
[d] Subjects in the CZP 200mg Q2W group who are not in response (not achieving “much improved” or “very much improved” in the Global Improvement Score [for subjects with generalized pustular PSO] or a PASI50 response [for subjects with erythrodermic PSO]) will be allowed to have their dose increased to CZP 400mg Q2W, at the discretion of the Investigator. Subjects randomized to CZP 400mg Q2W will continue to receive CZP 400mg Q2W at the discretion of the Investigator.
[e] For 2 of 10 subjects, the dose of CZP 200mg Q2W was increased to CZP 400mg Q2W during the Maintenance Treatment Period.
[f] For 1 of 4 subjects, the dose of CZP 200mg Q2W was increased to CZP 400mg Q2W during the Maintenance Treatment Period.
Data sources: PS0017 Final CSR Table 1.2.1FA, Table 1.3.3FA, Table 1.3.4FA, Table 1.3.9FA, Table 1.3.10FA

PS0017 試験は、乾癬の中で最も多数を占める尋常性乾癬を主要な対象とし、中等度～重度の局面型皮疹に対する本薬の有効性をプラセボ対照として検証することを主たる目的とした試験として

計画した。その中で関節症状を併発している患者では、関節症状に対する評価をあわせて行うことにより関節症性乾癬に対する本薬の有効性を検討することとした。また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に関しては、上記の局面型皮疹に対するプラセボを対照とした検討とは別の非盲検コホートを設定し、非盲検投与により本薬の有効性を検討する計画とした。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に関しては[redacted]例以上の評価を可能とすることを目標とした。PS0017 試験で設定する本薬の用法・用量は、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）と同様であり、これらの試験結果との比較もできるように設定した。

今般、PS0017 試験の主要な結果が得られ、有効性の主要評価項目（尋常性乾癬患者における Week 16 の PASI75 改善率）において、海外試験と同様に、プラセボ群に対する本薬投与群（200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群）の優越性が検証された。また、尋常性乾癬患者のうち、関節症状を有する部分集団での有効性、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対する有効性についての知見も得られた。また本治験で本薬の投与を受けた被験者の安全性についても、海外試験と同様に特段の問題は認められなかった。

当該結果を踏まえ、本邦では表 1-6 に提示する臨床データパッケージをもって、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の各乾癬病型での適応取得を目的とした承認申請を実施するに至った。

表 1-6　本承認申請における臨床データパッケージの構成

実施地域	試験番号［CTD No.］	試験の概要	添付資料
日本	PS0017［5.3.5.1.1］	乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を含む）を対象としたプラセボ対照第 II/III 相試験	24 週時中間報告書［PS0017 Interim CSR］
			治験総括報告書［PS0017 Final CSR］
海外	C87040［5.3.5.1.5］	尋常性乾癬を対象としたプラセボ対照第 IIb 相試験	治験総括報告書［C87040 CSR］
	C87044［5.3.5.1.6］	C87040 試験の被験者を対象とした再投与試験	治験総括報告書［C87044 CSR］
	PS0005 (CIMPASI-1)［5.3.5.1.2］	尋常性乾癬を対象としたプラセボ対照第 III 相試験	48 週時中間報告書［PS0005 Interim CSR］
	PS0002 (CIMPASI-2)［5.3.5.1.3］	尋常性乾癬を対象としたプラセボ対照第 III 相試験	48 週時中間報告書［PS0002 Interim CSR］
	PS0003 (CIMPACT)［5.3.5.1.4］	尋常性乾癬を対象としたプラセボ及びエタネルセプト対照第 III 相試験	48 週時中間報告書［PS0003 Interim CSR］
	PsA001［5.3.5.1.7］	関節症性乾癬を対象としたプラセボ対照第 III 相試験	24 週時中間報告書［PsA001Week 24 Interim CSR］
			48 週時中間報告書［PsA001Week 48 Interim CSR］
			治験総括報告書［PsA001 Final CSR］

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の各乾癬病型での適応取得を目的として実施した国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）を評価資料とした。当該試験については、[redacted]

[redacted]提出し、1 年間の長期投与成績については、[redacted]提出した。

国内 II/III 相試験（PS0017 試験）の結果を支持する資料として、海外で実施された尋常性乾癬を対象とした 5 つの第 II 相及び第 III 相試験（C87040 試験、C87044 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）及び関節症性乾癬を対象とした第 III 相試験（PsA001 試験）の計 6 試験を提出した。効能・効果及び用法・用量の設定根拠として重要と考えられた CIMPACT 試験及び PsA001 試験を評価資料、それ以外の試験は参考資料とした。なお、海外第 III 相試験には、それぞれ有効性の主要評価項目に対する結果に加え、1 年間の長期投与に関する成績が含まれている。

1.5　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内及び海外臨床試験共に、ヘルシンキ宣言（改訂も含む）及び GCP に従って実施した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本項に関する新たな事項なし。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本承認申請では、PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、C87040 試験、C87044 試験及び PsA001 試験で、CZP の血漿中トラフ濃度及び免疫原性を評価した。

3.1 血漿中 CZP 濃度

国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）の導入期間では、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、ベースラインから Week 4 にかけて上昇し、その後 Week 16 までほぼ一定の値を維持した。CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 400mg Q2W 群と同じ開始用量の投与期間（Week 0、2、4）では CZP 400mg Q2W 群と同程度であったが、Week 16 までに CZP 400mg Q2W 群の濃度の半分よりわずかに低い値まで低下した。維持期間では、Week 16 から Week 52 にかけて、血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は CZP 400mg Q2W only 群及び CZP 200mg Q2W only 群共にほぼ一定の値を維持したが、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群では Week 24 に低下した。これは投与間隔の延長に起因し、その後は Week 52 までほぼ一定の値を維持した。（M2.7.2.2.1.1.2 項）。

3.1.1 血漿中 CZP 濃度の疾患グループ間の比較

日本人の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬の疾患グループ間で血漿中 CZP 濃度を比較した結果、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬の疾患グループの評価可能例数は少なかったものの、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の中央値の経時推移は疾患グループ間で同様であった（M2.7.2.3.2 項）。

日本人尋常性乾癬患者における CZP 200mg Q2W 投与時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値を日本人関節リウマチ患者における MTX 非併用下の CZP 200mg Q2W 投与時と比較した結果、血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の経時推移は尋常性乾癬患者と関節リウマチ患者で同様であったが、血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は尋常性乾癬患者でわずかに低かった。これは、尋常性乾癬患者の体重の中央値が関節リウマチ患者に比べて高かったことが原因の 1 つとして推測された（M2.7.2.3.2 項）。

3.1.2 血漿中 CZP 濃度の地域間の違い

血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の経時推移は、日本人尋常性乾癬患者と外国人尋常性乾癬患者で同様であった。投与群別では、CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度は外国人に比べて日本人でわずかに高かった。これは、日本人の体重の中央値が外国人に比べて低かったことが原因の 1 つとして推測された。一方、CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度は日本人と外国人で重なりが認められた（M2.7.2.3.3 項）。

CZP 200mg Q2W 投与時の血漿中 CZP 濃度の中央値を日本人関節症性乾癬患者と外国人関節症性乾癬患者で比較した結果、血漿中 CZP 濃度の中央値は日本人では外国人に比べて高かった。これは、日本人の体重の中央値が外国人に比べて低かったことが原因の 1 つとして推測された。なお、日本人の評価可能例数がきわめて少ないことに注意が必要である（M2.7.2.3.3 項）。

3.2　免疫原性

抗薬物（CZP）抗体（ADA）の測定方法は、国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）では新規の測定法が用いられ、海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験では従来の測定法が用いられた。新規の測定法は従来の測定法に比べて検体中に共存する CZP による妨害をより受けにくく、低濃度の ADA に対して感度が高かった（M2.7.2.4.1 項）。このように国内試験と海外試験で異なる測定法を用いたため、国内試験と海外試験の免疫原性の結果を比較するのは適切ではないと考えられる。

3.2.1　ADA の発現

3.2.1.1　国内試験（新規の測定法）

PS0017 試験の導入期間（Week 0～16）で、治験薬投与開始後に ADA（TE-ADA）陽性となった被験者の割合は、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）では CZP 200mg Q2W 群で 93.8%、CZP 400mg Q2W 群で 92.5%であった。関節症性乾癬患者では全例が TE-ADA 陽性となった。乾癬性紅皮症患者では 15 例のうち CZP 200mg Q2W 群 1 例のみが TE-ADA 陰性であり、膿疱性乾癬患者では 7 例のうち CZP 400mg Q2W 群 1 例のみが TE-ADA 陰性であった（M2.7.2.4.2.1 項）。

導入期間+維持期間（Week 0～52）で TE-ADA 陽性となった被験者の割合は、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）では CZP 200mg Q2W only 群で 100%、CZP 400mg Q2W only 群で 96.2%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で 90.0%であった。乾癬性紅皮症患者では全例が TE-ADA 陽性であり、膿疱性乾癬患者では CZP 400mg Q2W only 群の 1 例のみが TE-ADA 陰性であった（M2.7.2.4.2.1 項）。

3.2.1.2　海外試験（従来の測定法）

尋常性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）の免疫原性併合解析において、導入期間+維持期間（Week 0～48）で ADA 陽性となった被験者の割合は、CZP 200mg Q2W only 群では 19.2%であり、CZP 400mg Q2W only 群（8.3%）に比べて 2.3 倍高かった。ADA 陽性被験者の多くは Week 16 までに ADA 陽性となり、Week 16 までに ADA 陽性となった被験者の割合は CZP 200mg Q2W 群で 14.7%、CZP 400mg Q2W 群で 5.3%であった（M2.7.2.4.3.4 項）。

ADA 陽性となった被験者の割合が最も高かったのは、導入期間に CZP を投与され、Week 16 で治療効果が認められず escape 投与に移行した被験者であった。Week 16 までに ADA 陽性となった被験者の割合は、導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者では 37.3%、CZP 400mg Q2W を投与された被験者では 15.8%であった（M2.7.2.4.3.4 項）。

関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験）の全治療期間（Week 0～216）では、ADA 陽性となった被験者の割合は、全 CZP 群で 17.3%、全 CZP 200mg Q2W 群で 17.7%、全 CZP 400mg Q4W 群で 16.9%であった（M2.7.2.4.3.6 項）。

3.2.2 血漿中 CZP 濃度に及ぼす ADA の影響

3.2.2.1 国内試験（新規の測定法）

全体として、血漿中 CZP 濃度は、最大抗体価が低区分の被験者（1024 以下）で得られた値と比べて最大抗体価が高区分（1024 超）の被験者で得られた値の方が低かった（M2.7.2.4.6.1 項）。

3.2.2.2 海外試験（従来の測定法）

ADA 陽性に伴い、より低値の血漿中 CZP 濃度が認められた。ADA 陽性が一過性であった場合に、血漿中 CZP 濃度の低値も一過性に認められた。そのため、ADA 陽性の被験者の血漿中 CZP 濃度の平均値は、ADA 陰性の被験者に比べて低かった（M2.7.2.4.6.2 項～M2.7.2.4.6.5 項）。

4. 有効性の概括評価

4.1 適格性基準及び試験デザイン

4.1.1 適格性基準

4.1.1.1 尋常性乾癬患者

国内試験（PS0017 試験）では、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としており、選択基準は以下のとおりとした。

- 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）と診断されてから 6 ヵ月以上経過している患者
- ベースラインの PASI スコア≥12、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）≥10%、及び乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）スコア≥3 である患者
- 全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者

乾癬又は関節症性乾癬の治療のために 3 種類以上の生物学的製剤（TNF 阻害薬を含む）を使用した患者は除外した。

海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）では、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としており、選択基準は以下のとおりとした。

- 尋常性乾癬と診断されてから 6 ヵ月以上経過している患者
- ベースラインの PASI スコア≥12、病変 BSA≥10%、及び PGA スコア≥3 である患者
- 全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者

乾癬又は関節症性乾癬の治療のために 2 種類以上の生物学的製剤（TNF 阻害薬を含む）を使用した患者は除外した。また、CIMPACT 試験では対照薬の 1 つとしてエタネルセプト（ETN）を用いたため、乾癬の治療のために ETN を使用した患者も除外した。

4.1.1.2 関節症性乾癬

国内試験（PS0017 試験）では、尋常性乾癬患者として参加した患者のうち、関節症状を併発する患者を対象に評価したため、関節症性乾癬に関する選択基準を設定しなかった。

海外第 III 相試験（PsA001 試験）では、成人発症の進行性の活動性関節症性乾癬患者を対象としており、選択基準は以下のとおりとした。

- 関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）に基づき、成人発症の関節症性乾癬と診断され、6 ヵ月以上経過した患者
- 活動性乾癬性皮膚病変を有する患者、又は乾癬の既往を有する患者
- 以下の項目をすべて満たす活動性関節炎を有する患者
  - スクリーニング及びベースラインの圧痛関節数が 3 以上
  - スクリーニング及びベースラインの腫脹関節数が 3 以上

- スクリーニング期間に赤血球沈降速度が 28mm/h 以上又は CRP が基準値上限を超える

- 1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が無効の患者

過去に抗 CD20 抗体薬又はトシリズマブを使用した患者は除外した。

4.1.1.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

国内試験（PS0017 試験）では、尋常性乾癬患者とは別に、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検コホートを設定しており、選択基準は以下のとおりとした。

- スクリーニング時に、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の診断を受けている患者。膿疱性乾癬の診断は、JDA の診断基準を満たす患者
- 乾癬性紅皮症の場合、尋常性乾癬等の局面型皮疹を伴う乾癬の病歴を有する患者
- 乾癬性紅皮症の場合、ベースラインで病変 BSA≥80%である患者

膿疱性乾癬患者でベースライン時に JDA 重症度分類スコアの合計点数が 14 以上の患者、乾癬性紅皮症以外による紅皮症（リンパ腫や薬剤性発疹による紅皮症等）の患者、及び過去に生物学的製剤を使用して一次無効（治療開始から 12 週間の間に効果が得られなかった場合）であった治療歴を有する患者は除外した。

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験では、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者は対象としていない。

4.1.2　試験デザイン

4.1.2.1　国内試験（PS0017 試験）

PS0017 試験は、日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）を対象に、CZP の有効性及び安全性を評価するための第 II/III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験である。

スクリーニング期間、導入期間（Week 0～16：二重盲検、PBO 対照）、維持期間（Week 16～52：用量盲検）及び安全性追跡調査期間（Week 52～60）で構成された。導入期間では、PBO に対する CZP の有効性を評価した。維持期間では、維持用量における CZP の有効性を評価した。

導入期間で、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）を CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群、PBO 群に 2：2：1 の割合で無作為に割り付け、二重盲検下で治験薬の投与を開始した。

- CZP 200mg Q2W 群：開始用量 CZP 400mg を Week 0、2 及び 4 に 3 回投与後、Week 6 から CZP 200mg を Q2W で皮下投与
- CZP 400mg Q2W 群：CZP 400mg を Q2W で皮下投与
- PBO 群：PBO（生理食塩水）を Q2W で皮下投与

維持期間の用法・用量は、Week 16 での治療効果に基づいて決定された。

Week 16 で PASI50 を達成した被験者のうち、CZP 400mg Q2W 群の被験者は同じ用法・用量で投与を継続し、CZP 200mg Q2W 群の被験者は CZP 200mg Q2W 群又は CZP 400mg Q4W 群（盲検を維持するため、CZP と PBO を Q2W で交互に投与）のいずれかの群に 1：1 の割合で再度無作為割付けされ、PBO 群の被験者は PBO 投与を継続した。

Week 16 で PASI50 が未達成であった被験者は、二重盲検下での投与から非盲検の escape 投与に移行した。また、Week 16 で PASI50 を達成した被験者で、Week 24、32 又は 40 に PASI50 が未達成となった被験者も、二重盲検下での投与から非盲検の escape 投与に移行した。これらの被験者は、未達成と判定された来院時から、非盲検下で CZP が投与された（開始用量 CZP 400mg Q2W で 3 回投与後、CZP 200mg Q2W で投与）。escape 投与として非盲検下で CZP 200mg Q2W 投与中に PASI50 が未達成となった被験者は、治験責任医師の判断で CZP 400mg Q2W への増量を可能とした。

尋常性乾癬とは別に、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者の非盲検コホートを設定した。導入期間において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者それぞれを以下のいずれかの群に 1：1 の割合で無作為に割り付け、非盲検下で治験薬の投与を開始した。

- CZP 200mg Q2W 群：開始用量 CZP 400mg を Week 0、2 及び 4 に 3 回投与後、Week 6 からは CZP 200mg を Q2W で皮下投与
- CZP 400mg Q2W 群：CZP 400mg を Q2W で皮下投与

維持期間の用法・用量は、Week 16 での治療効果に基づいて決定された。

Week 16 で治療効果が認められた被験者（乾癬性紅皮症患者では PASI50 改善を達成した被験者、膿疱性乾癬患者では全般改善度で「中等度改善」又は「著明改善」を達成した被験者）は、導入期間と同じ用法・用量で投与を継続した。Week 16 で治療効果が認められなかった被験者のうち、CZP 200mg Q2W 群の被験者は、治験責任医師の判断で CZP 400mg Q2W に増量し、CZP 400mg Q2W 群の被験者は、治験責任医師の判断で CZP 400mg Q2W を継続した。

4.1.2.2　尋常性乾癬を対象とした海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験のデザインは同一であり、いずれも CZP の有効性及び安全性を評価するための第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験である（詳細は、M2.7.3.2.2.1 項参照）。

CIMPACT 試験は、CZP の有効性及び安全性を評価するための第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 及び実薬対照、並行群間比較試験である（詳細は、M2.7.3.2.2.2 項を参照）。

4.1.2.3　国内試験及び海外第 III 相試験の試験デザインの比較

<u>対照薬の種類</u>

PS0017 試験、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、PBO を対照薬として使用し、CIMPACT 試験では PBO 及び実薬の ETN を対照薬として使用した。

CZP の用法・用量

導入期間では、CZP の用法・用量は全試験で同じであり、CZP 200mg Q2W 及び CZP 400mg Q2W を評価した。維持期間では、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験で CZP 200mg Q2W 及び CZP 400mg Q2W を評価した。PS0017 試験及び CIMPACT 試験ではそれに加えて CZP 400mg Q4W も評価した。

Week 16 時点での escape 投与への移行

PS0017 試験、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、Week 16 で PASI50 が未達成であった場合に非盲検の escape 投与に移行し、CIMPACT 試験では、Week 16 で PASI75 が未達成であった場合に非盲検の escape 投与に移行した。

盲検下の維持期間の用法・用量

PS0017 試験では、Week 16 で PASI50 を達成した被験者のうち、CZP 400mg Q2W 群の被験者は導入期間と同じ用法・用量で投与を継続し、CZP 200mg Q2W 群の被験者は CZP 200mg Q2W 群又は CZP 400mg Q4W 群（盲検を維持するため、CZP と PBO を Q2W で交互に投与）のいずれかの群に 1：1 の割合で再度無作為割付けされ、PBO 群の被験者は PBO 投与を継続した。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、Week 16 で PASI50 を達成した被験者のうち、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の被験者は、導入期間と同じ用法・用量の投与を継続した。PBO 群の被験者のうち、Week 16 で PASI75 を達成した被験者は PBO 投与を継続し、Week 16 で PASI50 を達成したが PASI75 が未達成であった被験者は CZP 200mg Q2W（Week 16、18 及び 20 では開始用量の CZP 400mg）を投与された。

CIMPACT 試験では、Week 16 で PASI75 を達成した被験者のうち、CZP 群及び ETN 群の被験者は CZP 群又は PBO 群に再度無作為割付けされ、PBO 群の被験者は PBO 投与を継続した。

維持期間で治療効果が消失した場合

PS0017 試験では、Week 16 で PASI50 を達成した被験者が Week 24、32 又は 40 に PASI50 が未達成となった場合、非盲検の escape 投与に移行し、CZP 200mg Q2W（開始用量 CZP 400mg Q2W で 3 回投与後、CZP 200mg Q2W で投与）を投与された。escape 投与として非盲検下で CZP 200mg Q2W 投与中に PASI50 が未達成となった被験者は、治験責任医師の判断で CZP 400mg Q2W への増量を可能とした。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、Week 16 での PASI50 達成の有無に関わらず、維持期間の Week 32～48 で PASI50 が未達成となった被験者は、試験を中止した。

CIMPACT 試験では、Week 16 で PASI75 を達成した被験者が、維持期間で PASI50 未達成となった場合、非盲検期間に移行して非盲検下で CZP 400mg Q2W を投与された。

4.1.2.4　関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験）

PsA001 試験は進行性の活動性関節症性乾癬を有する成人患者を対象に、CZP の有効性及び安全性を評価するための第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験である。

スクリーニング期間、二重盲検期間（Week 0～24：二重盲検、PBO 対照）、用量盲検期間（Week 24～48：用量盲検、PBO 群なし）、非盲検期間（Week 48～216）及び安全性追跡調査期間（Week 216～224）で構成された。

二重盲検期間で、被験者を以下のいずれかの群に 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。

- CZP 200mg Q2W 群[注3)]（二重盲検期間+用量盲検期間の評価における Wk 0 CZP 200mg Q2W 群[注4)]）：開始用量 CZP 400mg を Week 0、2 及び 4 に 3 回投与後、Week 6 から CZP 200mg を Q2W で皮下投与
- CZP 400mg Q4W 群[注 3)]（二重盲検期間+用量盲検期間の評価における Wk 0 CZP 400mg Q4W 群[注 4)]）：開始用量 CZP 400mg を Week 0、2 及び 4 に 3 回投与後、Week 8 から CZP 400mg を Q4W で皮下投与
- PBO 群：PBO（生理食塩水）を Q2W で皮下投与

用量盲検期間では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q4W 群の被験者は二重盲検期間と同じ用法・用量で投与を継続した。PBO 群であり、Week 14 及び 16 で最小効果（圧痛関節数及び腫脹関節数のそれぞれ 10%以上の減少）が得られなかった被験者は、Week 16 で escape 投与に移行し、CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W のいずれかに 1：1 の割合で再度無作為割付けされた。PBO 群であり、Week 16 で escape 投与に移行しなかった被験者は、Week 24 で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W のいずれかに 1：1 の割合で再度無作為割付けされた。

非盲検期間では、用量盲検期間と同じ用法・用量で CZP の投与を継続した。

4.2　有効性評価項目

4.2.1　尋常性乾癬

国内試験及び海外第 III 相試験で用いた、尋常性乾癬に対する主な有効性評価項目を表 4-1 に示した。

PS0017 試験の主要評価項目は Week 16 の PASI75 改善率であり、主な副次評価項目は、Week 16 の PGA 改善率、PASI90 改善率及び皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）スコアのベースラインからの変化量であった。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の主要評価項目は、Week 16 の PASI75 改善率及び PGA 改善率の 2 つであり、主な副次評価項目は、Week 16 の PASI90 改善率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量であった。

CIMPACT 試験の主要評価項目は、Week 12 の PASI75 改善率であり、主な副次評価項目は Week 12 及び 16 の PGA 改善率及び PASI90 改善率、並びに Week 16 の PASI75 改善率であった。

注3) 二重盲検期間の投与群（DB1投与群）の1つ（詳細はM2.7.6項参照）

注4) 用量盲検期間の投与群（DB2投与群）の1つ（詳細はM2.7.6項参照）

表 4-1　主な有効性の評価項目（尋常性乾癬）

有効性評価項目	国内試験	海外第 III 相試験			
	PS0017	CIMPASI		CIMPACT [a]	Pool
		1	2		
Week 16 の PASI75 改善率	P	P	P	S	E1、E2
Week 16 の PGA 改善率	S	P	P	S	E1、E2
Week 16 の PASI90 改善率	S	S	S	S	E1、E2
Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量	S	S	S	O	E1、E2
Week 16 の INRS スコアのベースラインからの変化量	S	NA	NA	NA	NA
Week 48 の PASI75 改善率	NA	S	S	S	E3
Week 48 の PGA 改善率	NA	S	S	NA	E3
Week 24 の PASI75 改善率	O	NA	NA	NA	NA
PASI75、PASI90、PASI100 改善率 [b] の経時変化	O	O	O	O	E1、E2、E3
PGA 改善率の経時変化	O	O	O	O	E1、E2、E3
PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率	O	O	O	O	E1、E2
DLQI スコアのベースラインからの変化量、DLQI MCID 達成率 [c]、DLQI 寛解率	O	O	O	O	E1、E2
INRS スコアのベースラインからの変化量、INRS MCID 達成率、INRS スコアゼロ達成率	O	NA	NA	NA	NA
mNAPSI スコアのベースラインからの変化量	O	O	O	O	E3
再燃までの期間	NA	NA	NA	O	NA

CZP=certolizumab pegol; NA=not applicable; O=other efficacy endpoint; P=primary efficacy endpoint; S=secondary efficacy endpoint
Note: Delineations of variable types (eg, primary, secondary, other) in this table are based on PS0017 for subjects with PSO (including PsA).
a The primary efficacy variable for CIMPACT was PASI75 at Week 12. In addition to those listed in this table, other secondary variables in CIMPACT were PASI90 at Week 12 and PGA response at Week 12.
b PASI100 was not evaluated using Pool E3.
c DLQI MCID responder rate was evaluated only in PS0017.

4.2.2　関節症性乾癬

PS0017 試験の関節症性乾癬に対する評価項目は、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、ACR コアセットの各項目［圧痛関節数、腫脹関節痛、患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP）、患者による疾患活動性の全般的評価（PtGADA）、医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）、健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）スコア、CRP］、並びに 28 関節疾患活動性スコア（DAS28）-CRP のベースラインからの変化量であった。

PsA001 試験の主要評価項目は、Week 12 の ACR20 改善率及び Week 24 の修正総シャープスコア（mTSS）のベースラインからの変化量の 2 つであり、主な副次評価項目は、Week 24 の ACR20 改善率及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量、並びに Week 48 の mTSS のベースラインからの変化量であった。

本有効性の概括評価では、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI スコア、並びに DAS28-CRP の結果を示し、他の評価項目の結果は M2.7.3.3.2.2 項に記載した。

4.2.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

PS0017 試験の乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬共通の評価項目は、臨床全般印象改善度（CGI-I）、DLQI スコア及び Itch Numeric Rating Scale（INRS）スコアであり、乾癬性紅皮症に対する評価項目

は、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率並びに PGA 改善率であり、膿疱性乾癬に対する評価項目は、全般改善度及び JDA 重症度分類スコアであった。

4.3　有効性の解析

4.3.1　解析対象集団

4.3.1.1　尋常性乾癬

4.3.1.1.1　国内試験（PS0017 試験）

無作為化解析対象集団（RS）は、無作為に割り付けられた被験者とした。

最大の解析対象集団（FAS）は、RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、かつベースライン及び 1 回以上のベースライン後の来院で有効性データが得られた被験者とした。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS のうち、有効性の主要評価項目に影響を及ぼす重大な治験実施計画書逸脱がない状態で少なくとも 16 週間治験薬を投与された被験者とした。

中間解析用盲検下維持期間解析対象集団（BM Set IA）は、導入期間を完了かつ Week 16 時点で PASI50 を達成した被験者とし、escape 投与に移行した被験者は除外した。ただし，Week 16 以降に escape 投与に移行した被験者については，escape 投与に移行するまでの盲検下維持期間に得られたデータを含めた。

盲検下維持期間解析対象集団（BM Set）は、導入期間を完了した被験者とし、Week 16 時点で escape 投与に移行した被験者も含めた。

有効性の解析は、導入期間では FAS、維持期間では BM FAS IA 又は BM FAS を対象とした。また、PPS は主要評価項目でのみ使用した。

4.3.1.1.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

4.3.1.1.2.1　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

無作為化解析対象集団（RS）は、無作為に割り付けられた被験者とした。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、RS のうち、Week 16 の来院まで試験を継続し、かつ有効性の主要評価項目のデータの妥当性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者とした。

すべての有効性の解析は RS を対象とし、PPS は主要評価項目の感度分析にのみ使用した。

4.3.1.1.2.2　CIMPACT 試験

無作為化解析対象集団（RS）は、無作為に割り付けられた被験者とした。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、RS のうち、Week 12 の来院まで試験を継続し、かつ有効性の主要評価項目のデータの妥当性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者とした。

維持期間解析対象集団（MS）は、Week 16 の来院を完了し、かつ維持期間の有効性データを有する被験者とした。

Week 16 での無作為化解析対象集団（WK16RS）は、Week 16 に PASI75 を達成し、PBO を対照とする二重盲検の維持期間に無作為に割り付けられた被験者とした。

有効性の解析は、導入期間では RS を対象とし、維持期間では WK16RS 又は MS を対象とした。PPS は主要評価項目の感度分析のみ使用した。なお、本試験では、対照薬として PBO の他に ETN も用いたが、ETN 群の有効性結果は M2.7.6 項に示し、本臨床に関する概括評価には示さなかった。

4.3.1.1.3　海外第 III 相試験の有効性併合解析

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（CZP 群及び PBO 群のみ）のデータを併合した。

Pool E1 では、有効性の 2 つの主要評価項目（Week 16 の PASI75 改善率及び PGA 改善率）について、治療効果をより正確に推定するため、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（CZP 群及び PBO 群のみ）の導入期間のデータを併合した。Pool E1 は特定の部分集団における有効性の検討にも使用した。

Pool E2 では、導入期間における CZP の治療効果をより正確に推定するため、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の有効性データを併合した。

Pool E3 では、導入期間+維持期間（48 週間）における CZP の治療効果をより正確に推定するため、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の有効性データを併合した。

Pool E1、Pool E2 及び Pool E3 の投与群は、各試験の有効性の解析対象集団の投与群（すなわち、各試験で無作為割付けされた投与群）に基づいた。

4.3.1.2　関節症性乾癬

4.3.1.2.1　国内試験（PS0017 試験の部分集団）

関節症性乾癬解析対象集団（PsAS）は FAS の部分集団である。PsAS は、FAS のうちベースライン時に関節症性乾癬を有する被験者とした。なお、関節症性乾癬患者を対象とした人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、並びに有効性の解析においては、PsAS のうちベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 3 以上の被験者［PsAS（OJS3+）］を対象とした解析も実施した。

PsAS 及び PsAS（OJS3+）のうち、BM Set IA に該当する被験者を BM PsAS IA 及び BM PsAS（OJS3+）IA とした。

関節症性乾癬に対する有効性の解析は、導入期間では PsAS 及び PsAS（OJS3+）、維持期間では BM PsAS IA 及び BM PsAS（OJS3+）IA を対象とした。

4.3.1.2.2　海外第 III 相試験（PsA001 試験）

無作為化解析対象集団（RS）は、無作為に割り付けられた被験者とした。主要評価項目の主要解析は、RS を対象とした。

4.3.1.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

4.3.1.3.1　国内試験（PS0017 試験の非盲検コホート）

非盲検コホート無作為化解析対象集団（CRS）は、非盲検コホートに無作為に割り付けられた膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症を有する被験者とした。

非盲検コホート最大解析対象集団（CFAS）は、CRS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及び 1 回以上のベースライン後の来院で有効性データが得られた被験者とした。なお、有効性データとは、膿疱性乾癬患者の場合は JDA 重症度分類スコア、乾癬性紅皮症患者の場合は PASI スコアとした。CFAS は、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症に対する有効性の解析に用いた。CFAS を対象とした有効性評価では、主要評価項目を設定しなかった。

膿疱性乾癬解析対象集団（GPPS）及び乾癬性紅皮症解析対象集団（EPS）は、CFAS の部分集団である。GPPS は、CFAS のうちベースライン時に膿疱性乾癬を有する被験者、EPS は、CFAS のうちベースライン時に乾癬性紅皮症を有する被験者で構成した。

乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する有効性の解析は、導入期間及び維持期間共に CFAS、EPS 及び GPPS を対象とした。

4.3.2　解析方法

本項では、尋常性乾癬に対する主な有効性評価項目の解析方法を記載した。

関節症性乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する有効性評価項目の解析方法を含む詳細は M2.7.3.1.5.2 項に記載した。

4.3.2.1　主要評価項目及び主な副次評価項目における固定順検定法

PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験では、主要評価項目及び一部の副次評価項目の統計解析は多重性を考慮し、固定順検定法を用いた。詳細は M2.7.3.1.5.2.1.1 項（PS0017 試験）、M2.7.3.1.5.2.2.1 項（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験）及び M2.7.3.1.5.2.2.2 項（CIMPACT 試験）に記載した。

4.3.2.2　Week 16 の PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率

PS0017 試験では、CZP の各投与群と PBO 群との比較は、投与群及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とした logistic 回帰モデルを用いて解析し、オッズ比、97.5%信頼区間及び p 値で示した。欠測値の補完はマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）法による多重代入法を用いた。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP の各投与群と PBO 群との比較は、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とした logistic 回帰モデルを用いて解析し、オッズ比、97.5%信頼区間及び p 値で示した。欠測値の補完は MCMC 法による多重代入法を用いた。

CIMPACT 試験では、CZP の各投与群と PBO 群との比較は、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とした logistic 回帰モデルを用いて解析し、オッズ比、95%信頼区間及び p 値で示した。欠測値の補完は MCMC 法による多重代入法を用いた。なお、CIMPACT 試験の主要評価項目は Week 12 の PASI75 改善率であり、副次評価項目にも Week 12 の PGA 改善率及び

PASI90 改善率があるが、他の試験と結果を比較するため、Week 12 の改善率の結果は示さず、副次評価項目である Week 16 の改善率の結果を示した。

海外第 III 相試験の有効性併合解析では、CZP の各投与群と PBO 群との比較は、投与群、併合した治験実施医療機関、過去の生物学的製剤の使用の有無、試験、試験と過去の生物学的製剤の使用の有無の交互作用項、及び試験と併合した治験実施医療機関の交互作用項を因子とした logistic 回帰モデルを用いて解析し、オッズ比、95%又は 97.5%信頼区間及び p 値で示した。欠測値の補完は MCMC 法による多重代入法を用いた。

4.3.2.3 Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量

PS0017 試験では、CZP の各投与群と PBO 群の比較は、投与群及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子、ベースラインの DLQI スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルにより、各投与群の最小二乗平均及び標準誤差を算出し、更に、調整済み平均値の差、97.5%信頼区間及び p 値を算出した。欠測値の補完は last observation carried forward（LOCF）法を用いた。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP の各投与群と PBO 群の比較は、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とし、ベースラインの DLQI スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルにより、各投与群の最小二乗平均及び標準誤差を算出し、更に調整済み平均値の差、97.5%信頼区間及び p 値を算出した。欠測値の補完は LOCF 法を用いた。

CIMPACT 試験では、CZP の各投与群と PBO 群の比較は、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とし、ベースラインの DLQI スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルにより、各投与群の最小二乗平均及び標準誤差を算出し、更に調整済み平均値の差、95%信頼区間及び p 値を算出した。欠測値の補完は LOCF 法を用いた。

海外第 III 相試験の有効性併合解析では、CZP の各投与群と PBO 群の比較は、投与群、併合した治験実施医療機関及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子とし、ベースラインの DLQI スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。また、因子として、試験及び試験と過去の生物学的製剤の使用の有無の交互作用項を追加した。ANCOVA モデルにより、各投与群の最小二乗平均及び標準誤差を算出し、更に調整済み平均値の差、95%又は 97.5%信頼区間及び p 値を算出した。欠測値の補完は LOCF 法を用いた。

4.4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

4.4.1 尋常性乾癬

PS0017 試験の FAS における全被験者の平均年齢は 50.00 歳（範囲：21.3～79.2 歳）、被験者の多く（66.9%）が 40～65 歳未満のカテゴリーに含まれた。投与群別では、40～65 歳未満の割合は、CZP 400mg Q2W 群（79.2%）の方が CZP 200mg Q2W 群（54.2%）及び PBO 群（65.4%）に比べて高かった。被験者の多くが男性（78.0%）であった。全被験者の BMI の平均値は 26.25kg/m^2、体重の平均値は 72.71kg であった。人口統計学的特性は、投与群間で大きな違いは認められなかった［PS0017 Final CSR Table 2.1.2FA］。

病変 BSA の平均値は 39.03%、PASI スコアの平均値は 25.34 であり、被験者の多く（62.2%）が PGA スコア 3 であり、DLQI スコアの平均値は 9.93、INRS スコアの平均値は 5.75 であった。平均

罹病期間は 12.88 年（範囲：0.6～42.2 年）であり、被験者の半数以上が過去に生物学的製剤の使用経験がなく（67.7%）、光化学療法及び光線療法のいずれも経験がなく（55.1%）、TNF 阻害薬の使用経験がなく（94.5%）、生物学的製剤の使用経験がない状態で光線療法、MTX、シクロスポリンのうち 2 種類以上の全身療法の経験がなかった（89.8%）。被験者の半数以上が過去に非生物学的製剤による全身療法の経験があり（52.8%）、乾癬に対する全身療法の経験があった（75.6%）。被験者のほとんどは、関節症性乾癬の合併症がなく（83.5%）、被験者の約半数以上が爪乾癬を合併していた（57.5%）。ベースラインの疾患特性は、CZP 200mg Q2W 群と PBO 群で大きな違いは認められず、中等度～重度の尋常性乾癬患者集団の特性を反映していた。一方、CZP 400mg Q2W 群では、病変 BSA、PASI スコア及び PGA スコアの平均値及び中央値から、他の投与群に比べてより重症な患者が含まれていることが示された［PS0017 Final CSR Table 2.1.2FA］。

PS0017 試験の FAS と海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）の RS を比較した結果、人口統計学的特性では、体重を除き、PS0017 試験と海外第 III 相試験 3 試験との間で大きな違いは認められなかった。体重の平均値は、PS0017 試験（72.71kg）の方が海外第 III 相試験（88.77～93.18kg）に比べて低かった。

ベースラインの疾患特性は、PS0017 試験と海外第 III 相試験 3 試験との間で大きな違いは認められず、中等度～重度の尋常性乾癬患者集団の特性を反映していた。なお、PASI スコア、病変 BSA、DLQI スコア、罹病期間、過去の非生物学的製剤による全身療法の経験、生物学的製剤の使用経験がない状態で光線療法、MTX、シクロスポリンのうち 2 種類以上の全身療法の経験で違いが認められた。PASI スコアの平均値は、PS0017 試験（25.34）では海外第 III 相試験（18.60～20.89）に比べて高く、病変 BSA の平均値は、PS0017 試験（39.03%）では海外第 III 相試験（21.7%～27.4%）に比べて高く、DLQI スコアの平均値は、PS0017 試験（9.93）では海外第 III 相試験（13.4～14.4）に比べて低かった。平均罹病期間は、PS0017 試験（12.88 年）では海外第 III 相試験（17.69～18.293 年）に比べて短かった。非生物学的製剤による全身療法の経験がある被験者の割合は、PS0017 試験（52.8%）では海外第 III 相試験（38.5%～41.0%）に比べて高かった。生物学的製剤の使用経験がない状態で光線療法、MTX、シクロスポリンのうち 2 種類以上の全身療法の経験がある被験者の割合は、PS0017 試験（10.2%）では海外第 III 相試験（26.5%～31.5%）に比べて低かった［PS0017 Final CSR Table 2.1.2FA、PS0005 Interim CSR Table 2.1a、PS0002 Interim CSR Table 2.1a、PS0003 Interim CSR Table 2.1a］。

4.4.2　関節症性乾癬

PS0017 試験の PsAS における全被験者の平均年齢は 46.13 歳（範囲：22.6～67.5 歳）であり、被験者の多く（71.4%）が 40～65 歳未満のカテゴリーに含まれた。被験者の多くが男性（76.2%）であった。BMI の平均値は 26.63kg/m^2、体重の平均値は 73.67kg であった。PsAS の被験者数が少ないため、投与群間の違いの解釈に注意が必要であるものの、人口統計学的特性は投与群間で問題となる違いは認められなかった［PS0017 Final CSR Table 2.1.5FA］。

PsAS（OJS3+）における全被験者の PhGADA スコアの平均値は 62.63、PtGADA スコアの平均値は 44.38、圧痛関節数の平均値は 12.88、腫脹関節数の平均値は 10.25、HAQ-DI スコアの平均値は 0.84、CRP の平均値は 20.88mg/L、DAS28-CRP の平均値は 4.44 であった。半数（50.0%）が関節症性乾癬に対する全身療法の経験があった［PS0017 Final CSR Table 2.1.7FA］。

海外第 III 相試験（PsA001 試験）の RS における人口統計学的特性は、体重を除き、PS0017 試験の PsAS とおおむね同様であった。PsA001 試験の全被験者の体重の平均値は 84.43kg であり、PS0017 試験（73.67kg）に比べて高かった［PS0017 Final CSR Table 2.1.5FA、PsA001 Week 48 Interim CSR Table 2.1.3］。ベースラインの疾患特性では、平均罹病期間は 8.55 年（56.2%が 5 年以上のカテゴリー）、CRP の中央値は 8.00mg/L、赤血球沈降速度の中央値は 34.0mm/h、病変 BSA が 3%以上の被験者の割合は 61.6%、爪乾癬を有する被験者の割合は 73.3%、付着部炎を有する被験者の割合は 64.3%、指炎を有する被験者の割合は 34.0%、脊椎病変疑いの被験者の割合は 77.8%、過去の TNF 阻害薬の使用経験がある被験者の割合は 19.6%であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 2.2.3、Table 2.3.3］。

4.4.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

PS0017 試験の CFAS の乾癬性紅皮症患者における平均年齢は 51.65 歳（範囲：24.1～64.9 歳）であり、BMI の平均値は 25.91kg/m^2、体重の平均値は 71.46kg であった。病変 BSA の平均値は 86.87%、PASI スコアの平均値は 39.33 であり、被験者の多く（53.3%）が PGA スコア 4 であり、DLQI スコアの平均値は 9.00、INRS スコアの平均値は 4.33 であった。平均罹病期間は 6.69 年（範囲：0.1～29.2 年）であり、被験者の半数以上が過去に生物学的製剤の使用経験がなく（60.0%）、TNF 阻害薬の使用経験がなく（93.3%）、生物学的製剤の使用経験がない状態で光線療法、MTX、シクロスポリンのうち 2 種類以上の全身療法の経験がなかった（80.0%）。被験者の半数以上が過去に非生物学的製剤による全身療法の経験があり（73.3%）、光化学療法又は光線療法の経験があり（66.7%）、乾癬に対する全身療法の経験があった（80.0%）［PS0017 Final CSR Table 2.1.10FA］。

PS0017 試験の CFAS の膿疱性乾癬患者における平均年齢は 48.28 歳（範囲：32.2～67.5 歳）であり、BMI の平均値は 24.14kg/m^2、体重の平均値は 61.86kg であった。DLQI スコアの平均値は 8.71、INRS スコアの平均値は 5.14 であった。平均罹病期間は 4.44 年（範囲：0.1～18.1 年）であり、被験者の半数以上が過去に生物学的製剤の使用経験がなく（57.1%）、TNF 阻害薬の使用経験がなく（85.7%）、光化学療法及び光線療法のいずれも経験がなく（71.4%）、生物学的製剤の使用経験がない状態で光線療法、MTX、シクロスポリンのうち 2 種類以上の全身療法の経験がなかった（100%）。被験者の半数以上が過去に非生物学的製剤による全身療法の経験があり（85.7%）、乾癬に対する全身療法の経験があった（85.7%）［PS0017 Final CSR Table 2.1.10FA］。

4.5　有効性の結果

4.5.1　尋常性乾癬

4.5.1.1　主要評価項目及び主な副次評価項目における固定順検定法

PS0017 試験では、FAS を対象に主要評価項目（Week 16 の PASI75 改善率）及び主な副次評価項目（Week 16 の PGA 改善率、PASI90 改善率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量）について固定順検定法を用いて解析した。その結果、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、乾癬の面積及び重症度（Week 16 の PASI75 改善率及び PASI90 改善率で評価）並びに乾癬に対する医師の包括的評価（Week 16 の PGA 改善率で評価）は、PBO 群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。更に、患者の健康関連 QOL（Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均で評価）も、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg

Q2W 群の両投与群で PBO 群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた［PS0017 Final CSR Table 4 FA］。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験についても同様に、RS を対象に主要評価項目（Week 16 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）及び主な副次評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量）について固定順検定法を用いて解析し、その結果、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、すべての評価項目で PBO 群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた［PS0005 Interim CSR Table 4、PS0002 Interim CSR Table 4］。

CIMPACT 試験についても同様に、RS を対象に主要評価項目（Week 12 の PASI75 改善率）及び主な副次評価項目（Week 12 の PGA 改善率及び PASI90 改善率、Week 16 の PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率）について固定順検定法を用いて解析し、その結果、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、すべての評価項目で PBO 群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた［PS0003 Interim CSR Table 4］。

4.5.1.2　PASI75 改善率

4.5.1.2.1　国内試験（PS0017 試験）

4.5.1.2.1.1　導入期間

FAS の MCMC 法における Week 16 の PASI75 改善率を表 4-2 に、導入期間の PASI75 改善率の経時変化を図 4-1 に示した。

Week 16 の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 73.0%、CZP 400mg Q2W 群では 87.1%であり、PBO 群（7.9%）に比べて高かった。PBO 群に対するオッズ比（97.5%信頼区間）は、CZP 200mg Q2W 群では 31.695（5.129～195.877）、CZP 400mg Q2W 群では 79.112（11.739～533.168）であった（いずれも $p<0.0001$）。Week 16 の PASI75 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

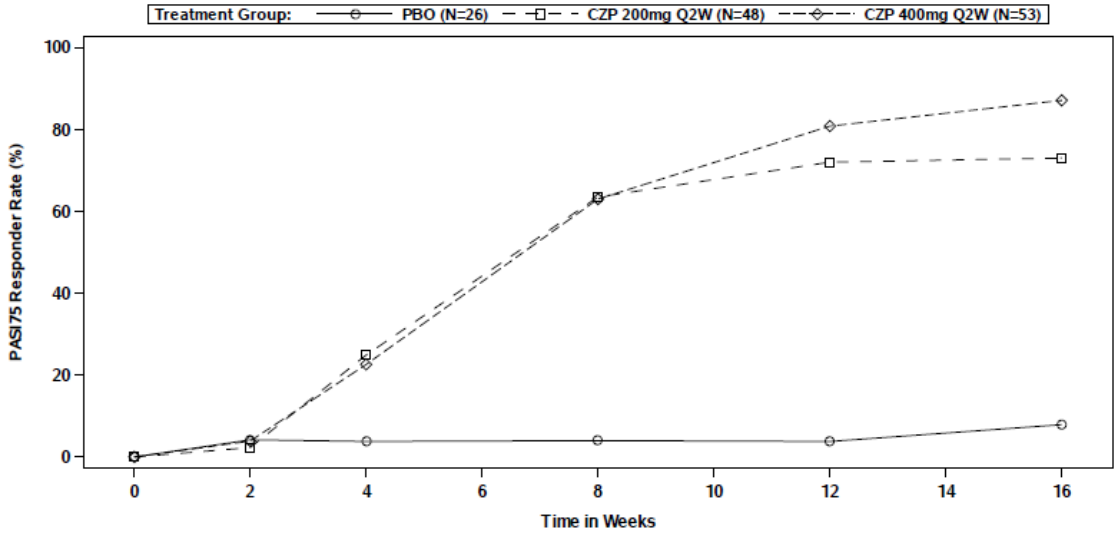
CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PASI75 改善率は速やかにかつ Week 8 又は 12 まで経時的に上昇し、その後は Week 16 まで維持された。PASI75 改善率は Week 4～16 までのすべての評価時期で PBO 群よりも高く、CZP 200mg Q2W 群では Week 4～16 の各評価時期（いずれも $p\leq0.0482$）、CZP 400mg Q2W 群では Week 8～16 の各評価時期（いずれも $p\leq0.0005$）で PBO 群に対する有意差が認められた［PS0017 Final CSR Table 4.6.1FA］。

FAS の non-responder imputation（NRI）法を用いた感度分析及び PPS の結果は、FAS の MCMC 法を用いた主要解析の結果を裏付けるものであった［PS0017 Final CSR Table 4.1.1FA、Table 4.1.2FA］。

表 4-2　Week 16 の PASI75 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC）

	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53
PASI75 responder rate at Week 16 [a]			
Responder rate (%)	7.9	73.0	87.1
Odds ratio (CZP vs PBO)		31.695	79.112
97.5% CI		(5.129, 195.877)	(11.739, 533.168)
p-value		<0.0001	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note: PASI75 response was based on at least 75% improvement from Baseline in the PASI score.
Note: Estimates of responder rate, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment and prior biologic exposure (yes/no).
Note: The p-value for the primary analysis was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.
a Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.1.1FA



CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note: Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
Note: PASI75 response is based on at least 75% improvement from Baseline in the PASI score.
Note: Estimates of responder rate were based on using a logistic regression model with factors for treatment and prior biologic exposure (yes/no).
Data source: PS0017 Final CSR Figure 1.1FA

図 4-1　PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（FAS-MCMC）

4.5.1.2.1.2　維持期間

BM FAS IA の NRI 法において、CZP のいずれの投与群も、Week 16 の PASI75 改善率は 85.0%以上であり、Week 16 から Week 52 までいずれの投与群でも高い改善率が維持された。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者のうち、維持期間で CZP 200mg Q2W を投与された群（以下、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）の Week 52 の PASI75 改善率は 90.0%であり、維持期間で CZP 400mg Q4W（1 ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（以下、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）では 85.0%であった。

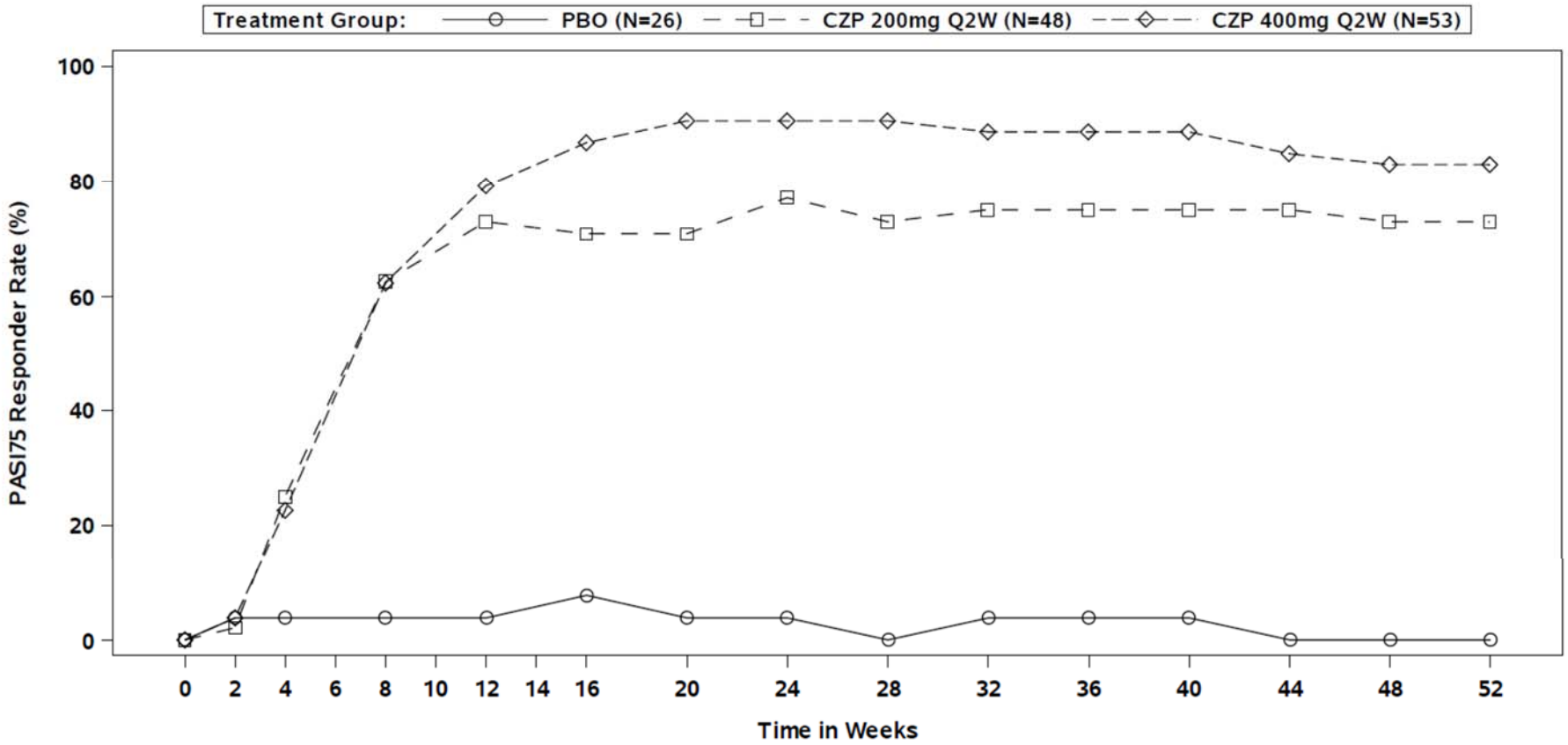
導入期間及び維持期間で CZP 400mg Q2W を投与された群（以下、CZP 400mg Q2W 群）では、Week 52 の PASI75 改善率は 89.8%であった［PS0017 Final CSR Table 4.6.2.1.0FA］。

4.5.1.2.1.3　導入期間+維持期間

FAS の NRI 法における導入期間+維持期間の PASI75 改善率の経時変化を図 4-2 に示した。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI75 改善率は速やかにかつ Week 12 まで経時的に上昇した。Week 16 以降は、CZP 200mg Q2W 群では Week 52 まで維持され（Week 16：70.8%、Week 52：72.9%）、一方、CZP 400mg Q2W 群では Week 16 で 86.8%、Week 52 で 83.0%と CZP 200mg Q2W 群よりも高い改善率が維持された。

PBO 群では、導入期間+維持期間を通じて PASI75 改善率は低いままであり、Week 24 に 3.8%及び Week 52 に 0%であった［PS0017 Final CSR Table 4.6.9FA］。



BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; NRI=non-responder imputation; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note:Missing data were imputed using NRI. The analysis imputes escapers as non-responders contrary to BM FAS where they are ignored.
Note:PASI75=Psoriasis Area and Severity Index response is defined as at least 75% improvement from baseline in the PASI Score.
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Figure 1.1FA

図 4-2　PASI75 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（FAS-NRI）

4.5.1.2.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

4.5.1.2.2.1　導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における Week 16 の PASI75 改善率を表 4-3 に示した。また、Pool E1 における導入期間の PASI75 改善率の経時変化を図 4-3 に示した［Pool E2 は ISE Figure 2.2 参照］。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における Week 16 の PASI75 改善率は PBO 群に比べて高く、その差は統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった（いずれも p<0.0001）。CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、Week 16 の PASI75 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高く、一方、CIMPASI-2 試験では CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度であった。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、導入期間の PASI75 改善率は速やかにかつ経時的に上昇した。PASI75 改善率は Week 4～16 までのすべての評価時期で PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。

Pool E1 及び Pool E2 でも同様の結果が認められた。

NRI 法を用いた感度分析の結果は、MCMC 法を用いた主要解析の結果を裏付けるものであった。

表 4-3　Week 16 の PASI75 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1、Pool E2

Study or Pool	Responder rate %	Odds ratio (CZP vs PBO)	97.5% CI	P-value vs PBO
Primary analysis: MCMC method for multiple imputation				
CIMPASI-1 at Week 16 [a]				
PBO (N=51)	6.5	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=95)	66.5	28.962	6.968, 120.371	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	75.8	45.660	10.657, 195.634	<0.0001
CIMPASI-2 at Week 16 [a]				
PBO (N=49)	11.6	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=91)	81.4	33.405	9.965, 111.983	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	82.6	36.212	10.686, 122.713	<0.0001
CIMPACT at Week 16 [b]				
PBO (N=57)	3.8	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=165)	68.2	55.413	13.135, 233.782	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=167)	74.7	76.277	17.952, 324.094	<0.0001
Pool E1 at Week 16				
PBO (N=157)	7.5	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	74.5	36.0	16.4, 79.0 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=342)	80.1	49.7	22.4, 109.9 [c]	<0.0001
Pool E2 at Week 16				
PBO (N=100)	9.9	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=186)	76.7	30.0	12.0, 74.9 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=175)	82.0	41.5	16.3, 105.7 [c]	<0.0001
Sensitivity analysis: NRI				
CIMPASI-1 at Week 16				
PBO (N=51)	5.9	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=95)	66.5	31.675	7.586, 132.257 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	75.2	48.262	11.274, 206.606 [c]	<0.0001
CIMPASI-2 at Week 16				
PBO (N=49)	10.9	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=91)	77.6	28.445	8.862, 91.304 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	80.3	33.328	10.162, 109.299 [c]	<0.0001

Study or Pool	Responder rate %	Odds ratio (CZP vs PBO)	97.5% CI	P-value vs PBO
CIMPACT at Week 16				
PBO (N=57)	ND	ND	ND	ND
CZP 200mg Q2W (N=165)	ND	ND	ND	ND
CZP 400mg Q2W (N=167)	ND	ND	ND	ND
Pool E1 at Week 16				
PBO (N=157)	7.2	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	73.1	34.8	16.1, 75.3	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=342)	79.1	48.4	22.1, 106.0	<0.0001
Pool E2 at Week 16				
PBO (N=100)	9.6	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=186)	75.5	29.2	11.9, 71.5	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=175)	81.0	40.3	16.1, 101.0	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; ND=not done; NRI=nonresponder imputation; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

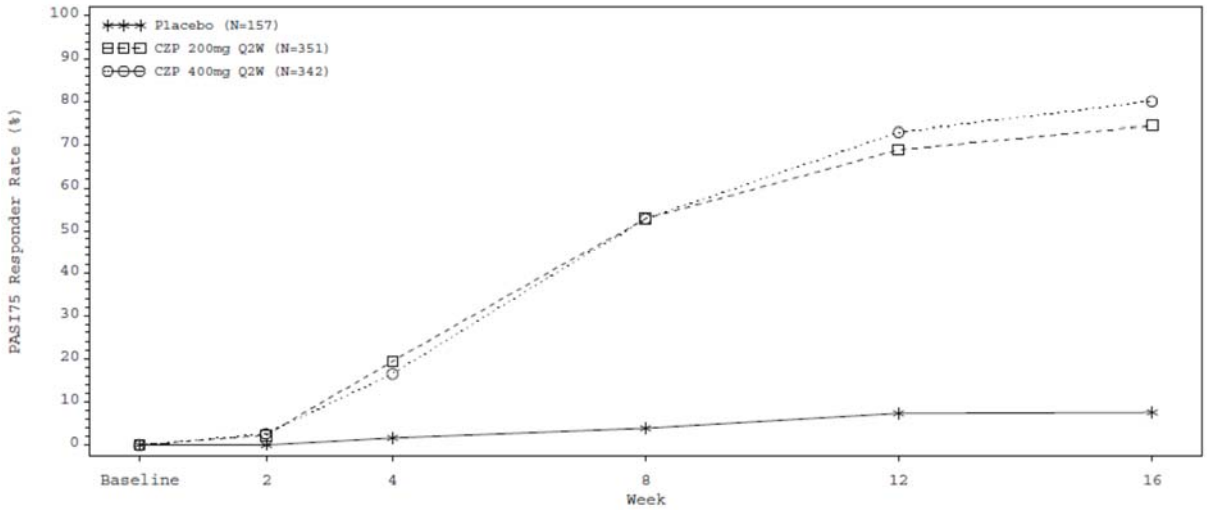
Note: Estimates of the responder rate, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, prior biologic exposure (yes/no), study (pooled analyses only), study*region (pooled analyses only), and study*prior biologic exposure (yes/no; pooled analyses only) on the multiply-imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method and separately using the NRI method (where subjects missing PASI75 response were considered to be nonresponders). The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.

a The p-value for the primary analysis for CIMPASI-1 and CIMPASI-2 was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.

b The PASI75 responder rate at Week 16 was a secondary efficacy variable in CIMPACT. The p-value was evaluated at a 2-sided significance level of 0.05 for each CZP dose vs PBO. The CIs presented in the table are 95% CI for the odds ratio, not 97.5%.

c A 97.5% CI was used at Week 16 for Pool E1 and Pool E2 to facilitate comparisons with the CI for this timepoint in the individual studies where 97.5% was used instead of 95% due to the multiplicity adjustment for testing 2 doses.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.5a, PS0002 Interim CSR Table 4.5a, PS0003 Interim CSR Table 4.2c, ISE Table 5.1, Table 5.2



Note: Estimates of responder rate were based on using a logistic regression model with factors for treatment, region, study, prior biologic exposure (yes/no), study*region, and study*prior biologic exposure on the multiply imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method. The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.

Note: Exact statistics were used for Week 2.

CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks

Data source: ISE Figure 2.1

図 4-3　PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC）

4.5.1.2.2.2　維持期間

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI75 改善率は Week 16 から Week 48 にかけて更に上昇又は維持された［PS0005 Interim CSR Table 4.5a、Table 4.9b、PS0002 Interim CSR Table 4.5a、Table 4.9b］。

Pool E2/E3 の CZP 200mg Q2W 群では、PASI75 改善率は Week 16 から Week 48 にかけてわずかに低下し、一方、CZP 400mg Q2W 群では維持された［ISE Table 5.2、Table 5.3.1、Figure 2.3］。

CIMPACT 試験では、導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群では、多くの被験者（79%超）が Week 48 でも PASI75 を達成した。これは、導入期間及び維持期間で CZP 400mg Q2W を投与された群（CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群）で最も顕著であり、98.0%の被験者が Week 48 でも PASI75 を達成した。一方、導入期間で CZP を投与後に維持期間で PBO を投与された各投与群では、予想どおり PASI75 改善率は Week 16 から Week 48 までに大きく低下した［PS0003 Interim CSR Table 4.2h、Figure 2.1b］。

4.5.1.3　PGA 改善率

4.5.1.3.1　国内試験（PS0017 試験）

4.5.1.3.1.1　導入期間

FAS における Week 16 の PGA 改善率を表 4-4 に、導入期間の PGA 改善率の経時変化を図 4-4 に示した。

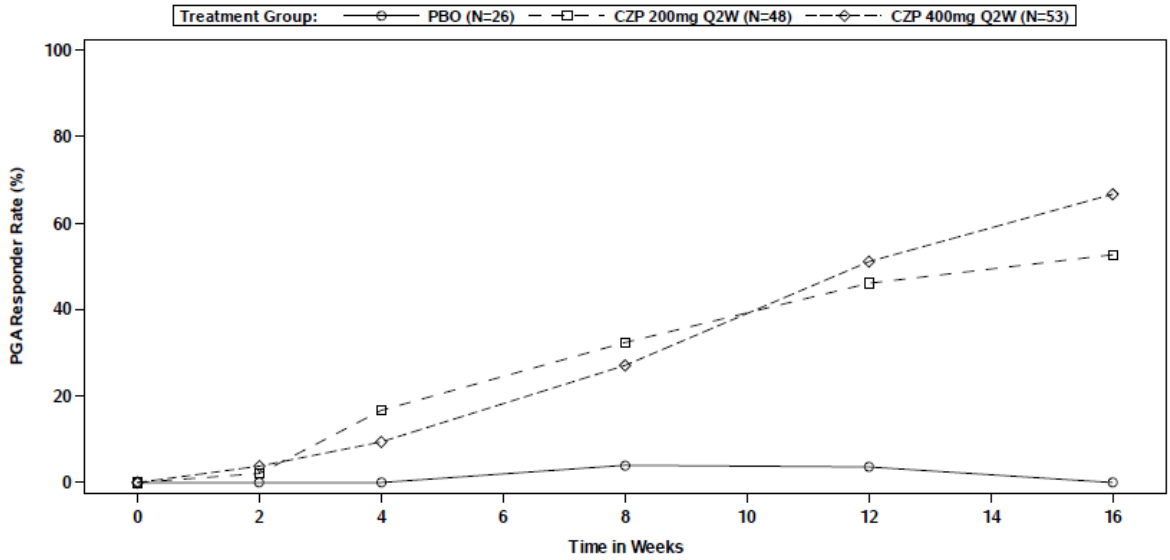
Week 16 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 52.7%、CZP 400mg Q2W 群では 66.7%であり、PBO 群（0.0%）に比べて高かった。PBO 群に対するオッズ比（97.5%信頼区間）は、CZP 200mg Q2W 群では 38.193（6.113～238.619）、CZP 400mg Q2W 群では 69.580（11.138～434.659）であった（いずれも $p<0.0001$）。Week 16 の PGA 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PGA 改善率は速やかにかつ Week 16 まで経時的に上昇した。PGA 改善率は Week 4～16 までのすべての評価時期で PBO 群よりも高く、Week 8～16 の各評価時期で PBO 群に対する有意差が認められた（CZP 200mg Q2W 群で $p\leq0.0250$、CZP 400mg Q2W 群で $p\leq0.0405$）［PS0017 Final CSR Table 4.7.1FA］。

表 4-4　Week 16 の PGA 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC）

	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53
PGA responder rate at Week 16 [a]			
Responder rate (%)	0.0	52.7	66.7
Odds ratio (CZP vs PBO)		38.193	69.580
97.5% CI		(6.113, 238.619)	(11.138,434.659)
p-value		<0.0001	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment of Psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Exact regression was used to estimate odds ratios and simple proportions were calculated for responder rate.
Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2 category improvement from Baseline).
Note: Estimates of responder rate, odds ratios, CIs, and p-values were based on using a logistic regression model with factors for treatment and prior biologic exposure (yes/no).
Note: The p-value for the primary analysis was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.
a Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.2.1FA



CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PGA=Physician's Global Assessment; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note: A PGA responder had Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) at each visit.
Note: PGA assessments were taken at Baseline, Weeks 2, 4, 8, 10, 12, 14, and 16.
Data source: PS0017 Final CSR Figure 3.1FA

図 4-4　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）

4.5.1.3.1.2　維持期間

BM FAS IA において、CZP のいずれの投与群も、Week 16 の PGA 改善率は 55.0%以上であり、Week 16 から Week 52 にかけて更に上昇又は維持され、Week 52 の PGA 改善率は 75.0%以上であった。Week 28 から Week 52 までの期間中、各 CZP 投与群の PGA 改善率はおおむね維持された。Week 52 での CZP 200mg Q2W 群では 75.0%、CZP 400mg Q2W 群では 77.6%であった。

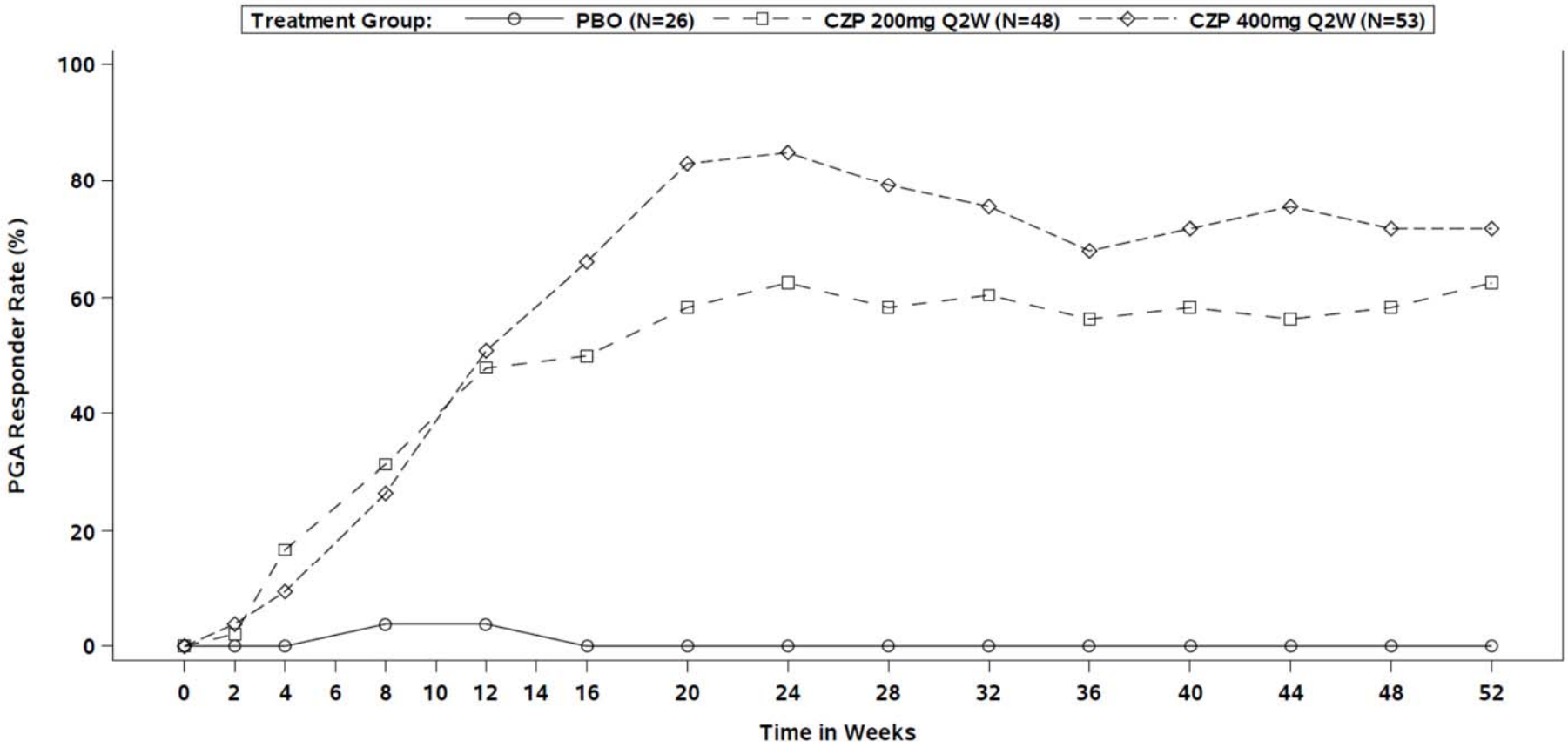
導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群共に、Week 52 の PGA 改善率は 75.0%であった［PS0017 Final CSR Table 4.7.2.1.0FA］。

4.5.1.3.1.3 導入期間+維持期間

FAS における導入期間+維持期間の PGA 改善率の経時変化を図 4-5 に示した。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PGA 改善率は速やかにかつ Week 16 まで一貫して上昇した。Week 16 以降、CZP 200mg Q2W 群では PGA 改善率は Week 52 まで更に上昇した（Week 16：50.0%、Week 52：62.5%）。CZP 400mg Q2W 群では、PGA 改善率はおおむね維持又は Week 52 まで上昇した（Week 16：66.0%、Week 52：71.7%）。

PBO 群の PGA 改善率は、Week 8 及び Week 12 で 3.8%であったが、導入期間+維持期間の他のすべての評価時点で 0%であった［PS0017 Final CSR Table 4.7.8FA］。



BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; NRI=non-responder imputation; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment of Psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note:Missing data were imputed using NRI. The analysis imputes escapers as non-responders contrary to BM FAS where they are ignored.
Note:PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) by visit.
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Figure 2.1FA

図 4-5　PGA 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（FAS-NRI）

4.5.1.3.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

4.5.1.3.2.1　導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における Week 16 の PGA 改善率を表 4-5 に示した。また、Pool E1 における導入期間の PGA 改善率の経時変化を図 4-6 に示した［Pool E2 は ISE Figure 1.2 参照］。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における Week 16 の PGA 改善率は PBO 群に比べて高く、その差は統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった（いずれも p<0.0001）。Week 16 の PGA 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、導入期間の PGA 改善率は速やかにかつ経時的に上昇した。PGA 改善率は Week 4～16 のすべての評価時期で PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。

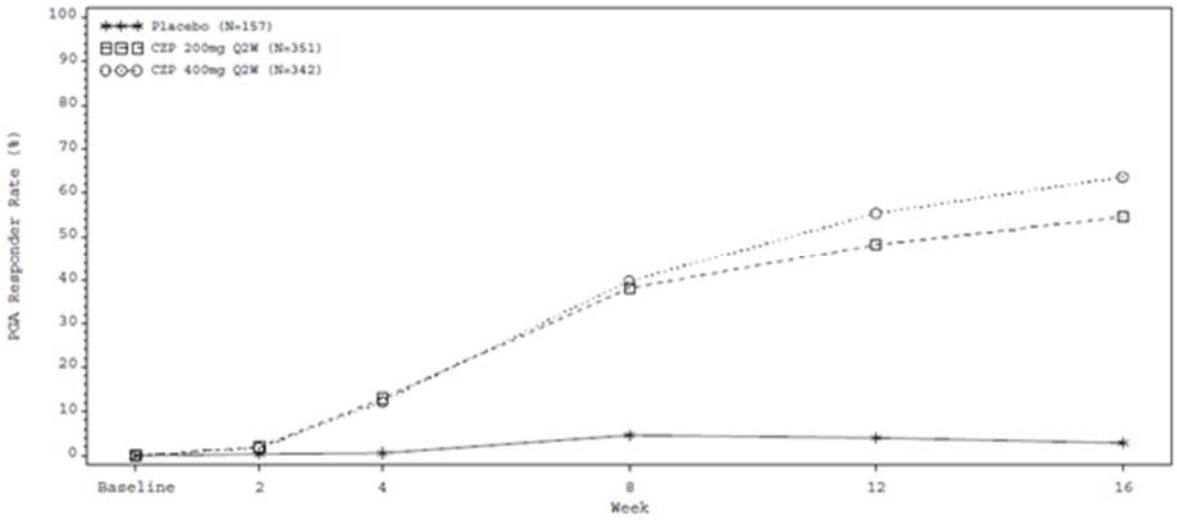
Pool E1 及び Pool E2 でも同様の結果が認められた。

表 4-5　Week 16 の PGA 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1 及び Pool E2

Study or Pool	Responder rate %	Odds ratio (CZP vs PBO)	97.5% CI	P-value vs PBO
Primary analysis: MCMC method for multiple imputation				
CIMPASI-1 at Week 16 [a]				
PBO (N=51)	4.2	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=95)	47.0	20.116	3.699, 109.399	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	57.9	31.143	5.687, 170.548	<0.0001
CIMPASI-2 at Week 16 [a]				
PBO (N=49)	2.0	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=91)	66.8	106.225	9.572, 1178.843	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	71.6	133.163	11.904, 1489.578	<0.0001
CIMPACT at Week 16 [b]				
PBO (N=57)	3.4	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=165)	48.3	27.165	6.504, 113.453	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=167)	58.4	40.717	9.741, 170.198	<0.0001
Pool E1 at Week 16				
PBO (N=157)	2.8	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	54.6	41.5	13.9, 123.6 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=342)	63.7	60.7	20.3, 181.4 [c]	<0.0001
Pool E2 at Week 16				
PBO (N=100)	2.7	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=186)	56.8	48.7	11.7, 203.3 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=175)	65.3	69.5	16.5, 292.0 [c]	<0.0001
Sensitivity analysis: NRI				
CIMPASI-1 at Week 16				
PBO (N=51)	4.1	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=95)	46.8	20.321	3.744, 110.301	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	57.4	31.082	5.686, 169.899	<0.0001
CIMPASI-2 at Week 16				
PBO (N=49)	1.6	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=91)	62.9	101.800	9.459, 1095.639	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	69.3	135.334	12.404, 1476.549	<0.0001
CIMPACT at Week 16				
PBO (N=57)	ND	ND	ND	ND
CZP 200mg Q2W (N=165)	ND	ND	ND	ND
CZP 400mg Q2W (N=167)	ND	ND	ND	ND
Pool E1 at Week 16				
PBO (N=157)	2.8	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	52.9	38.7	13.2, 113.5 [c]	<0.0001

Study or Pool	Responder rate %	Odds ratio (CZP vs PBO)	97.5% CI	P-value vs PBO
CZP 400mg Q2W (N=342)	62.5	57.4	19.5, 169.3 [c]	<0.0001
Pool E2 at Week 16				
PBO (N=100)	2.6	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=186)	55.1	46.0	11.3, 187.6 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=175)	64.2	67.1	16.3, 276.2 [c]	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; ND=not done; NRI=nonresponder imputation; PGA=Physician's Global Assessment; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2-category improvement from Baseline) at Week 16.
Note: Estimates of the responder rate, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, prior biologic exposure (yes/no), study (pooled analyses only), study*region (pooled analyses only), and study*prior biologic exposure (yes/no; pooled analyses only) on the multiply-imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method and separately using the NRI method (where subjects missing PGA response were considered to be nonresponders). The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.
a The p-value for the primary analysis for CIMPASI-1 and CIMPASI-2 was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.
b The PGA responder rate at Week 16 was a secondary efficacy variable in CIMPACT. The p-value was evaluated at a 2-sided significance level of 0.05 for each CZP dose vs PBO. The CIs presented in the table are 95% CI for the odds ratio, not 97.5%.
c A 97.5% CI was used at Week 16 for Pool E1 and Pool E2 to facilitate comparisons with the CI for this timepoint in the individual studies where 97.5% was used instead of 95% due to the multiplicity adjustment for testing 2 doses.
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.1a, PS0002 Interim CSR Table 4.1a, PS0003 Interim CSR Table 4.1a, ISE Table 4.1, Table 4.2



CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks
Note: Estimates of responder rate were based on using a logistic regression model with factors for treatment, region, study, prior biologic exposure (yes/no), study*region, and study*prior biologic exposure on the multiply imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method. The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.
Note: Factors excluded from Week 2: region, study*region, and study*prior biologic exposure.
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) at each visit.
Data source: ISE Figure 1.1

図 4-6　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC）

4.5.1.3.2.2　　維持期間

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PGA 改善率は Week 16 から Week 48 にかけて更に上昇又は維持された［PS0005 Interim CSR Table 4.1a、Table 4.2a、PS0002 Interim CSR Table 4.1a、Table 4.2a］。

Pool E2/E3 でも同様の結果が認められており、PGA 改善率は Week 16 から Week 48 にかけてわずかに上昇した［ISE Table 4.2、Table 4.3.1、Figure 1.3］。

CIMPACT 試験では、導入期間及び維持期間で CZP 400mg Q2W を投与された群（CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群）では、PGA 改善率は、Week 16 から Week 48 にかけて上昇した。一方、CZP の他の投与群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群、CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）では、Week 16 から Week 48 にかけて低下し、その中で、維持期間に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）で最も低下の程度が大きかった。また、導入期間で CZP を投与後に維持期間で PBO を投与された各投与群では、予想どおり PGA 改善率は Week 16 から Week 48 までに大きく低下した［PS0003 Interim CSR Table 4.1b、Figure 1.1b］。

4.5.1.4　PASI90 改善率

4.5.1.4.1　国内試験（PS0017 試験）

4.5.1.4.1.1　導入期間

FAS における Week 16 の PASI90 改善率を表 4-6 に、導入期間の PASI90 改善率の経時変化を表 4-7 に示した。

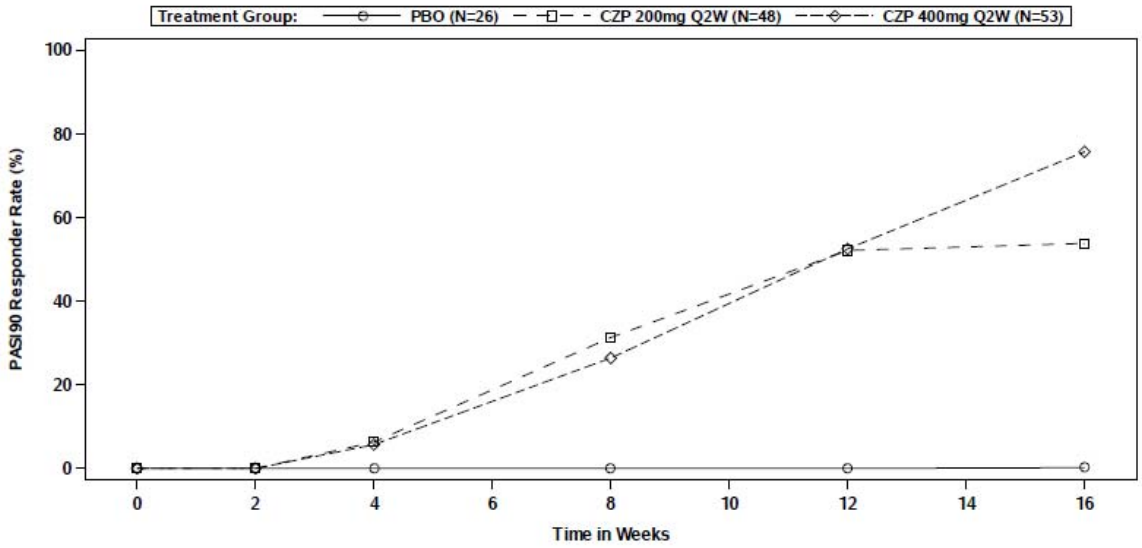
Week 16 の PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 53.8%、CZP 400mg Q2W 群では 75.7%であり、PBO 群（0.2%）に比べて高かった。PBO 群に対するオッズ比（97.5%信頼区間）は、CZP 200mg Q2W 群では 38.696（6.047～247.634）、CZP 400mg Q2W 群では 100.459（15.540～649.437）であった（いずれも p<0.0001）。Week 16 の PASI90 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PASI90 改善率は速やかにかつ Week 12 まで経時的に上昇した。その後は、CZP 200mg Q2W 群では Week 16 まで維持され、CZP 400mg Q2W 群では更に上昇した。PASI90 改善率は Week 4～16 までのすべての評価時期で PBO 群よりも高く、Week 8～16 の各評価時期で PBO 群に対する有意差が認められた（CZP 200mg Q2W 群で p≤0.0012、CZP 400mg Q2W 群で p≤0.0039）［PS0017 Final CSR Table 4.6.1FA］。

表 4-6　Week 16 の PASI90 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC）

	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53
PASI90 responder rate at Week 16 [a]			
Responder rate (%)	0.2	53.8	75.7
Odds ratio (CZP vs PBO)		38.696	100.459
97.5% CI		(6.047, 247.634)	(15.540, 649.437)
p-value		<0.0001	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI=Psoriasis Area Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note: Exact regression was used to estimate odds ratios and simple proportions were calculated for responder rate.
Note: PASI90 response was based on at least 90% improvement from Baseline in the PASI score.
Note: Estimates of responder rate, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment and prior biologic exposure (yes/no).
Note: The p-value for the primary analysis was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.
a Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.3.1FA



CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note: Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
Note: PASI90 response is based on at least 90% improvement from Baseline in the PASI score.
Note: Estimates of responder rate were based on using a logistic regression model with factors for treatment and prior biologic exposure (yes/no).
Data source: PS0017 Final CSR Figure 1.1FA

図 4-7 PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）

4.5.1.4.1.2 維持期間

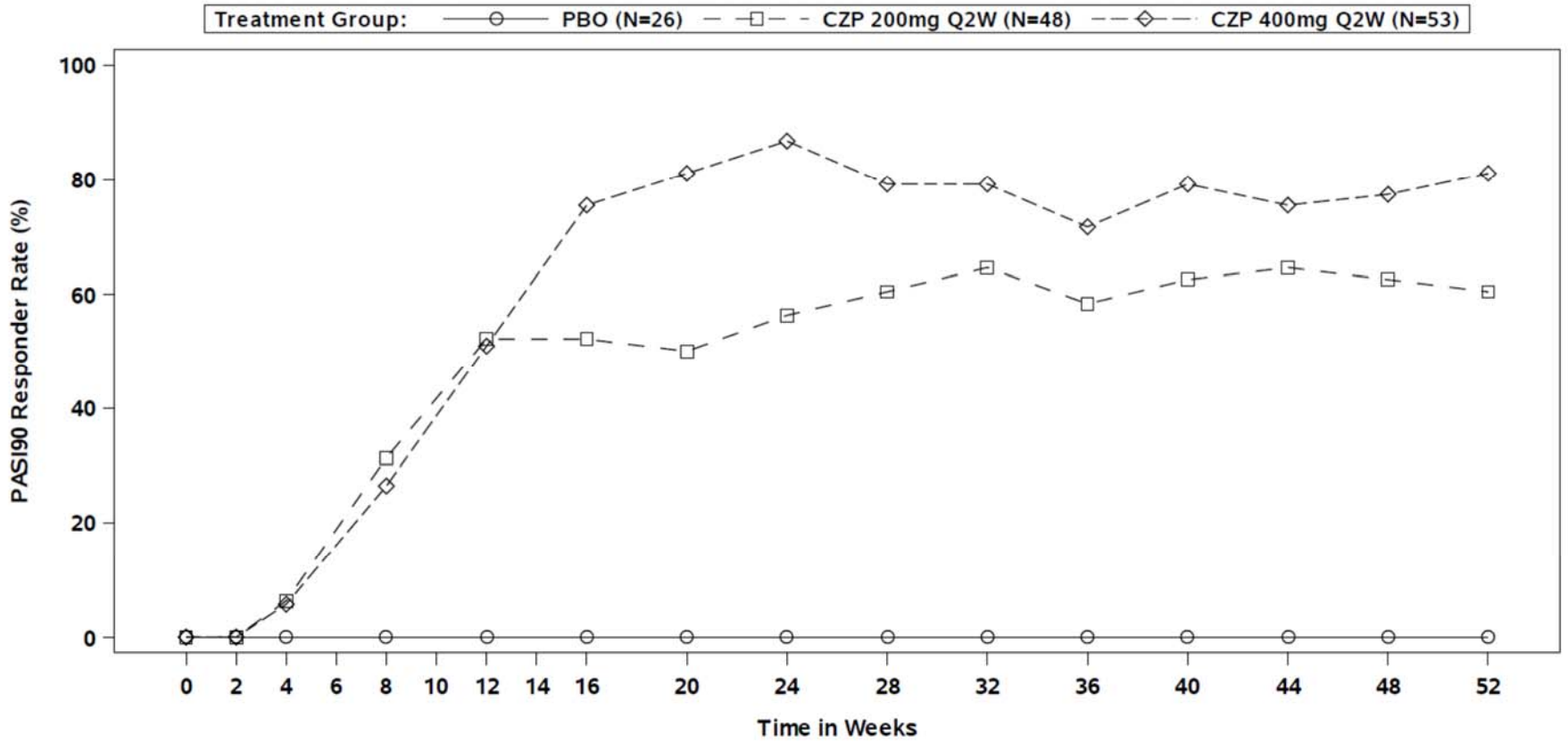
BM FAS IA において、CZP のいずれの投与群も、Week 16 の PASI90 改善率は 60.0%以上であり、Week 16 から Week 52 にかけておおむね維持又は上昇した。Week 52 の PASI90 改善率は CZP 200mg Q2W 群で 72.5%、CZP 400mg Q2W 群で 87.8%であった。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、Week 52 の PASI90 改善率は CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 75.0%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で 70.0%であった［PS0017 Final CSR Table 4.6.2.1.0FA］。

4.5.1.4.1.3 導入期間+維持期間

FAS における導入期間+維持期間の PASI90 改善率の経時変化を図 4-8 に示した。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI90 改善率は速やかにかつ Week 12 まで一貫して上昇した。Week12 以降は、CZP 200mg Q2W 群では、PASI90 改善率は Week 52 まで維持された（Week 12：52.1%、Week 52：60.4%）。一方、CZP 400mg Q2W 群では、PASI90 改善率は Week 52 まで更に上昇した（Week 12：50.9%、Week 52：81.1%）［PS0017 Final CSR Table 4.6.9FA］。



BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; NRI=non-responder imputation; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks

Note: Missing data were imputed using NRI. The analysis imputes escapers as non-responders contrary to BM FAS where they are ignored.
Note: PASI90=Psoriasis Area and Severity Index response is defined as at least 90% improvement from baseline in the PASI score.
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Figure 1.1FA

図 4-8　PASI90 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（FAS-NRI）

4.5.1.4.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

4.5.1.4.2.1　導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における Week 16 の PASI90 改善率を表 4-7 に示した。また、Pool E1 における導入期間の PASI90 改善率の経時変化を図 4-9 に示した［Pool E2 は ISE Figure 3.2 を参照］。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における Week 16 の PASI90 改善率は PBO 群に比べて高く、その差は統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった（いずれも $p<0.0001$）。CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、Week 16 の PASI90 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高く、一方、CIMPASI-2 試験では PASI90 改善率は CZP の投与群間で同程度であった。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、導入期間の PASI90 改善率は経時的に上昇した。PASI90 改善率は Week 8～16 のすべての評価時期で PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p\leq0.05$）。

Pool E1 及び Pool E2 でも同様の結果が認められた。

表 4-7 Week 16 の PASI90 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）

Study or Pool	Responder rate %	Odds ratio (CZP vs PBO)	97.5% CI	P-value vs PBO
CIMPASI-1 at Week 16 [a]				
PBO (N=51)	0.4	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=95)	35.8	36.668	5.717, 235.193	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	43.6	50.606	7.880, 324.988	<0.0001
CIMPASI-2 at Week 16 [a]				
PBO (N=49)	4.5	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=91)	52.6	24.283	4.386, 134.432	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	55.4	27.204	4.895, 151.198	<0.0001
CIMPACT at Week 16 [b]				
PBO (N=57)	0.3	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=165)	39.8	49.527	10.002, 245.256	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=167)	49.1	72.278	14.650, 356.602	<0.0001
Pool E1				
PBO (N=157)	1.6	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	44.5	49.6	9.9, 249.6 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=342)	52.2	67.6	13.4, 340.8 [c]	<0.0001
Pool E2				
PBO (N=100)	2.5	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=186)	45.9	34.3	6.7, 175.7 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=175)	52.2	44.1	8.6, 226.5 [c]	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

Note: Estimates of the responder rate, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, prior biologic exposure (yes/no), study (pooled analyses only), study*region (pooled analyses only), and study*prior biologic exposure (yes/no; pooled analyses only) on the multiply-imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method. The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.

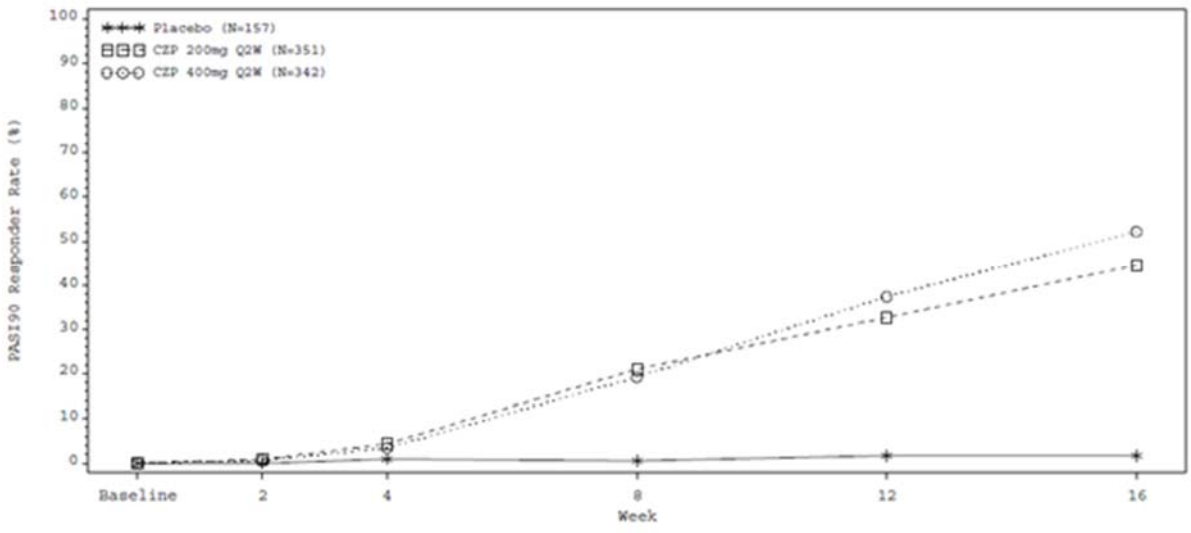
Note: If there were no responders in a single treatment group, then odds ratios (with corresponding CIs and p-values) were derived using exact logistic regression on the multiply-imputed data sets. For such cases, responder rates were based on the raw proportions from the multiply-imputed data sets.

a The p-value for the primary analysis for CIMPASI-1 and CIMPASI-2 was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.

b The PASI90 responder rate at Week 16 was a secondary efficacy variable in CIMPACT. The p-value was evaluated at a 2-sided significance level of 0.05 for each CZP dose vs PBO. The CIs presented in the table are 95% CI for the odds ratio, not 97.5%.

c A 97.5% CI was used at Week 16 for Pool E1 and Pool E2 to facilitate comparisons with the CI for this timepoint in the individual studies where 97.5% was used instead of 95% due to the multiplicity adjustment for testing 2 doses.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.8, PS0002 Interim CSR Table 4.8, PS0003 Interim CSR Table 4.2e, ISE Table 6.1, Table 6.2



CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks
Note: Estimates of responder rate were based on using a logistic regression model with factors for treatment, region, study, prior biologic exposure (yes/no), study*region, and study*prior biologic exposure on the multiply imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method. The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.
Note: Exact statistics were used for Week 2.
Note: Factors excluded from Week 4: study*region.
Data source: ISE Figure 3.1

図 4-9　PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC）

4.5.1.4.2.2　維持期間

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI90 改善率は、Week 16 から Week 24 又は 28 にかけて更に上昇し、その後は Week 48 まで維持された［PS0005 Interim CSR Table 4.9a、Table 4.9b、PS0002 Interim CSR Table 4.9a、Table 4.9b］。

Pool E2/E3 でも同様の結果が認められており、PASI90 改善率は Week 16 から Week 28 にかけて更に上昇し、その後は Week 48 まで維持された［ISE Table 6.2、Table 6.3.1、Figure 3.3］。

CIMPACT 試験では、導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群では、維持期間のすべての評価時期の PASI90 改善率は Week 16 に比べて高い又は同程度であった。導入期間で CZP を投与された後に維持期間で PBO を投与された各投与群では、予想どおり PASI90 改善率は Week 16 から Week 48 までに大きく低下した［PS0003 Interim CSR Table 4.2h、Figure 2.1d］。

4.5.1.5　PASI100 改善率

4.5.1.5.1　国内試験（PS0017 試験）

4.5.1.5.1.1　導入期間

FAS における Week 16 の PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 24.3%、CZP 400mg Q2W 群では 17.2%であり、PBO 群（0.2%）に比べて高かった。また、CZP の投与群間で同程度であった［PS0017 Final CSR Table 4.6.1FA］。

4.5.1.5.1.2　維持期間

BM FAS IA において、CZP の各投与群における Week 16 の PASI100 改善率は 18.4%～30.0%であった。CZP のいずれの投与群でも、PASI100 改善率は Week 20 から Week 52 にかけておおむね維持され、Week 52 の PASI100 改善率は 20.0%～44.9%であった。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、Week 52 の PASI100 改善率は CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 20.0%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で 25.0%であった。

CZP 400mg Q2W 群の Week 52 の PASI100 改善率は 44.9%であった［PS0017 Final CSR Table 4.6.2.1.0FA］。

4.5.1.5.1.3　導入期間+維持期間

FAS において、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI100 改善率は Week 12 から上昇を開始した。Week 16 から Week 52 にかけて、PASI100 改善率は CZP 200mg Q2W 群では

22.9%から 18.8%に維持され、CZP 400mg Q2W 群では 17.0%から 41.5%に上昇した［PS0017 Final CSR Table 4.6.9FA］。

4.5.1.5.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

4.5.1.5.2.1　導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験のいずれも、Week 16 の PASI100 改善率は CZP 200mg Q2W 群では 12.2%～15.4%、CZP 400mg Q2W 群では 12.7%～18.8%であり、PBO 群（0.2%～1.8%）に比べて高かった。また、CZP の両投与群で同程度であった［PS0005 Interim CSR Table 4.9a、PS0002 Interim CSR Table 4.9a、PS0003 Interim CSR Table 4.2e］。

Pool E1 及び Pool E2 でも同様の結果が認められた［ISE Table 8.1、Table 8.2］。

4.5.1.5.2.2　維持期間

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI100 改善率は Week 16 から Week 48 まで継続して上昇した［PS0005 Interim CSR Table 4.9a、Table 4.9b、PS0002 Interim CSR Table 4.9a、Table 4.9b］。

維持期間の PASI100 改善率のデータは、併合しなかった。

CIMPACT 試験では、導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群では、PASI100 改善率は Week 16 から Week 48 にかけて上昇した。Week 48 の PASI100 改善率は、導入期間及び維持期間で CZP 400mg Q2W を投与された群（CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群）が最も高く、更に上昇の程度も最も大きかった［PS0003 Interim CSR Table 4.2h］。

4.5.1.6　DLQI スコアのベースラインからの変化量

4.5.1.6.1　国内試験（PS0017 試験）

4.5.1.6.1.1　導入期間

FAS における Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量を表 4-8 に、導入期間の DLQI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の経時変化を図 4-10 に示した。

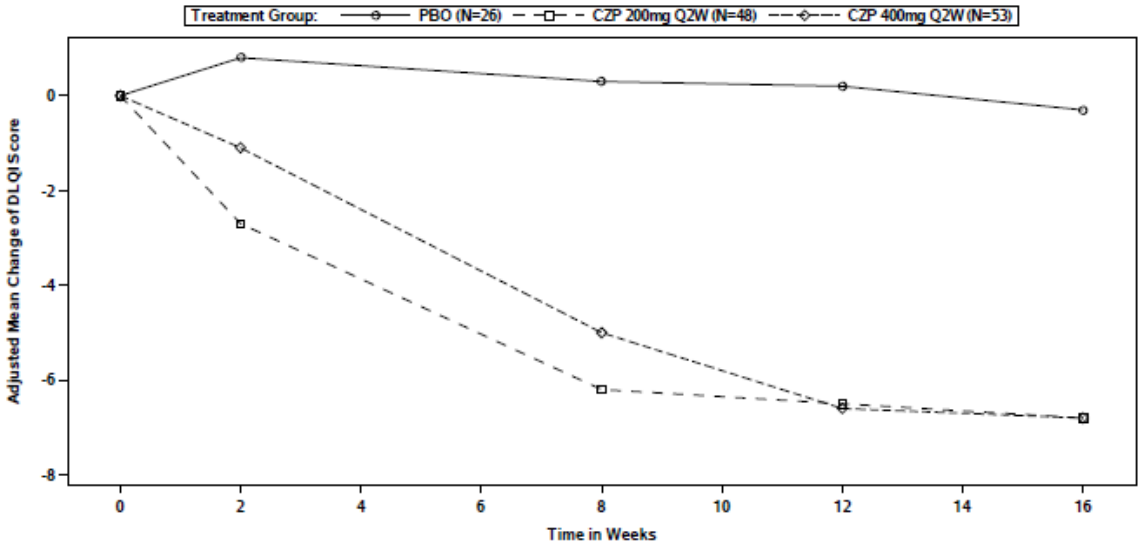
Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に−6.8 であり、PBO 群（−0.3）に比べて減少（改善）の程度が大きかった。PBO 群との調整済み平均値の差（97.5%信頼区間）は、CZP 200mg Q2W 群では−6.5（−9.100～−3.844）、CZP 400mg Q2W 群では−6.5（−9.099～−3.910）であった（いずれも $p<0.0001$）。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のいずれも、DLQI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は速やかにかつ経時的に減少し、減少の程度は PBO 群に比べて一貫して大きかった。PBO 群に対する統計学的有意差は Week 2 から認められ、その後も Week 16 までのほとんどの評価時期で認められた（CZP 400mg Q2W 群の Week 2 を除き、いずれも $p<0.0001$）［PS0017 Final CSR Table 4.12.11FA］。CZP の投与群間では、Week 12 までは CZP 200mg Q2W 群の方が CZP 400mg Q2W 群よりも減少の程度は大きかったが、Week 12 以降は同程度となった。

表 4-8　Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（FAS-LOCF）

	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53
Baseline			
n	26	48	53
Mean (SD)	10.5 (7.2)	10.5 (6.6)	9.2 (7.4)
Change from Baseline at Week 16			
n	26	48	53
Mean (SD)	−0.7 (4.9)	−7.2 (5.8)	−6.4 (7.1)
LS mean (SE)	−0.3 (1.0)	−6.8 (0.7)	−6.8 (0.7)
Adjusted mean treatment difference [a]		−6.5	−6.5
97.5% CI for difference [b]		(−9.100, −3.844)	(−9.099, −3.910)
p-value [c]		<0.0001	<0.0001

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error
Note: ANCOVA model of change from Baseline DLQI score included treatment group and prior biologic exposure (yes/no) as factors and Baseline DLQI score as a covariate.
a Differences based on [CZP 200mg Q2W − Placebo] and [CZP 400mg Q2W − Placebo].
b 97.5% CI adjust mean differences.
c The p-value obtained for each treatment group comparison tested at a significance level of 0.025 in the fixed sequence testing procedure.
Data sources: PS0017 Final CSR Table 4.4.1FA, Table 4.4.2FA



CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; LOCF=last observation carried forward; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note: DLQI assessments were taken at Baseline, Weeks 2, 8, 12, and 16.
Note: Results are coming from ANCOVA model of change from Baseline DLQI score with treatment group and prior biologic exposure (yes/no) as factors and Baseline DLQI score as a covariate.
Data source: PS0017 Final CSR Figure 4.1FA

図 4-10　DLQI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（FAS-LOCF）

4.5.1.6.1.2　維持期間

BM FAS IA において、CZP のいずれの投与群も、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示し、その減少の程度は Week 16 から Week 52 まで維持された。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者のうち、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 52 まで維持され（Week 16：−8.7、Week 52：−9.4）、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群でも Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−7.6、Week 52：−8.1）。

CZP 400mg Q2W 群では、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−7.0、Week 52：−7.5）［PS0017 Final CSR Table 4.12.2.0FA］。

4.5.1.6.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

4.5.1.6.2.1　導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量を表 4-9 に示した。また、Pool E1 における導入期間の DLQI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の経時変化を図 4-11 に示した［Pool E2 は ISE Figure 4.2 を参照］。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、PBO 群に比べて減少（改善）の程度が大きく、PBO 群との差は統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった（いずれも $p<0.0001$）。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、DLQI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は速やかにかつ経時的に減少した。減少の程度は PBO 群に比べて一貫して大きく、Week 2〜16 のすべての評価時期で、PBO 群に対する有意差が認められた（いずれも $p\leq0.0016$）。

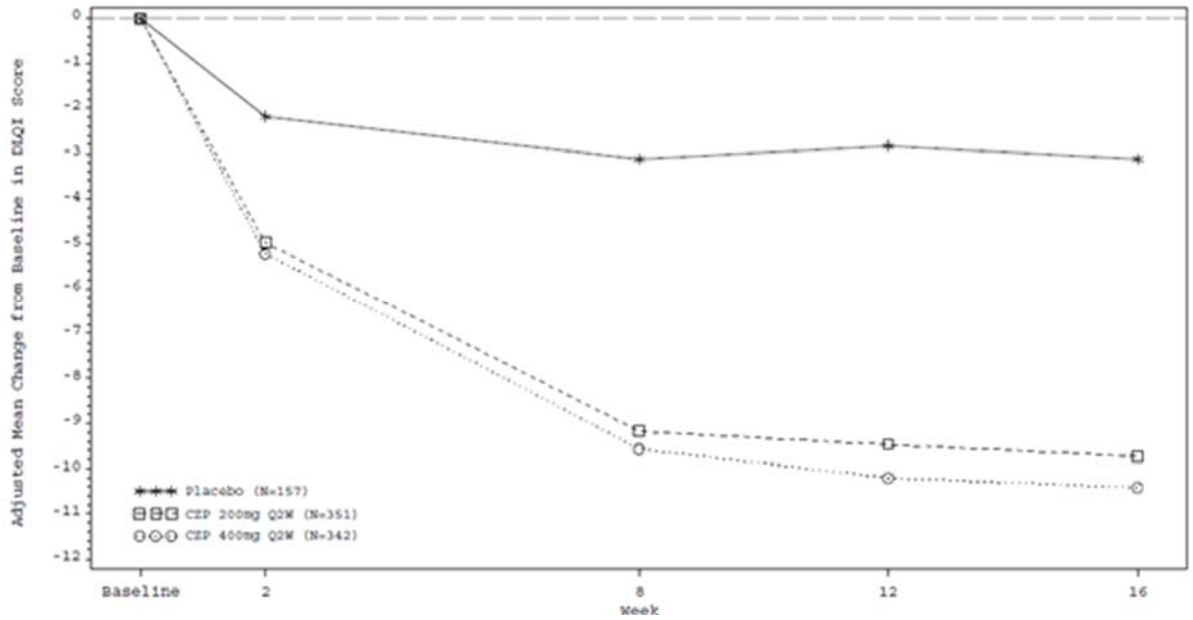
Pool E1 及び Pool E2 でも、同様の結果が認められた。

表 4-9　ANCOVA モデルを用いた Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 − CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-LOCF）、Pool E1 及び Pool E2（LOCF）

	Change from baseline		
	LS Mean (SE)	LS Mean Difference (95% CI)[a]	p-value
CIMPASI-1 at Week 16			
PBO (N=51)	−3.3 (0.8)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=95)	−9.3 (0.6)	−6.00 (−8.18, −3.81)	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	−10.2 (0.6)	−6.84 (−9.05, −4.62)	<0.0001
CIMPASI-2 at Week 16			
PBO (N=49)	−3.8 (0.8)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=91)	−10.4 (0.6)	−6.62 (−8.88, −4.36)	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	−10.0 (0.6)	−6.19 (−8.46, −3.93)	<0.0001
CIMPACT at Week 16			
PBO (N=57)	−2.0 (0.81)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=165)	−9.2 (0.50)	−7.27 (−9.03, −5.50)	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=167)	−10.4 (0.50)	−8.46 (−10.22, −6.70)	<0.0001
Pool E1 at Week 16			
PBO (N=157)	−3.1 (0.5)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	−9.7 (0.4)	−6.61 (−7.85, −5.38)	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=342)	−10.4 (0.4)	−7.30 (−8.54, −6.06)	<0.0001
Pool E2 at Week 16			
PBO (N=100)	−3.8 (0.7)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=186)	−10.1 (0.5)	−6.28 (−7.84, −4.72)	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=175)	−10.3 (0.6)	−6.51 (−8.09, −4.94)	<0.0001

	Change from baseline		
	LS Mean (SE)	LS Mean Difference (95% CI)[a]	p-value

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set; SE=standard error
Note: LS mean treatment differences are relative to placebo unless otherwise specified. ANCOVA model of change from Baseline DLQI score with treatment group, region, study, prior biologic exposure (yes/no) as factors and Baseline DLQI score as a covariate.
a Except for CIMPACT, a 97.5% CI was used at Week 16 to facilitate comparisons with the CI for this timepoint in the individual studies where 97.5% was used instead of 95% due to the multiplicity adjustment for testing 2 doses.
Data sources: PS0003 Interim CSR Table 4.3a, ISE Table 7.1.1, Table 7.2.1, Table 7.2.1.1, Table 7.2.1.2



CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; LOCF=last observation carried forward; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Data source: ISE Figure 4.1

図 4-11　DLQI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（LOCF）

4.5.1.6.2.2　維持期間

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示し、その減少の程度は Week 16 から Week 48 まで維持された［PS0005 Interim CSR Table 4.17a、Table 4.17b、PS0002 Interim CSR Table 4.17a、Table 4.17b］。

維持期間の DLQI スコアのベースラインからの変化量については、有効性併合解析を実施しなかった。

CIMPACT 試験では、導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群では、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示し、その減少の程度は、Week 16 から Week 48 までおおむね維持された。導入期間で CZP を投与された後に維持期間で PBO を投与された各投与群では、予想どおり Week 16 までは DLQI スコアが減少したが、Week 16 から Week 48 まで一貫して増加した［PS0003 Interim CSR Table 4.3d］。

4.5.1.7　INRS スコアのベースラインからの変化量

4.5.1.7.1　国内試験（PS0017 試験）

4.5.1.7.1.1　導入期間

FAS において、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のいずれも、INRS スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示した。一方、PBO 群では INRS スコアのベースラインからの減少は認められなかった。Week 16 のベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群では−2.9、CZP 400mg Q2W 群では−4.0 に対して、PBO 群では 0.0 であった。Week 16 の INRS スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった［PS0017 Final CSR Table 4.14.1FA］。

4.5.1.7.1.2　維持期間

BM FAS IA において、CZP のいずれの投与群も、INRS スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示し、その減少の程度は Week 16 から Week 52 まで維持された。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者のうち、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群の INRS スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 52 まで維持され（Week 16：−3.6、Week 52：−4.2）、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群でも Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−3.6、Week 52：−3.7）。

CZP 400mg Q2W 群では、INRS スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−4.2、Week 52：−4.5）［PS0017 Final CSR Table 4.14.2.0FA］。

4.5.1.7.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

海外第 III 相試験では、INRS を評価しなかった。

4.5.1.8　mNAPSI スコアのベースラインからの変化量

4.5.1.8.1　国内試験（PS0017 試験）

4.5.1.8.1.1　導入期間

NAPSIS における Week 16 の修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群では−1.7、CZP 400mg Q2W 群では−2.1、PBO 群では−0.9 であった［PS0017 Final CSR Table 4.25.4FA］。

4.5.1.8.1.2　維持期間

BM NAPSIS において、CZP のいずれの投与群も、mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 52 まで維持又は経時的に増加した。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者のうち、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 52 まで維持され（Week

16：−1.4、Week 52：−2.9）、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群でも Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−2.1、Week 52：−3.2）。

CZP 400mg Q2W 群では、mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−2.2、Week 52：−3.7）［PS0017 Final CSR Table 4.25.5FA］。

4.5.1.8.2　海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験のいずれも、Week 48 の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量の結果から、CZP 投与により爪病変が改善することが示唆された［PS0005 Interim CSR Table 4.21、PS0002 Interim CSR Table 4.21、PS0003 Interim CSR Table 4.5a］。

4.5.2　関節症性乾癬

PS0017 試験では、PsA001 試験との結果の比較のため、PsAS（OJS3+）及び BM PsAS（OJS3+）IA の結果を記載した。

4.5.2.1　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

4.5.2.1.1　国内試験（PS0017 試験の部分集団）

4.5.2.1.1.1　導入期間

PsAS（OJS3+）において、CZP 200mg Q2W 群（3 例）では ACR20、ACR50 及び ACR70 改善を達成した被験者はいなかった。

CZP 400mg Q2W 群（5 例）では、Week 16 の ACR20 改善率は 80.0%（4 例）であり、ACR50 改善率は 80.0%（4 例）、ACR70 改善率は 60.0%（3 例）であった。

PBO 群では、評価対象となる被験者はいなかった［PS0017 Final CSR Table 4.16.4FA］。

4.5.2.1.1.2　維持期間

BM PsAS（OJS3+）IA において、CZP 400mg Q2W 群では、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率は Week 16 から Week 52 まで一貫して維持され、Week 16〜52 の ACR20 改善率の範囲は 80%〜100%、ACR50 改善率の範囲は 40%〜100%、ACR70 改善率の範囲は 40%〜80%であった。

CZP 200mg Q2W 群では、維持期間も CZP 200mg Q2W を継続した 1 例のみが Week 32 に ACR20 改善を達成して Week 52 まで維持された。本被験者は Week 52 に ACR50 改善を達成したが、ACR70 改善は達成しなかった［PS0017 Final CSR Table 4.16.5.0FA］。

4.5.2.1.1.3　導入期間+維持期間

PsAS（OJS3+）において、CZP 200mg Q2W 群（3 例）では、Week 2〜8 及び Week 32〜52 に ACR20 改善を達成した被験者が 1 例、Week 2〜4 及び Week 52 に ACR50 改善を達成した被験者が 1 例、及び Week 4 に ACR70 改善を達成した被験者が 1 例であった。

CZP 400mg Q2W 群では、Week 2 及び Week 52 の ACR20 改善率がそれぞれ 60.0%及び 100%、ACR50 改善率がそれぞれ 20.0%及び 100%、ACR70 改善率がそれぞれ 20.0%及び 60.0%であった［PS0017 Final CSR Post-hoc Table 3.1FA］。

4.5.2.1.2　海外第 III 相試験（PsA001 試験）

4.5.2.1.2.1　二重盲検期間

Week 12 の ACR20 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 58.0%、CZP 400mg Q4W 群では 51.9%であり、PBO 群（24.3%）に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（PBO 群との差：それぞれ 33.7%及び 27.6%、いずれも $p<0.001$）。Week 24 の ACR20 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 63.8%、CZP 400mg Q4W 群では 56.3%であり、PBO 群（23.5%）に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（PBO 群との差：それぞれ 40.2%及び 32.8%、いずれも $p<0.001$）［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.2.1、Table 4.6.1］。

CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の ACR20 改善率は、Week 1～24 のすべての評価時期で PBO 群に比べて統計学的に有意に高かった（いずれも $p\leq0.001$）。CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の ACR20 改善率は Week 12 まで経時的に上昇し、Week 24 まで維持された［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.8.1、Figure 6］。

ACR50 及び ACR70 改善率も同様の傾向が認められた［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.8.1、Figure 7、Figure 8］。

4.5.2.1.2.2　二重盲検期間+用量盲検期間

ACR20 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群共に、Week 18 まで経時的に上昇し、Week 48 まで維持された。Week 48 の ACR20 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群では 66.7%、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では 65.9%であった。すべての評価時期の ACR20 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群と Wk0 CZP 400mg Q4W 群で同程度であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.1.1、Figure 3.1］。

ACR50 改善率でも同様の傾向が認められ、Wk0 CZP 200mg Q2W 群と Wk0 CZP 400mg Q4W 群で同程度であった。Week 48 の ACR50 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群では 49.3%、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では 45.9%であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.1.1、Figure 3.2］。

ACR70 改善率は、Week 4 から Week 26 まで Wk0 CZP 200mg Q2W 群の方が Wk0 CZP 400mg Q4W 群に比べて高かったが、Week 28 から Wek 48 までは同程度であった。Week 48 の ACR70 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群では 34.8%、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では 30.4%であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.1.1、Figure 3.3］。CZP の両投与群で同一の用法・用量であった Week 4 の時点で、既に ACR70 改善率に群間差が認められた。このように反応曲線の早期に違いが認められたことから、CZP の投与群間の差は投与効果の違いのみでは説明できず、その他の未特定要因又はランダム効果も原因である可能性が示唆された。

4.5.2.2　HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

HAQ-DI 以外の ACR コアセット（腫脹関節数、圧痛関節数、PtAAP、PtGADA、PhGADA、CRP）の結果は、PS0017 試験では［PS0017 Final CSR Section 8.3.11.2.2］に、PsA001 試験では M2.7.6 項に記載した。

4.5.2.2.1　国内試験（PS0017 試験の部分集団）

4.5.2.2.1.1　導入期間

PsAS（OJS3+）におけるベースラインの HAQ-DI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W 群では 1.33、CZP 400mg Q2W 群では 0.55 であった。Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群では−0.04、CZP 400mg Q2W 群では−0.45 であった［PS0017 Final CSR Table 4.22.4FA］。

PsAS における Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群では−0.17、CZP 400mg Q2W 群では−0.40 と減少（改善）を示し、一方、PBO 群では 0.03 とわずかな増加を示した［PS0017 Final CSR Table 4.22.16FA］。

4.5.2.2.1.2　維持期間

BM PsAS（OJS3+）IA において、ベースラインの HAQ-DI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W 群では 2.38、CZP 400mg Q2W 群では 0.55 であった。CZP 400mg Q2W 群では、Week 16 で認められた HAQ-DI スコアのベースラインからの減少（改善）は Week 52 まで維持され、ベースラインからの平均変化量は Week 16、Week 24、及び Week 52 でいずれも−0.45 であった。一方、CZP 200mg Q2W 群では、Week 24 のベースラインからの平均変化量は−0.88 であった［PS0017 Final CSR Table 4.22.5.0FA］。

Week 16 の HAQ-DI 改善率は、CZP 200mg Q2W 群で 100%、CZP 400mg Q2W 群で 40.0%であり、維持期間を通して維持された。Week 52 の HAQ-DI 改善率は、CZP 200mg Q2W 群で 100%（1/1 例）、CZP 400mg Q2W 群で 40.0%（2/5 例）であった［PS0017 Final CSR Table 4.22.8.0FA］。

4.5.2.2.2　海外第 III 相試験（PsA001 試験）

4.5.2.2.2.1　二重盲検期間

CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群における HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量は、すべての評価時期で PBO 群に比べて大きな減少（改善）を示した。この減少は Week 1 及び 2 の時点で既に認められ、Week 24 まで維持された。投与群別では、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群の結果はおおむね同様であった［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.22.1］。

Week 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群では−0.48、PBO 群では−0.17 であった［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.22.1］。

4.5.2.2.2.2　二重盲検期間+用量盲検期間

Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群共に、HAQ-DI スコアは Week 24 まで経時的に減少し、Week 48 まで維持された。Week 48 のベースラインからの平均変化量は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群では−0.56、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では−0.49 であった。ベースラインからの平均変化量は Wk0 CZP 200mg Q2W 群と Wk0 CZP 400mg Q4W 群で同程度であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.22.1］。

4.5.2.3　DAS28-CRP のベースラインからの変化量

4.5.2.3.1　国内試験（PS0017 試験の部分集団）

4.5.2.3.1.1　導入期間

PsAS（OJS3+）におけるベースラインの DAS28-CRP の平均値は、CZP 200mg Q2W 群では 4.54、CZP 400mg Q2W 群では 4.37 であった。Week 16 の DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群では 0.06、CZP 400mg Q2W 群では−2.77 であり、CZP 200mg Q2W 群では減少（改善）が認められなかったが、CZP 400mg Q2W 群では減少（改善）が認められた［PS0017 Final CSR Table 4.23.4FA］。

4.5.2.3.1.2　維持期間

BM PsAS（OJS3+）IA において、CZP 200mg Q2W 群では、維持期間も CZP 200mg Q2W を継続した 1 例で、DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量が Week 16 に−0.85、Week 24 に−1.20、Week 52 に−2.24 であった。

CZP 400mg Q2W 群では、DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量は Week 52 まで維持され、Week 16 に−2.77、Week 24 に−2.49、Week 52 に−2.90 であった。［PS0017 Final CSR Table 4.23.5.0FA、Table 4.23.8.0FA］。

4.5.2.3.2　海外第 III 相試験（PsA001 試験）

4.5.2.3.2.1　二重盲検期間

Week 24 の DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群では−1.92 と減少（改善）を示し、その減少の程度は PBO 群（−0.45）に比べて大きかった。CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群のベースラインからの減少は Week 1 の早期に認められ（PBO 群との差：p<0.001）、経時的な減少が続いた［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.44］。

4.5.2.3.2.2　二重盲検期間+用量盲検期間

Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群共に、DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量は Week 48 まで経時的な減少（改善）を示した。Week 48 のベースラインからの平均変化量は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群では−2.18、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では−1.95 であった。ベースラインからの平均変化量は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群の方が Wk0 CZP 400mg Q4W 群に比べて大きかった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.56.1］。

4.5.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬（PS0017 試験の非盲検コホート）

4.5.3.1　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に共通の評価項目

4.5.3.1.1　CGI-I

4.5.3.1.1.1　導入期間

CFAS において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に Week 2 から症状の改善が認められた。Week 2 で寛解又は改善が認められた被験者の割合は、乾癬性紅皮症患者の CZP の各投与群では 57.1%以上、膿疱性乾癬患者の CZP の各投与群では 75.0%以上であり、その割合は Week 16 までに更に上昇又は維持した。

Week 16 で寛解又は改善が認められた被験者の割合は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 85.7%（6/7 例）、CZP 400mg Q2W 群で 100%（8/8 例）であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 100%（4/4 例）、CZP 400mg Q2W 群で 100%（3/3 例）であった［PS0017 Final CSR Table 4.26.3FA］。

4.5.3.1.1.2　維持期間

CFAS において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、CZP のいずれの投与群も、寛解又は改善が認められた被験者の割合は Week 16 から Week 52 までおおむね維持された。

乾癬性紅皮症患者では、Week 52 で寛解又は改善が認められた被験者の割合は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 75.0%（3/4 例）、CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W 群で 87.5%（7/8 例）であった。

膿疱性乾癬患者では、Week 52 で寛解又は改善が認められた被験者の割合は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 100%（3/3 例）、CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W 群で 66.7%（2/3 例）であった［PS0017 Final CSR Table 4.26.4FA］。

4.5.3.1.1.3　導入期間+維持期間

CFAS において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、寛解又は改善が認められた被験者の割合は、導入期間+維持期間を通して維持又は増加した。Week 2 に寛解又は改善が認められた被験者の割合は、乾癬性紅皮症患者では 57.1%以上、膿疱性乾癬患者では 75.0%以上であり、半数以上の被験者に寛解又は改善が認められた。Week 52 に寛解又は改善が認められた被験者の割合は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 71.4%（5/7 例）、CZP 400mg Q2W 群で 87.5%（7/8 例）であり、膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W 群の Week 2（75.0%、3/4 例）及び CZP 400mg Q2W 群の Week 52（66.7%、2/3 例）を除き、いずれの投与群でもすべての評価時点で 100%であった［PS0017 Final CSR Post-hoc Table 5.1FA］。

4.5.3.1.2　DLQI スコアのベースラインからの変化量

4.5.3.1.2.1　導入期間

CFAS において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示した。Week 16 のベースラインからの平均変化量は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で−3.1、CZP 400mg Q2W 群で−5.6 であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で−7.5、CZP 400mg Q2W 群で−2.7 であった［PS0017 Final CSR Table 4.12.9FA］。

4.5.3.1.2.2　維持期間

CFAS において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、CZP のいずれの投与群でも DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示し、その減少の程度は Week 16 から Week 52 までおおむね維持された。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者における、Week 52 の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で−4.8、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で−6.0 であった。CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群では、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16（−5.6）から Week 52（−5.4）まで維持された。

膿疱性乾癬患者では、導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者における、Week 52 の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で−10.3、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で−4.0 であった。CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群では、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 で−2.7、Week 52 で−0.3 であった［PS0017 Final CSR Table 4.12.10FA］。

4.5.3.1.3　INRS スコアのベースラインからの変化量

4.5.3.1.3.1　導入期間

CFAS において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、INRS スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示した。Week 16 のベースラインからの平均変化量は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で−1.4、CZP 400mg Q2W 群で−2.4 であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で−2.3、CZP 400mg Q2W 群で−2.0 であった［PS0017 Final CSR Table 4.14.9FA］。

4.5.3.1.3.2　維持期間

CFAS において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、CZP のいずれの投与群でも INRS スコアのベースラインからの平均変化量は減少（改善）を示し、その減少の程度は Week 16 から Week 52 までおおむね維持された。

乾癬性紅皮症患者では、Week 52 での INRS スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で−2.3、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で−2.3、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で−1.5 であった。

膿疱性乾癬患者では、Week 52 での INRS スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で−3.3、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で−5.0、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で−2.0 であった［PS0017 Final CSR Table 4.14.10FA］。

4.5.3.2　乾癬性紅皮症に対する評価項目

4.5.3.2.1　PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率

4.5.3.2.1.1　導入期間

EPS において、PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 4 で上昇が認められ、その後も経時的に上昇した。Week 16 の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 57.1%、CZP 400mg Q2W 群では 62.5%であった。

PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 8 で上昇が認められ、その後も経時的に上昇した。Week 16 の PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 57.1%、CZP 400mg Q2W 群では 62.5%であった。

PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に低く、経時的な上昇傾向は認められなかった。Week 16 の PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 0%、CZP 400mg Q2W 群では 12.5%であった［PS0017 Final CSR Table 4.6.3FA］。

4.5.3.2.1.2　維持期間

EPS において、PASI 改善率はいずれも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、維持期間を通しておおむね維持された。

PASI75 改善率は、Week 16 に CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 75.0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 62.5%であり、Week 52 にそれぞれ 50.0%及び 75.0%であった。

PASI90 改善率は、Week 16 に CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 75.0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 62.5%であり、Week 52 にそれぞれ 25.0%及び 75.0%であった。

PASI100 改善率はいずれの投与群でも低く、Week 16 に CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 12.5%であり、Week 52 にはいずれも 0%であった［PS0017 Final CSR Table 4.6.4FA］。

4.5.3.2.1.3　導入期間+維持期間

EPS において、PASI 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、導入期間+維持期間を通して上昇した。

PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 4 から経時的に上昇し、Week 20 に CZP 200mg Q2W 群で 85.7%、CZP 400mg Q2W 群で 62.5%であった。Week 52 の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 57.1%に低下し、CZP 400mg Q2W 群では 75.0%に上昇した。

PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 8 から経時的に上昇し、CZP 200mg Q2W 群では Week 16 の PASI90 改善率が 57.1%、CZP 400mg Q2W 群では Week 12 の PASI90 改善率が 62.5%であった。Week 52 の PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 42.9%に低下し、CZP 400mg Q2W 群では 75.0%に上昇した。

PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、導入期間+維持期間を通して一貫した上昇傾向は認められなかった。Week 52 の PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に 0%であった［PS0017 Final CSR Post-hoc Table 6.1FA］。

4.5.3.2.2 PGA 改善率

4.5.3.2.2.1 導入期間

EPS において、PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では Week 12、CZP 400mg Q2W 群では Week 8 で上昇が認められた。Week 16 の PGA 改善率は CZP 200mg Q2W 群では 28.6%、CZP 400mg Q2W 群では 25.0%であった［PS0017 Final CSR Table 4.7.3FA］。

4.5.3.2.2.2 維持期間

EPS において、Week 16 の PGA 改善率は CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 50.0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 25.0%であり、Week 52 ではそれぞれ 25.0%及び 37.5%であった。

CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群では、PGA 改善率は Week 16 に 25.0%、Week 40 に 62.5%であった。CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群では、PGA 改善率は Week 28 までは 0%であったが、Week 32 以後ではいずれも 50.0%であった。［PS0017 Final CSR Table 4.7.4FA］。

4.5.3.2.2.3 導入期間+維持期間

EPS において、PGA 改善率は導入期間に CZP 200mg Q2W 群では Week 12、CZP 400mg Q2W 群では Week 8 から上昇が認められた。Week 16 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群で 28.6%、CZP 400mg Q2W 群で 25.0%であり、Week 52（CZP 200mg Q2W 群：28.6%、CZP 400mg Q2W 群：37.5%）まで維持された［PS0017 Final CSR Post-hoc Table 7.1FA］。

4.5.3.3 膿疱性乾癬に対する評価項目

4.5.3.3.1 膿疱性乾癬の全般改善度

4.5.3.3.1.1 導入期間

GPPS において、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、全例が Week 2 で「著明改善」、「中等度改善」又は「軽度改善」と評価され、その評価は Week 16 まで継続した［PS0017 Final CSR Table 4.27.3FA］。

4.5.3.3.1.2 維持期間

GPPS において、ほとんどの被験者が維持期間中も継続して「著明改善」、「中等度改善」又は「軽度改善」と評価された。Week 52 で全般改善度が「著明改善」、「中等度改善」又は「軽度改善」と評価された被験者の割合は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 100%（3/3 例）、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 66.7%（2/3 例）であった［PS0017 Final CSR Table 4.27.4FA］。

4.5.3.3.1.3 導入期間+維持期間

GPPS において、ほとんどの被験者が導入期間+維持期間に継続して「著明改善」、「中等度改善」又は「軽度改善」と評価された。全般改善度が「著明改善」、「中等度改善」又は「軽度改善」と評価された被験者の割合は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群ではすべての評価時点で

100%（4/4 例）、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群では Week 52［66.7%（2/3 例）］を除くすべての評価時点で 100%（3/3 例）であった［PS0017 Final CSR Post-hoc Table 4.1FA］。

4.5.3.3.2　JDA 重症度分類スコア

4.5.3.3.2.1　導入期間

GPPS における Week 16 の JDA 重症度分類スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群では−3.0、CZP 400mg Q2W 群では−4.3 と減少（改善）を示した［PS0017 Final CSR Table 4.28.7FA］。

4.5.3.3.2.2　維持期間

GPPS において、維持期間中も CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群では、JDA 重症度分類スコアのベースラインからの平均変化量は継続して減少（改善）又は維持された。Week 52 の JDA 重症度分類スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群共に−4.7 であった［PS0017 Final CSR Table 4.28.8FA］。

4.6　部分集団解析

国内試験（PS0017 試験）の FAS 及び海外第 III 相試験の有効性併合解析（Pool E1）では、Week 16 の PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率の部分集団解析を実施した。

PS0017 試験及び Pool E1 共に、Week 16 の PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率の部分集団解析の結果は全体集団と同様であり、すべての部分集団において、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群では PBO 群に比べて一貫して高かった。

4.7　有効性の結論

4.7.1　尋常性乾癬

国内試験（PS0017 試験）及び海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）では、Week 16 の PASI75 改善率、PASI90 改善率、PGA 改善率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量の結果から、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PBO 群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある治療効果が認められた。更に、維持期間では国内試験（PS0017 試験）において Week 52 までの主な有効性評価項目の結果から、CZP の治療効果は Week 52 まで更に上昇又は維持されたと考えられた。

また、CIMPACT 試験での維持期間のデザインは他の第 III 相試験と違うものの、海外第 III 相試験の Week 48 までの主な有効性評価項目の結果から、CZP の治療効果は Week 48 まで維持されたと考えられた。すべての部分集団において CZP の各投与群に治療効果が認められた。

PS0017 試験では、Week 16 及び 52 の PASI75 改善率、PASI90 改善率、PGA 改善率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高い改善傾向にあった。

CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、Week 16 まで及び Week 48 までの PASI75 改善率、PASI90 改善率、PGA 改善率及び DLQI スコアのベースラインからの変化量は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高い改善傾向にあった。一方、CIMPASI-2 試験は CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度の傾向であった。

4.7.2　関節症性乾癬

国内試験（PS0017 試験）では、関節症性乾癬を合併する被験者数が少なかったものの、ACR20/50/70 改善率、HAQ-DI スコア、DAS28-CRP の結果から、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に関節症性乾癬に対する治療効果が認められた。

海外第 III 相試験（PsA001 試験）でも、主要評価項目の 1 つである Week 12 の ACR20 改善率の結果から関節症性乾癬に対する CZP の治療効果が認められ、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI スコア及び DAS28-CRP の結果も主要評価項目の結果を裏付けるものであった。更に、もう 1 つの主要評価項目である Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量[注5)]も事後解析の結果から、関節症性乾癬に対する CZP の治療効果が認められた。

4.7.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

国内試験（PS0017 試験）では、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬を有する被験者数が少なかったものの、CGI-I、DLQI スコア、INRS スコア、PASI75/90/100 改善率、PGA 改善率、全般改善度、JDA 重症度分類スコアの結果から、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する治療効果が認められた。

4.8　乾癬に対する推奨用法・用量（案）

本邦では、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に共通する本薬の用法・用量として「通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」と設定することが妥当と判断した。

以下に、本推奨用法・用量の設定を支持する結果を病型別に要約した。

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

- 導入期間（16 週まで）において、国内及び海外共に一貫して CZP 200mg Q2W 投与（初回用量として、1 回 400mg を Week 0、2 及び 4 に投与し、以後は 200mg Q2W 投与）及び CZP 400mg Q2W 投与は高い有効性を示した。
- 維持期間（16 週以降）では、導入期間で用いた CZP 200mg Q2W 投与又は CZP 400mg Q2W 投与を引き続き投与した時、国内及び海外共に一貫して本薬の効果は減退せず、維持された。

注5) mTSSのベースラインからの変化量の結果はM2.7.3.2.2.2.8項を参照

- 海外第 III 相試験において、CZP 400mg Q2W 投与では、Week 16 及び 48 に評価した一連の有効性評価項目すべてで CZP 200mg Q2W 投与に比べて高い有効性を示し、その用量間の差は Week 48 で最も顕著であった。国内試験においても Week 16 及び 52 の PASI 改善率は CZP 200mg Q2W 投与に比べて CZP 400mg Q2W 投与がおおむね高かった。
- 他の適応（関節リウマチ）では、維持治療中の患者における投与オプションとして、症状安定後は、200mg Q2W に変わり、400mg Q4W での継続投与ができる。乾癬の適応でも、同様の設定が可能かの検討を行い、導入期間の用量が CZP 200mg Q2W であった被験者に対し、16 週時点で CZP 200mg Q2W 投与又は CZP 400mg Q4W 投与に再割り付けし、投与した時、CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q4W 投与の有効性に違いはなかった。
- 国内試験では、関節症状を併発する部分集団において、関節症状の評価を行った結果、CZP 400mg Q2W 投与では 5 例中 4 例で関節症状に対する効果が確認された。また引き続き投与した時、効果は減退せず、維持された。
- 海外では、関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験（PsA001 試験）を実施した。CZP 400mg Q2W 投与の検討は行われていないが、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q4W 投与で関節症状に対する高い有効性を示した。また引き続き投与した時、効果は減退せず、維持された。
- いずれの用法・用量においても本薬の安全性プロファイルは許容できるものであり、長期投与及び投与量増加に伴うリスクの上昇は認められなかった。

乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

- 国内試験において、少数例での検討であるが、導入期間（16 週まで）において、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬共に一貫して CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与で有効性を示した。また引き続き投与した時、効果は減退せず、維持された。
- いずれの用法・用量においても本薬の安全性プロファイルは許容できるものであった。

5. 安全性の概括評価

尋常性乾癬患者における CZP の安全性は、国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）を中心に評価した。なお、海外試験については、第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）及び第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）を評価対象としたが、目的に応じて併合解析を実施しており、主にその結果に基づいて評価を行った。

関節症性乾癬患者における安全性は、PS0017 試験の部分集団（関節症状を有する尋常性乾癬患者）の結果に加えて、活動性関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験）の結果を用いて検討した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における CZP の安全性は、PS0017 試験で評価した。

このうち、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験は Week 48 まで完了しており、非盲検期間を実施中である。

安全性の概括評価では、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及びその他の有害事象、臨床検査値、並びにバイタルサインを事前に規定した時点で評価し、要約した。なお、関節症性乾癬患者に対する安全性評価は、PS0017 試験の尋常性乾癬患者の部分集団で実施していることから、5.6.1 項に PsA001 試験の結果と併せて要約した。

5.1 解析方法

PS0017 試験については、導入期間（Week 0～16）及び導入期間+維持期間（Week 0～52）のデータを示した。なお、本試験の有害事象は、治験薬最終投与後 70 日以内に発現した有害事象と定義した（導入期間の中止症例での治験薬最終投与後 70 日以内の有害事象は Week 0～16 の解析に、維持期間完了症例あるいは維持期間の中止症例での治験薬最終投与後 70 日以内の有害事象は Week 0～52 の解析に含めた）。

すべての安全性データは、無作為化解析対象集団（RS）、安全性解析対象集団（SS）、治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）、関節症性乾癬解析対象集団（PsAS）、非盲検コホート無作為化解析対象集団（CRS）又は非盲検コホート安全性解析対象集団（CSS）を用いて要約した。RS は、無作為に割り付けられた局面型皮疹を有する乾癬［尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）］被験者で構成された。SS は、RS のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成された。PK-PPS は、RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に定量可能な血漿中 CZP 濃度試料を 1 回以上測定された被験者で構成された。PsAS は、SS の部分集団であり、ベースライン時に関節症性乾癬を有する被験者で構成された。CRS は、非盲検コホートにおいて無作為割付けされた膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症を有する被験者で構成された。CSS は、CRS のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成された。各解析対象集団の概要を表 5-1 に示した。

なお、導入期間（Week 0～16）の安全性の解析は、SS を対象に集計した。維持期間（Week 16～52）の安全性の解析は、escape 投与に移行した被験者を含まない中間解析用盲検下維持期間安全性解析対象集団（BM SS IA）及び escape 投与を実施した安全性解析対象集団（EM SS）について集計した。また、導入期間+維持期間（Week 0～52）を通した安全性の解析は、escape 投与に移行した被験者のデータを CZP 群に含めた SS について集計した。

表 5-1　解析対象集団の概要（国内試験）

解析対象集団	乾癬の種類	投与群	盲検性
無作為化解析対象集団 (RS) 安全性解析対象集団 (SS) 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団 (PK-PPS)	尋常性乾癬 (関節症性乾癬の合併例を含む)	Week 0～16 CZP 200mg Q2W 群 [a] CZP 400mg Q2W 群 PBO 群 Week 16 以後 CZP 200mg Q2W 群 (CZP 200mg Q2W 群から再度無作為に割り付け、Week 0～16 と同用量で継続投与) CZP 400mg Q4W 群 (CZP 200mg Q2W 群から再度無作為に割付け) CZP 400mg Q2W 群 (Week 0～16 と同用量で継続投与) PBO 群 (Week 0～16 と同用量で継続投与)	二重盲検
		escape 投与群 (CZP 200mg Q2W[b, c] 又は CZP 400mg Q2W)	非盲検
関節症性乾癬解析対象集団 (PsAS)	関節症性乾癬	Week 0～16 CZP 200mg Q2W 群 [a] CZP 400mg Q2W 群 PBO 群 Week 16 以後 CZP 200mg Q2W 群 (CZP 200mg Q2W 群から再度無作為に割り付け、Week 0～16 と同用量で継続投与) CZP 400mg Q4W 群 (CZP 200mg Q2W 群から再度無作為に割付け) CZP 400mg Q2W 群 (Week 0～16 と同用量で継続投与) PBO 群 (Week 0～16 と同用量で継続投与)	二重盲検
		escape 投与群 (CZP 200mg Q2W[b, c] 又は CZP 400mg Q2W)	非盲検
非盲検コホート無作為化解析対象集団 (CRS) 非盲検コホート安全性解析対象集団 (CSS)	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	CZP 200mg Q2W 群 [a, d] CZP 400mg Q2W 群	非盲検

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo
Note: Subjects who do not achieve a PASI50 response at the Week 16, 24, 32, or 40 visit will escape from double-blind treatment and enter the open-label arm of the study.
a Loading dose of CZP 400mg at Weeks 0, 2, and 4
b Dosage could be changed to CZP 400mg Q2W at the discretion of the investigator
c CZP 400mg Q2W as 3 loading doses followed by CZP 200mg Q2W from the visit the response criterion is not met
d After Week 16, dosage could be changed to CZP 400mg Q2W at the discretion of the investigator.

海外試験については、安全性併合解析を実施しており、当該解析結果に基づき、海外試験での安全性を要約した。併合安全性データの概要を表 5-2 に示した。

PS0017 試験と海外第 III 相試験の導入期間のデータの比較には、Pool S1 を使用した。海外試験における長期投与時の安全性の要約としては、最も包括的で長期間の安全性評価が可能な Pool S3 を主として使用した。

Pool S1 は安全性の主要な併合データであり、第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）の導入期間（Week 0～16）に治験薬（CZP 又は PBO）を投与された被験者を含めた。なお、CIMPACT 試験では実薬対照として ETN を用いたが、ETN に割り付けられた被験者は Pool S1 から除外した。

Pool S3 では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日を臨床データカットオフ日として第 II 相及び第 III 相試験（C87040 試験、C87044 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）の導入期間、維持期間及び非盲検期間のデータを併合し、CZP の長期投与及び安全性のデータを検討した。Pool S3 には CZP 投与を受けた中等度～重度の尋常性乾癬の全被験者を含め、投与群を「第 III 相 CZP 200mg Q2W 群」、「第 III 相 CZP 400mg Q2W 群」、「第 III 相全 CZP 群」及び「第 II/III 相全 CZP 群」とした。

表 5-2　併合安全性データの概要

併合データ	併合した試験	併合した投与群	併合した投与期間	併合の目的
S1	CIMPASI-1、CIMPASI-2、CIMPACT	CZP 400mg Q2W 群 CZP 200mg Q2W 群 PBO 群	導入期間 (Week 0～16)	主要併合安全性データ、部分集団の検討、第 III 相 PBO 対照試験の Week 16 までの PBO と比較した CZP の安全性データの要約
S2	CIMPASI-1、CIMPASI-2、CIMPACT、C87040	CZP 400mg Q2W 群 CZP 200mg Q2W 群 PBO 群	導入期間 (Week 0～16、C87040 のみ Week 0～12)	第 II/III 相 PBO 対照試験の Week 16 までの PBO と比較した CZP の安全性データの要約
S3	CIMPASI-1、CIMPASI-2、CIMPACT、C87040、C87044	CZP 400mg Q2W 群 [a] CZP 200mg Q2W 群 [a] CZP 400mg Q4W 群 [a]	導入期間、維持期間、非盲検期間 (Week 0～144)	第 II/III 相 PBO 対照試験の Week 144 までの CZP の安全性データの要約
S4	CIMPASI-1、CIMPASI-2、CIMPACT	CZP 400mg Q2W 群 CZP 200mg Q2W 群 CZP 400mg Q4W 群 PBO 群	維持期間 (Week 16～48)	第 III 相試験の Week 16～48 の PBO と比較した CZP の安全性データの要約

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo
a For the primary set of safety analyses based on Pool S3, subjects are included in the CZP group based on the dose most recently received.

5.2　曝露状況

5.2.1　国内試験

国内試験における治験薬の曝露状況について、PS0017 試験の SS（尋常性乾癬患者）及び CSS（乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者）の導入期間を表 5-3、導入期間+維持期間を表 5-4 に示した。

SS の導入期間では、曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群では 109.5 日、CZP 200mg Q2W 群では 110.2 日、PBO 群では 100.8 日であった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。総曝露期間は、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった（それぞれ 16.2 及び 14.8 患者・年）。PBO 群では 7.6 患者・年であり、各 CZP 群との差は被験者数の違いによるものであった。

SS の導入期間+維持期間では、曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群で 304.9 日及び CZP 200mg Q2W 群（維持期間で CZP 400mg Q4W を投与された被験者を含む、以下同様）で 276.4 日であった。

曝露期間の中央値は、CZP 400mg Q2W 群で 364.0 日、CZP 200mg Q2W 群で 355.5 日であった。総曝露期間は、全 CZP 群で 126.5 患者・年であった。

CSS の導入期間では、乾癬性紅皮症患者の曝露期間の平均値は 106.5 日、中央値は 112.0 日であった。総曝露期間は 4.5 患者・年であった。膿疱性乾癬患者の曝露期間の平均値は 112.1 日、中央値は 112.0 日であった。総曝露期間は 2.1 患者・年であった。

CSS の導入期間+維持期間では、乾癬性紅皮症患者の曝露期間の平均値は 314.7 日、中央値は 364.0 日であった。総曝露期間は、15.2 患者・年であった。膿疱性乾癬患者の曝露期間の平均値は 364.1 日及び中央値は 364.0 日であった。総曝露期間は 8.1 患者・年であった。

表 5-3　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（SS 及び CSS）

Variable	Statistic	SS				CSS		
		PSO (incl PsA)[a]				EP[b]	GPP[b]	All Cohort N=22
		PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
Duration of exposure (days)								
	Mean (SD)	100.8 (30.4)	110.2 (8.6)	109.5 (12.8)	109.8 (11.0)	106.5 (21.7)	112.1 (0.4)	108.3 (17.9)
	Median	112.0	112.0	112.0	112.0	112.0	112.0	112.0
	Min, max	14, 114	70, 116	28, 114	28, 116	28, 113	112, 113	28, 113
Number of days dose was received								
	Mean (SD)	7.2 (2.2)	7.8 (0.6)	7.8 (1.0)	7.8 (0.8)	7.5 (1.6)	7.9 (0.4)	7.6 (1.3)
	Median	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	Min, max	1, 8	5, 8	2, 8	2, 8	2, 8	7, 8	2, 8
Subject exposure days at risk								
	Mean (SD)	107.3 (12.3)	112.5 (3.1)	111.6 (4.4)	112.0 (3.9)	110.2 (7.3)	112.1 (0.4)	110.8 (6.0)
	Median	112.0	112.0	112.0	112.0	112.0	112.0	112.0
	Min, max	70, 114	109, 126	84, 126	84, 126	84, 113	112, 113	84, 113
Total subject exposure years at risk		7.6	14.8	16.2	31.0	4.5	2.1	6.7

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SS=Safety Set

a Treated under double-blind conditions.

b Allocated to the cohort and treated under open-label conditions.

Data sources: PS0017 Final CSR Table 7.1.1FA, Table 7.4FA

表 5-4　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（SS 及び CSS）

Variable	Statistic	SS			CSS		
		PSO (incl PsA) [a]			EP [b]	GPP [b]	All Cohort N=22
		CZP 200mg Q2W [c] N=72	CZP 400mg Q2W N=64	All CZP N=122	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
Duration of exposure (days)							
	Mean (SD)	276.4 (108.5)	304.9 (101.9)	323.1 (77.4)	314.7 (106.8)	364.1 (0.4)	330.5 (90.4)
	Median	355.5	364.0	364.0	364.0	364.0	364.0
	Min, max	42, 368	28, 367	28, 368	28, 367	364, 365	28, 367
Number of days dose was received							
	Mean (SD)	19.6 (7.7)	21.5 (7.3)	22.8 (5.5)	22.1 (7.6)	25.9 (0.4)	23.3 (6.5)
	Median	24.5	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0
	Min, max	3, 26	2, 26	2, 26	2, 26	25, 26	2, 26
Subject exposure days at risk							
	Mean (SD)	322.4 (122.8)	359.2 (105.7)	378.7 (78.5)	370.7 (106.8)	420.1 (0.4)	386.5 (90.4)
	Median	411.5	420.0	420.0	420.0	420.0	420.0
	Min, max	53, 424	84, 423	84, 424	84, 423	420, 421	84, 423
Total subject exposure years at risk		63.5	62.9	126.5	15.2	8.1	23.3

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: The count of subjects in the treatment groups may be different from the Initial Treatment Period because of possible uptitration. Subjects may have been counted in 2 treatment groups in this table, but only once in the "All CZP" column.

a Includes all subjects (double-blind and open-label [escape] treatment).

b Allocated to the cohort and treated under open-label conditions.

c Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W were re-randomized (1:1) at Week 16 to receive either CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q4W.

Data sources: PS0017 Final CSR Table 7.3.1FA, Table 7.6FA

5.2.2　海外試験

海外試験における治験薬の曝露状況について、Pool S1 を表 5-5 及び Pool S3 を表 5-6 に示した。

Pool S1 では、曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群（110.7 日）及び CZP 200mg Q2W 群（110.0 日）で同程度であり、PBO 群（107.8 日）でわずかに短かった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。総曝露期間は、全 CZP 群で 211.0 患者・年であったのに対し、PBO 群では 46.9 患者・年であり、この差は被験者数と Week 16 前の試験中止によるものであった。

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群で計 995 例が CZP の投与を受け、総曝露期間は 1412.8 患者・年であった。第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群での総曝露期間は、それぞれ 671.5 及び 741.3 患者・年であった。投与群別の曝露期間の中央値は、第 III 相全 CZP 群で 563.0 日、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群でそれぞれ 336.0 及び 338.0 日であった。

表 5-5　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16）　－Pool S1

Variable	Statistic	PBO N=157	CZP 200mg Q2W N=350	CZP 400mg Q2W N=342	All CZP N=692
Duration of exposure (days)	n	157	350	342	692
	Mean (SD)	107.8 (17.8)	110.0 (14.0)	110.7 (12.2)	110.4 (13.2)
	Median	112.0	112.0	112.0	112.0
	Min, max	14, 140	14, 141	14, 132	14, 141
Duration of exposure (months)					
>0	n (%)	157 (100)	350 (100)	342 (100)	692 (100)
≥3	n (%)	147 (93.6)	337 (96.3)	334 (97.7)	671 (97.0)
Number of doses received	n	157	350	342	692
	Mean (SD)	7.5 (1.3)	7.7 (1.0)	7.8 (0.9)	7.7 (1.0)
	Median	8.0	8.0	8.0	8.0
	Min, max	1, 8	1, 8	1, 8	1, 8
Subject exposure days at risk	n	157	350	342	692
	Mean (SD)	109.1 (15.3)	111.2 (10.1)	111.6 (7.5)	111.4 (8.9)
	Median	112.0	112.0	112.0	112.0
	Min, max	1, 140	15, 141	7, 132	7, 141
Subject exposure years at risk		46.9	106.5	104.5	211.0

CZP=certolizumab pegol; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data source: ISS Table 4.1

表 5-6　治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間+非盲検期間）　– Pool S3

Variable	Statistics	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709	Phase 3 All CZP N=995
Duration of exposure (days)				
	Mean (SD)	361.9 (204.7)	335.0 (171.4)	503.9 (187.8)
	Median	338.0	336.0	563.0
	Min, max	11, 901	11, 856	14, 915
Duration of exposure (months)				
>0	n (%)	729 (100)	709 (100)	995 (100)
≥3	n (%)	674 (92.5)	663 (93.5)	963 (96.8)
≥6	n (%)	558 (76.5)	542 (76.4)	905 (91.0)
≥12	n (%)	334 (45.8)	273 (38.5)	779 (78.3)
≥18	n (%)	184 (25.2)	95 (13.4)	551 (55.4)
≥24	n (%)	23 (3.2)	9 (1.3)	66 (6.6)
Duration of exposure (weeks) [a]				
>0 to 16	n (%)	116 (15.9)	97 (13.7)	42 (4.2)
>16 to 32	n (%)	86 (11.8)	119 (16.8)	86 (8.6)
>32 to 48	n (%)	155 (21.3)	173 (24.4)	60 (6.0)
>48	n (%)	372 (51.0)	320 (45.1)	807 (81.1)
>48 to 64	n (%)	111 (15.2)	107 (15.1)	91 (9.1)
>64 to 80 [a]	n (%)	87 (11.9)	140 (19.7)	207 (20.8)
>80	n (%)	174 (23.9)	73 (10.3)	509 (51.2)
Number of doses received				
	Mean (SD)	25.4 (14.5)	23.6 (12.2)	35.4 (13.4)
	Median	24.0	24.0	40.0
	Min, max	1, 64	1, 60	1, 65
Subject exposure days at risk				
	Mean (SD)	371.4 (205.3)	345.9 (166.5)	518.6 (179.3)
	Median	343.0	336.0	564.0
	Min, max	1, 901	1, 869	7, 915
Subject exposure years at risk		741.3	671.5	1412.8

CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Min=minimum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation
Note: The clinical cut date was [redacted].
Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.
Note: Data collected during treatment with the CZP 400mg Q4W dose in CIMPACT has been summarized under the Phase 3 CZP 200mg Q2W treatment group as they are the same cumulative monthly dose.
a Duration of exposure (weeks) in the >64 weeks category in the original submission included subjects with durations of exposure >64 to 80 weeks and >80 weeks.
Data source: 120-Day SU Table 4.3

5.3　有害事象

5.3.1　有害事象の発現例数の概要

5.3.1.1　国内試験

国内試験における有害事象の発現状況について、PS0017 試験の SS［尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）］及び CSS（乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者）の導入期間を表 5-7、全試験期間（導入期間+維持期間）を表 5-8 に示した。

SS の導入期間では、有害事象の発現率は、全 CZP 群（65.3%）の方が PBO 群（80.8%）より低かった。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群（62.3%）より CZP 200mg Q2W 群（68.8%）でわずかに高かった。重篤な有害事象（CZP 400mg Q2W 群 3.8%、CZP 200mg Q2W 群 0%、PBO 群 3.8%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（CZP 400mg Q2W 群 3.8%、CZP 200mg Q2W 群 4.2%、PBO 群 7.7%）の発現率は、投与群間で大きな違いはなかった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 16.8%、PBO 群で 23.1%であり、全 CZP 群でわずかに低かっ

た。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群（20.8%）より CZP 200mg Q2W 群（12.5%）でわずかに低かった。高度の有害事象の発現率は、全 CZP 群（3.0%）が PBO 群（15.4%）より低く、CZP 400mg Q2W 群（3.8%）と CZP 200mg Q2W 群（2.1%）で同程度であった。導入期間では、死亡は報告されなかった。

SS の全試験期間における有害事象の発現率は、全 CZP 群で 91.0%であり、CZP 200mg Q2W 群では 87.5%、CZP 400mg Q2W 群では 84.4%であった。重篤な有害事象の発現率は、全 CZP 群で 6.6%（8 例）であり、CZP 400mg Q2W 群（9.4%）より CZP 200mg Q2W 群（2.8%）でわずかに低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全 CZP 群で 7.4%であり、CZP 200mg Q2W 群（6.9%）と CZP 400mg Q2W 群（6.3%）で同程度であった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 32.0%であり、CZP 200mg Q2W 群（29.2%）と CZP 400mg Q2W 群（28.1%）で同程度であった。高度の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 5.7%であり、CZP 200mg Q2W 群（4.2%）と CZP 400mg Q2W 群（6.3%）で同程度であった。全試験期間を通して死亡は報告されなかった。

BM SS IA の維持期間における有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群（75.5%）と CZP 200mg Q2W 群（80.0%）で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、全 CZP 群で 4.5%であり、CZP 400mg Q2W 群（8.2%）より 200mg Q2W 群（0%）でわずかに低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全 CZP 群で 2.2%であり、CZP 200mg Q2W 群（0%）と CZP 400mg Q2W 群（4.1%）で同程度であった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 28.1%であり、CZP 400mg Q2W 群（24.5%）より CZP 200mg Q2W 群（32.5%）でわずかに高かった。高度の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 2.2%であり、CZP 200mg Q2W 群（2.5%）と CZP 400mg Q2W 群（2.0%）では同程度であった［PS0017 Final CSR Table 8.1.6.0FA］。

CSS の導入期間における有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 60.0%、膿疱性乾癬患者で 71.4%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 6.7%であり、膿疱性乾癬患者には認められなかった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 26.7%、膿疱性乾癬患者で 14.3%であった。導入期間では、重篤な有害事象、高度の有害事象及び死亡は報告されなかった。

CSS の全試験期間における有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 93.3%（14/15 例）、膿疱性乾癬患者で 100%（7/7 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 6.7%（1/15 例）、膿疱性乾癬患者で 28.6%（2/7 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者では 20.0%（3/15 例）で、膿疱性乾癬患者では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 40.0%（6/15 例）、膿疱性乾癬患者で 42.9%（3/7 例）であった。高度の有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者では 6.7%（1/15 例）で、膿疱性乾癬患者では 14.3%（1/7 例）であった。全試験期間を通して死亡は報告されなかった。

表 5-7　有害事象発現状況（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（SS 及び CSS）

Category	SS								CSS					
	PSO (incl PsA) [a]								EP [b]		GPP [b]		All Cohort	
	PBO N=26 100 subject-yrs =0.08		CZP 200mg Q2W N=48 100 subject-yrs =0.15		CZP 400mg Q2W N=53 100 subject-yrs =0.16		All CZP N=101 100 subject-yrs =0.31		All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15 100 subject-yrs =0.05		All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7 100 subject-yrs =0.02		N=22 100 subject-yrs =0.07	
	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any TEAE	21 (80.8)	47	33 (68.8)	72	33 (62.3)	63	66 (65.3)	135	9 (60.0)	27	5 (71.4)	13	14 (63.6)	40
Serious TEAEs	1 (3.8)	2	0	0	2 (3.8)	2	2 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
Subject discontinuation due to TEAEs	2 (7.7)	2	2 (4.2)	2	2 (3.8)	2	4 (4.0)	4	1 (6.7)	1	0	0	1 (4.5)	1
Drug-related TEAEs	6 (23.1)	6	6 (12.5)	13	11 (20.8)	14	17 (16.8)	27	4 (26.7)	6	1 (14.3)	1	5 (22.7)	7
Severe TEAEs	4 (15.4)	4	1 (2.1)	1	2 (3.8)	2	3 (3.0)	3	0	0	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within the category being summarized.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Treatment-emergent adverse events were those with onset at the time of or after the first dose of study medication up to Week 16.

a Treated under double-blind conditions.

b Allocated to the cohort and treated under open-label conditions.

Data sources: PS0017 Final CSR Table 8.1.1.1FA, Table 8.1.4FA, Table 8.3.1.1FA, Table 8.3.4FA

表 5-8　有害事象発現状況（導入期間+維持期間：Week 0～52）　– PS0017 試験（SS 及び CSS）

Category	SS						CSS					
	PSO (incl PsA) [a]						EP [b]		GPP [b]		All Cohort N=22 100 subject-yrs =0.23	
	CZP 200mg Q2W [c] N=72 100 subject-yrs =0.64		CZP 400mg Q2W N=64 100 subject-yrs =0.63		All CZP N=122 100 subject-yrs =1.26		All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15 100 subject-yrs =0.15		All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7 100 subject-yrs =0.08			
	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any TEAE	63 (87.5)	230	54 (84.4)	187	111 (91.0)	417	14 (93.3)	63	7 (100)	37	21 (95.5)	100
Serious TEAEs	2 (2.8)	2	6 (9.4)	7	8 (6.6)	9	1 (6.7)	1	2 (28.6)	2	3 (13.6)	3
Subject discontinuation due to TEAEs	5 (6.9)	5	4 (6.3)	4	9 (7.4)	9	3 (20.0)	3	0	0	3 (13.6)	3
Drug-related TEAEs	21 (29.2)	43	18 (28.1)	34	39 (32.0)	77	6 (40.0)	11	3 (42.9)	3	9 (40.9)	14
Severe TEAEs	3 (4.2)	3	4 (6.3)	4	7 (5.7)	7	1 (6.7)	2	1 (14.3)	1	2 (9.1)	3
All deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the category. #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Note: Treatment-emergent adverse events were those with onset at the time of or after the first dose of study medication until 70 days after last dose.

Note: The count of subjects in the treatment groups may be different from the Initial Treatment Period because of possible uptitration. Subjects may have been counted in 2 treatment groups in this table, but only once in the “All CZP” column.

a Includes all subjects (double-blind and open-label [escape] treatment).

b Allocated to the cohort and treated under open-label conditions.

c Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W were re-randomized (1:1) at Week 16 to receive either CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q4W.

Data sources: PS0017 Final CSR Table 8.1.2.1FA, Table 8.1.5FA, Table 8.3.2.1FA, Table 8.3.5FA

5.3.1.2 海外試験

海外試験における有害事象の発現状況について、Pool S1 を表 5-9 及び Pool S3 を表 5-10 に示した。

Pool S1 では、有害事象の発現率は CZP 400mg Q2W 群（63.5%）で CZP 200mg Q2W 群（56.3%）より高かった。PBO 群の発現率は 61.8%であった。重篤な有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群では 1.4%であったのに対し、PBO 群及び CZP 400mg Q2W 群ではそれぞれ 4.5%及び 4.7%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はほとんどおらず、CZP 400mg Q2W 群で 1.2%及び CZP 200mg Q2W 群で 1.1%であった。PBO 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群（12.9%）及び PBO 群（12.7%）より CZP 400mg Q2W 群（15.8%）でやや高かった。高度の有害事象の発現率は、PBO 群（5.1%）に比べて CZP 400mg Q2W 群（3.8%）及び CZP 200mg Q2W 群（2.3%）でやや低かった。Pool S1 では、死亡は報告されなかった。

Pool S3 では、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、「治験薬との関連あり」の有害事象及び高度の有害事象の全体の発現率は、CZP の投与群間で大きな違いはなかった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率では、CZP の長期投与による有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。Pool S3 で治験薬投与開始後に発現した死亡が 4 件認められた［M2.7.4.2.1.5 項参照］。

表 5-9　有害事象発現状況（導入期間：Week 0～16）　－ Pool S1

Category	PBO N=157 100 subject-yrs=0.47		CZP 200mg Q2W N=350 100 subject-yrs=1.07		CZP 400mg Q2W N=342 100 subject-yrs=1.05		All CZP N=692 100 subject-yrs=2.11	
	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any TEAE	97 (61.8)	214	197 (56.3)	426	217 (63.5)	571	414 (59.8)	997
Serious TEAEs	7 (4.5)	7	5 (1.4)	9	16 (4.7)	20	21 (3.0)	29
Subject discontinuations due to TEAEs	0	0	4 (1.1)	5	4 (1.2)	7	8 (1.2)	12
Drug-related TEAEs	20 (12.7)	28	45 (12.9)	60	54 (15.8)	90	99 (14.3)	150
Severe TEAEs	8 (5.1)	8	8 (2.3)	10	13 (3.8)	16	21 (3.0)	26
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the category. #=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Data sources: ISS Table 5.1.1, Table 5.1.3

表 5-10　有害事象発現状況（導入期間+維持期間+非盲検期間）　－Pool S3

Category	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7	Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1
	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	504 (69.1)	520 (73.3)	813 (81.7)
Serious TEAEs	55 (7.5)	67 (9.4)	120 (12.1)
Subject discontinuations due to TEAEs	26 (3.6)	37 (5.2)	62 (6.2)
Drug-related TEAEs	123 (16.9)	130 (18.3)	232 (23.3)
Severe TEAEs	45 (6.2)	55 (7.8)	98 (9.8)
All deaths (AEs leading to death)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.4)
Deaths (TEAEs leading to death)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.4)

AE=adverse event; CZP=certolizumab pegol; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.
Note: Data collected during treatment with the CZP 400mg Q4W dose in CIMPACT has been summarized under the Phase 3 CZP 200mg Q2W treatment group as they are the same cumulative monthly dose.
Note: The clinical cut date was [redacted].
Data sources: 120-Day SU Table 5.3.1, Table 5.3.3

5.3.2　比較的よくみられる有害事象

5.3.2.1　国内試験

PS0017 試験の SS の導入期間における有害事象の発現率は全 CZP 群で 65.3%、PBO 群で 80.8%であった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、全 CZP 群で 361.25/100 患者・年、PBO 群で 682.41/100 患者・年であった。CZP の投与群別では CZP 200mg Q2W 群（404.88/100 患者・年）の方が CZP 400mg Q2W 群（326.12/100 患者・年）よりわずかに高かったが、いずれも PBO 群より低かった［PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA］。

全 CZP 群及び PBO 群で最も発現率の高かった SOC は、いずれも「感染症および寄生虫症」（全 CZP 群 39.6%、PBO 群 34.6%、以下同順）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（15.8%、26.9%）であった。全 CZP 群及び PBO 群で最も発現率の高かった基本語（PT）は鼻咽頭炎（CZP 400mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W 群及び PBO 群でそれぞれ 24.5%、16.7%及び 19.2%）であった。

各 SOC の発現率を CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で比較すると、「感染症および寄生虫症」（それぞれ 33.3%及び 45.3%）を除き、おおむね同程度又は CZP 200mg Q2W 群で高かった。なお、「皮膚および皮下組織障害」の発現率は CZP 400mg Q2W 群で最小、PBO 群で最大であり、これは PT のそう痒症及び乾癬の発現率の差によるものであった。

SS の全試験期間における有害事象の発現率は、全 CZP 群で 91.0%であった。全 CZP 群では、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率に投与期間の延長に伴う上昇はみられず（導入期間：361.25/100 患者・年、全試験期間：307.47/100 患者・年）、長期曝露によるリスクの上昇は認められなかった。全試験期間における有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群（87.5%）と CZP 400mg Q2W 群（84.4%）で同程度であったが、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、CZP 400mg Q2W 群（261.00/100 患者・年）より CZP 200mg Q2W 群（352.71/100 患者・年）でわずかに高かった［PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA］。

全 CZP 群で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（63.1%、104.29/100 患者・年）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（36.1%、44.31/100 患者・年）、「筋骨格系

および結合組織障害」（18.9%、20.47/100 患者・年）、及び「胃腸障害」（16.4%、17.52/100 患者・年）であった。全 CZP 群で最も発現率の高かった PT は鼻咽頭炎（CZP 200mg Q2W 群：34.7%、CZP 400mg Q2W 群：43.8%）であった。

各 SOC の発現率及び曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率を CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で比較すると、「感染症および寄生虫症」（それぞれ 54.2%及び 91.42/100 患者・年、60.9%及び 117.37/100 患者・年）を除き、おおむね同程度又は CZP 200mg Q2W 群で高かった。なお、投与期間の延長に伴う、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率の増加は認められず、Week 52 までの投与によるリスクの上昇は認められなかった。

CSS の導入期間では、乾癬性紅皮症患者で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（33.3%）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（26.7%）及び「臨床検査」（20.0%）であった。膿疱性乾癬患者で最も発現率の高かった SOC は「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 42.9%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（28.6%）であった。最も発現率が高かった PT は、いずれも鼻咽頭炎であり、乾癬性紅皮症患者 3 例（20.0%）及び膿疱性乾癬患者 2 例（28.6%）で発現した［PS0017 Final CSR Table 8.3.4FA］。

CSS の全試験期間では、乾癬性紅皮症患者で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（66.7%、102.40/100 患者・年）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（53.3%、75.19/100 患者・年）、「臨床検査」（26.7%、32.08/100 患者・年）、並びに「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 20.0%、それぞれ 22.01、23.24、22.55、及び 22.52/100 患者・年）であった。膿疱性乾癬患者で最も発現率の高かった SOC は「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 85.7%、それぞれ 135.78/100 患者・年及び 155.32/100 患者・年）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（57.1%、80.05/100 患者・年）、並びに「傷害、中毒および処置合併症」（42.9%、46.49/100 患者・年）であった。全試験期間において最も発現率が高かった PT は、乾癬性紅皮症患者では鼻咽頭炎（46.7%、63.66/100 患者・年）であり、膿疱性乾癬患者では鼻咽頭炎及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 28.6%、それぞれ 34.51/100 患者・年及び 28.65/100 患者・年）であった。［PS0017 Final CSR Table 8.3.5FA］。

5.3.2.2　海外試験

Pool S1 では、全 CZP 群で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（33.5%）、次いで「皮膚および皮下組織障害」（11.1%）であり、最も発現率の高かった PT は鼻咽頭炎（CZP 400mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W 群及び PBO 群でそれぞれ 12.6%、12.0%及び 12.1%）であった［ISS Table 5.1.3、Table 5.1.9.1］。

Pool S3 では、すべての有害事象の曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群でそれぞれ 185.27 及び 160.90/100 患者・年であり［120-Day SU Table 5.3.3］、Pool S1 の CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群（それぞれ 348.30 及び 292.12/100 患者・年）［ISS Table 5.1.3］より低く、CZP の長期投与による有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。

5.3.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

5.3.3.1　死亡

5.3.3.1.1　国内試験

PS0017 試験では、全試験期間を通して死亡は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.6.2.1FA、Table 8.6.5FA］。

5.3.3.1.2　海外試験

Pool S3 では、治験薬投与開始後に発現した死亡が 4 例報告された［第 III 相 CZP 400mg Q2W 群 2 例：頭蓋脳損傷、多発性外傷、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群 2 例：播種性血管内凝固、心停止、出血性壊死性膵炎、肝不全及び血液分布異常性ショック（同一被験者）、慢性閉塞性肺疾患］。このうち「治験薬との関連あり」と判断された有害事象は、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 1 例で発現した播種性血管内凝固、出血性壊死性膵炎、肝不全及び心停止であった［120-Day SU Table 5.3.6］。

5.3.3.2　その他の重篤な有害事象

5.3.3.2.1　国内試験

PS0017 試験の SS の導入期間では、重篤な有害事象の発現率は低かった。CZP 400mg Q2W 群で 2 例（3.8%）に 2 件（大腸ポリープ及び帯状疱疹）、PBO 群で 1 例（3.8%）に 2 件（大腸ポリープ及び歯嚢胞）の重篤な有害事象が認められた［PS0017 Final CSR Table 8.4.1.1FA］。

SS の全試験期間では、全 CZP 群で 8 例（6.6%、6.56/100 患者・年）に 9 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 2 件は導入期間に発現した事象であった。維持期間には、全 CZP 群で 7 例に 7 件の重篤な有害事象が発現した。維持期間に CZP 200mg Q2W 群では、好中球減少症及びサルコイドーシス（各 1 例）が発現し、いずれも治験責任医師により「治験薬との関連あり」と判断された。維持期間に CZP 400mg Q2W 群では、潜伏結核（2 例）、血小板減少症、眼瞼下垂、及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病（各 1 例）が発現し、潜伏結核（2 例）及び血小板減少症は治験責任医師により「治験薬との関連あり」と判断された。PBO 群では、維持期間に重篤な有害事象の発現は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.4.2.1FA、Listing 7.4.1FA］。

CSS の導入期間では、重篤な有害事象は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.4.4FA］。

CSS の全試験期間では、維持期間に全体で 3 例（13.6%、13.44/100 患者・年）に 3 件の重篤な有害事象が発現した。乾癬性紅皮症患者では、維持期間に CZP 400mg Q2W 群の 1 例に 1 件の重篤な有害事象が認められ、PT は多形紅斑であり、重症度は高度で、治験責任医師により「治験薬との関連あり」と判断された。膿疱性乾癬患者では、CZP 400mg Q2W 群の 2 例に重篤な有害事象が認められ、PT は好中球減少症（中等度、「治験薬との関連あり」）及び膿疱性乾癬（高度、「治験薬との関連なし」）が各 1 例であった［PS0017 Final CSR Table 8.4.5FA、Listing 7.4.2FA］。

5.3.3.2.2　海外試験

Pool S1 では、重篤な有害事象の発現率は、全 CZP 群と PBO 群で同程度であった［全 CZP 群 21 例（3.0%）、PBO 群 7 例（4.5%）］。重篤な有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群と PBO 群で同程度であり（それぞれ 4.7%及び 4.5%）、CZP 200mg Q2W 群（1.4%）でやや低かった。いず

れかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた PT は、変形性関節症（CZP 400mg Q2W 群 2 例）であった［ISS Table 5.1.4］。

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群で 120 例に合計 157 件の重篤な有害事象が認められ、CZP の各投与群で重篤な有害事象の発現率は低かった。投与群間で発現率に差（5%超）が認められた SOC はなく、いかなる傾向も確認されなかった。第 III 相全 CZP 群で最も多く認められた重篤な有害事象は変形性関節症（CZP 400mg Q2W 群 2 例、CZP 200mg Q2W 群 3 例、以下同順）であり、次いで肺炎（2 例、1 例）、肋骨骨折（1 例、2 例）、乾癬性関節症（0 例、3 例）、片頭痛（2 例、1 例）、うつ病（1 例、2 例）及び慢性閉塞性肺疾患（1 例、2 例）であった［120-Day SU Table 5.3.4］。

5.3.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

5.3.4.1　国内試験

PS0017 試験の SS の導入期間では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった［全 CZP 群で 4.0%（4 例）、PBO 群で 7.7%（2 例）］。全 CZP 群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、乾癬（CZP 400mg Q2W 群 2 例）、肝障害及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（CZP 200mg Q2W 群で各 1 例）であり、PBO 群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は乾癬（2 例）であった［PS0017 Final CSR Table 8.5.1.1FA］。

SS の全試験期間では、全 CZP 群の 9 例（7.4%）に 9 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、このうち 5 例 5 件は維持期間に認められた。維持期間に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、乾癬（CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群で各 1 例）、アルコール性肝疾患及び間質性肺疾患（CZP 200mg Q2W 群で各 1 例）、並びに血小板減少症（CZP 400mg Q2W 群で 1 例）であった。PBO 群では、維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.5.1.1FA、Table 8.5.2.1FA］。

CSS の導入期間では、乾癬性紅皮症患者で 6.7%（1 例）の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、PT は乾癬（1 件）であった［PS0017 Final CSR Table 8.5.4FA］。

CSS の全試験期間では、全体で 3 例（13.6%）に 3 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、このうち 2 例 2 件は維持期間に認められた。維持期間に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、多形紅斑（乾癬性紅皮症患者の CZP 400mg Q2W 群で 1 例）及び潜伏結核（乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 1 例）であった。膿疱性乾癬患者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.5.4FA、Table 8.5.5FA］。

5.3.4.2　海外試験

Pool S1 では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く［全 CZP 群で 1.2%（8 例）、PBO 群で 0%］、投与群別では CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった［それぞれ 1.2%（4 例）及び 1.1%（4 例）］［ISS Table 5.1.5］。治験薬の投与中止に至った有害事象の PT は、CZP 400mg Q2W 群ではアナフィラキシー様反応、湿疹及び皮膚乾燥（同一被験者）、丘疹性皮疹、並びに頚部痛であった。CZP 200mg Q2W 群では、全身性そう痒症及び浮動性めまい（同一被験者）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、並びにうつ病であった［ISS Listing 1.1.4］。

Pool S3 でも、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（それぞれ 5.2%及び 3.6%）。第 III 相全 CZP 群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の PT はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（CZP 200mg Q2W 群 4 例）及び乾癬（CZP 400mg Q2W 群 3 例、CZP 200mg Q2W 群 1 例）であり、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（CZP 200mg Q2W 群 3 例）及び乾癬性関節症（CZP 400mg Q2W 群 3 例）であった［120-Day SU Table 5.3.5］。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群では 5.57/100 患者・年、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群では 3.53/100 患者・年であり、Pool S1（それぞれ 3.85 及び 3.77/100 患者・年）と同程度であったことから、いずれの用量でも、CZP の長期投与による治験薬の投与中止に至る有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者数は非常に少ないため、SOC、高位語（HLT）及び PT のいずれについても、用量間の差について意味のある結論を導くことはできなかった［ISS Table 5.1.5、120-Day SU Table 5.3.5］。

5.3.5　注目すべき有害事象

本項では、国内試験については全試験期間、海外試験については Pool S3 のデータを示した。

5.3.5.1　日和見感染症を含む重篤な感染症

国内試験

PS0017 試験の SS では、尋常性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 2 例（3.1%、3.27/100 患者・年）に 3 件の重篤な感染症が認められた。その内訳は、帯状疱疹（1 件、日和見感染症に該当）及び潜伏結核（2 件）であった。なお、潜伏結核はいずれも治験薬投与開始後のインターフェロンγ遊離検査（IGRA）が陽性反応を示したものであった。CSS では重篤な感染症は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.4.2.1FA、Table 8.4.5FA］。

海外試験

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 19 例（1.9%）に 24 件の重篤な感染症が認められ、投与群別では、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で 11 例（1.6%）に 15 件、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で 8 例（1.1%）に 9 件認められた。第 III 相全 CZP 群で最も多く認められた重篤な感染症は肺炎（0.3%）であり、次いで蜂巣炎、気管支炎及び丹毒（各 0.2%）であった［120-Day SU Table 5.3.4］。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日を臨床データカットオフ日として更新した Pool S3 では、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、それぞれ 1.09 及び 1.65/100 患者・年であるのに対し［120-Day SU Table 5.3.4］、更新前（データカットオフ日：CIMPASI-2 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CIMPASI-1 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CIMPACT 試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の Pool S3 の第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群では、それぞれ 1.68 及び 0.99/100 患者・年であり［ISS Table 5.3.4］、長期投与によるリスクの上昇はないと考えられた。

併合解析（Pool S1 及び Pool S3）の結果、結核を含む重篤な感染症の 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、乾癬患者集団で報告された 100 患者・年あたりの有害事象発現率である 1.45～1.7/100 患者・年と一致した（Burmester et al, 2013; Kalb et al, 2015）。

5.3.5.2　悪性腫瘍

国内試験

PS0017 試験では、リンパ腫を含めて悪性腫瘍は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.15.2.1FA、Table 8.15.4FA］。

海外試験

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 10 例に悪性腫瘍が認められた。投与群別の悪性腫瘍の 100 患者・年あたりの有害事象発現率は低く、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群と第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で同程度であった（それぞれ 0.90 及び 0.81/100 患者・年）［120-Day SU Table 5.3.10.3］。100 患者・年あたりの有害事象発現率は、他の TNF 阻害薬での尋常性乾癬患者における報告と一致した（Burmester et al, 2013）。

第 II 相試験又は第 III 相試験において CZP 投与を受けた全症例を含む Pool S3 全体（1112 例、1481.3 患者・年に相当）［120-Day SU Table 4.3］では、非黒色腫皮膚癌［基底細胞癌（3 例）、ケラトアカントーマ（1 例）］を除き、7 例に 9 件（リンパ腫 1 件を含む）の悪性腫瘍［前立腺癌（2 件）、退形成性乏突起神経膠腫、乳癌、腎明細胞癌、神経膠芽細胞腫、ホジキン病（ホジキンリンパ腫）、喉頭癌及び悪性新生物（各 1 件）］の発現が認められた［120-Day SU Listing 1.2.6.3、Day-120 SU ISS Table 2-7］。

5.3.5.3　うっ血性心不全及び MACE

国内試験

PS0017 試験では、うっ血性心不全及び主要な心血管系事象（MACE）は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA、Table 8.3.5FA、Table 8.16.2.1FA、Table 8.16.4FA］。

海外試験

Pool S3 では、維持期間に第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 1 例に重篤なうっ血性心不全が 1 件認められ、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、第 III 相全 CZP 群で 0.07/100 患者・年であった［120-Day SU Table 5.3.10.4、Listing 1.2.6.4］。第 II/III 相全 CZP 群の計 6 例（0.5%）で 6 件の MACE が報告された。PT は心不全、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群、硬膜外血腫、脳血管発作及び一過性脳虚血発作（各 1 件）であった。MACE の 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、Pool S1 の全 CZP 群と比較して Pool S3 の第 III 相全 CZP 群での上昇は認められなかった（それぞれ 0.47 及び 0.43/100 患者・年）［ISS Table 5.1.10.4、120-Day SU Table 5.3.10.4］。第 II 相試験では MACE は報告されなかった。

5.3.5.4　脱髄疾患

国内試験

PS0017 試験では、脱髄疾患は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.17.2.1FA、Table 8.17.4FA］。

海外試験

Pool S3 では、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で各 1 件の多発性硬化症が認められた［120-Day SU Table 5.3.3］。第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で認められた一次性進行型多発性硬化症は、腰痛の神経学的評価中に偶発的に診断された。症状を検討したところ、治験に参加する前の 2 年間にわたる歩行障害及び転倒の繰り返しが明らかになった（試験中に新たな症状又は身体所見は発生しなかった）。

5.3.5.5　造血障害による血球減少症

国内試験

PS0017 試験の SS では、尋常性乾癬患者で 2 例に造血障害による血球減少症が認められ、内訳は CZP 200mg Q2W 群の 1 例（1.4%、1.59/100 患者・年）の好中球減少症、CZP 400mg Q2W 群の 1 例（1.6%、1.60/100 患者・年）の血小板減少症であった［PS0017 Final CSR Table 8.18.2.1FA］。

CSS では、膿疱性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例（25.0%、27.12/100 患者・年）に好中球減少症が認められた［PS0017 Final CSR Table 8.18.4FA］。

海外試験

Pool S3 では、維持期間に第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 1 例で血球数異常が認められた［120-Day SU Listing 1.2.6.5］。

5.3.5.6　重篤な出血事象

国内試験

PS0017 試験の SS では、尋常性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例（1.6%、1.59/100 患者・年）に重篤な出血事象であるヘノッホ・シェーンライン紫斑病が認められた。本事象は、CZP 最終投与から 39 日後、他の生物学的製剤（アダリムマブ）による治療中に発現した［PS0017 Final CSR Table 8.19.2.1FA、Listing 7.6.1FA］。

CSS では重篤な出血事象は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.19.4FA］。

海外試験

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 9 例に 12 件の重篤な出血事象が認められた。PT は播種性血管内凝固、脾血腫、出血性壊死性膵炎、痔出血、直腸出血、血腫感染、挫傷、硬膜外血腫、膀胱出血、月経過多、鼻出血及び血胸（各 1 件）であった［120-Day SU Listing 1.2.6.6］。

曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、Pool S3 の第 III 相全 CZP 群と Pool S1 の全 CZP 群で比較すると、それぞれ 0.64/100 患者・年［120-Day SU Table 5.3.10.6］及び 0.95/100 患者・年［ISS Table 5.1.10.6］であり、曝露期間の延長に伴う増加は認められなかった。

5.3.5.7　ループス及びループス様疾患

国内試験

PS0017 試験では、ループス及びループス様疾患は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA、Table 8.3.5FA］。

海外試験

いずれの第 II/III 相試験でも、ループス及びループス様疾患は報告されなかった。

5.3.5.8　重篤な皮膚反応

国内試験

PS0017 試験の SS では、重篤な皮膚反応は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.4.2.1FA］。

CSS では、乾癬性紅皮症患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例（10.0%、10.62/100 患者・年）に多形紅斑が認められた。膿疱性乾癬患者では重篤な皮膚反応は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.4.5FA］。

海外試験

いずれの第 II/III 相試験でも、重篤な皮膚反応は報告されなかった。

5.3.6　その他の有害事象

5.3.6.1　肝臓系事象

肝臓系事象は、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸［MedDRA 標準検索式（SMQ）］」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）」、「非感染性肝炎（SMQ）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）」の 5 つの SMQ を用いて特定した。SMQ の検索は、狭域の範囲に含まれる用語を対象とした。

5.3.6.1.1　国内試験

PS0017 試験の SS では、全試験期間における肝臓系事象の発現率は全 CZP 群で 9.8%（10.10/100 患者・年）であり、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの発現率に CZP の投与期間の延長に伴う上昇は認められなかった［導入期間における肝臓系事象の発現率は全 CZP 群で 5.0%（16.69/100 患者・年）］。PBO 群では、肝臓系事象は認められなかった。肝臓系事象の発現率は、

CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度であった［それぞれ 9.7%（11.91/100 患者・年）及び 7.8%（8.33/100 患者・年）］。肝臓系事象の PT 別発現率に投与群間で差は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.20.1.1FA、Table 8.20.2.1FA］。全試験期間を通して Hy's law 基準を満たした被験者はいなかった［PS0017 Final CSR Table 9.9.2FA］。

CSS では、全試験期間に乾癬性紅皮症患者 4 例［26.7%（31.93/100 患者・年）］に 5 件、膿疱性乾癬患者 3 例［42.9%（48.87/100 患者・年）］に 5 件の肝臓系事象が認められた［PS0017 Final CSR Table 8.20.4FA］。全試験期間を通して Hy's law 基準を満たした被験者はいなかった［PS0017 Final CSR Table 9.9.4FA］。

5.3.6.1.2　海外試験

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 85 例に 173 件の肝臓系事象が認められた。肝臓系事象の発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群（7.1%）と第 III 相 CZP 200mg Q2W 群（5.9%）で同程度であった。Hy's law 基準を満たした被験者が 1 例認められたが、薬剤性ではないと考えられた［120-Day SU Table 5.3.10.7、Table 6.2.2.3］。

肝臓系事象の曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、経時的増加を示さず（Pool S3 では 6.34/100 患者・年、Pool S1 では 13.49/100 患者・年）、長期投与に伴う肝臓系事象の発現リスクの上昇は認められなかった［ISS Table 5.1.10.7、120-Day SU Table 5.3.10.7］。

5.3.6.2　過敏反応／アナフィラキシー反応

5.3.6.2.1　国内試験

PS0017 試験では、全試験期間において過敏反応／アナフィラキシー反応は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.21.2.1FA、Table 8.21.4FA］。

5.3.6.2.2　海外試験

Pool S3 では、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 1 例に重篤なアナフィラキシー反応（PT：アナフィラキシー様反応）、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 1 例に過敏反応（PT：過敏症）が認められた。過敏反応の医師記載事象名は「植物に対するアレルギーの悪化（worsening of early bloomer allergy）」であり、本事象は治験薬に対する過敏反応ではなかった［120-Day SU Table 5.3.10.8、Listing 1.2.6.8］。本被験者は、植物アレルギーの既往があった。

5.3.6.3　注射部位反応

5.3.6.3.1　国内試験

PS0017 試験の SS では、全試験期間に全 CZP 群の 4 例（3.3%、3.22/100 患者・年）に 4 件の HLT「注射部位反応」の有害事象が認められ、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの発現率に、CZP の投与期間の延長に伴う上昇は認められなかった［導入期間における HLT「注射部位反応」の発現率は全 CZP 群で 1.0%（3.26/100 患者・年）］。PT は注射部位反応（CZP 200mg Q2W 群 1 例）、注射部位紅斑、注射部位出血、及び注射部位疼痛（CZP 400mg Q2W 群各 1 例）であった。PBO 群では、HLT「注射部位反応」の有害事象は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA、Table 8.3.2.1FA］。

CSS では、全試験期間に乾癬性紅皮症患者の 1 例（4.5%、4.39/100 患者・年）に 1 件の HLT「注射部位反応」の有害事象が認められた。PT は注射部位反応であった［PS0017 Final CSR Table 8.3.5FA］。

5.3.6.3.2　海外試験

Pool S3 の第 III 相全 CZP 群では、HLT「注射部位反応」の有害事象が 30 例に 43 件認められた（第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 22 例に 33 件、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 8 例に 10 件）。第 III 相全 CZP 群で最も多く認められた HLT「注射部位反応」の有害事象は注射部位反応［16 例（第 III 相 CZP 400mg Q2W 群 10 例、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群 6 例、以下同順）］であり、次いで注射部位紅斑［6 例（5 例、1 例）］及び注射部位内出血［5 例（4 例、1 例）］であった。100 患者・年あたりの有害事象発現率の増加は認められず（第 III 相全 CZP 群では 2.19/100 患者・年、Pool S1 の全 CZP 群では 8.73/100 患者・年）、長期投与に伴うリスクの上昇は認められなかった［ISS Table 5.1.3、120-Day SU Table 5.3.3］。

5.3.6.4　乾癬の悪化

5.3.6.4.1　国内試験

PS0017 試験の SS では、全試験期間における HLT「乾癬状態」の発現率は、全 CZP 群で 10.7%（13 例、10.63/100 患者・年）、PBO 群で 23.1%（6 例、71.52/100 患者・年）であった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの発現率に、CZP の投与期間の延長に伴う上昇は認められなかった［導入期間における HLT「乾癬状態」の発現率は全 CZP 群で 4.0%（13.23/100 患者・年）］。全試験期間を通して滴状乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬の有害事象は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA、Table 8.3.2.1FA］。

なお、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者は解析対象としなかった。

5.3.6.4.2　海外試験

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 49 例に 61 件の HLT「乾癬状態」の有害事象が認められた（第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 28 例に 33 件及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 25 例に 28 件）［120-Day SU Table 5.3.3］。

曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は増加せず（Pool S3 の第 III 相全 CZP 群では 3.54/100 患者・年であったのに対し、Pool S1 では 4.77/100 患者・年）、長期投与に伴うリスクの上昇は認められなかった［ISS Table 5.1.3、120-Day SU Table 5.3.3］。

5.3.7　部分集団別の有害事象

5.3.7.1　国内試験

国内試験では、安全性データに対する病型別以外の部分集団解析は実施しなかった。

5.3.7.2　海外試験

海外試験では、CZP 投与の安全性に対する内因性要因（年齢、性別及び人種）及び外因性要因（地域）の影響は認められなかった。

5.3.8　免疫原性

ADA の分析には、国内試験と海外試験で異なる方法を用いた。

5.3.8.1　国内試験

PS0017 試験の PK-PPS の導入期間では、101 例中 95 例で少なくとも 1 度の TE-ADA 陽性が認められた。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転の前後で同程度であった。全有害事象の発現率及び「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前より陽転後でわずかに高かった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転の前後でそれぞれ 452.73 及び 308.54/100 患者・年であり、TE-ADA 陽転後に発現率の上昇はみられなかった。ただし、TE-ADA 陽転の前後で曝露量が異なるため、有害事象発現率の差の解釈には注意が必要である。TE-ADA が一貫して陰性であった被験者数は非常に少なく、意味のある結論を導くことは困難であった［PS0017 Final CSR Table 6.1.1FA、Table 8.2.1.1FA、Table 8.2.5.1FA］。

CSS の導入期間では、有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前（20.0%）より TE-ADA 陽転後（55.0%）で高かった。TE-ADA 陰性の被験者における有害事象の発現率は 100%であった［PS0017 Final CSR Table 8.2.3FA］。

PK-PPS の全試験期間における有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前（37.1%）より TE-ADA 陽転後（79.4%）で高かったが、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率に TE-ADA 陽転前（417.69/100 患者・年）と比較して TE-ADA 陽転後（213.81/100 患者・年）で上昇はみられなかった。TE-ADA 陽転前後で、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は同程度であったが、重篤な有害事象の発現率は TE-ADA 陽転後でわずかに高く、「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は TE-ADA 陽転後で高かった［PS0017 Final CSR Table 8.2.2.1FA、Table 8.2.6.1FA］。

CSS の全試験期間における曝露量（100 患者・年）は、TE-ADA 陽転前後でそれぞれ 0.03 及び 0.19 であった。有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前で 23.8%（236.56/100 患者・年）、TE-ADA 陽転後で 95.2%（382.86/100 患者・年）であった。TE-ADA が一貫して陰性であった被験者数は非常に少なく、意味のある結論を導くことは困難であった［PS0017 Final CSR Table 8.2.8FA］。

5.3.8.2　海外試験

国内試験と海外試験では試験方法が異なるため、本概要では海外試験の結果を記載しなかった。

5.4　臨床検査

5.4.1　国内試験

PS0017 試験の SS では、ベースライン時の血液学的検査及び血液生化学検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。導入期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液学的検査値及び血液生化学検査値のベ

ースラインからベースライン後の最大値／最小値までの変化量も臨床的に重要なものはなかった［PS0017 Final CSR Table 9.1.1FA、Table 9.2.1FA、Table 9.5.1FA、Table 9.6.1FA］。

SS の全試験期間で同様の結果が得られた［PS0017 Final CSR Table 9.1.2FA、Table 9.2.2FA、Table 9.5.2FA、Table 9.6.2FA］。

CSS では、SS と同様の結果が得られた［PS0017 Final CSR Table 9.1.3FA、Table 9.1.4FA、Table 9.2.3FA、Table 9.2.4FA、Table 9.5.3FA、Table 9.5.4FA、Table 9.6.3FA、Table 9.6.4FA］。

5.4.2　海外試験

Pool S1 でのベースライン時の血液学的検査及び血液生化学検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。導入期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液学的検査値及び血液生化学検査値のベースラインからベースライン後の最大値／最小値のシフトテーブルを用いた検討でも、いずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった［ISS Table 6.1.1.1、Table 6.1.1.2、Table 6.1.2.1、Table 6.1.2.2］。

5.5　バイタルサイン

5.5.1　国内試験

PS0017 試験の SS の導入期間では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 9.10.1FA］。ベースライン後の顕著な異常値を認めた被験者は少なく［PS0017 Final CSR Table 9.12.1FA］、バイタルサインに関連する有害事象として、高血圧が 1 例 1 件（CZP 400mg Q2W 群）報告された［PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA］。

SS の全試験期間で同様の結果が得られた［PS0017 Final CSR Table 9.10.2FA、Table 9.11.2FA、Table 9.12.2FA］。全試験期間に発現したバイタルサインに関連する有害事象は、高血圧［全 CZP 群で 2 例（1.6%）］、本態性高血圧症［全 CZP 群で 1 例（0.8%）］及び起立性低血圧［全 CZP 群で 1 例（0.8%）］であった。このうち、高血圧 1 例は導入期間に発現し、その他の 3 例はいずれも維持期間に発現した［PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA］。

CSS の導入期間では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 9.10.3FA］。乾癬性紅皮症患者ではバイタルサインの顕著な異常値を認めた被験者は、収縮期血圧の低値 1 例のみであり、膿疱性乾癬患者ではバイタルサインの顕著な異常値は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 9.12.3FA］。

CSS の全試験期間で同様の結果が得られた［PS0017 Final CSR Table 9.10.4FA、Table 9.11.4FA、Table 9.12.4FA］。全試験期間にバイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった［PS0017 Final CSR Table 8.3.5FA］。

5.5.2　海外試験

Pool S1 の導入期間では、バイタルサインの測定値（収縮期血圧、拡張期血圧及び体重）に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった［ISS Table 7.1］。ベースライン後の顕著な異常値を認めた被験者は少なかった［ISS Table 7.3］。バイタルサインに関連する有害事

象に、高度な有害事象［ISS Table 5.1.7］、重篤な有害事象［ISS Table 5.1.4］及び治験薬の投与中止に至った有害事象［ISS Table 5.1.5］は認められなかった。

5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1　関節症性乾癬患者での安全性

5.6.1.1　PS0017 試験の関節症性乾癬患者

PS0017 試験では、関節症性乾癬患者合計 10 例に CZP 400mg Q2W、6 例に CZP 200mg Q2W、5 例に PBO が投与された［PS0017 Final CSR Table 1.3.9FA］。導入期間における有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群で 60.0%（6/10 例）、CZP 200mg Q2W 群で 66.7%（4/6 例）及び PBO 群で 60.0%（3/5 例）であり、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の全 CZP 群での有害事象発現率 65.3%と同程度であった［PS0017 Final CSR Table 8.1.1.1FA、Table 8.1.1.2FA］。

全試験期間における有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群で 76.9%（10/13 例）、CZP 200mg Q2W 群で 81.8%（9/11 例）であり、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の全 CZP 群での有害事象発現率 91.0%との間に顕著な差は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.1.2.1FA、Table 8.1.2.2FA］。

全試験期間を通して、関節症性乾癬患者で認められたほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。なお、CZP 最終投与から 39 日後、他の生物学的製剤（アダリムマブ）による治療中に CZP 400mg Q2W 群の 1 例にヘノッホ・シェーンライン紫斑病が発現し、重篤な有害事象として報告された［PS0017 Final CSR Table 8.4.2.2FA、Listing 7.6.1FA］。治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象、死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.1.2.2FA］。また、妊娠、結核、悪性腫瘍は認められなかった［PS0017 Final CSR Table 8.3.2.2FA］。

全試験期間を通して関節症性乾癬患者の安全性プロファイルは、母集団である尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の安全性プロファイルからの明らかな違いは認められなかった。

5.6.1.2　関節症性乾癬患者を対象とした海外臨床試験（PsA001 試験）

PsA001 試験については、本承認申請時に 24 週時中間報告書［PsA001 Week 24 Interim CSR］、48 週時中間報告書［PsA001 Week 48 Interim CSR］及び治験総括報告書［PsA001 Final CSR］を添付した。本項では治験総括報告書に基づくデータを示した。

PsA001 試験では、合計 198 例に CZP 200mg Q2W、195 例に CZP 400mg Q4W が投与された。全 CZP 群の有害事象の発現率は、93.4%（100 患者・年あたりの有害事象発現率=161.9/100 患者・年）であった。全 CZP 群の「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は 50.6%であり、重篤な有害事象の発現率は 25.4%（100 患者・年あたりの有害事象発現率=8.7/100 患者・年）であった。

試験期間を通じて（二重盲検期間、用量盲検期間及び非盲検期間を含む）、安全性上の新たな懸念はなく、長期投与による有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。CZP を最長 216 週間投与された関節症性乾癬患者での安全性プロファイルは、関節リウマチ患者及び過去の CZP の使用経験における安全性プロファイルと一致した。ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。

5.7　製造販売後データ

国際誕生日である 2007 年 9 月 7 日から 2018 年 3 月 6 日までに海外で報告された市販後の有害事象データを、適応症別（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、関節リウマチ、クローン病及び適応症不明）に集計した。膿疱性乾癬患者から報告された有害事象はなかった。

累積曝露量を、2007 年 9 月 1 日から 2018 年 3 月 28 日までの売上データから推定した。得られた売上データは、月次ベースのみであった。

企業中核データシートに従って月あたりの維持用量を 400mg と想定し、データ集積期間中に本薬 1,229,339,000mg が出荷されたと推定した。

以下の式により、CZP の累積曝露量は、約 256,112 患者・年と推定した（日本人患者：26,725 患者・年）。

$$\text{患者・年} = \frac{\text{（本薬の総出荷量）/月あたりの維持用量}}{\text{12 ヵ月}}$$

CZP の安全性プロファイルは他の TNF 阻害薬とおおむね同様であった。

5.8　安全性の結論

国内試験（PS0017 試験）で報告された有害事象は、他の TNF 阻害薬及びこれまでの CZP 投与試験における安全性プロファイルと同様であり、乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬）患者に対しても CZP の安全性に大きな問題は認められなかった。

PS0017 試験で報告された有害事象の多くは非重篤、軽度又は中等度で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。また、有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群との間で同程度であり、安全性プロファイルに用量群間の差は認められず、投与量増加に伴うリスクの上昇は認められなかった。

PS0017 試験では計 3 件の重篤な感染症が報告され、その内訳は帯状疱疹 1 件及び潜伏結核 2 件であった。なお、潜伏結核はいずれも治験薬投与開始後の IGRA が陽性反応を示したものであり、活動性結核の発現は認められなかった。

他に注目すべき有害事象としては、造血障害による血球減少症に該当する事象として血小板減少症が 1 件（尋常性乾癬患者）及び好中球減少症が 2 件（尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、各 1 件）、重篤な出血事象に該当する事象としてヘノッホ・シェーンライン紫斑病が 1 件（関節症性乾癬患者）、重篤な皮膚反応に該当する事象として多形紅斑が 1 件（乾癬性紅皮症患者）報告された。なお、悪性腫瘍、うっ血性心不全及び MACE、脱髄疾患、ループス及びループス様疾患は PS0017 試験では認められなかった。また、PS0017 試験の CZP 投与群の安全性プロファイルは、尋常性乾癬を対象とした海外試験の CZP 投与群と同様であった。

以上、PS0017 試験で認められた有害事象とその発現傾向は、他の TNF 阻害薬及びこれまでの CZP 投与試験でみられたプロファイルとほぼ同様であったことから、乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬）に対する本薬の治療は、安全性において大きな問題はないと考えられる。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

今回の承認申請は、「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」での適応を取得することを目的とした承認事項の一部変更承認申請である。

適応症とする疾患の特徴については、1.2 項に示した。

乾癬は、臨床症状により尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬等の病型に分類される（飯塚, 2012）。

乾癬は、主に皮膚に影響を及ぼす疾患と考えられていたが、心血管疾患（Gelfand et al, 2006）、メタボリックシンドローム（Gisondi et al, 2007）やクローン病等の自己免疫疾患（Najarian and Gottrieb, 2003）にも乾癬が関与しているとの理解が深まりつつある。また、関節症性乾癬は、最大で約 30%の乾癬患者に併存する重要な疾患として位置づけられている（Christophers et al, 2010）。これまでに蓄積されたデータから、重度の乾癬患者では、死亡に対する全体的なリスクが上昇することが示唆されている（Gelfand et al, 2007）。

また、乾癬への罹患は、自尊心の低下、自意識過剰、欲求不満、疲労、うつ病、自殺念慮等、乾癬患者へ様々な心理社会的かつ情緒的影響を及ぼす。結果として、乾癬患者は、睡眠障害、仕事上での問題、家族関係の問題、レジャー活動の中断、性的困難等を訴えることも多い（Dowlatshahi et al, 2014; Gottlieb, 2005; Kimball et al, 2005; Mukhtar et al, 2004; Ortonne, 2004; Krueger et al, 2001）。

6.1.2 現行の治療

現行の治療方法に関する詳細については、1.3 項に示した。

中等度～重度の乾癬患者では、前項に示したような転帰を鑑み、TNFα 阻害薬、IL-12/23 阻害薬及び IL-17 阻害薬等の生物学的製剤を含む全身療法が必要とされる。TNFα 阻害薬を含む生物学的製剤の有効性及び安全性は、既存治療（紫外線療法を含む）で効果不十分な中等度～重度の尋常性乾癬に対する治療として確立され、受け入れられている（大槻 et al, 2011）。

TNFα 阻害薬は関節症性乾癬の第一選択薬として推奨され（大槻 et al, 2011）、海外のガイドラインでも同様の見解が示されている（Menter et al, 2008）。

膿疱性乾癬（汎発型）及び乾癬性紅皮症については、二重盲検比較試験の報告はないものの、TNFα 阻害薬での有効例の報告や非盲検試験結果に基づき、現時点ではインフリキシマブが主に取り上げられており（大槻 et al, 2011; 照井 et al, 2015）、海外のガイドラインでは第一選択薬として推奨されている（Robinson et al, 2012; Rosenbach et al, 2010）。

乾癬治療に対する現状の課題は、上記の既存の生物学的製剤を使用した治療にも関わらず、二次的に効果の減退・消失が認められることがあり、当該適応未承認の TNFα 阻害薬を含む新しい治療法へのニーズが依然として存在する。最近の研究では、二次的な効果の減退・消失に伴い、別の TNFα 阻害薬に切り替えた患者は、一次無効で切り替えた患者よりも、PASI75［PASI スコアのベースラインから 75%以上の減少（改善）］が認められる可能性が高いことが示されている（Piaserico et al, 2014）。

6.2 ベネフィット

6.2.1 尋常性乾癬

国内では、日本人の中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者（局面型皮疹が BSA の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上、PGA スコアが 3 以上、関節症性乾癬の合併例を含む）を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験（PS0017 試験）を実施した。

PS0017 試験の主要評価項目である 16 週時の PASI75 改善率、重要な副次評価項目である 16 週時の PASI90 改善率、PGA（スコア 0/1）改善率のいずれの項目においても、プラセボ群と比較して本薬 200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群で有意な改善が認められ（p<0.0001）、本薬の有効性が検証された。また、これらの有効性は 200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群共に投与開始早期（4 週時以降）から認められたが、16 週時点では 400mg Q2W 群で有効性の数値が上回っていた。

乾癬患者の QOL を評価する項目である DLQI において、その 16 週時のベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して 200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群共に大きく、有意な改善が認められた（p<0.0001）。これらの改善は投与開始早期（2 週時以降）から認められた。

痒みの指標である INRS の評価において、その 16 週時のベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して 200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群共に有意な改善が認められた（p<0.0001）。これらの改善は投与開始早期（4 週時以降）から認められ、16 週時までその効果の増加が認められた。

これらの改善効果は、維持期間で行われたいずれの投与方法（400mg Q2W、200mg Q2W 及び 400mg Q4W）でも 52 週まで持続したが、400mg Q2W 群が他の投与群に比較して数字的に上回る傾向が認められた。200mg Q2W 群は、再割付けにより 16 週時以降 200mg Q2W 又は 400mg Q4W 投与となったが、これらの投与群の間に改善効果の違いは認められなかった。

海外では尋常性乾癬患者を対象とした 3 つの第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）が実施された。すべての試験において 200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群共に 16 週時の PASI75 改善率、PASI90 改善率及び PGA 改善率（スコア 0/1）のいずれの項目においても、プラセボ群と比較して有意な改善が認められ、高い有効性が示された。これらの有効性は、投与開始早期（4 週時以降）から認められた。

DLQI においてもプラセボ群と比較して 200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群の有意な改善が認められた。これらの改善は、投与開始早期（2 週時以降）から認められた。200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群の DLQI 寛解率（スコア 0/1）はほぼ同程度であった。

また、爪乾癬の評価項目である mNAPSI スコアについても、CZP 投与開始後 48 週間にかけて改善が認められた。

CZP のいずれの用量群（400mg Q2W 群、200mg Q2W 群及び 400mg Q4W 群）でも、48 週間にわたりすべての評価項目で臨床的に意味のある有効性が示され、臨床効果が長期間持続した。

海外第 III 相試験 3 試験では本薬の 200mg Q2W 群と 400mg Q2W 群の用量間の比較検討を行うには十分な検出力が得られなかったが、3 試験中 2 試験（CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験）では、16 週時の 400mg 群の改善率が 200mg 群よりも数値的に高い結果であった。これは、すべての有効性評価項目で一貫していた。CIMPASI-2 試験では 2 つの投与群の間に改善効果の差は認められなかったが、どちらの投与方法でも他の 2 試験と同様の高い改善効果が示された。

国内及び海外試験において、様々な有効性評価項目［PGA、PASI75 及び PASI90 改善率：16 週時（国内試験及び海外試験）、48 週時（海外試験）］に対する部分集団解析を実施した。いずれの部分集団（年齢、性別、体重、BMI、乾癬罹病期間、過去の非生物学的製剤による全身療法の経験、生物学的製剤の使用歴等）においても本薬投与による高い改善効果が示された。海外試験では PGA、PASI75、PASI90 改善率はほとんどの部分集団解析において 200mg Q2W 群よりも 400mg Q2W 群で数値的に高い改善傾向が認められたが、これらの数値的な違いに臨床的な意味があるとは言えなかった。国内試験においても同様の結果であった。したがって、これらの結果からはどの患者層にどの投与量が至適であるかを考察することはできなかった。

国内試験と海外試験の有効性に関する結果は、おおむね一貫しており、400mg Q2W 及び 200mg Q2W 投与は、尋常性乾癬に対して有効な治療であることを裏付けた。また、いずれの投与方法でもその効果は維持期間においても示されており、16 週時と同程度又はより高い効果が示された。

また、国内試験では 16 週時に 200mg Q2W 投与と 400mg Q4W 投与に再割付けしたところ、どちらの投与方法でも高い有効性が維持された。この結果は海外試験（CIMPACT 試験）と同様であった。

これらの結果から、中等度～重度の尋常性乾癬の治療における本薬の推奨用法・用量は 400mg Q2W 投与を基本的な治療方法とし、症状安定後には 200mg Q2W 投与又は 400mg Q4W 投与に変更できるとすべきであると考えている。

6.2.2　関節症性乾癬

国内試験（PS0017 試験）において尋常性乾癬患者のうち関節症状を併発する患者は 21 例（プラセボ群：5 例、200mg Q2W 群 6 例、400mg Q2W 群 10 例）であった。このうち圧痛関節数及び膨張関節数がいずれも 3 以上の関節症状を伴う患者は 200mg Q2W 群に 3 例及び 400mg Q2W 群に 5 例であった（プラセボ群は該当なし）。このうち、400 mg Q2W 群の 4 例が 16 週時点に ACR20 を達成した。関節症状に関わらない ACR コアセット（HAQ-DI、PhGADA、PtAAP 等）の結果に注目した場合、200mg Q2W 群の患者ではプラセボ群に対して何らかの改善が認められた。これらの改善は維持期間でも認められ、400mg Q2W 群でも同様の結果であった。

海外では活動性関節症性乾癬患者を対象に第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（PsA001 試験）が実施された。本薬投与群（400mg を 0、2、4 週時に投与し、その後 200mg を 2 週間隔投与又は 400mg を 4 週間隔投与）における 12 週時及び 24 週時の ACR20 改善率はプラセボ群に比べて有意に高かった。また、関節の構造的損傷を 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量で評価したところ、プラセボ群に比較して本薬投与群で有意な関節の構造的損傷の抑制が認められた。身体的機能評価の指標である HAQ-DI においても本薬投与群はプラセボ群に比較して有意な改善が認められた。関節症性乾癬のその他の重要な症状である付着部炎及び指炎を有する被験者を対象に、それぞれ Leeds Dactylitis Index（LEI）及び Leeds Enthesitis Index（LDI）を評価したところ、いずれもプラセボ群に比較して本薬投与群では有意な改善が認められた。

6.2.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

海外では乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者に対する開発は実施していない。国内では乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者に非盲検下で第 III 相臨床試験を実施した（PS0017 試験）。本薬を投与（400 mg を 0、2、4 週時、その後 200 mg を 2 週間隔投与、又は 400 mg を 2 週間隔投与）した

際、16 週時において医師による臨床全般印象改善度で「寛解又は改善」を達成した被験者数は乾癬性紅皮症で 15 例中 14 例、膿疱性乾癬で 7 例中 7 例であり、本薬の有効性が示された。これらの改善は 52 週時まで持続した。

6.3 リスク

尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者を対象にした国内試験（PS0017 試験）、尋常性乾癬患者又は関節症性乾癬患者を対象にした海外第 III 相試験を解析したところ、CZP 及び TNFα 阻害薬全般の安全性プロファイル以外に、新たな安全性シグナルは認められなかった。報告された有害事象の多くは非重篤で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。

CZP 投与による有害事象及び重篤な有害事象の発現率は 200mg Q2W 群と 400mg Q2W 群との間に大きな差は認められず、安全性のプロファイルの違いは認められなかった。最も多く報告された有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」であった。維持期間では、発現率は概して導入期間よりも低く、CZP の各用量群間で同程度であり、投与期間の長さによってリスクが増大することはなかった。

国内試験では注目すべき重篤な有害事象として血小板減少症、帯状疱疹、多形紅斑、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（各 1 例）、好中球減少症（2 例）が報告された。

国内試験では死亡例はなかった。

乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者を対象とした臨床試験は国内でのみ実施されており、被験者数が限られているが、本薬投与によって特に安全性に懸念となる事象は認められなかった。

海外で実施された尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験で治験薬投与開始後に発現した死亡は 4 例で、このうち 3 例（2 例が自動車事故によるもの、1 例が慢性閉塞性肺疾患の増悪）は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。残りの 1 例では、複数の有害事象が報告され、このうち播種性血管内凝固、出血性壊死性膵炎、肝不全の 3 事象は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

海外で実施された尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相試験で 2 件の多発性硬化症が報告され、これらは 200mg Q2W 群及び 400mg Q2W 群で 1 件ずつ認められた。400mg Q2W 群の 1 例で認められた 1 件の一次性進行型多発性硬化症は、腰痛の神経学的評価中に偶然発見され、診断された。症状を検討したところ、治験に参加する前の 2 年間にわたる歩行障害及び転倒の繰り返しが明らかになった（試験期間中に新たな症状及び身体所見は発現しなかった）。

6.4 ベネフィット・リスク評価

国内及び海外で実施された臨床試験の結果から、中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者に対して本薬の投与は高い効果を示し、その効果は速やかに発揮されることが示された。また、QOL の観点からも高い改善が示された。国内試験では関節症状を併発する尋常性乾癬患者に対しても関節症状の改善が認められた。この関節症性乾癬患者に対する有効性は海外で実施された第 III 相臨床試験での結果と矛盾する結果ではなかった。国内で実施された乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者を対象とした臨床試験でも本薬の投与による有効性が示された。

本薬の用法・用量として、200mg Q2W 又は 400mg Q2W にて皮下投与することによって高い有効性が示されたが、400mg Q2W 投与の方が数値的に高い有効性が示された。維持期間においては 200mg Q2W と 400mg Q4W の効果の持続は同程度であった。

200mg Q2W、400mg Q2W のいずれの用法・用量でも、許容可能で同様な安全性プロファイルを示し、長期間投与した場合もリスクは増加しなかった。

200mg Q2W、400mg Q2W のいずれの用法・用量でも、光線療法を含む全身療法の対象となり得る中等度～重度の乾癬成人患者の治療において、良好なベネフィット・リスクバランスを示した。

以上のことから、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対する本薬の治療方法としては 400mg Q2W 投与を基本的な治療方法とし、症状安定後には 200mg Q2W 投与又は 400mg Q4W 投与に変更できるとする用法・用量が推奨される。

7. 参考文献

（1） 2.5.1 参考文献

赤坂江美子. II 症状・診断・鑑別診断, 23 滴状乾癬とその鑑別疾患. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.113-6.

飯塚一. I 疫学・病因・病態・病理, 1 乾癬の疫学. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.2-5.

大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理, 佐野栄紀, 髙橋英俊, et al. ;日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）. 日皮会誌. 2011;121:1561-72.

佐伯秀久. II 症状・診断・鑑別診断, 22 乾癬性紅皮症とその鑑別疾患. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.108-12.

照井正, 秋山真志, 池田志斈, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒澤美智子, et al. ;日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版. 日皮会誌. 2015;125:2211-57.

Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: Findings From the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol. 2013;149:1180-5.

Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:548-54.

Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017;76:1890-6.

Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. 2014;134:1542-51.

Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296:1735-41.

Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol. 2007;143:1493-9.

Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol. 2007;157:68-73.

Gottlieb AB. Psoriasis: Emerging therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:19-34.

Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2005;6:383-92.

Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol. 2001;137:280-4.

Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.

Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2018;77:228-33.

Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol. 2013;69:729-35.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.

Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.

Mukhtar R, Choi J, Koo JY. Quality-of-life issues in psoriasis. Dermatol Clin. 2004;22:389-95.

Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. J Am Acad Dermatol. 2003;48:805-21; quiz 822-4.

Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:1323-32.

Ortonne JP. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease. J Drugs Dermatol. 2004;3:13-20.

Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. J Immunol Methods. 2009;348:36-41.

Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare Registry. J Am Acad Dermatol. 2014;70:257-62.

Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2012;67:279-88.

Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2010;62:655-62.

Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.

World Health Organization. Global report on psoriasis. Geneva: World Health Organization; 2016. Avaliable from: http://www.who.int/iris/handle/10665/204417.

(2) 2.5.2 参考文献

参考文献なし

(3) 2.5.3 参考文献

参考文献なし

(4) 2.5.4 参考文献

参考文献なし

(5) 2.5.5 参考文献

Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013;72:517-24.

Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015;151:961-9.

(6) 2.5.6 参考文献

飯塚一. I 疫学・病因・病態・病理, 1 乾癬の疫学. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.2-5.

大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理, 佐野栄紀, 髙橋英俊, et al. ;日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）. 日皮会誌. 2011;121:1561-72.

照井正, 秋山真志, 池田志斈, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒澤美智子, et al. ;日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版. 日皮会誌. 2015;125:2211-57.

Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:548-54.

Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. 2014;134:1542-51.

Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296:1735-41.

Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol. 2007;143:1493-9.

Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol. 2007;157:68-73.

Gottlieb AB. Psoriasis: emerging therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:19-34.

Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2005;6:383-92.

Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol. 2001;137:280-4.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.

Mukhtar R, Choi J, Koo JY. Quality-of-life issues in psoriasis. Dermatol Clin. 2004;22:389-95.

Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn’s disease. J Am Acad Dermatol. 2003;48:805-21; quiz 822-4.

Ortonne JP. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease. J Drugs Dermatol. 2004;3:13-20.

Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. J Am Acad Dermatol. 2014;70:257-62.

Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2012;67:279-88.

Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2010;62:655-62.