目次

1. 背景及び概観 3
1.1 血漿中 CZP 濃度の測定 3
1.1.1 酵素免疫吸着測定法（ELISA） 3
1.1.2 電気化学発光免疫測定法（ECLIA） 3
1.1.3 クロスバリデーション 4
1.2 免疫原性 4
1.2.1 ELISA を用いた血漿中抗薬物（CZP）抗体（ADA）のスクリーニングアッセイ 4
1.2.2 ECLIA を用いた血漿中 ADA のスクリーニングアッセイ、確認アッセイ及びタイター測定 5
1.2.3 HeLa 細胞を用いた血漿中 ADA の中和活性測定 6
1.2.4 エピトープマッピング 6
2. 個々の試験結果の要約 6
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
4. 付録 7

表

表 1-1 血漿中 CZP 濃度測定に用いた ELISA のバリデーション結果 3
表 1-2 血漿中 CZP 濃度測定に用いた ECLIA のバリデーション結果 4
表 1-3 血漿中の ADA 測定に用いた ELISA のバリデーション結果 5
表 1-4 血漿中 ADA 測定に用いた ECLIA のバリデーション結果 6
表 1-5 血漿中の中和抗体の測定に用いた Hela アッセイのバリデーション結果 6

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADA	anti-drug (CZP) antibody	抗薬物（CZP）抗体
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
ECLIA	electrochemoluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
IL-6	interleukin-6	インターロイキン−6
rhTNFα	recombinant human tumor necrosis factor alpha	遺伝子組換えヒト腫瘍壊死因子 α
TE-ADA	treatment emergent anti-drug antibody	治験薬投与開始後に発現した抗薬物抗体
TNFα	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α

1. 背景及び概観

生物薬剤学及び関連する分析法の概要では、セルトリズマブ ペゴル（CZP）の「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」での効能・効果の追加申請に用いた生体試料分析法について記載した。

1.1 血漿中 CZP 濃度の測定

1.1.1 酵素免疫吸着測定法（ELISA）

尋常性乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）及び関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験）では、血漿中 CZP 濃度の測定は、酵素免疫吸着測定法（ELISA）により行った。本測定法に関するバリデーションについては関節リウマチを適応とした初回承認申請資料で報告した。

遺伝子組換えヒト腫瘍壊死因子 α（rhTNFα）をコートしたマイクロプレートに血漿検体を添加し、血漿中の CZP と結合させた。西洋ワサビペルオキシダーゼで標識したヤギ抗ヒトポリクローナル κ 鎖抗体及びテトラメチルベンジジン（基質）を添加し、硫酸による反応停止後、450nm の吸光度（対照波長：630nm）を測定することにより、結合した CZP を定量した。

本測定法のバリデーション結果を表 1-1 に示した（詳細は、関節リウマチを適応とした初回承認申請資料に記載）。

表 1-1　血漿中 CZP 濃度測定に用いた ELISA のバリデーション結果

Validation report	Matrix	LLOQ	Location in CTD	Use in clinical studies
40001537	Plasma with Lithium heparin	0.41µg/mL	Initial CTD 4.2.2.1.5	PsA001
40001538	Plasma with Lithium heparin	0.41µg/mL	Initial CTD 4.2.2.1.7	C87040 C87044

CTD=common technical document; CZP=certolizumab pegol; ELISA= enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ=lower limit of quantification

1.1.2 電気化学発光免疫測定法（ECLIA）

国内試験（PS0017 試験）及び尋常性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験［PS0005（CIMPASI-1）試験、PS0002（CIMPASI-2）試験、PS0003（CIMPACT 試験）］では、血漿中 CZP 濃度の測定は、近年開発された高感度の電気化学発光免疫測定法（ECLIA）により行った。

rhTNFα をコートしたマイクロプレートに血漿検体を添加し、血漿中の CZP と結合させた。ビオチン化ウサギ抗ポリエチレングリコール抗体及びルテニウム標識ストレプトアビジンを添加し、カメラ付きマイクロプレートリーダーで発光を測定することにより、結合した CZP を定量した。

本測定法のバリデーション結果を表 1-2 に示した。

なお、長期凍結保存の安定性評価を実施中であり、中間報告（NCD2961 試験）では、−20°C で 182 日間以上、−80°C で 184 日間以上安定であることが示された［報告書：NCD2961］。

表 1-2　血漿中 CZP 濃度測定に用いた ECLIA のバリデーション結果

Validation report	Matrix	Validation parameters	Location in CTD	Use in clinical studies
8294-355	Plasma with Lithium heparin	LLOQ, 32 ng/mL Between run precision, 13.2% to 17.5% (% CV) Between run accuracy, −7.6% to 2.6% (% Bias)	5.3.1.4.1	CIMPASI-1 CIMPASI-2 CIMPACT
NCD2961 (Iinterim)	Plasma with Lithium heparin	LLOQ, 32 ng/mL Between run precision, 0.0% to 5.0% (% CV) Between run accuracy, -1.2% to 6.0% (% Bias)	5.3.1.4.2	PS0017

CTD=common technical document; CV=coefficient of variation; CZP=certolizumab pegol; ECLIA=electrochemoluminescence immunoassay; LLOQ=lower limit of quantification

1.1.3　クロスバリデーション

ELISA と ECLIA のクロスバリデーションは良好であり、試験間での結果の一貫性が確認された。健康被験者由来の検体を用いたスパイクマトリックスによるクロスバリデーションの結果、これらの測定法で違いはみられなかった［報告書：8294-355］。

1.2　免疫原性

1.2.1　ELISA を用いた血漿中抗薬物（CZP）抗体（ADA）のスクリーニングアッセイ

海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）及び海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、PsA001 試験）では、ADA のスクリーニングアッセイは、ELISA により行った。本測定法に関するバリデーションについては関節リウマチを適応とした初回承認申請資料で報告した。

CZP をコートしたマイクロプレートに血漿検体を添加し、血漿中の ADA と結合させた。ビオチン標識した CZP を添加し、ストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼ及びテトラメチルベンジジン（基質）を添加し、結合した ADA を定量した。

スクリーニングアッセイでは、アフィニティー精製したウサギ抗 CZP ポリクローナル抗体の標準曲線を用いたキャリブレーションにより、濃度測定値を units/mL で表示して、血漿検体中の ADA を定量した。CZP 投与中のいずれかの測定時で ADA 濃度が 2.4units/mL を超えた場合、ADA 陽性と定義した。

本測定法のバリデーション結果を表 1-3 に示した（詳細は関節リウマチを適応とした初回承認申請資料に記載）。

本測定法に関して追加の部分的バリデーションを実施し、共存薬物耐性を評価した［報告書：8360-977］。0.5μg/mL の CZP が共存した場合、10.0units/mL 以上の陽性対照試料（ウサギ抗 CZP ポリクローナル抗体）の検出が可能であった。

表 1-3　血漿中の ADA 測定に用いた ELISA のバリデーション結果

Validation report	Matrix	LLOQ	Location in CTD	Use in clinical studies
40001265	Plasma with EDTA-Na or Lithium heparin	0.60units/mL	Initial CTD 4.2.2.1.12	C87040 C87044
40001529	Plasma with EDTA-Na	0.60units/mL	Initial CTD 4.2.2.1.14	CIMPASI-1 CIMPASI-2 CIMPACT PsA001

ADA=anti-drug antibody; CTD=common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ=lower limit of quantification

1.2.2　ECLIA を用いた血漿中 ADA のスクリーニングアッセイ、確認アッセイ及びタイター測定

国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）では、血漿中 ADA の測定は多段階アプローチにより行った。測定法には ECLIA を用いた。

血漿検体を酸処理し、ビオチン化 CZP、ルテニウム標識 CZP 及び中和剤と混合した。この免疫複合体を、ストレプトアビジンをコートしたマイクロプレートに添加して結合させ、発光をマイクロプレートリーダーで測定した。スクリーニングアッセイ及び確認アッセイのカットオフ値は、個々の被験者の治験薬投与前の血漿検体の統計学的な評価により決定した。本測定法のバリデーション結果を表 1-4 に示した。本測定法は共存する CZP による妨害を受けず、最高 100μg/mL までの CZP 共存下で、0.1～20μg/mL の範囲の陽性対照試料（ウサギ抗 CZP モノクローナル抗体）が検出可能な共存薬物耐性を示した。

スクリーニングアッセイでカットオフ値を上回った検体に対して、競合法による確認アッセイを行った。確認アッセイでカットオフ値を下回った検体（ADA 陽性の検体）に対して、タイター測定を行った。スクリーニングアッセイでカットオフ値を下回った検体及び確認アッセイでカットオフ値を上回った検体（ADA 陰性の検体）では、以後の分析を実施しなかった。

治験薬投与開始後に発現した ADA（TE-ADA）について、その発現状況に基づき、被験者を以下のとおりに分類した。

- TE-ADA 陰性：
  - すべての時点で ADA 陰性であった被験者
  - ベースライン時に ADA 陽性であったが、ベースライン後のすべての時点で ADA 陰性（又は ADA 陽性であるがタイターがベースライン値の 1.67 倍未満）の被験者
- TE-ADA 陽性：
  - ベースライン時に ADA 陰性であったが、ベースライン後の 1 時点以上で ADA 陽性となった被験者
  - ベースライン時に ADA 陽性であり、ベースライン後の 1 時点以上で ADA 陽性かつタイターがベースライン値の 1.67 倍以上の被験者
- 欠測：ベースライン又は治験薬投与開始後の検体が欠測の被験者

表 1-4　血漿中 ADA 測定に用いた ECLIA のバリデーション結果

Validation report	Matrix	Validation parameters	CTD No.	Use in clinical studies
NCD2962	Plasma with Lithium heparin	Sensitivity for screening and confirmatory assays, 100 ng/mL of PC	5.3.1.4.4	PS0017

ADA=anti-drug antibody; CTD=common technical document; ECLIA=electrochemical luminescence immunoassay; PC=positive control

1.2.3　HeLa 細胞を用いた血漿中 ADA の中和活性測定

ADA の CZP に対する中和活性は、HeLa 細胞を用い、腫瘍壊死因子 α（TNFα）刺激によるインターロイキン 6（IL−6）産生の増加を指標として測定した。本測定法は海外第 III 相試験（CIMPASI−1 試験、CIMPASI−2 試験）で用いた。

CZP は、TNFα 刺激による HeLa 細胞の IL−6 産生を阻害する。予め濃度がわかっている CZP 及び TNFα を含むアッセイ系に、中和活性を有する ADA（中和抗体）が存在する血漿検体を添加すると、中和抗体は TNFα に対する CZP の結合を阻害し、その結果、より多くの遊離 TNFα が HeLa 細胞を活性化することで IL−6 産生が増加する。

本測定法のバリデーション結果を表 1-5 に示した。

表 1-5　血漿中の中和抗体の測定に用いた Hela アッセイのバリデーション結果

Validation report	Matrix	Validation parameters	CTD No.	Use in clinical studies
AR6633	Plasma with Lithium heparin	Drug tolerance for specificity, 0.3µg/mL of CZP	5.3.1.4.5	CIMPASI-1 CIMPASI-2

CZP=certolizumab pegol; CTD=common technical document

1.2.4　エピトープマッピング

ELISA 競合法を用いて、ADA が認識するエピトープを確認した。本測定法により、海外第 II 相試験（C87040 試験及び C87044 試験）の血漿検体中 ADA の CZP に対する特異性及び ADA が結合する CZP のエピトープを評価した。

CZP をコートしたマイクロプレートに血漿検体を添加して、血漿中の ADA と結合させた。続いて、ビオチン標識した CZP 及び競合分子（CZP 関連分子）を添加し、ADA への結合反応を競合させた。洗浄後、西洋ワサビペルオキシダーゼで標識したストレプトアビジンを添加し、ADA との結合により固定化されたビオチン化 CZP に結合させた。更に洗浄後、結合したペルオキシダーゼと基質の反応による発色の比色濃度を測定した。検体の比色濃度は、競合分子（CZP 関連分子）よりも優先して ADA に結合したビオチン化 CZP の量に比例する。

本測定法のバリデーションの詳細は関節リウマチを適応とした初回承認申請資料（報告書番号：40001445）に示した。

2.　個々の試験結果の要約

乾癬患者を対象とした生物薬剤学的試験は実施しなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

乾癬患者を対象とした生物薬剤学的試験は実施しなかった。

4. 付録

該当なし。

目次

略語及び名称一覧表....3
1. 背景及び概観....4
2. 個々の試験結果の要約....8
2.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験....8
2.1.1 国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）....8
2.1.1.1 試験デザイン....8
2.1.1.2 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の血漿中 CZP 濃度....9
2.1.1.3 関節症性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度....11
2.1.1.4 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度....12
2.1.2 海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験）....14
2.1.2.1 試験デザイン....14
2.1.2.2 血漿中 CZP 濃度（CIMPASI-1 試験）....15
2.1.2.3 血漿中 CZP 濃度（CIMPASI-2 試験）....16
2.1.3 海外第 III 相試験（CIMPACT 試験）....17
2.1.3.1 試験デザイン....17
2.1.3.2 血漿中 CZP 濃度....19
2.1.4 海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）....20
2.1.4.1 試験デザイン....20
2.1.4.2 血漿中 CZP 濃度（C87040 試験）....21
2.1.4.3 血漿中 CZP 濃度（C87044 試験）....21
2.2 関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験....21
2.2.1 海外第 III 相試験（PsA001 試験）....21
2.2.1.1 試験デザイン....21
2.2.1.2 血漿中 CZP 濃度....22
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....25
3.1 血漿中 CZP 濃度の測定....25
3.2 血漿中 CZP 濃度の疾患グループ間の比較....25
3.3 血漿中 CZP 濃度の地域間の違い....28
4. 特別な試験–免疫原性....30
4.1 血漿中 ADA の測定....30
4.2 ECLIA を用いた多段階アプローチ（新規の ADA 測定法）....31
4.2.1 PS0017 試験....31
4.3 ELISA を用いたスクリーニングアッセイ（従来の ADA 測定法）....32
4.3.1 CIMPASI-1 試験....32
4.3.2 CIMPASI-2 試験....32
4.3.3 CIMPACT 試験....32
4.3.4 CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の免疫原性併合解析....32
4.3.5 C87040 試験及び C87044 試験の免疫原性併合解析....33
4.3.6 PsA001 試験....33
4.4 中和活性測定....33
4.4.1 CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験....33
4.4.2 C87040 試験及び C87044 試験....34
4.5 エピトープマッピング....34
4.6 血漿中 CZP 濃度に及ぼす ADA の影響....34
4.6.1 PS0017 試験（新規の ADA 測定法）....34
4.6.2 CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（従来の ADA 測定法）....36
4.6.3 CIMPACT 試験（従来の ADA 測定法）....36
4.6.4 C87040 試験及び C87044 試験の免疫原性併合解析（従来の ADA 測定法）....37
4.6.5 PsA001 試験（従来の ADA 測定法）....37
4.7 有効性及び安全性に及ぼす TE-ADA（新規の測定法）及び ADA（従来の測定法）の影響....38
5. 付録....38

表

表 1-1 血漿中 CZP 濃度及び血漿中 ADA を測定した臨床試験の概要 5
表 3-1 CZP 200mg Q2W を投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の疾患グループ間の比較 －PS0017 試験 26
表 3-2 CZP 400mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の疾患グループ間の比較 －PS0017 試験 27
表 3-3 CZP 200mg Q2W を投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人の尋常性乾癬患者と関節リウマチ患者の比較 －PS0017 試験、RA0006 試験 28
表 3-4 CZP 200mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人尋常性乾癬患者と外国人尋常性乾癬患者の比較 －PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験 29
表 3-5 CZP 400mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人尋常性乾癬患者と外国人尋常性乾癬患者の比較−PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験 29
表 3-6 CZP 200mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人関節症性乾癬患者と外国人関節症性乾癬患者の比較 －PS0017 試験、PsA001 試験 30
表 4-1 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における最大抗体価（MAT）区分別の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験 35

図

図 2-1 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（PK-PPS） 10
図 2-2 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～52） －PS0017 試験（PK-PPS） 11
図 2-3 関節症性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16）−PS0017 試験（PK-PPS） 12
図 2-4 乾癬性紅皮症患者における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16）−PS0017 試験（CPKS） 13
図 2-5 膿疱性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16）−PS0017 試験（CPKS） 13
図 2-6 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～48） －CIMPASI-1 試験（TCS） 16
図 2-7 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～48） －CIMPASI-2 試験（TCS） 17
図 2-8 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～48） －CIMPACT 試験（TCS） 20
図 2-9 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（二重盲検期間：Week 0～24） －PsA001 試験（RS） 23
図 2-10 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（二重盲検期間+用量盲検期間：Week 0～48）−PsA001 試験（RS） 24
図 2-11 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間：Week 0～216）－PsA001 試験（TCS） 25

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADA	anti-drug (certolizumab pegol) antibody	抗薬物（セルトリズマブ ペゴル）抗体
CPKS	Cohort Pharmacokinetic Set	非盲検コホート薬物動態解析対象集団
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
ECLIA	electrochemoluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
Esc	escape	—
ETN	etanercept	エタネルセプト
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PBO	placebo	プラセボ
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
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
TCS	treated with CZP Set	CZP 投与解析対象集団
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
Wk	week	週

用語の定義

用語	定義
再燃	CIMPACT 試験： PASI75 を達成したが、その後 PASI50 未達成となった場合 C87040 試験、C87044 試験： PASI スコアがベースラインからの最大改善幅の 50%超失われた場合
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）

1. 背景及び概観

尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）患者、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性患者を対象とした完了済みの国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）、並びに尋常性乾癬患者を対象とした継続中の海外第 III 相試験 3 試験「PS0005（CIMPASI-1）試験、PS0002（CIMPASI-2）試験、PS0003（CIMPACT）試験］及び完了済みの海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）で、セルトリズマブペゴル（CZP）の血漿中トラフ濃度及び免疫原性を評価した。更に、関節症性乾癬患者を対象とした完了済みの海外第 III 相試験（PsA001 試験）でも、CZP の血漿中トラフ濃度及び免疫原性を評価した。

臨床試験の概要を表 1-1 に示した。

表 1-1　血漿中 CZP 濃度及び血漿中 ADA を測定した臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	被験者の種類	投与群及び被験者数	評価時期	生体試料 分析法	添付資料
第 II/III 相 PS0017 日本	二重盲検パート 多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	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)	導入期間 (Week 0～16、二重盲検) ・CZP 200mg Q2W 群[a]：48 例 ・CZP 400mg Q2W 群：53 例 ・PBO 群：26 例 維持期間 (Week 16～52、用量盲検) ・CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群：20 例 ・CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群：20 例 ・CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群：49 例 ・PBO/PBO 群：4 例	Week 0、2、4、6、8、12、16、24、32、40、52、中止来院、安全性追跡調査来院	CZP：ECLIA ADA：ECLIA	治験総括報告書 ［PS0017 Final CSR 5.3.5.1.1］
	非盲検コホート 多施設共同、非盲検	乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者	導入期間（Week 0～16） ・CZP 200mg Q2W 群：11 例 ・CZP 400mg Q2W 群：11 例 維持期間 (Week 16～52) ・CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群：7 例 ・CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群：11 例 ・CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群：3 例			
第 III 相 CIMPASI-1 (PS0005) 海外	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	中等度～重度の尋常性乾癬患者	導入期間 (Week 0～16、二重盲検) ・CZP 200mg Q2W 群[a]：95 例 ・CZP 400mg Q2W 群：88 例 ・PBO 群：51 例 維持期間 (Week 16～48、用量盲検) ・CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群：74 例 ・CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群：18 例 ・CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群：77 例 ・CZP 400mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群：8 例 ・PBO/PBO 群：3 例 ・PBO/CZP 200mg Q2W 群[b]：5 例 ・PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群：38 例	Week 0、2、4、16、24、32、48、以降 24 週ごと、中止来院、安全性追跡調査来院	CZP：ECLIA ADA：ELISA 及び NLA	48 週時中間報告書 ［PS0005 Interim CSR］

試験の種類 試験番号 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	被験者の種類	投与群及び被験者数	評価時期	生体試料 分析法	添付資料
第 III 相 CIMPASI-2 (PS0002) 海外	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	中等度～重度の尋常性乾癬患者	導入期間 (Week 0～16、二重盲検) ・CZP 200mg Q2W 群[a]：91 例 ・CZP 400mg Q2W 群：87 例 ・PBO 群：49 例 維持期間 (Week 16～48、用量盲検) ・CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群 ＝76 ・CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群 ＝8 ・CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群 ＝69 ・CZP 400mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群 ＝12 ・PBO/PBO 群 ＝6 ・PBO/CZP 200mg Q2W 群[b]：5 例 ・PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群：34 例	Week 0、2、4、16、24、32、48、以降 24 週ごと、中止来院、安全性追跡調査来院	CZP：ECLIA ADA：ELISA 及び NLA	48 週時中間報告書 ［PS0002 Interim CSR］
第 III 相 CIMPACT (PS0003) 海外	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	中等度～重度の尋常性乾癬患者	導入期間 (Week 0～16、二重盲検) ・CZP 200mg Q2W 群[a]：165 例 ・CZP 400mg Q2W 群：167 例 ・PBO 群：57 例 ・ETN 群[c]：170 例 維持期間 (Week 16～48、二重盲検) ・CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群：44 例 ・CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群：44 例 ・CZP 200mg Q2W/PBO 群：22 例 ・CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群：49 例 ・CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群：50 例 ・CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群：49 例 ・CZP 400mg Q2W/PBO 群：25 例 ・CZP 400mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群：36 例 ・PBO/PBO 群：2 例 ・PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群：53 例 ・ETN/CZP 200mg Q2W 群[b]：50 例 ・ETN/PBO 群：24 例 ・ETN/Esc CZP 400mg Q2W 群：85 例	Week 0、1、2、4、16、24、36、48、72、96、中止来院、安全性追跡調査来院	CZP：ECLIA ADA：ELISA	48 週時中間報告書 ［PS0003 Interim CSR］
第 II 相 C87040 海外	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	中等度～重度の尋常性乾癬患者	治療期間 (Week 0～12) ・CZP 200mg Q2W 群[d]：59 例 ・CZP 400mg Q2W 群：58 例 ・PBO 群：59 例	Week −1、4、8、12、16、20、24、28、32、36、中止来院	CZP：ELISA ADA：ELISA、NLA 及びエピトープマッピング	治験総括報告書 ［C87040 CSR］

試験の種類 試験番号 実施国	試験デザイン 及び 対照の種類	被験者の種類	投与群及び被験者数	評価時期	生体試料 分析法	添付資料
第 II 相 C87044 海外	多施設共同、 二重盲検、 C87040 試験の継続試験	中等度～重度の尋常性乾癬患者	治療期間 (Week 0～12) ・CZP 200mg Q2W 群：34 例 ・CZP 400mg Q2W 群：37 例	Week −1、4、8、12、中止来院	CZP：ELISA ADA：ELISA、NLA 及びエピトープマッピング	治験総括報告書 ［C87044 CSR］
第 III 相 PsA001 海外	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	関節症性乾癬患者	二重盲検期間 (Week 0～24) ・CZP 200mg Q2W 群 [a]：138 例 ・CZP 400mg Q4W 群 [a]：135 例 ・PBO 群：136 例 (PBO→Esc CZP 200mg Q2W 群 30 例、及び PBO→Esc CZP 400mg Q4W 群 29 例を含む) 用量盲検期間 (Week 24～48) ・CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群 ＝128 ・CZP 400mg Q4W/CZP 400mg Q4W 群 ＝120 ・PBO→Esc CZP 200mg Q2W 群 [b]＝30 ・PBO→Esc CZP 400mg Q4W 群 [b]＝29 ・PBO→Wk24 CZP 200mg Q2W 群 [c]：30 例 ・PBO→Wk24 CZP 400mg Q4W 群 [c]：31 例 非盲検期間 (Week 48～216) ・全 CZP 200mg Q2W 群：175 例 ・全 CZP 400mg Q4W 群：171 例	Week 0、1、2、4、12、16、24、48、72、96、120、144、168、192、216、中止来院、安全性追跡調査来院	CZP：ELISA ADA：ELISA	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］

ADA=anti-drug (CZP) antibody; CSR=clinical study report CZP=certolizumab pegol; ECLIA=electrochemoluminescence immunoassay; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Esc=escape; ETN=etanercept; NLA=neutralizing assay for neutralizing anti-drug (CZP) antibody; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

a Loading dose of CZP 400mg at Weeks 0, 2, and 4.

b Loading dose of CZP 400mg Q2W at Weeks 16, 18 and 20

c 50mg twice a week

d Loading dose of CZP 400mg at Week 0

e Loading dose of CZP 400mg Q2W at Weeks 24, 26 and 28

2. 個々の試験結果の要約

2.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

2.1.1 国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）

2.1.1.1 試験デザイン

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、プラセボ（PBO）対照、並行群間比較試験であった。薬物動態の評価として血漿中 CZP 濃度を、免疫学的評価として血漿中抗薬物（CZP）抗体（ADA）を測定した。

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、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）127 例を CZP 200mg 2 週間隔（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 Q2W で皮下投与
- CZP 400mg Q2W 群：CZP 400mg 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 4 週間隔（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化割付けされ、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、乾癬性紅皮症患者 15 例及び膿疱性乾癬患者 7 例をそれぞれ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、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 での非盲検下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 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。

CZP 濃度及び ADA 測定用の血漿検体を、ベースライン（Week 0）、Week 2、4、6、8、12、16、24、32、40、52／中止来院、安全性追跡調査来院（治験薬の最終投与 10 週後）に採取した。escape 投与に移行した被験者に対しては、CZP 濃度及び ADA 測定用の血漿検体を、二重盲検投与から escape 投与に移行した時点及び治験薬の最終投与 10 週後に採取した。

本臨床薬理では、導入期間+維持期間の解析に以下の投与群を用いた。

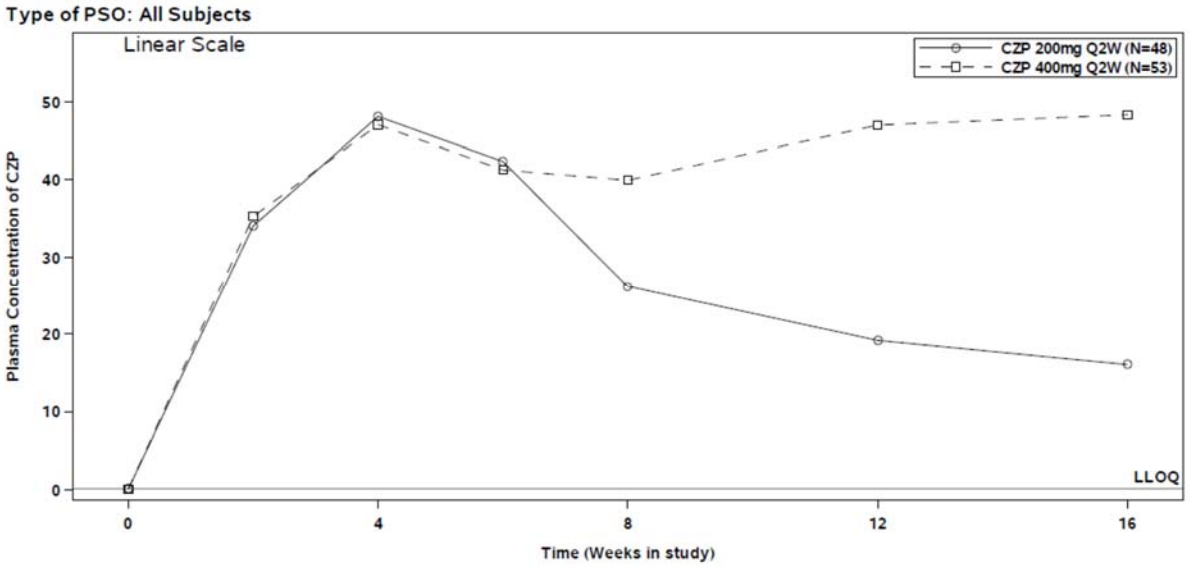
- CZP 200mg Q2W only 群：導入期間及び維持期間のいずれも CZP 200mg Q2W を投与された被験者[注1)]（導入期間で中止した被験者を含む）
- CZP 400mg Q2W only 群：導入期間及び維持期間のいずれも CZP 400mg Q2W を投与された被験者[注 1)]（導入期間で中止した被験者を含む）
- CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群：導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 400mg Q4W を投与された被験者

2.1.1.2　尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の血漿中 CZP 濃度

尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における導入期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-1 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PS0017 Final CSR Table 5.1.1FA 参照］。

- 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。

注1) CZP 200mg only群にはCZP 200mg Q2W/Esc CZP 200mg Q2W群の被験者が、CZP 400mg only群にはCZP 400mg Q2W/Esc CZP 200mg Q2W群の被験者が含まれる

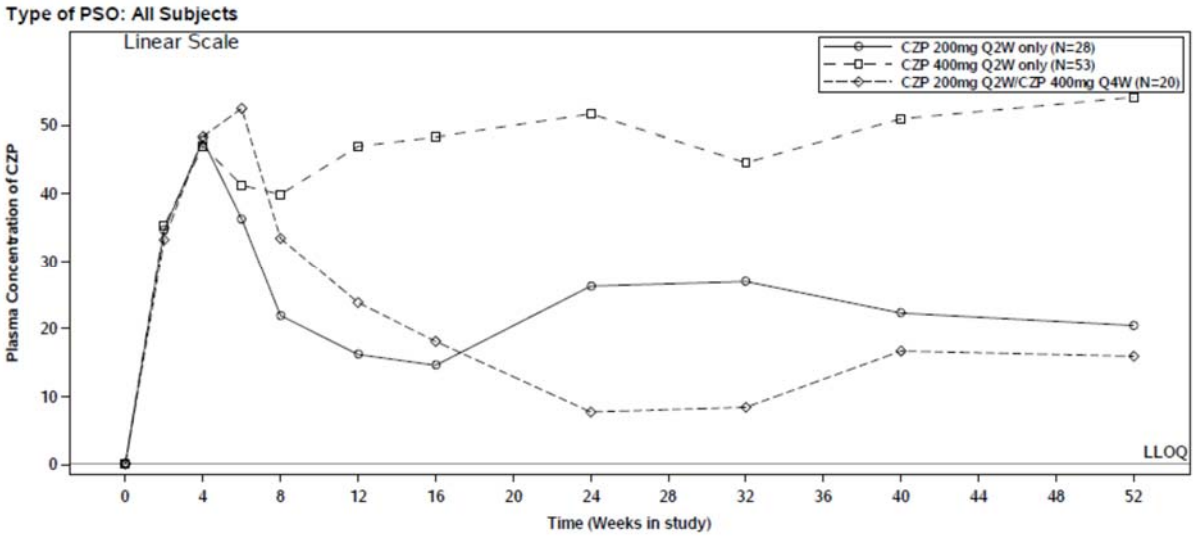


CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS= Pharmacokinetic Per-Protocol Set; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016µg/mL) for analyses.
Data source: PS0017 Final CSR Figure 9.1FA

図 2-1 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（µg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（PK-PPS）

尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における導入期間+維持期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-2 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PS0017 Final CSR Table 5.1.2FA 参照］。以下に、結果の要約を示す。

- CZP 400mg Q2W only 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 52 までほぼ一定の値を維持した。
- CZP 200mg Q2W only 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 400mg Q2W only 群と同じ開始用量の期間（Week 0、2、4）では CZP 400mg Q2W only 群と同程度であったが、Week 16 までに CZP 400mg Q2W only 群の濃度の半分よりわずかに低い値まで低下した。Week 16 から Week 24 まで CZP 濃度の幾何平均値の上昇が認められたが、26 例中 6 例が Week 16 に CZP 200mg Q2W 投与から escape 投与に移行し、例数が減少したことに起因している。血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 24 から Week 52 までほぼ一定の値を維持した。
- CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 16 まで CZP 200mg Q2W only 群と同程度であった。血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は Week 24 に低下したが、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。



CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS= Pharmacokinetic Per-Protocol Set; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Values below LLOQ (0.032μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016μg/mL) for analyses.
Data source: PS0017 Final CSR Figure 9.1FA

図 2-2 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～52） －PS0017 試験（PK-PPS）

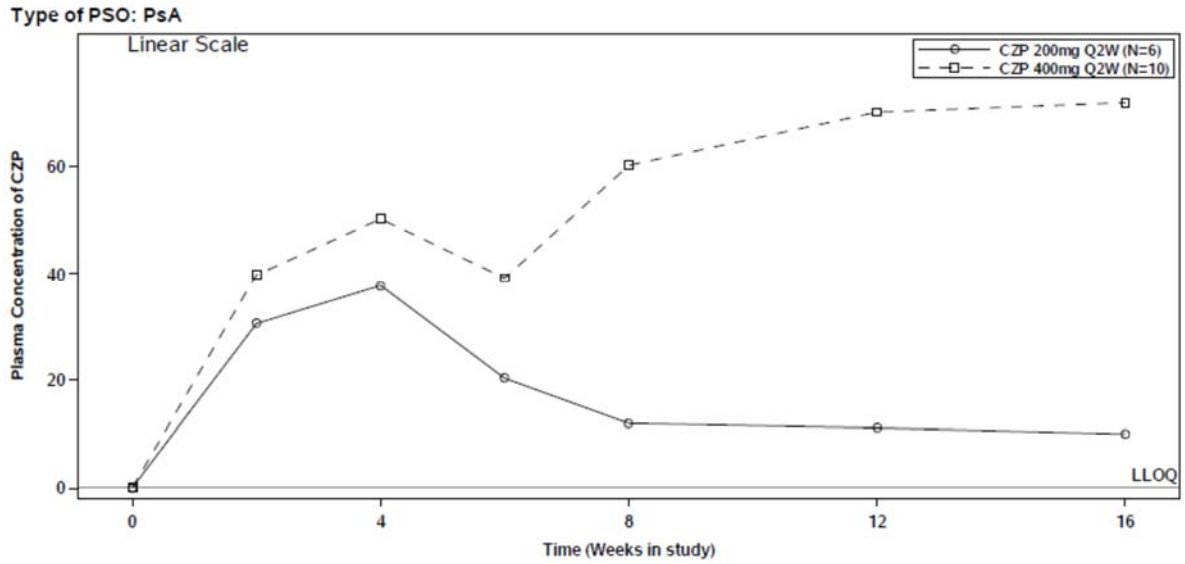
維持期間中に escape 投与を受けたグループ（escape 投与例）と、escape 投与を受けなかったグループ（escape 非投与例）について、導入期間＋維持期間（Week 0~52）におけるグループ別の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を導入期間＋維持期間における投与群別に検討した［PS0017 Final CSR Table 5.1.2.1FA］。

例数は少ないものの、escape 投与例は escape 非投与例と比較して導入期間中の Week 4 から血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の低下が認められた。Week 12 及び Week 16 での血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、escape 投与例において 1.2～5.2 μg/mL の範囲内であった。この escape 投与例での血漿中 CZP 濃度の低下は、PASI50 が達成されず escape 投与に移行した要因のひとつと考えられ、4.6 項で記述するように、高値の抗体価の ADA 産生に起因すると考えられた。血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、escape 非投与例において、CZP 200mg Q2W only 群では Week 12 から Week 52 まで、CZP 400mg Q2W only 群では Week 6 から Week 52 まで、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群では Week 24 から Week 52 まで、定常状態に到達後にほぼ一定の値を維持した。

2.1.1.3 関節症性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度

関節症性乾癬患者における導入期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-3 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PS0017 Final CSR Table 5.1.1FA 参照］。なお、関節症性乾癬患者は尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）の患者の部分集団である。

関節症性乾癬患者の評価例数は少なかったものの、CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の結果と同様の傾向を示した。



CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below LLOQ (0.032μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016μg/mL) for analyses.
Data source: PS0017 Final CSR Figure 9.1FA

図 2-3 関節症性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16）−PS0017 試験（PK-PPS）

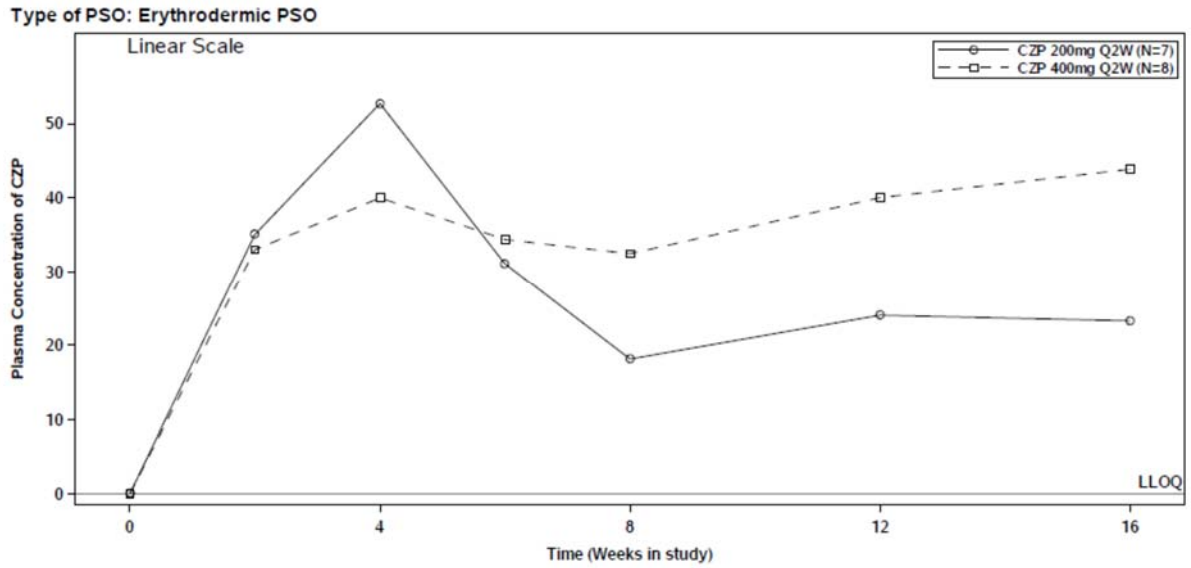
関節症性乾癬患者における導入期間+維持期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を［PS0017 Final CSR Figure 9.1FA］に、各評価時期の血漿中 CZP 濃度は［PS0017 Final CSR Table 5.1.2FA］に示した。関節症性乾癬患者では、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群はいなかった。

CZP 200mg Q2W only 群及び CZP 400mg Q2W only 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の結果と同様の傾向を示した。

2.1.1.4 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度

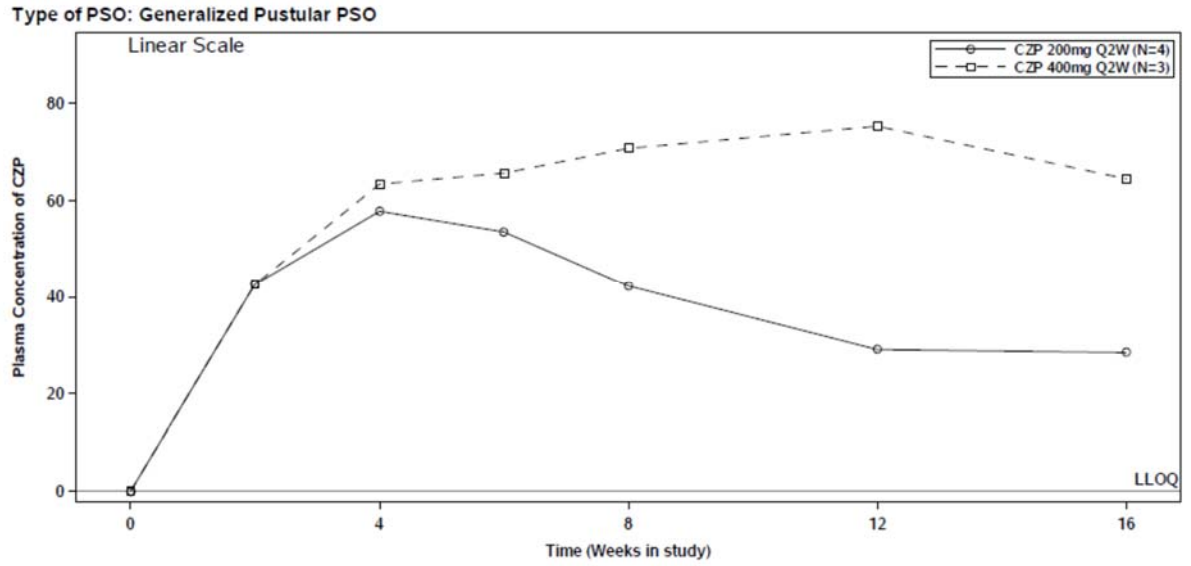
乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における導入期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移をそれぞれ図 2-4 及び図 2-5 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PS0017 Final CSR Table 5.2.1FA 参照］。

乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者の評価例数は少なかったものの、CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の結果と同様の傾向を示した。



CPKS=Cohort Pharmacokinetic Set; CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below LLOQ (0.032μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016μg/mL) for analyses.
Data source: PS0017 Final CSR Figure 9.2FA

図 2-4 乾癬性紅皮症患者における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16）−PS0017 試験（CPKS）



CPKS=Cohort Pharmacokinetic Set; CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below LLOQ (0.032μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016μg/mL) for analyses.
Data source: PS0017 Final CSR Figure 9.2FA

図 2-5 膿疱性乾癬患者における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間：Week 0～16）−PS0017 試験（CPKS）

乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における導入期間+維持期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を［PS0017 Final CSR Figure 9.2FA］に、各評価時期の血漿中 CZP 濃度を［PS0017 Final CSR Table 5.2.2FA］に示した。

CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の結果と同様の傾向を示した。

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

2.1.2.1 試験デザイン

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の試験デザインは同一であり、いずれも中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に 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。薬物動態の評価として血漿中 CZP 濃度を、免疫学的評価として血漿中 ADA（中和抗体を含む）を測定した。

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 16～48：用量盲検）、非盲検期間（Week 48～144）及び安全性追跡調査期間（Week 144～152：治験薬の最終投与時から安全性追跡調査来院まで）で構成された。非盲検期間は現在実施中であり、本承認申請では Week 48 までの結果を提示する。

導入期間で、被験者（CIMPASI-1 試験 234 例を、CIMPASI-2 試験 227 例）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 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の被験者は、導入期間と同じ用法・用量で投与を継続した。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。

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、CZP 400mg Q2W を投与された。

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 未達成となった被験者は、試験を中止した。

CZP 濃度及び ADA 測定用の血漿検体を、ベースライン、Week 2、4、16、24、32、48、その後は 24 週ごと、試験終了来院／中止来院、安全性追跡調査来院（治験薬の最終投与 10 週後）に採取した。ADA 陽性の被験者については、投与中に ADA が最も高い検体及び相当するベースライン時の検体に対して、細胞バイオアッセイによる中和活性の評価を実施した。

本臨床薬理では、導入期間+維持期間の解析に以下の投与群を用いた。

- CZP 200mg Q2W only 群：導入期間及び維持期間のいずれも CZP 200mg Q2W を投与された被験者（導入期間で中止した被験者を含む）

- CZP 400mg Q2W only 群：導入期間及び維持期間のいずれも CZP 400mg Q2W を投与された被験者[注2)]（導入期間で中止した被験者を含む）
- CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群：導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された後に Week 16 で escape 投与（CZP 400mg Q2W）に移行した被験者
- PBO/CZP 200mg Q2W 群：導入期間で PBO を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者
- PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群：導入期間で PBO を投与された後に Week 16 で escape 投与（CZP 400mg Q2W）に移行した被験者

2.1.2.2　血漿中 CZP 濃度（CIMPASI-1 試験）

導入期間+維持期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-6 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PS0005 Interim CSR Table 5.1a 参照］。以下に、結果の要約を示す。

- CZP 400mg Q2W only 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、その後は Week 48 までほぼ一定の値を維持した。
- CZP 200mg Q2W only 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 400mg Q2W only 群と同じ開始用量の投与期間（Week 0、2、4）では CZP 400mg Q2W only 群と同程度であり、Week 16 までに CZP 400mg Q2W only 群の濃度の半分よりわずかに低い値まで低下し、その後は Week 48 までその値を維持した。
- 一方、CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 400mg Q2W only 群及び CZP 200mg Q2W only 群に比べて、Week 2 では同程度であったが、Week 4 では同じ開始用量であるにも関わらず低い値となった。Week 16 の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 16 までは同じ用法・用量である CZP 200mg Q2W only 群に比べて顕著に低かった。CZP の用法・用量を 200mg Q2W から 400mg Q2W に増量した後、血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は上昇したが、Week 48 の値は、Week 16～48 で同じ用法・用量である他の投与群の値までは到達しなかった。CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群では、Week 16 における ADA 陽性の被験者の割合が高かったため、本投与群の血漿中 CZP 濃度の平均値は同じ用法・用量の投与群と比較して低くなったことが考えられる。
- PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 投与開始からの期間で調整した場合、CZP 400mg Q2W only 群とおおむね重なった。PBO/CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度は、後半の評価時期（Week 32 及び 48）では CZP 200mg Q2W only 群に比べて低かったが、PBO/CZP 200mg Q2W 群の被験者は 5 例と少なかった。

[注2)] escape投与に移行した被験者（CZP 400mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W群）も含む

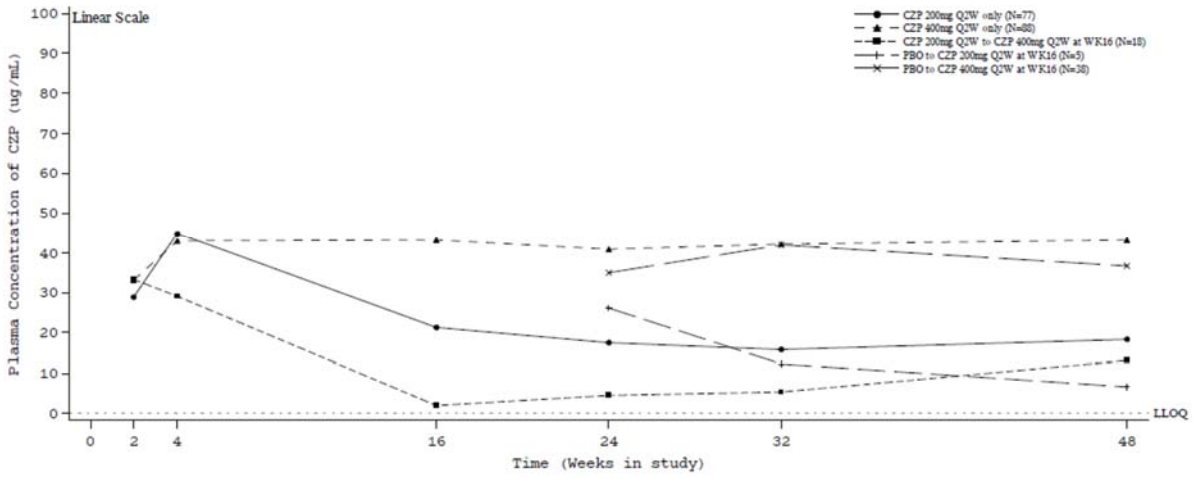


図 2-6 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～48） －CIMPASI-1 試験（TCS）

CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; TCS=Treated with CZP Set; WK=week
Note: Values below LLOQ (0.032μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016μg/mL) for analyses.
Data source: PS0005 Interim CSR Table 5.1a

2.1.2.3 血漿中 CZP 濃度（CIMPASI-2 試験）

導入期間+維持期間（Week 0～48）の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-7 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PS0002 Interim CSR Table 5.1a 参照］。以下に、結果の要約を示す。

- CZP 400mg Q2W only 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、Week 24 でわずかに低下し、その後 Week 48 まで再度上昇した。
- CZP 200mg Q2W only 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 400mg Q2W only 群と同じ開始用量の投与期間（Week 0、2、4）では CZP 400mg Q2W only 群と同程度であったが、Week 16 までに CZP 400mg Q2W only 群の濃度の半分よりわずかに低い値まで低下し、その後は Week 48 までその値を維持した。
- CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、200mg Q2W から 400mg Q2W に増量後に上昇した。Week 48 の値は、Week 16～48 で同じ用法・用量である他の投与群の Week 48 の値と同程度まで到達した。
- PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群及び PBO/CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度は、CZP 投与開始からの期間で調整した場合、それぞれ CZP 400mg Q2W only 群及び CZP 200mg Q2W only 群とおおむね重なった。

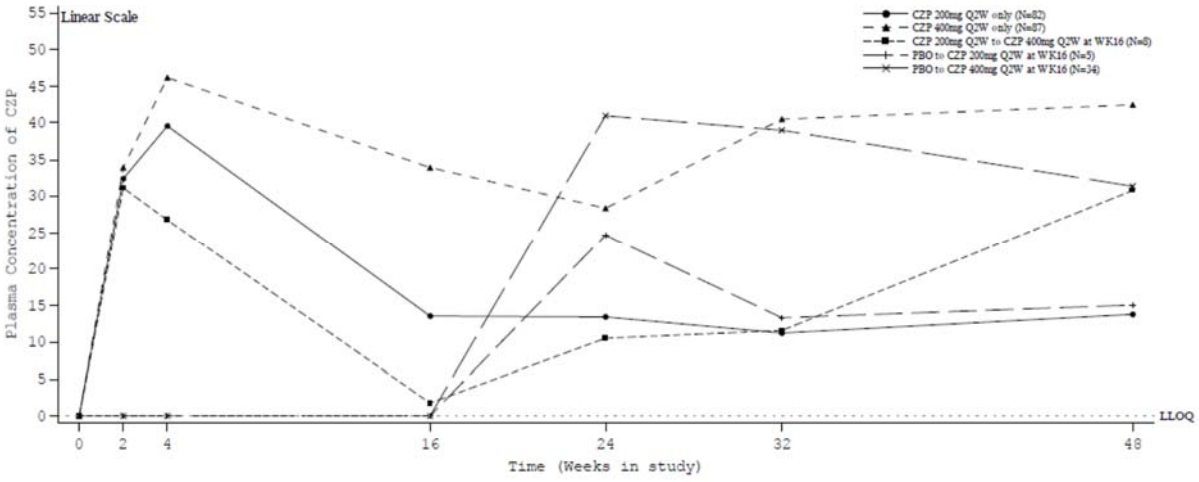


図 2-7　血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～48）　－CIMPASI-2 試験（TCS）

CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; WK=Week; TCS=Treated with CZP Set
Note: Values below LLOQ (0.032μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016μg/mL) for analyses.
Note: The concentrations are C_{trough} for time points included in this figure.
Data source: PS0002 Interim CSR Amendment 1 Table 5.1a

2.1.3　海外第 III 相試験（CIMPACT 試験）

2.1.3.1　試験デザイン

CIMPACT 試験は、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に、CZP の有効性及び安全性を PBO 及びエタネルセプト（ETN）との比較により評価するための第 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。薬物動態の評価として血漿中 CZP 濃度を、免疫学的評価として血漿中 ADA を測定した。

スクリーニング期間、導入期間（Week 0～16：二重盲検、PBO 及び ETN 対照）、維持期間（Week 16～48：二重盲検、PBO 対照）、非盲検期間（96 週間）及び安全性追跡調査期間で構成された。非盲検期間については現在実施中であり、本承認申請では Week 48 までの結果を提示する。

海外において ETN の承認されている用法・用量は 50mg を週 2 回 12 週間投与であるため、Week 12 に CZP と ETN を比較した。CZP 及び PBO 投与は二重盲検下で実施した。海外において ETN の投与スケジュール（週 2 回投与）は CZP の投与スケジュール（Q2W 投与）と異なるため、治験実施医療機関全体での二重盲検は困難であると考え、ETN 投与は単盲検下で実施した［被験者及び治験実施医療機関で ETN の投薬を実施する非盲検下スタッフに対しては試験開始から 16 週間の割付け投与群を知らせたのに対し、治験依頼者及び治験実施医療機関の盲検下スタッフ（皮膚評価者を含む）に対しては盲検性を維持した］。

導入期間で、被験者（559 例）を CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群、ETN 群、PBO 群に 3：3：3：1 の割合で無作為に割り付け、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

- ETN 群：Week 11.5 まで ETN 50mg を週 2 回で皮下投与
- 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 PASI75 を達成した被験者は以下のとおりとし、盲検下での投与を継続した。

- CZP 200mg Q2W 群の被験者は、CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q4W 群（盲検を維持するため、CZP と PBO を Q2W で交互に投与）又は PBO 群のいずれかの群に 2：2：1 の割合で再度無作為に割り付けられた
- CZP 400mg Q2W 群の被験者は、CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群又は PBO 群のいずれかの群に 2：2：1 の割合で再度無作為に割り付けられた
- ETN 群の被験者は、CZP 200mg Q2W 群（開始用量 CZP 400mg を Week 16、18 及び 20 に 3 回投与後、Week 22 から CZP 200mg を Q2W で皮下投与）又は PBO 群のいずれかの群に 2：1 の割合で再度無作為に割り付けられた
- PBO 群の被験者は、PBO 投与を継続した

Week 16 で PASI75 が未達成であった被験者は、盲検下での投与から非盲検の escape 投与に移行し、非盲検下で CZP 400mg Q2W を投与された。

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、再燃とみなし、非盲検期間に移行して、非盲検下で CZP 400mg Q2W を投与された。

CZP 濃度及び ADA 測定用の血漿検体を、ベースライン、Week 1、2、4、16、24、36、48、その後は 24 週ごと、試験終了来院／中止来院、安全性追跡調査来院（治験薬の最終投与 10 週後）に採取した。

本臨床薬理では、導入期間+維持期間の解析に以下の投与群を用いた。

- CZP 200mg Q2W only 群：導入期間又は導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者
- CZP 400mg Q2W only 群：導入期間又は導入期間及び維持期間で CZP 400mg Q2W を投与された被験者[注3)]
- CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群：導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された後に Week 16 で escape 投与（CZP 400mg Q2W）に移行した被験者
- CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群：導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 400mg Q4W を投与された被験者
- CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群：導入期間で CZP 400mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者
- ETN/CZP 200mg Q2W 群：導入期間で ETN を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者

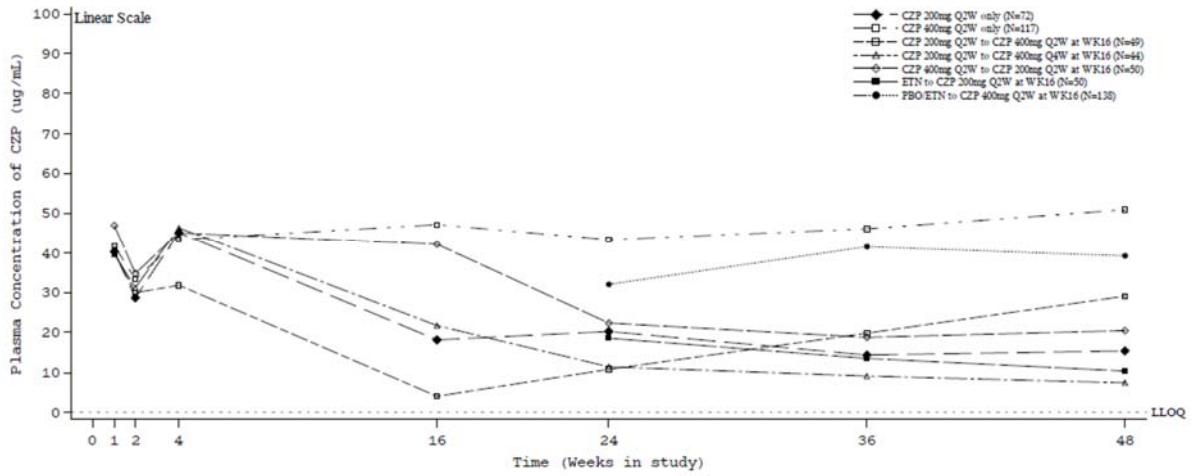
注3) escape投与に移行した被験者（CZP 400mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W群）も含む

- PBO (ETN)/Esc CZP 400mg Q2W 群：導入期間で PBO 又は ETN を投与された後に Week 16 で escape 投与（CZP 400mg Q2W）に移行した被験者

2.1.3.2 血漿中 CZP 濃度

導入期間+維持期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-8 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PS0003 Interim CSR Table 5.1a 参照］。以下に、結果の要約を示す。

- Week 0 で CZP の投与を開始した各投与群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、同じ開始用量の投与期間（Week 1、2、4）では、CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群を除き、投与群間で同程度であった。同じ開始用量であるにも関わらず、CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群における Week 4 の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、他の投与群に比べて低かった。Week 1（投与間隔の中間で採取）の血漿中 CZP 濃度は Week 2 に比べて高く、Week 4 の濃度（2 回目の CZP 投与後のトラフ濃度）は、Week 2（1 回目の CZP 投与後のトラフ濃度）に比べて高かった。
- CZP 400mg Q2W only 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 16 から Week 48 までほぼ一定に推移した。CZP 200mg Q2W only 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 400mg Q2W only 群の約 30%であり、Week 36 及び Week 48 ではその群間差は顕著であった。
- CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 16 で顕著に低かった。Week 16 で 200mg Q2W から 400mg Q2W に増量した後、濃度は上昇したが、Week 16～48 で同じ用法・用量である他の投与群の Week 48 の値まで到達しなかった。CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群では ADA 陽性となった被験者の割合が高かったため、本投与群の血漿中 CZP 濃度の平均値は同じ用法・用量の投与群と比較して低くなったことが考えられる。
- CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群では、Week 16 で 200mg Q2W から 400mg Q4W に切り替えた後の CZP の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、投与間隔の延長に伴い、切替え前の 200mg Q2W 投与時に比べて低かった。
- CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群では、Week 16 で 400mg Q2W から 200mg Q2W に減量された後の CZP の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、Week 24 から Week 48 までほぼ一定を推移し、値は Week 16（CZP 400mg の最終投与 2 週後）の約半分であった。
- PBO (ETN)/Esc CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 投与開始からの期間で調整した場合、CZP 400mg Q2W only 群に比べてわずかに低かった。ETN/CZP 200mg Q2W 群でも、血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は CZP 200mg Q2W only 群に比べてわずかに低かった。



CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; LLOQ=lower limit of quantification; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; TCS=Treated with CZP Set; WK=week
Note: Only subjects who received CZP during the Combined Initial and Maintenance Treatment Period were included.
Note: Values below LLOQ (0.032μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.016μg/mL) for analyses.
Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.1a

図 2-8 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（導入期間+維持期間：Week 0～48） －CIMPACT 試験（TCS）

2.1.4 海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）

2.1.4.1 試験デザイン

C87040 試験は、第 IIb 相、多施設共同、用量反応、二重盲検、無作為化、PBO 対照、3 群並行群間比較試験である。血漿中 CZP 濃度及び血漿中 ADA の発現を評価した。

スクリーニング期間（1 週間）、治療期間（Week 0～12）及び追跡調査期間（Week 12～36）で構成された。

被験者（176 例）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、二重盲検下で治験薬の投与を開始した。

- CZP 200mg Q2W 群：初回用量 CZP 400mg を Week 0 に 1 回投与後、Week 2 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

CZP 濃度及び ADA 測定用の血漿検体を、Week −1、4、8、12、16、20、24、28、32、36、中止来院時に採取した。

C87044 試験は、第 II 相、多施設共同、二重盲検試験であり、C87040 試験の被験者を対象とした再投与試験である。被験者は C87040 試験で割り付けられた投与群（CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群、PBO 群）に従い、同じ用法・用量で治験薬を再投与された。対象は、C87040 試験で 12 週間投与後に治療効果が認められ（すなわち、C87040 試験の Week 12 で PASI75 を達成）、その後の C87040 試験の追跡調査期間（最大 24 週間）で再燃した（PASI スコアがベースラインからの最大改善幅の 50%超失われた）被験者のみとした。

スクリーニング期間（1 週間）、再治療期間（Week 0～12）及び安全性追跡調査期間（Week 12～24）で構成された。

71 例が C87044 試験に登録され、再治療期間で、C87040 試験で割り付けられた投与群に従い、同じ用法・用量で治験薬を再投与された。再治療期間終了 12 週後又は C87044 試験の中止来院 12 週後に安全性追跡調査来院を実施した。

CZP 濃度及び ADA 測定用の血漿検体を、Week −1、4、8、12、中止来院時に採取した。

2.1.4.2 血漿中 CZP 濃度（C87040 試験）

各評価時期の血漿中 CZP 濃度を［C87040 CSR Table 14.3.9:1］に示した。

CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 4 で 25.05μg/mL、Week 12 で 21.22μg/mL、Week 16（追跡調査期間の Week 4）で 3.211μg/mL であった。

CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 4 で 39.98μg/mL、Week 12 で 39.98μg/mL、Week 16（追跡調査期間の Week 4）で 7.493μg/mL であった。

2.1.4.3 血漿中 CZP 濃度（C87044 試験）

各評価時期の血漿中 CZP 濃度を［C87040 CSR Table 14.3.9:1］に示した。

CZP 200mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、初回治療 Week 12 で 22.84μg/mL であり、再治療 Week 12 で 16.12μg/mL であった。

CZP 400mg Q2W 群の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、初回治療 Week 12 及び再治療 Week 12 共に CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

2.2 関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験

2.2.1 海外第 III 相試験（PsA001 試験）

2.2.1.1 試験デザイン

PsA001 試験は、成人発症の進行性の活動性関節症性乾癬患者を対象に、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。薬物動態の評価として血漿中 CZP 濃度を、免疫学的評価として血漿中 ADA を測定した。

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）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（409 例）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：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
- CPZ 400mg Q4W 群：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化割付けされた。

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。

CZP 濃度及び ADA 測定用の血漿検体を、ベースライン、Week 1、2、4、12、16、24、その後は 24 週ごと、試験終了来院／中止来院、安全性追跡調査来院（治験薬の最終投与 10 週後）に採取した。

本臨床薬理では、二重盲検期間+用量盲検期間の解析に以下の投与群を用いた。

- Wk0 CZP 200mg Q2W 群
- Wk0 CZP 400mg Q4W 群
- PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W 群
- PBO→Wk16 CZP 400mg Q4W 群
- PBO→Wk24 CZP 200mg Q2W 群
- PBO→Wk24 CZP 400mg Q4W 群
- Wk0 CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群：Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群の併合
- PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群：PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W 群及び PBO→Wk16 CZP 400mg Q4W 群の併合
- PBO→Wk24 CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W 群：PBO→Wk24 CZP 200mg Q2W 群及び PBO→Wk24 CZP 400mg Q4W 群の併合

更に、全治療期間（二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間）の解析に以下の投与群を用いた。

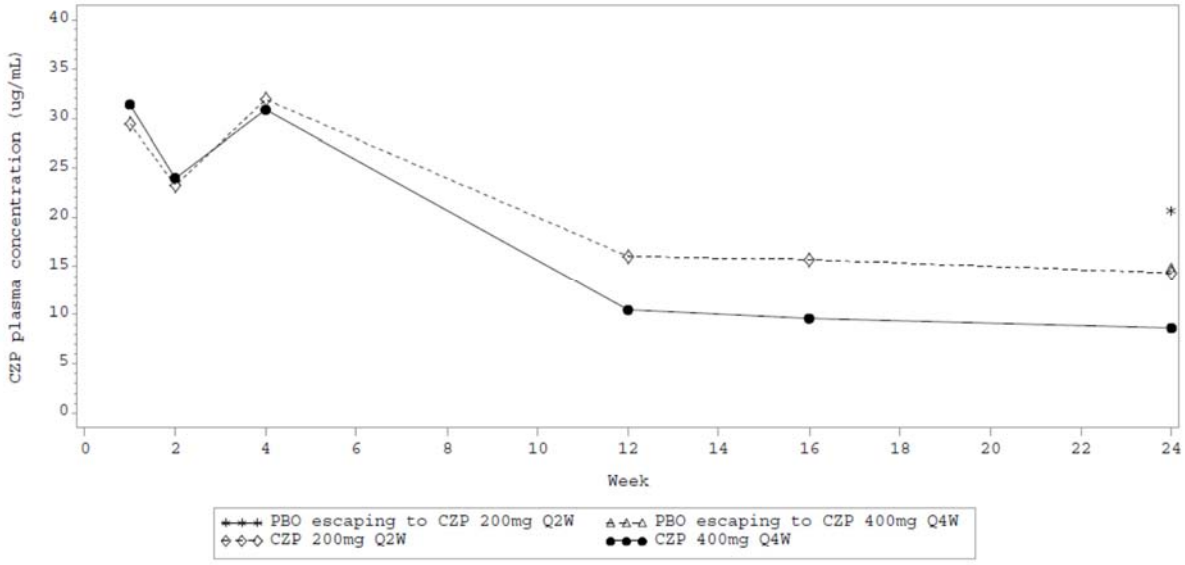
- 全 CZP 200mg Q2W 群：Wk0 CZP 200mg Q2W 群、PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W 群及び PBO→Wk24 CZP 200mg Q2W 群の併合
- 全 CZP 400mg Q4W 群：Wk0 CZP 400mg Q4W 群、PBO→Wk16 CZP 400mg Q4W 群及び PBO→Wk24 CZP 400mg Q4W 群の併合
- 全 CZP 群：全 CZP 200mg Q2W 群及び全 CZP 400mg Q4W 群の併合

2.2.1.2 血漿中 CZP 濃度

二重盲検期間（Week 0～24）

二重盲検期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-9 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PsA001 24-Week Interim CSR Table 5.1 参照］。

血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q4W 群共にそれぞれの投与スケジュールを反映した結果を示した。両投与群の被験者は、開始用量として Week 0、2 及び 4 に CZP 400mg が投与されたため、これらの時点の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値が最も高く、また、投与群間で同程度であった。開始用量の投与期間後の Week 12、16 及び 24 の CZP の血漿中トラフ濃度は、CZP 400mg Q4W 群では CZP 200mg Q2W 群に比べて低く、両投与群共に一定した値を示した。



CSR=clinical study report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set
Note: Values below LLOQ (0.412μg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.205μg/mL) for analyses.
Data source: PsA001 24 Week Interim CSR Table 5.1

図 2-9 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（μg/mL）の経時推移（二重盲検期間：Week 0～24）－PsA001 試験（RS）

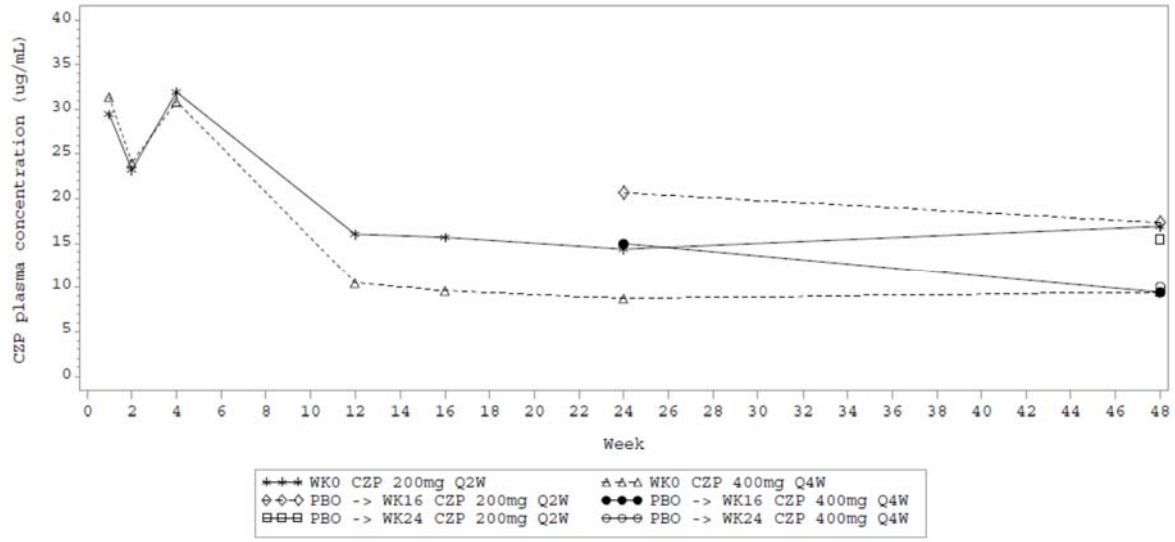
二重盲検期間+用量盲検期間（Week 0～48）

二重盲検期間+用量盲検期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-10 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PsA001 48-Week Interim CSR Table 5.1 参照］。

血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群共にそれぞれの投与スケジュールを反映した結果を示した。両投与群では、開始用量として Week 0、2 及び 4 に CZP 400mg が投与されたため、これらの時点の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値が最も高く、また、投与群間で同程度であった。開始用量の投与期間後である Week 12、16、24 及び 48 の CZP の血漿中トラフ濃度は、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では Wk0 CZP 200mg Q2W 群に比べて低く、両投与群共に一定した値を示した。

Week 16 で escape 投与に移行した PBO 群（PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W 群、PBO→Wk16 CZP 400mg Q4W 群）では、CZP の開始用量として Week 16、18 及び 20 に CZP 400mg を投与され、更に PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W 群では Week 22 に CZP 200mg を投与されたため、Week 24 の CZP の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W 群では PBO→Wk16 CZP 400mg Q4W 群に比べて高かった。両投与群の Week 48 の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、Week 0 で

CZP 群に割り付けられた被験者（Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群）と、それぞれ同程度であった。



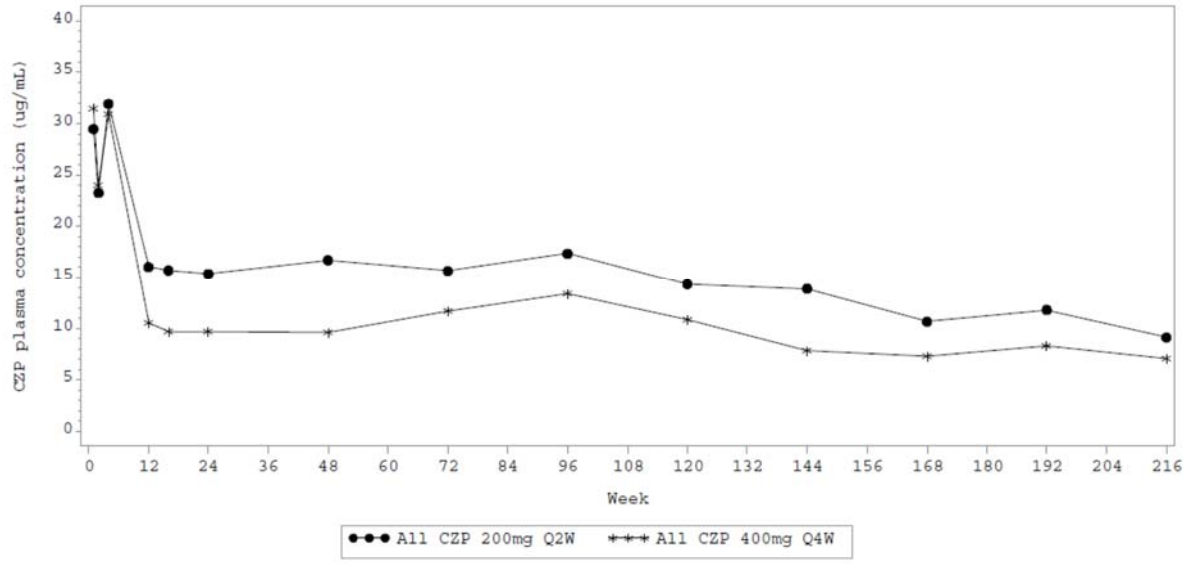
CSR=clinical study report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; Wk=week
Note: Values below LLOQ (0.412µg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.205µg/mL) for analyses.
Data source: PsA001 48-Week Interim CSR Table 5.1

図 2-10　血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（µg/mL）の経時推移（二重盲検期間+用量盲検期間：Week 0～48）−PsA001 試験（RS）

全治療期間（二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間：Week 0～216）

全治療期間の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を図 2-11 に示した［各評価時期の血漿中 CZP 濃度は PsA001 Final CSR Table 5.1 参照］。

開始用量投与期間後、Week 12 の CZP の血漿中トラフ濃度は、その後も Week 96 まで維持し、それ以降は Week 216 まで緩やかに低下した。Week 12～216 までの CZP の血漿中トラフ濃度は、全 CZP 400mg Q4W 群では全 CZP 200mg Q2W 群に比べて低かった。



CSR=clinical study report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; TCS=Treated with CZP Set
Note: Values below LLOQ (0.412µg/mL) were replaced by half the LLOQ (0.205µg/mL) for analyses.
Note: The concentrations were Ctrough for all time points, except during the loading dose period (Weeks 1, 2 and 4).
Note: Only CZP data were utilized for subjects who switched from placebo to CZP at Weeks 16 or 24.
Data source: PsA001 Final CSR Table 5.1

図 2-11 血漿中 CZP 濃度の幾何平均値（µg/mL）の経時推移（二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間：Week 0～216）－ PsA001 試験（TCS）

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 血漿中 CZP 濃度の測定

血漿中 CZP 濃度の生体試料分析法及びバリデーションの結果は M2.7.1.1 項に示した。血漿中 CZP 濃度の生体試料分析法は、従来の測定法から、最新の規制ガイドラインに準拠した新規の測定法に変更した。PsA001 試験、C87040 試験及び C87044 試験では従来の測定法である酵素免疫吸着測定法（ELISA）を用い、PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験では新規の測定法である電気化学発光免疫測定法（ECLIA）を用いた。新規の測定法は感度が高く、新規と従来の測定法間の大きな違いは定量下限値であった。定量下限値は、従来の測定法である ELISA で 0.41µg/mL であり、新規の測定法である ECLIA で 0.032µg/mL であった。M2.7.1.1.3 項に示したとおり、ELISA と ECLIA のクロスバリデーションは良好であり、測定方法間の結果の一貫性が確認された。しかし、血漿中 CZP 濃度の記述統計量の算出では、定量下限値未満の値は定量下限値の 1/2 に置換したことから（ECLIA では 0.016µg/mL、ELISA では 0.205µg/mL）、ECLIA 及び ELISA で算出した血漿中 CZP 濃度を比較する時は、これらの差を考慮する必要がある。

3.2 血漿中 CZP 濃度の疾患グループ間の比較

母集団薬物動態解析では、臨床的に重要な共変量として体重が特定されたため（関節リウマチを適応とした初回承認申請資料：CTD M2.7.2 項）、疾患グループ間の血漿中 CZP 濃度の比較では、体重の差を考慮した。解析の結果、低体重患者に比べて高体重患者では血漿中 CZP 濃度が低いことが予測された。

PS0017 試験で導入期間に CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、各疾患グループの体重の中央値は、尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）で 72.15kg、関節症性乾癬で 76.70kg、乾癬性紅皮症で 73.40kg、膿疱性乾癬で 63.40kg であり、尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）、関節症性乾癬及び乾癬性紅皮症の間で同程度であったが、膿疱性乾癬で約 10kg 低かった。年齢、身長及び BMI の中央値は、疾患グループ間で同程度であった。男性及び女性の割合に違いが認められたが、性別は、母集団薬物動態解析で臨床的に重要な共変量として特定されなかった（関節リウマチを適応とした初回承認申請資料：CTD M2.7.2 項）。なお、関節症性乾癬は、尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）の部分集団である。

CZP 200mg Q2W を投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値を疾患グループ間で比較した結果を表 3-1 に示した。

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が、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。定量下限値に近い値が存在したため、いくつかの評価時点で幾何平均値は中央値に比べて低かった［PS0017 Interim CSR Figure 9.5、Figure 9.6］。

表 3-1　CZP 200mg Q2W を投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の疾患グループ間の比較 －PS0017 試験

Visit	Statistic	Plaque PSO	PsA	EP	GPP
Week 2	n	48	6	7	4
	Geometric Mean	34.0	30.6	35.1	42.7
	Median	34.5	32.8	32.4	38.2
Week 4	n	48	6	6	4
	Geometric Mean	48.1	37.7	52.7	57.7
	Median	50.1	52.3	51.3	54.1
Week 6	n	48	6	6	4
	Geometric Mean	42.3	20.4	31.1	53.5
	Median	54.7	52.4	61.5	60.6
Week 8	n	48	6	6	4
	Geometric Mean	26.1	12.0	18.1	42.3
	Median	39.3	32.9	37.2	46.8
Week 12	n	46	6	6	4
	Geometric Mean	19.2	11.2	24.0	29.1
	Median	29.1	24.9	28.1	33.2
Week 16	n	46	6	6	4
	Geometric Mean	16.0	10.0	23.3	28.5
	Median	29.0	23.6	26.6	30.1

Unit: µg/mL
CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; LLOQ=lower limit of quantification; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below the LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by 0.016µg/mL
Note: Values were rounded off to one decimal place.
Note; A PsA group is a sub-set of a plaque PSO group. The plaque PSO group includes the PsA group.
Data sources: PS0017 Interim CSR Table 5.1.1 and Table 5.2.1

PS0017 試験で導入期間に CZP 400mg Q2W を投与された被験者では、各疾患グループの体重の中央値は、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）で 71.60kg、関節症性乾癬患者で 71.28kg、乾癬性紅皮症患者で 67.95kg、膿疱性乾癬患者で 62.30kg であり、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）と関節症性乾癬患者で同程度であり、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者ではわずかに低かった。年齢、身長及び BMI の中央値は疾患グループ間で同程度であったが、男性及び女性の割合にわずかな違いが認められた。

CZP 400mg Q2W を投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値を疾患グループ間で比較した結果を表 3-2 に示した。

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が、Week 6 以降の評価時期で、血漿中 CZP 濃度の中央値が尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）及び乾癬性紅皮症患者に比べて関節症性乾癬患者及び膿疱性乾癬患者で高かった。関節症性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者は評価可能例数が少なかったため、解釈には注意が必要である。

表 3-2　CZP 400mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の疾患グループ間の比較 －PS0017 試験

Visit	Statistic	Plaque PSO	PsA	EP	GPP
Week 2	n	53	10	8	3
	Geometric Mean	35.3	39.8	33.0	42.7
	Median	34.8	35.9	34.0	47.6
Week 4	n	52	10	8	3
	Geometric Mean	47.0	50.3	40.0	63.3
	Median	46.9	53.5	36.7	59.4
Week 6	n	52	10	7	3
	Geometric Mean	41.2	39.2	34.4	65.5
	Median	47.5	66.2	47.9	67.9
Week 8	n	52	10	8	3
	Geometric Mean	39.9	60.3	32.4	70.6
	Median	54.4	59.4	31.4	77.8
Week 12	n	50	10	8	3
	Geometric Mean	47.0	70.2	40.0	75.2
	Median	53.3	70.8	39.5	90.4
Week 16	n	51	10	8	3
	Geometric Mean	48.3	72.0	43.9	64.4
	Median	54.3	73.8	43.5	87.7

Unit: µg/mL
CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; LLOQ=lower limit of quantification; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below the LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by 0.016µg/mL
Note: Values were rounded off to one decimal place.
Note: A PsA group is a sub-set of a plaque PSO group. The plaque PSO group includes the PsA group.
Data sources: PS0017 Interim CSR Table 5.1.1 and Table 5.2.1

免疫抑制剤の併用時には、治療用蛋白製剤に対する免疫反応が抑制される（EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1, 2017）。乾癬の適応に対する臨床開発では、各臨床試験において免疫抑制剤の併用を禁止した。そのため、免疫抑制剤の併用状況を考慮して参照試験集団を選択した。

以前に実施された RA0006 試験において、日本人の関節リウマチ患者における血漿中 CZP 濃度が検討されている（関節リウマチを適応とした初回承認申請資料：CTD 5.3.5.1.8）。

RA0006 試験は、日本人関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート（MTX）非併用下の CZP の有効性及び安全性を評価するための 24 週間の第 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った。Week 0、2 及び 4 に CZP 400mg を投与し、その後 Week 22 まで CZP 200mg Q2W 投与又は PBO を投与した。

人口統計学的特性を日本人尋常性乾癬患者（PS0017 試験）と日本人関節リウマチ患者（RA0006 試験）で比較したところ、CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、女性の割合は、尋常性乾癬患者（25.0%）では関節リウマチ患者（71.6%）に比べて低かった。体重の中央値は、尋常性乾癬

患者（72.15kg）では関節リウマチ患者（54.65kg）に比べて高かった。年齢の中央値も、尋常性乾癬患者（46.62 歳）と関節リウマチ患者（56.0 歳）で差が認められた。

血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値を、日本人尋常性乾癬患者（PS0017 試験）と日本人関節リウマチ患者（RA0006 試験）で比較した結果を表 3-3 に示した。

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。

表 3-3　CZP 200mg Q2W を投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人の尋常性乾癬患者と関節リウマチ患者の比較 －PS0017 試験、RA0006 試験

	Plaque psoriasis			Rheumatoid arthritis without concomitant MTX		
Visit\ statistic	n	Geometric Mean	Median	n	Geometric Mean	Median
Week 2	48	34.0	34.5	116	33.0	32.1
Week 4	48	48.1	50.1	115	47.3	50.0
Week 6	48	42.3	54.7	116	52.7	54.0
Week 8	48	26.1	39.3	113	35.0	40.7
Week 12	46	19.2	29.1	110	25.4	32.4

Unit: µg/mL
CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; MTX=methotrexate; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below the LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by 0.016µg/mL in PS0017 and values below the LLOQ (0.41µg/mL) were replaced by 0.205µg/mL in RA0006.
Note: Values were rounded off to one decimal place.
Note: Subjects with rheumatoid arthritis in RA0006 didn't receive concomitant administration of MTX.
Data sources: PS0017 Interim CSR Table 5.1.1 and RA0006 CSR (initial CTD Module 5.3.5.1.8) T200

3.3　血漿中 CZP 濃度の地域間の違い

人口統計学的特性を日本人尋常性乾癬患者（PS0017 試験）と外国人尋常性乾癬患者（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）で比較したところ、CZP 200mg Q2W 群の体重の中央値は、日本人では 72.15kg、外国人では 86.0～96.6kg であり、日本人で低かった。CZP 400mg Q2W 群の体重の中央値は、日本人では 71.60kg、外国人では 83.15kg～88.55kg であり、日本人で低かった。いずれの投与群でも、身長及び BMI の中央値は日本人では外国人に比べて低く、体重、身長及び BMI の中央値は海外試験の被験者集団間で同程度であった。一方、年齢の中央値並びに男性及び女性の割合は、いずれの投与群でも、日本人と外国人でほぼ同程度であった。

血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値を、日本人尋常性乾癬患者（PS0017 試験）と外国人尋常性乾癬患者（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）で比較した結果を表 3-4 及び表 3-5 に示した。

血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の経時推移は、日本人と外国人で同様であった。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。

表 3-4 CZP 200mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人尋常性乾癬患者と外国人尋常性乾癬患者の比較 －PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験

Visit	Statistic	Japan	Overseas		
		PS0017	CIMPASI-1	CIMPASI-2	CIMPACT
Week 2	n	48	77	81	68
	Geometric mean	34.0	28.8	32.4	28.6
	Median	34.5	32.5	33.7	33.2
Week 4	n	48	76	81	67
	Geometric mean	48.1	44.7	39.6	45.0
	Median	50.1	46.8	45.7	46.0
Week 16	n	46	73	76	66
	Geometric mean	16.0	21.4	13.6	18.2
	Median	29.0	26.7	23.3	23.2

Unit: µg/mL
CIMPACT=PS0003; CIMPASI-1=PS0005; CIMPASI-2=PS0002; CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below the LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by 0.016µg/mL.
Note: Values were rounded off to one decimal place.
Data sources: PS0017 Interim CSR Table 5.1.1, PS0003 Interim CSR Table 5.1a, PS0002 Interim CSR Table 5.1a and PS0005 Interim CSR Table 5.1a

表 3-5 CZP 400mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人尋常性乾癬患者と外国人尋常性乾癬患者の比較−PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験

Visit	Statistic	Japan	Overseas		
		PS0017	CIMPASI-1	CIMPASI-2	CIMPACT
Week 2	n	53	87	86	113
	Geometric mean	35.3	33.0	33.9	33.4
	Median	34.8	35.8	36.2	33.1
Week 4	n	52	87	87	110
	Geometric mean	47.0	43.0	46.2	43.4
	Median	46.9	48.8	48.3	47.6
Week 16	n	51	85	82	111
	Geometric mean	48.3	43.1	33.9	47.2
	Median	54.3	52.5	57.6	52.8

Unit: µg/mL
CIMPACT=PS0003; CIMPASI-1=PS0005; CIMPASI-2=PS0002; CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below the LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by 0.016µg/mL.
Note: Values were rounded off to one decimal place.
Data sources: PS0017 Interim CSR Table 5.1.1, PS0003 Interim CSR Table 5.1a, PS0002 Interim CSR Table 5.1a and PS0005 Interim CSR Table 5.1a

CZP 200mg Q2W 群における人口統計学的特性を日本人関節症性乾癬患者（PS0017 試験の部分集団）と外国人関節症性乾癬患者（PsA001 試験）で比較したところ、男性の割合は、日本人（66.7%）では外国人（46.4%）に比べて高かった。また、体重の中央値は、日本人（76.70kg）では外国人（85.20kg）に比べて低かった。身長及び年齢の中央値は日本人と外国人で同程度であったが、BMI の中央値は日本人では外国人に比べて低かった。

血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値を日本人関節症性乾癬患者（PS0017 試験の部分集団）と外国人関節症性乾癬患者（PsA001 試験）で比較した結果を表 3-6 に示した。

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。

表 3-6 CZP 200mg Q2W で投与した時の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値の日本人関節症性乾癬患者と外国人関節症性乾癬患者の比較 – PS0017 試験、PsA001 試験

	Japan/PS0017			Overseas/PsA001		
Visit \statistic	n	Geometric Mean	Median	n	Geometric Mean	Median
Week 2	6	30.6	32.8	137	23.3	23.2
Week 4	6	37.7	52.3	137	31.9	28.3
Week 12	6	11.2	24.9	133	16.0	18.8
Week 16	6	10.0	23.6	128	15.7	18.0

Unit: µg/mL
CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; LLOQ=lower limit of quantification; Q2W=every 2 weeks
Note: Values below the LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by 0.016µg/mL in PS0017 and values below the LLOQ (0.41µg/mL) were replaced by 0.205µg/mL in PsA001.
Note: Values were rounded off to one decimal place.
Data sources: PS0017 Interim CSR Table 5.1.1 and PsA001 24-Week Interim CSR Table 5.1

4. 特別な試験–免疫原性

4.1 血漿中 ADA の測定

血漿中 ADA の生体試料分析法及びバリデーションの結果は M2.7.1 項に示した。血漿中 ADA 測定の生体試料分析法は、従来の測定法から、最新の規制ガイドラインに準拠した新規の測定法に変更された。

従来の測定法は海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）及び海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、PsA001 試験）で用いられた。これらの試験では、ELISA を用いたスクリーニングアッセイにより、ADA を測定した。従来の測定法では、陽性対照試料の標準曲線を用いたキャリブレーションにより、血漿検体中の ADA を定量した。M2.7.1 項に示したとおり、追加の部分的バリデーションを実施した結果、従来の測定法は新規の測定法に比べて共存する CZP による妨害をより受けやすかった（陽性対照試料の定量限界は 0.60units/mL であったが、0.5µg/mL の濃度の CZP が共存した場合では 10.0units/mL 以上の濃度の陽性対照試料が検出可能であった）。

新規の測定法は、国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）で用いられた。PS0017 試験では、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及びタイター測定を多段階アプローチにより行い、ADA を測定した。新規の測定法は、従来の測定法に比べて共存する CZP による妨害をより受けにくく（最高 100µg/mL までの CZP 共存下で、100ng/mL の陽性対照試料を検出可能であった）、更に ADA に対して感度が高かった。感度の高さ及び共存する CZP による妨害の受けにくさにより、新規の測定法では ADA 陽性の被験者の割合が高くなることが予測された。

血漿中の中和活性を有する ADA（中和抗体）の生体試料分析法及びバリデーションの結果は M2.7.1 項に示した。

海外第 II 相試験（C87040 試験及び C87044 試験）で実施した従来の中和活性測定では、共存する CZP による妨害を考慮せずに中和抗体陰性又は陽性が報告されたが、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験）で実施した中和活性測定では、共存する CZP による妨害を考慮して「測定不可」と報告された。

エピトープマッピングは、海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）のみで実施した。

4.2 ECLIA を用いた多段階アプローチ（新規の ADA 測定法）

最新の規制ガイドラインに従うため、多段階アプローチ及び試験特有のカットオフ値を用いた ECLIA による新規の ADA 測定法を開発した。本測定法は国内試験（PS0017 試験）で用いられ、従来の ELISA に比べて ADA に対する感度が高く、検体中の共存する CZP による妨害を受けにくかった。

ベースライン時及びベースライン後の時点の結果に基づき、被験者を以下のとおりに治験薬投与開始後の ADA（TE-ADA）で分類した。

- TE-ADA 陰性：
  - すべての時点で ADA 陰性であった被験者
  - ベースライン時に ADA 陽性であったが、ベースライン後のすべての時点で ADA 陰性［又は ADA 陽性であるがタイターがベースライン値の 1.67 倍未満（PS0017 試験特有の基準）］の被験者
- TE-ADA 陽性：
  - ベースライン時に ADA 陰性であったが、ベースライン後の 1 時点以上で ADA 陽性となった被験者
  - ベースライン時に ADA 陽性であり、ベースライン後の 1 時点以上で ADA 陽性かつタイターがベースライン値の 1.67 倍以上の被験者

4.2.1 PS0017 試験

TE-ADA の発現状況を［PS0017 Final CSR Table 6.1.1FA、Table 6.1.2 FA、Table 6.2.1 FA、Table 6.2.2 FA］に、TE-ADA 陽性の初回発現を［PS0017 Final CSR Table 6.3.1 FA、Table 6.3.2 FA、Table 6.4.1 FA、Table 6.4.2 FA］に、TE-ADA 陽性累積例数を［PS0017 Final CSR Table 6.5.1 FA、Table 6.5.2 FA、Table 6.6.1 FA、Table 6.6.2 FA］に示した。

安全性追跡調査来院を含む導入期間（Week 0～16）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 群で 93.8%（48 例中 45 例）、CZP 400mg Q2W 群で 94.3%（53 例中 50 例）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。

安全性追跡調査来院を含む導入期間+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%（28 例中 28 例）、CZP 400mg Q2W only 群で 96.2%（53 例中 51 例）、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で 90.0%（20 例中 18 例）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。

全体として、開始用量である CZP 400mg Q2W の 4 週間の投与を終了した Week 6 までに、50%超の被験者が TE-ADA 陽性となり、Week 16 までに 90%超の被験者が TE-ADA 陽性となった。

4.3 ELISA を用いたスクリーニングアッセイ（従来の ADA 測定法）

ELISA によるスクリーニングアッセイは、海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）及び海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、PsA001 試験）で実施した。

ADA 発現状況のカットオフ値は 2.4units/mL とした。

4.3.1 CIMPASI-1 試験

ADA 発現状況の経時推移を［PS0005 Interim CSR Table 6.1a］に示した。

導入期間+維持期間（Week 0～48）のいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者の割合は、CZP 200mg Q2W only 群で 9.1%、CZP 400mg Q2W only 群で 9.1%、CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群で 38.9%であった。

4.3.2 CIMPASI-2 試験

ADA 発現状況の経時推移を［PS0002 Interim CSR Amendment 1 Table 6.1a］に示した。

導入期間+維持期間（Week 0～48）のいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者の割合は、CZP 200mg Q2W only 群で 18.3%、CZP 400mg Q2W only 群で 10.3%、CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群で 50.0%であった。

4.3.3 CIMPACT 試験

ADA 発現状況の経時推移を［PS0003 Interim CSR Table 6.1a］に示した。

導入期間+維持期間（Week 0～48）のいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者の割合は、CZP 200mg Q2W only 群で 8.0%、CZP 400mg Q2W only 群で 5.4%、CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群で 34.7%であった。

導入期間の Week 16 では、ADA 陽性となった被験者の割合が CZP 400mg Q2W を投与された群に比べて CZP 200mg Q2W を投与された群で高かった。維持期間（Week 16～48）で ADA 陽性となった被験者の割合は、PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群及び ETN/Esc CZP 400mg Q2W 群の合計が 6.5%であったのに対し、ETN/CZP 200mg Q2W 群では 18.0%であった。

4.3.4 CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の免疫原性併合解析

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の免疫原性併合解析における ADA 発現状況を［ISI Table 4-1、Table 4-2、Table 4-3］に示した。

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 群では 14.7%、CZP 400mg Q2W 群では 5.3%であった。

ADA 陽性となった被験者の割合が最も高かったのは、導入期間で 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。

4.3.5 C87040 試験及び C87044 試験の免疫原性併合解析

C87040 試験及び C87044 試験の免疫原性併合解析における ADA 発現状況を［ISI Table 4-4］に示した。

ADA 陽性となった被験者の割合は、C87040 試験の 12 週間の治療期間では CZP 200mg Q2W 群で 15.3%、CZP 400mg Q2W 群で 10.5%であり、C87040 試験及び C87044 試験のそれぞれ 12 週間の治療期間の併合では CZP 200mg Q2W 群で 23.7%、CZP 400mg Q2W 群で 19.3%であった。いずれの期間も CZP 400mg Q2W 群に比べて CZP 200mg Q2W 群で高かった。

4.3.6 PsA001 試験

二重盲検期間（Week 0～24）

二重盲検期間の ADA 発現状況の経時推移を［PsA001 Week 24 CSR Table 6.1、Table 6.2］に示した。

二重盲検期間で ADA 陽性となった被験者の割合は、CZP 200mg Q2W 群で 11.6%、CZP 400mg Q4W 群で 11.9%、PBO 群で 3.7%であった。

二重盲検期間+用量盲検期間（Week 0～48）

二重盲検期間+用量盲検期間の ADA 発現状況の経時推移を［PsA001 Week 48 CSR Table 6.1、Table 6.3］に示した。

二重盲検期間+用量盲検期間で ADA 陽性となった被験者の割合は、Wk0 CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群で 13.7%、PBO→Wk16 CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群で 8.5%、PBO→Wk24 CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W 群で 14.8%であった。

全治療期間（二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間：Week 0～216）

全治療期間の ADA 発現状況の経時推移を［PsA001 CSR Table 6.1、Table 6.3］に示した。

全治療期間で 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。

4.4 中和活性測定

4.4.1 CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、ADA 陽性の被験者は 60 例であり、このうち 27 例の血漿中 CZP 濃度は、中和活性が測定可能な値（0.3μg/ml 未満）であった。これらの 27 例全例で中和活性が認められた。血漿中 CZP 濃度が高値であった残りの 33 例では、中和活性の判定ができず、中和活性の陽性率は不明であった。

4.4.2 C87040 試験及び C87044 試験

C87040 試験では、ELISA によるスクリーニングアッセイで ADA 陽性であった被験者 31 例のうち、21 例（67.7%）では中和活性が陰性であり、10 例（32.3%）では中和活性が陽性であった。10 例中 9 例の中和活性のタイターは 30 であり、1 例では 300 であった。

C87044 試験で中和活性を測定した 16 例中 8 例は中和活性が陽性であり、残りの 8 例は中和活性が陰性であった。

4.5 エピトープマッピング

海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）では、ADA が CZP のイディオタイプに特異的に結合するかどうかを確認するため、エピトープマッピングを実施した。

C87040 試験でエピトープマッピングを実施した被験者 34 例中 31 例では、ADA は CZP のイディオタイプに対して特異的に結合し、PEG に対しては結合しなかった。1 例は過失により除外された。C87044 試験では、ADA 陽性の被験者 17 例中 16 例では、ELISA によるエピトープマッピングで CZP のイディオタイプに対して特異的に結合することが示された。

4.6 血漿中 CZP 濃度に及ぼす ADA の影響

4.6.1 PS0017 試験（新規の ADA 測定法）

血漿中 CZP 濃度を TE-ADA 発現状況別に示した［PS0017 Final CSR Table 5.1.3.0FA、Table 5.1.4.0FA、Table 5.2.3.0FA、Table 5.2.4.0FA］。ほとんどの被験者［尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）では 96.0%、乾癬性紅皮症患者では 100%、膿疱性乾癬患者では 85.7%］が TE-ADA 陽性と判定されたため、TE-ADA 発現状況別（陽性及び陰性）の分類では血漿中 CZP 濃度への影響を十分に評価することはできなかった。TE-ADA 陽性の被験者では、ADA 抗体価の経時的な変動が認められ、ADA 抗体価の高い被験者では血漿中 CZP 濃度が低くなる傾向が認められた［PS0017 Final CSR Figure 9.9FA］。ADA と血漿中 CZP 濃度との関連性について、ADA の抗体価を用いて更に検討を行った。Week 16 における投与量で除した血漿中 CZP 濃度（濃度/投与量）と Week 16 までの ADA 抗体価の最大値との間の関係を検討した結果、最大抗体価が 1024 以下の被験者と比較して、最大抗体価が 1024 を超える被験者では血漿中 CZP 濃度/投与量が低値を示した［PS0017 Final CSR Figure 9.10FA、Figure 9.11FA］。最大抗体価の区分点として 1024 を用い、血漿中 CZP 濃度に対する抗体価の影響を検討した。

血漿中 CZP 濃度を最大抗体価区分別に［PS0017 Final CSR Table 5.1.3.1FA、Table 5.1.4.1FA、Table 5.2.3.1FA、Table 5.2.4.1FA］に示し、血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の経時推移を最大抗体価区分別に［PS0017 Final CSR Figure 9.3FA、Figure 9.4FA］に示した。

尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の導入期間における血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値を、最大抗体価区分別に表 4-1 に示した。

CZP 200mg Q2W 群では、最大抗体価が 1024 以下の低区分である被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は、開始用量 CZP 400mg を Week 0、2、4 に 3 回投与後の Week 6 まで上昇し、Week 6 から CZP 200mg Q2W 投与後の Week 8 で低下した。Week 12 及び Week 16 では、CZP 400mg Q2W 群の最大抗体価が低区分である被験者の値の約半分であった。一方、最大抗体価が

1024 を超える高区分である被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は、Week 4 まで上昇し、その後は最大抗体価が低区分である被験者で得られた値と比べて顕著に低下した。

CZP 400mg Q2W 群では、最大抗体価が低区分の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は、Week 8 まで上昇し、その後は一定の値を維持した。一方、最大抗体価が高区分の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は、Week 4 まで上昇し、その後は最大抗体価が低区分の被験者で得られた値と比べて明らかに低下した。

表 4-1 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における最大抗体価（MAT）区分別の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験

Visit	Statistic	CZP 200mg Q2W		CZP 400mg Q2W	
		MAT≤1024	MAT>1024	MAT≤1024	MAT>1024
Week 2	n	39	9	44	9
	Geometric Mean	35.2	29.5	35.1	35.9
	Median	34.7	30.4	34.8	34.6
Week 4	n	39	9	43	9
	Geometric Mean	51.4	36.2	50.0	38.8
	Median	50.8	42.2	49.4	41.9
Week 6	n	39	9	43	9
	Geometric Mean	57.1	11.6	54.3	11.1
	Median	57.8	28.9	50.2	39.9
Week 8	n	39	9	43	9
	Geometric Mean	41.3	3.6	55.2	8.5
	Median	41.2	13.5	56.7	31.8
Week 12	n	37	9	41	9
	Geometric Mean	30.8	2.7	60.6	14.7
	Median	31.6	5.9	58.5	33.3
Week 16	n	37	9	42	9
	Geometric Mean	30.5	1.1	62.4	14.6
	Median	32.3	2.7	58.0	34.6

ADA=anti-drug (CZP) antibodies; CSR=Clinical Study Report; CZP=certolizumab pegol; MAT=maximum ADA titer; LLOQ=lower limit of quantification; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks;

Note: Values below the LLOQ (0.032µg/mL) were replaced by 0.016µg/mL

Data source: PS0017 Final CSR Table 5.1.3.1FA.

導入期間+維持期間において、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の最大抗体価が低区分の被験者での血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は、CZP 200mg Q2W only 群、CZP 400mg Q2W only 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群のいずれの投与群においても開始用量（CZP 400mg を Week 0、2、4 に 3 回投与）が同一であるため Week 6 まで同様に推移した。その後の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は、CZP 200mg Q2W only 群では Week 12 から Week 52 まで、CZP 400mg Q2W only 群では Week 8 から Week 52 まで、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群では Week 24 から Week 52 まで、それぞれ定常状態に到達後、ほぼ一定の値を維持した。

定常状態に達したとき、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で得られた値は、CZP 200mg Q2W only 群で得られた値の約 2/3 であった。一方、最大抗体価が高区分の被験者での血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は、いずれの投与群においても最大抗体価が低区分の被験者で得られた値と比べて Week 6 以降で著しく低下したが、この傾向は CZP 400mg Q2W 群では顕著ではなかった。関節症性乾癬、感染性紅皮症、及び膿疱性乾癬患者における最大抗体価が低区分の被験者でも血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及び中央値は尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）と同様の傾向が認められた。いずれの投与群においても、関節症性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者、または膿疱性乾癬患者の中で最大抗体価が高区分であった例数は非常に少なく、CZP 200mg Q2W only 群で関節症性乾癬患者 1 例、乾癬性紅皮症患者 1 例、膿疱性乾癬患者 1 例、CZP 400mg Q2W only 群で関節症性乾癬患者 2 例、乾癬性紅皮症患者 2 例、膿疱性乾癬患者 1 例であった。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で得られた値と比べて最大抗体価が高区分の被験者で得られた値の方が低かった。

4.6.2 CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（従来の ADA 測定法）

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験での血漿中 CZP 濃度の経時推移を ADA 発現状況別に、それぞれ［PS0005 Interim CSR Table 5.1b］及び［PS0002 Interim CSR Table 5.1b］に示した。

両試験で、ADA 発現状況別の血漿中 CZP 濃度は同様の傾向が認められた。

全体的に、ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値の推移では、全被験者に比べて投与スケジュールに対応した変化が認められた。ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度は、開始用量 CZP 400mg Q2W を投与した Week 0、2 及び 4 では CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群の間の差はほとんどなく、Week 4～48 には、CZP 400mg Q2W 群ではそれまでとほぼ同じ濃度を維持したが、CZP 200mg Q2W 群では CZP 400mg Q2W 群の同じ時期の約半分の濃度となった。CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群の ADA 陰性の被験者では、Week 2～16 の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 200mg Q2W only 群と同程度であったが、Week 16 で CZP 400mg Q2W に増量した後の血漿中 CZP 濃度は約 2 倍になり、CZP 400mg Q2W only 群と同程度の値となった。

PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群の ADA 陰性の被験者では、Week 24～48 の血漿中 CZP 濃度は CZP 400mg Q2W only 群と同様であった。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の ADA 陽性の被験者では、開始用量 CZP 400mg Q2W を投与した Week 4 までの血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、ADA 陰性の被験者に比べて既に低く、その後の Week 16 及び 24 では顕著に低くなり、Week 32 及び 48 でわずかに上昇した。この理由として、ADA 陽性となった被験者の早期中止や ADA の一時的な上昇が関連すると考えられる。

4.6.3 CIMPACT 試験（従来の ADA 測定法）

血漿中 CZP 濃度の経時推移を ADA 発現状況別に［PS0003 Interim CSR Table 5.1c］に示した。

導入期間で CZP を投与されたすべての群において、ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値及びその傾向は、全被験者の結果と同様に、同じ開始用量 CZP 400mg Q2W を投与した Week 1、2 及び 4 では同程度であった。

Week 4 以降の時点では、ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、全被験者に比べて投与スケジュールに対応した推移を示した。すなわち、CZP 400mg Q2W 群では、Week 16～48 はほぼ一定の値を推移し、CZP 200mg Q2W 群ではより一定した値を示し、その値は同じ時期の CZP 400mg Q2W 群のほぼ半分であった。

CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群の ADA 陰性の被験者では、Week 2～16 の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 200mg Q2W only 群と同程度であった。Week 16 に 400mg Q2W に増量した後の血漿中 CZP 濃度は約 2 倍になり、Week 48 までに CZP 400mg Q2W only 群と同程度の値となった。

CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群及び CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群では、ADA 陰性の被験者における CZP の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、Week 16 の用法・用量変更後の Week 24～48 では Week 16 に比べて低く、全被験者と同様の結果であった。しかし、両投与群共に、ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 24～48 のすべての時点で全被験者に比べて高かった。

PBO (ETN)/Esc CZP 400mg Q2W 群及び ETN/CZP 200mg Q2W 群では、ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、Week 24～48 のすべての時点で全被験者に比べて高かった。

導入期間で CZP を投与されたすべての投与群において、ADA 陽性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、開始用量 CZP 400mg Q2W を投与した Week 4 で既に ADA 陰性の被験者に比べて低く、Week 4 以降も低かった。

4.6.4 C87040 試験及び C87044 試験の免疫原性併合解析（従来の ADA 測定法）

C87040 試験及び C87044 試験については、免疫原性に関わる併合解析を実施しており、その併合解析による血漿中 CZP 濃度の経時推移を ADA 発現状況別に［ISI Table 4-6］に示した。

C87040 試験の 12 週間の治療期間では、CZP 200mg Q2W 群の ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、CZP 400mg Q2W 群の半分超であった。ADA 陽性の被験者では、血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、ADA 陰性の被験者に比べて顕著に低く、Week 8 及び 12 の値は、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度であった。

C87044 試験の 12 週間の再治療期間では、ADA 陰性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、C87040 試験の 12 週間の治療期間の値と同程度であった。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に（特に CZP 200mg Q2W 群で）、ADA 陽性の被験者の血漿中 CZP 濃度の幾何平均値は、ADA 陰性の被験者に比べて低かった。

4.6.5 PsA001 試験（従来の ADA 測定法）

PsA001 試験の二重盲検期間、二重盲検期間+用量盲検期間及び全治療期間の血漿中 CZP 濃度の経時推移を ADA 発現状況別に、それぞれ［PsA001 Week 24 CSR Table 5.2］、［PsA001 Week 48 CSR Table 5.2］及び［PsA001 CSR Table 5.2］に示した。

ADA 陽性の被験者は少なかったが、Week 12～216 の CZP の血漿中トラフ濃度の幾何平均値は、ADA 陰性の被験者に比べて顕著に低かった。

4.7 有効性及び安全性に及ぼす TE-ADA（新規の測定法）及び ADA（従来の測定法）の影響

有効性及び安全性に及ぼす TE-ADA（新規の測定法）及び ADA（従来の測定法）の影響は M2.7.3 項及び M2.7.4 項で考察した。

5. 付録

該当なし。

目次

1. 背景及び概観 15
1.1 緒言及び背景情報 15
1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要 15
1.3 適格性基準 19
1.3.1 国内試験（PS0017 試験） 19
1.3.1.1 尋常性乾癬 19
1.3.1.2 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者 19
1.3.2 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） 20
1.3.3 関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験） 20
1.4 有効性評価項目 20
1.4.1 尋常性乾癬 20
1.4.1.1 乾癬面積・重症度指標（PASI） 21
1.4.1.2 乾癬に対する医師の包括的評価（PGA） 22
1.4.1.3 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI） 23
1.4.1.4 Itch Numeric Rating Scale（INRS） 23
1.4.1.5 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI） 23
1.4.2 関節症性乾癬 23
1.4.2.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 24
1.4.2.2 28 関節疾患活動性スコア（DAS28） 24
1.4.2.3 腫脹及び圧痛関節数 25
1.4.2.4 健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI） 25
1.4.2.5 患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP） 26
1.4.2.6 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA） 26
1.4.2.7 患者による疾患活動性の全般的評価（PtGADA） 26
1.4.2.8 CRP 26
1.4.2.9 修正総シャープスコア（mTSS） 27
1.4.2.10 Leeds Dactylitis Index（LDI） 27
1.4.2.11 Leeds Enthesitis Index（LEI） 27
1.4.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬 27
1.4.3.1 臨床全般印象改善度（CGI-I） 28
1.4.3.2 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）スコア 28
1.4.3.3 Itch Numeric Rating Scale（INRS）スコア 28
1.4.3.4 PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 28
1.4.3.5 乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）改善率 28
1.4.3.6 膿疱性乾癬の全般改善度 28
1.4.3.7 膿疱性乾癬の日本皮膚科学会（JDA）重症度分類スコア 29
1.5 有効性の解析 29
1.5.1 解析対象集団 29
1.5.1.1 国内試験（PS0017 試験） 29

1.5.1.2 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）.....30
1.5.1.3 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
1.5.2 解析方法.....32
1.5.2.1 国内試験（PS0017 試験）.....32
1.5.2.2 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）.....35
1.5.2.3 関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験）.....37
1.5.3 部分集団解析.....38
1.5.4 欠測データ.....39
1.5.4.1 2 値変数の有効性評価項目（PASI75、PGA、PASI90 以外）.....40
1.5.4.2 連続変数の有効性評価項目.....40
2. 個々の試験結果の要約.....40
2.1 国内試験（PS0017 試験）.....40
2.1.1 試験対象集団.....42
2.1.2 主要な有効性の結果.....43
2.1.3 有効性の結論.....44
2.2 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）.....44
2.2.1 CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験.....44
2.2.1.1 CIMPASI-1 試験.....45
2.2.1.2 CIMPASI-2 試験.....47
2.2.2 CIMPACT 試験.....49
2.2.2.1 試験対象集団.....51
2.2.2.2 主要な有効性の結果.....52
2.2.2.3 有効性の結論.....53
2.3 尋常性乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）.....54
2.3.1 C87040 試験.....54
2.3.1.1 試験対象集団.....54
2.3.1.2 主要な有効性の結果.....54
2.3.1.3 有効性の結論.....55
2.3.2 C87044 試験.....56
2.3.2.1 試験対象集団.....56
2.3.2.2 主要な有効性の結果.....56
2.3.2.3 有効性の結論.....57
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）.....57
2.4.1 試験対象集団.....59
2.4.2 主要な有効性の結果.....60
2.4.2.1 Week 12 の ACR20 改善率.....60
2.4.2.2 mTSS.....60
2.4.3 有効性の結論.....61
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....61
3.1 試験対象集団.....61

3.1.1 尋常性乾癬 61
3.1.1.1 国内試験（PS0017 試験） 61
3.1.1.2 海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験） 71
3.1.1.3 国内試験及び海外試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の比較 84
3.1.2 関節症性乾癬 84
3.1.2.1 国内試験（PS0017 試験の部分集団） 84
3.1.2.2 海外第 III 相試験（PsA001 試験） 94
3.1.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者 98
3.1.3.1 国内試験（PS0017 試験の非盲検コホート） 98
3.2 全試験の有効性の結果の比較 108
3.2.1 尋常性乾癬 108
3.2.1.1 国内試験（PS0017 試験） 108
3.2.1.2 海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験） 139
3.2.1.3 国内試験及び海外第 III 相試験の有効性の比較 189
3.2.2 関節症性乾癬 190
3.2.2.1 国内試験（PS0017 試験の部分集団） 190
3.2.2.2 海外第 III 相試験（PsA001 試験） 197
3.2.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬 211
3.2.3.1 国内試験（PS0017 試験の非盲検コホート） 211
3.3 部分集団の結果の比較 232
3.3.1 尋常性乾癬 232
3.3.1.1 国内試験（PS0017 試験） 232
3.3.1.2 海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験） 236
3.3.1.3 国内試験及び海外第 III 相試験の部分集団の結果の比較 255
3.3.2 関節症性乾癬 255
3.3.2.1 海外第 III 相試験（PsA001 試験） 255
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 261
4.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する国内臨床試験成績 262
4.2 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する国内臨床試験成績 262
4.3 局面型皮疹を有する乾癬に対する海外臨床試験成績 263
4.4 関節症性乾癬に対する海外臨床試験成績 264
4.5 乾癬に対する本薬の推奨用法・用量に関する総括 264
5. 効果の持続、耐薬性 265
5.1 効果の持続 265
5.1.1 尋常性乾癬 265
5.1.2 関節症性乾癬 265
5.2 リバウンド 266
5.3 再投与 266
6. 付録 267
6.1 試験の概要 267

表

表 1-1　有効性評価に用いた国内外臨床試験.....16
表 1-2　欧米の承認申請資料作成のために実施した有効性併合解析の概要.....19
表 1-3　本臨床的有効性に記載する有効性の評価項目（尋常性乾癬）.....21
表 1-4　腫脹及び圧痛のグレード.....25
表 1-5　全般改善度.....29
表 1-6　膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコア.....29
表 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の結果 －PS0017 試験（FAS）.....43
表 2-2　有効性の主要評価項目（Week 16 の PASI75 改善率）の結果 －PS0017 試験（FAS-MCMC）.....44
表 2-3　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の結果 －CIMPASI-1 試験（RS）.....46
表 2-4　有効性の主要評価項目（Week 16 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果 －CIMPASI-1 試験（RS）.....47
表 2-5　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の結果 －CIMPASI-2 試験（RS）.....48
表 2-6　有効性の主要評価項目（Week 16 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果 －CIMPASI-2 試験（RS）.....49
表 2-7　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の結果 －CIMPACT 試験（RS-MCMC）.....53
表 2-8　有効性の主要評価項目（Week 12 の PASI75 改善率：CZP 群と PBO 群の比較）の結果 －CIMPACT 試験（RS-MCMC）.....53
表 2-9　有効性の主要評価項目（Week 12 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果 －C87040 試験（ITT 解析対象集団).....55
表 2-10　有効性の主要評価項目（初回治療 Week 12 と再治療 Week 12 の PASI スコアの差）の結果 －C87044 試験（ITT/PP 解析対象集団-LOCF）.....56
表 2-11　有効性の主要評価項目（Week 12 の ACR20 改善率）の結果（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-NRI）.....60
表 3-1　被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（RS）.....62
表 3-2　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM RS IA）.....62
表 3-3　人口統計学的特性 －PS0017 試験（FAS）.....63
表 3-4　ベースラインの疾患特性 －PS0017 試験（FAS）.....64
表 3-5　人口統計学的特性 －PS0017 試験（BM FAS IA）.....66
表 3-6　ベースラインの疾患特性 －PS0017 試験（BM FAS IA）.....68
表 3-7　被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16） －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験、Pool E1.....72
表 3-8　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～48） －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、Pool E3.....74
表 3-9　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS）.....76
表 3-10　人口統計学的特性 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1.....78

表 3-11　ベースラインの疾患特性 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1 81
表 3-12　被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（PsAS） 85
表 3-13　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM PsAS IA） 85
表 3-14　人口統計学的特性 －PS0017 試験（PsAS） 86
表 3-15　ベースラインの疾患特性 －PS0017 試験［PsAS 及び PsAS（OJS3+）］ 88
表 3-16　人口統計学的特性 －PS0017 試験（BM PsAS IA） 91
表 3-17　ベースラインの疾患特性 －PS0017 試験［BM PsAS IA 及び BM PsAS（OJS3+）IA］ 92
表 3-18　人口統計学的特性（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS） 96
表 3-19　ベースラインの疾患特性（DB1 投与群） －PsA001 試験（RS） 97
表 3-20　被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（CRS） 99
表 3-21　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（CRS） 101
表 3-22　人口統計学的特性 －PS0017 試験（CFAS） 103
表 3-23　ベースラインの疾患特性 －PS0017 試験（CFAS） 105
表 3-24　Week 16 の PASI75 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC） 108
表 3-25　PASI75 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-NRI） 110
表 3-26　Week 16 の PGA 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC） 112
表 3-27　PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-NRI） 114
表 3-28　Week 16 の PASI90 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC） 116
表 3-29　PASI90 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-NRI） 118
表 3-30　Week 16 の PASI100 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC） 120
表 3-31　PASI100 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-NRI） 122
表 3-32　Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 －PS0017 試験（FAS-LOCF） 124
表 3-33　PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-LOCF） 125
表 3-34　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） 126
表 3-35　Week 16 の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率 －PS0017 試験（FAS-NRI） 128
表 3-36　DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-LOCF） 129
表 3-37　DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-NRI） 130
表 3-38　DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52） －PS0017 試験（FAS-NRI） 131
表 3-39　Week 16 の INRS スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（FAS-LOCF） 132
表 3-40　Week 16 の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率 －PS0017 試験（FAS-NRI） 132
表 3-41　INRS スコアのベースラインからの変化量（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-LOCF） 133

表 3-42　INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化（維持期間 : Week 16～52）－PS0017 試験（BM FAS IA-NRI）.....135
表 3-43　INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化（導入期間+維持期間 : Week 2～52）－PS0017 試験（FAS-NRI）.....137
表 3-44　Week 16 の mNAPSI スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（NAPSIS-LOCF）.....138
表 3-45　尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における mNAPSI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間 : Week 16～52）－PS0017 試験（BM NAPSIS-LOCF）.....139
表 3-46　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.....140
表 3-47　Week 16 及び 48 の PASI75 改善率 －CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pools E2/E3（MCMC）.....142
表 3-48　Week 48 の PASI75 改善率 －CIMPACT 試験（WK16RS）.....143
表 3-49　PASI75 改善率の経時変化（導入期間 : Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）.....144
表 3-50　PASI75 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）.....147
表 3-51　Week 16 で PASI75 を達成し、escape 投与に移行しなかった被験者を対象にした PASI75 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）.....150
表 3-52　PASI75 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPACT 試験（MS-NRI）.....152
表 3-53　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.....155
表 3-54　Week 16 及び 48 の PGA 改善率 －CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E2/E3（MCMC）.....157
表 3-55　Week 16 及び 48 の PGA 改善率 －CIMPACT 試験（MS-NRI）.....158
表 3-56　PGA 改善率の経時変化（導入期間 : Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）.....159
表 3-57　PGA 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）.....161
表 3-58　Week 16 で PGA 改善を達成し、escape 投与に移行しなかった被験者を対象にした PGA 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）.....164
表 3-59　PGA 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPACT 試験（MS-NRI）.....166
表 3-60　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）.....168
表 3-61　PASI90 改善率の経時変化（導入期間 : Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）.....170
表 3-62　PASI90 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）.....172
表 3-63　PASI90 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～48）－CIMPACT 試験（MS-NRI）.....175

表 3-64　PASI100 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）.....177
表 3-65　PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化（導入期間：Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験（RS-LOCF）.....180
表 3-66　ANCOVA モデルを用いた DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（導入期間 : Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-LOCF）、Pool E1 及び Pool E2（LOCF）.....183
表 3-67　DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～48）－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-LOCF）.....186
表 3-68　DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～48）－CIMPACT 試験（MS-LOCF）.....187
表 3-69　DLQI 寛解率の経時変化（維持期間：Week 16～48）－CIMPACT 試験（MS-NRI）.....187
表 3-70　Week 16 の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 －PS0017 試験［PsAS（OJS3+）-NRI］.....190
表 3-71　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験［BM PsAS（OJS3+）IA-NRI］.....191
表 3-72　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52）－PS0017 試験［PsAS（OJS3+）-NRI］.....192
表 3-73　Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量及び HAQ-DI 改善率 －PS0017 試験［PsAS（OJS3+）−LOCF/NRI］.....193
表 3-74　HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量及び HAQ-DI 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験［BM PsAS（OJS3+）IA-LOCF/NRI］.....194
表 3-75　Week 16 の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 －PS0017 試験［PsAS（OJS3+）-LOCF］.....195
表 3-76　DAS28-CRP のベースラインからの変化量及び寛解率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験［BM PsAS（OJS3+）IA-LOCF］.....196
表 3-77　Week 12 及び 24 の ACR20 改善率（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-NRI）.....197
表 3-78　Week 12 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-LOCF）.....203
表 3-79　Week 12 及び 24 の HAQ-DI 改善率（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-NRI）.....204
表 3-80　Week 12 及び 24 の DAS28-CRP の EULAR 改善率（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-補完あり）.....205
表 3-81　ベースラインで指炎を有していた被験者を対象にした Week 12 及び 24 の LDI スコアのベースラインからの変化量（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-LOCF）.....206
表 3-82　ベースラインで付着部炎を有する被験者を対象にした Week 12 及び 24 の LEI スコアのベースラインからの変化量（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-LOCF）.....207
表 3-83　解析計画書で規定した補完ルール及び事後解析で規定した新補完ルール.....208
表 3-84　Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の比較（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-線形外挿法）.....209
表 3-85　ベースラインの mTSS 別の Week 48 における mTSS のベースラインからの変化量（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-線形外挿法）.....211
表 3-86　CGI-I の経時変化（導入期間：Week 0～16）－PS0017 試験（CFAS-NRI）.....212
表 3-87　CGI-I の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（CFAS-NRI）.....213

表 3-88　CGI-I の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52）－PS0017 試験（CFAS-NRI）.....214
表 3-89　Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（CFAS-LOCF）.....214
表 3-90　Week 16 の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率 －PS0017 試験（CFAS-NRI）.....215
表 3-91　DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（CFAS-LOCF）.....216
表 3-92　DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（CFAS-NRI）.....217
表 3-93　DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（導入期間+維持期間 : Week 2～52）－PS0017 試験（CFAS-NRI）.....218
表 3-94　Week 16 の INRS スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（CFAS-LOCF）.....219
表 3-95　Week 16 の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率 －PS0017 試験（CFAS-NRI）.....219
表 3-96　INRS スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（CFAS-LOCF）.....220
表 3-97　INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（CFAS-NRI）.....221
表 3-98　INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化（導入期間+維持期間 : Week 2～52）－PS0017 試験（CFAS-NRI）.....223
表 3-99　PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）－PS0017 試験（EPS-NRI）.....224
表 3-100　PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～52）－PS0017 試験（EPS-NRI）.....225
表 3-101　PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52）－PS0017 試験（EPS-NRI）.....226
表 3-102　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）－PS0017 試験（EPS-NRI）.....227
表 3-103　PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（EPS-NRI）.....228
表 3-104　PGA 改善率の経時変化（導入期間+維持期間 : Week 2～52）－PS0017 試験（EPS-NRI）.....228
表 3-105　全般改善度の経時変化（導入期間：Week 0～16）－PS0017 試験（GPPS-NRI）.....229
表 3-106　全般改善度の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（GPPS-NRI）.....230
表 3-107　Week 16 の JDA 重症度分類スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（GPPS-LOCF）.....230
表 3-108　JDA 重症度分類スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（GPPS-LOCF）.....231
表 3-109　Week 16 の PASI75 改善率の部分集団解析 －PS0017 試験（FAS-NRI）.....232
表 3-110　Week 16 の PGA 改善率の部分集団解析 －PS0017 試験（FAS-NRI）.....233
表 3-111　Week 16 の PASI90 改善率の部分集団解析 －PS0017 試験（FAS-NRI）.....235
表 3-112　Week 12 の ACR20 改善率の部分集団解析 －PsA001 試験（RS-NRI）.....256
表 3-113　過去の TNF 阻害薬の使用の有無別での Week 12 及び 24 の ACR20 改善率（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-NRI）.....258
表 3-114　Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の部分集団解析（事後解析）（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-線形外挿法）.....258

表 3-115　過去の TNF 阻害薬の使用の有無別での Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量（事後解析）（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-線形外挿法）.....261
表 6-1　臨床的有効性に関する国内外臨床試験.....268

図

図 2-1　PS0017 試験の試験デザインの概要.....42
図 2-2　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の試験デザインの概要.....45
図 2-3　CIMPACT 試験の試験デザインの概要.....51
図 2-4　PsA001 試験の試験デザインの概要.....59
図 3-1　二重盲検期間+用量盲検期間の被験者の内訳 －PsA001 試験.....95
図 3-2　PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）.....109
図 3-3　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）.....111
図 3-4　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）.....113
図 3-5　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）.....115
図 3-6　PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）.....117
図 3-7　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）.....119
図 3-8　PASI100 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）.....121
図 3-9　PASI100 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52） －PS0017 試験（FAS-NRI）.....123
図 3-10　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）.....127
図 3-11　Week 16 の PASI75 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1（MCMC）.....141
図 3-12　PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －Pool E1（MCMC）.....146
図 3-13　PASI75 改善率（導入期間+維持期間：Week 0～48） －Pool E2/E3（MCMC）.....148
図 3-14　PASI75 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS-NRI）.....153
図 3-15　Week 16 の PGA 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1（MCMC）.....156
図 3-16　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －Pool E1（MCMC）.....160
図 3-17　PGA 改善率（導入期間+維持期間：Week 0～48） －Pool E2/E3（MCMC）.....162
図 3-18　PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS-NRI）.....167
図 3-19　Week 16 の PASI90 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1（MCMC）.....169
図 3-20　PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －Pool E1（MCMC）.....171
図 3-21　PASI90 改善率（導入期間+維持期間：Week 0～48） －Pool E2/E3（MCMC）.....173
図 3-22　PASI90 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS-NRI）.....176
図 3-23　PASI スコアのベースラインからの平均変化率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －Pool E1（LOCF）.....181

図 3-24 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） 185
図 3-25 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-NRI） 200
図 3-26 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（DB2 投与群別）－PsA001 試験（RS-NRI） 202
図 3-27 Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の累積率プロットの比較（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-線形外挿法） 210
図 3-28 部分集団別での Week 16 の PASI75 改善率のフォレストプロット －Pool E1（NRI） 240
図 3-29 ベースライン時の体重別での PASI スコアのベースラインからの変化率 －Pool E1 （LOCF） 241
図 3-30 ベースライン時の体重（五分位数）別での Week 16 の PASI75 改善率 －Pool E1（NRI） 242
図 3-31 部分集団別での Week 16 の PGA 改善率のフォレストプロット －Pool E1（NRI） 247
図 3-32 部分集団別での Week 48 の PGA 改善率のフォレストプロット －Pool E3（NRI） 251
図 3-33 部分集団別での Week 48 の PASI75 改善率のフォレストプロット －Pool E3（NRI） 254

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
BM Set IA	Blinded Maintenance Set defined for the interim analysis (IA definition)	中間解析用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
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
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
DB1	Double-Blind Treatment Period	二重盲検期間
DB2	Dose-Blind Treatment Period	用量盲検期間
DB3	Open-Label Treatment Period	非盲検期間
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
Esc	escape	—
ETN	etanercept	エタネルセプト
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GMP	Good Manufacturing Practice	製造管理および品質管理に関する基準
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
IL	interleukin	インターロイキン
INRS	Itch Numeric Rating Scale	—
ISE	Integrated Summary of Efficacy	—

略語（略称）	内容	
ITT	Intention-to-treat	—
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
LDI	Leeds Dactylitis Index	—
LEI	Leeds Enthesitis Index	—
LOCF	last observation carried forward	—
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
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
NAPSIS	Nail Psoriasis Severity Index Set	爪乾癬重症度指数解析対象集団
NRI	non-responder imputation	—
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
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
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
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
sDMARD	synthetic disease-modifying antirheumatic drug	合成疾患修飾性抗リウマチ薬
SOC	system organ class	器官別大分類
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

略語（略称）	内容	
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
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
再燃	CIMPACT 試験： PASI75 を達成したが、その後 PASI50 未達成となった場合 C87040 試験、C87044 試験： PASI スコアがベースラインからの最大改善幅の 50%超失われた場合
リバウンド	CIMPACT 試験 CZP の投与終了後 14 週以内に PASI スコアのベースラインから 125%を超える増加（悪化）を認めた場合 C87040 試験： 治験薬の投与終了後 2 ヵ月以内に PASI スコアのベースラインから 125%超える増加（悪化）、新たな膿疱性乾癬の発症、新たな乾癬性紅皮症の発症又はより炎症の強い乾癬の発症を認めた場合
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
EULAR 改善率	EULAR 改善基準「良好」と評価された被験者の割合。EULAR 改善基準「良好」は、DAS28-CRP スコアが 1.2 超減少し、スコアが 3.2 以下となった場合（スコアは 0～28 の範囲）とした
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. 背景及び概観

1.1 緒言及び背景情報

本邦において、セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（以下、CZP）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患者を対象とした試験結果をもとに 2014 年 6 月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、「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。

尋常性乾癬に対する CZP の有効性は、国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）を評価資料として評価した。PS0017 試験の結果を支持する資料として、海外試験［第 II 相：C87040 試験、C87044 試験。第 III 相：PS0005（CIMPASI-1）試験、PS0002（CIMPASI-2）試験、PS0003（CIMPACT）試験］の結果を提出した。用法・用量の設定根拠として重要と考えられた CIMPACT 試験は評価資料、それ以外は参考資料とした。海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）は、欧米での承認申請に用いた Week 48 までの中間報告書を添付した。

関節症性乾癬に対する CZP の有効性は、PS0017 試験を評価資料として評価した。PS0017 試験では尋常性乾癬に対する CZP の有効性を検討することを主たる目的としているが、その中で関節症状を併発する患者に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 CZP の有効性を評価した。また、PS0017 試験における関節症性乾癬での検討は少数例にとどまることから、関節症性乾癬に対する CZP の有効性を支持する資料として、海外第 III 相試験（PsA001 試験）を評価資料として評価した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する CZP の有効性は、PS0017 試験を評価資料として評価した。PS0017 試験では、尋常性乾癬患者とは別に、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の非盲検コホートを設定し、非盲検投与により CZP の有効性を評価した。

1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要

有効性評価に用いた国内外臨床試験の概要を表 1-1 に示す。

本臨床的有効性は、主に国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）及び海外第 III 相試験（尋常性乾癬：CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験。関節症性乾癬：PsA001 試験）の結果に基づき記載した。

PS0017 試験は、乾癬患者を対象とした国内第 II/III 相試験（ピボタル試験）である。本試験は、乾癬の中で最も多数を占める尋常性乾癬に焦点を当て、中等度～重度の尋常性乾癬患者（局面型皮疹を有する乾癬患者）を対象に CZP の有効性を検討することを主たる目的としたプラセボ（PBO）対照試験である。その中で関節症状を併発する患者では、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 CZP の有効性を評価した。更に、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に関しては、独立した非盲検コホートを設定し、CZP の有効性を評価した。

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験は、尋常性乾癬患者（局面型皮疹を有する乾癬患者）を対象とした海外第 III 相試験（ピボタル試験）であり、CZP 200mg を 2 週間隔（Q2W）（Week 0、2 及び 4 は開始用量 CZP 400mg を投与）及び CZP 400mg Q2W を 48 週まで投与した時の有効性及び安全性を評価することを主な目的としてデザインされた。これら 3 試験では CZP を 16

週間投与した時の有効性について PBO を対照に評価した。CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の維持期間では、Week 16 に PASI50 を達成し、最初に割り付けられた用法・用量を二重盲検下で継続投与した被験者を対象に、Week 48 までの CZP の有効性を評価した。CIMPACT 試験の維持期間では、Week 16 に PASI75 を達成し、CZP 群又は PBO 群に再度無作為に割り付けられ、二重盲検下で継続投与した被験者を対象に、Week 48 までの CZP の有効性を PBO を対照に評価した。より投与間隔が長い CZP 400mg の 4 週間隔（Q4W）の評価は、CIMPACT 試験の維持期間でのみ実施した。これら 3 試験は現在実施中であり、本臨床的有効性では維持期間（Week 48）までの有効性データを記載した。

また、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）を用いた有効性併合解析が、欧米での承認申請資料作成のために実施された（表 1-2 参照）。当該有効性併合解析の結果は、海外の有効性データを要約する情報として有用であると考え、本臨床的有効性では Pool E1、Pool E2 及び Pool E3 の併合データの結果をあわせて記載した。

PsA001 試験は、関節症性乾癬に係る海外第 III 相試験（ピボタル試験）であり、成人発症の進行性の活動性関節症性乾癬患者を対象に CZP の有効性及び安全性を評価するための二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験である。Week 48（二重盲検期間及び用量盲検期間）までの有効性データは、全試験を通しての結果の比較と解析に係る項（3 項）に、Week 216（非盲検期間）までの有効性データは、効果の持続、耐薬性に係る項（5 項）に結果を記載した。

表 1-1　有効性評価に用いた国内外臨床試験

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
国内試験			
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 スコア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

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
	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
海外試験			
尋常性乾癬患者を対象とした第 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 [g] = 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 [h] 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
尋常性乾癬患者を対象とした第 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 [a] = 95 CZP 400mg Q2W 群 = 88 PBO 群 = 51 維持期間 (Week 16～48) [i] CZP 200mg Q2W 群 [a] = 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 [a] = 91 CZP 400mg Q2W 群 = 87 PBO 群 = 49 維持期間 (Week 16～48) [i] CZP 200mg Q2W 群 [a] = 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) CZP 200mg Q2W 群 [a] = 165 CZP 400mg Q2W 群 = 167 ETN 群 = 170 PBO 群 = 57 維持期間 (Week 16～48) [i] 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 [j] · Week 12 の PGA 改善率 [j] · Week 12 の PASI90 改善率 [j] · 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

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
関節症性乾癬を対象とした第 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; ETN=etanercept; PBO=placebo, PSO=Psoriasis
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.
g Loading dose of CZP 400mg at Week 0.
h 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.
i The number of subjects specified for the Maintenance Treatment Period includes subjects who escaped to open-label CZP 400mg Q2W at Week 16.
j 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, PsA001 Final CSR Table 1.2.1, Table 1.2.2, PS0017 Final CSR Table 1.2.1FA, Table 1.3.3FA, Table 1.3.4FA, Table 1.3.9FA, Table 1.3.10FA

表 1-2 欧米の承認申請資料作成のために実施した有効性併合解析の概要

併合データ	試験番号	投与群 (被験者数)	期間	併合解析の目的
Pool E1	CIMPASI-1 CIMPASI-2 CIMPACT	PBO 群 (N=157) CZP 200mg Q2W 群 (N=351) CZP 400mg Q2W 群 (N=342)	導入期間 (Week 0～16)	部分集団を評価、 海外第 III 相試験 3 試験の Week 16 までの治療効果をより正確に評価する
Pool E2	CIMPASI-1 CIMPASI-2	PBO 群 (N=100) CZP 200mg Q2W 群 (N=186) CZP 400mg Q2W 群 (N=175)	導入期間 (Week 0～16)	CIMPASI 試験 2 試験の Week 16 までの治療効果をより正確に評価する
Pool E3	CIMPASI-1 CIMPASI-2	PBO 群 (N=100) CZP 200mg Q2W 群 (N=186) CZP 400mg Q2W 群 (N=175)	導入期間+維持期間 (Week 0～48)	CIMPASI 試験 2 試験の Week 48 までの治療効果をより正確に評価する
Pool E4 [a]	CIMPASI-1 CIMPASI-2 CIMPACT	PBO/Esc CZP 400mg Q2W 群 (N=116) CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群 (N=52) CZP 400mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群 (N=35)	維持期間 (Week 16～48)	Week 16 に PASI50 が未達成であり、それ以降は escape 投与（Esc CZP 400mg Q2W 群）に移行した被験者の部分集団における Week 48 までの治療効果を評価する

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo
a For PS0017, no efficacy analysis was performed for the escape arm in the interim analyses; therefore, Pool E4 is not discussed in this Summary of Clinical Efficacy.
Data sources: ISE Table 1.1, Table 1.2, Table 1.3, Table 1.4

1.3 適格性基準

1.3.1 国内試験（PS0017 試験）

1.3.1.1 尋常性乾癬

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［腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬を含む］を使用した患者は除外した。

1.3.1.2 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者

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、日本皮膚科学会（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。

1.3.2 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）

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。

1.3.3 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。

1.4 有効性評価項目

1.4.1 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）で用いた尋常性乾癬に対する有効性評価項目のうち、本臨床的有効性に記載する項目を表 1-3 に示した。

表 1-3 本臨床的有効性に記載する有効性の評価項目（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.

1.4.1.1 乾癬面積・重症度指標（PASI）

Week 16 の PASI75 改善率は、PS0017 試験の主要評価項目、並びに CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の主要評価項目の 1 つであり、CIMPACT 試験の副次評価項目であった。Week 16 の PASI90 改善率は、PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の副次評価項目であった。Week 48 の PASI75 改善率は、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の副次評価項目であった。また、Week 48 の PASI75 改善率は、CIMPACT 試験の副次評価項目でもあったが、Week 16 に PASI75 を達成した被験者のみを対象とした。

国内試験及び海外第 III 相試験の全 4 試験では、PASI スコアは以下のように算出した。

身体部位を頭部（BSA の 10%）、上肢（20%）、体幹（30%）及び下肢（40%）の 4 つに分割した。各部位のスコアを判定し、4 つのスコアを合計した最終 PASI スコアを算出した。部位ごとに病変 BSA を推定し、グレード 0～6 に分類した。

グレード 0：病変 BSA が 0%

グレード 1：病変 BSA が 10%未満

グレード 2：病変 BSA が 10%以上 30%未満

グレード 3：病変 BSA が 30%以上 50%未満

グレード 4：病変 BSA が 50%以上 70%未満

グレード 5：病変 BSA が 70%以上 90%未満

グレード 6：病変 BSA が 90%以上 100%以下

各部位の 3 つの徴候（発赤、肥厚、落屑）の重症度を 0（なし）～4（非常に顕著）のスケールで評価した。

PASI は、各部位の乾癬病変の発赤、肥厚及び鱗屑の平均スコアに乾癬の面積スコアを乗じ、各病変部位の BSA で重み付けした指標である。PASI スコアは 0（疾患なし）～72（最大の疾患）までの範囲となる。

PASI スコアのベースラインからの改善率は、以下の式で算出した。

$$\text{ベースラインからの改善率} = 100 \times \frac{\text{ベースラインの PASI スコア} - \text{各評価時期の PASI スコア}}{\text{ベースラインの PASI スコア}}$$

改善率が正の値となった場合は症状の改善を示し、負の値となった場合は症状の悪化を示す。

ベースラインからの改善率が 75%以上、90%以上及び 100%の場合を、それぞれ PASI75、PASI90 及び PASI100 とし、その被験者の割合を PASI75 改善率、PASI90 改善率及び PASI100 改善率とした。

CIMPACT 試験では、再燃についても評価した。PASI75 を達成したが、その後 PASI50 未達成となった場合を再燃と定義した。

1.4.1.2　乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）

Week 16 の PGA 改善率［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］は、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の主要評価項目の 1 つであり、PS0017 試験及び CIMPACT 試験の副次評価項目であった。Week 48 の PGA 改善率は、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の副次評価項目であった。

本評価項目は、乾癬の重症度を評価する PGA を用い、国内試験及び海外第 III 相試験の全 4 試験で同じ方法で測定した。

治験責任医師は乾癬の全般的重症度を 5 ポイントスケールを用いて評価した。

- 0：消失（乾癬の徴候なし、炎症後色素過剰がみられることがある）
- 1：ほぼ消失（肥厚なし、正常～ピンク色、落屑なし～軽微）
- 2：軽度（かろうじて検出可能～軽度の肥厚、ピンク色～赤色、主に細かい落屑）
- 3：中等度（明らかに識別可能～中等度の肥厚、暗赤色～鮮紅色、中等度の落屑）
- 4：重度（固い輪郭を伴う重度の肥厚、鮮赤色～暗赤色、すべて又はほぼすべての病変を覆う重度の粗い落屑）

Week 16 の PGA スコアが 0 又は 1 であり、ベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者を改善例とした。選択基準で PGA スコアが 3 以上と規定されていることから、PGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者はすべて改善例であった。ただし、ベースラインの PGA スコアが 2 の被験者が誤って無作為割付けされた場合、PGA スコアが 0 を達成（ベースラインから 2 ポイントの改善を達成）した場合にのみ改善例とした。

1.4.1.3 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）

Week 16 の皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）のベースラインからの変化量は、PS0017 試験及び CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の副次評価項目であり、CIMPACT 試験のその他の評価項目であった。DLQI は、被験者によって評価される 10 項目の質問からなる QOL 簡易質問票であり、妥当かつ再現性があることが確認されている。症状と感情、日常生活、余暇、仕事と勉強、人間関係、治療の 6 領域について過去 1 週間の QOL を評価した。最高スコアが 30、最低スコアが 0 であり、スコアが高いほど QOL が低いことを示す。

DLQI スコアの臨床的に意味のある最小の差（MCID）を 4 とし、DLQI スコアがベースラインから 4 以上減少（改善）した被験者の割合を DLQI MCID 達成率とした。また、DLQI スコアが 1 以下の場合を寛解とし、寛解に達した被験者の割合を DLQI 寛解率とした。

1.4.1.4 Itch Numeric Rating Scale（INRS）

Week 16 の Itch Numeric Rating Scale（INRS）スコアのベースラインからの変化量は、PS0017 試験の副次評価項目であった。本評価項目は、患者が過去 24 時間の最も重い痒みの重症度を評価する単一項目からなる簡易ツールとして開発された。被験者は、過去 24 時間の乾癬による痒みのうち、最も重い痒みの状態を表す数字に丸をつけることで、重症度を評価した。11 ポイントのスケールを用い、0 の「痒みなし」から 10 の「想像できる最悪の痒み」までとした（Kimball et al, 2016）。

INRS スコアの MCID を 4 とし、INRS スコアがベースラインから 4 以上減少（改善）した被験者の割合を INRS MCID 達成率とした。また、INRS スコアが 0 の場合をスコアゼロとし、スコアゼロを達成した被験者の割合を INRS スコアゼロ達成率とした。

1.4.1.5 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）

修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）は、PS0017 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験のその他の評価項目であった。乾癬性爪病変を有する被験者に対して、mNAPSI の評価のために、ベースライン来院時にターゲットとなる爪病変を 1 つ選択した。ベースライン来院時に選択する爪は、最も病変の重い爪とし、その後の来院でも同じ爪を評価した。選択した爪について、爪甲剥離／油滴状変色、爪甲の崩壊及び点状陥凹をそれぞれ 0～3 でスコア化し、また、爪甲白濁、線状出血、爪床角質増殖及び爪半月の紅色斑点をそれぞれ 0 又は 1 でスコア化した。

7 項目のスコアを合計して mNAPSI スコア（範囲：0～13）を算出した。0～3 でスコア化する項目の 1 つが欠測の場合、他の 2 項目の平均値で補完した。0 又は 1 でスコア化する項目の 1 つ又は 2 つが欠測の場合、他の項目の平均値で補完した。その他の場合は、mNAPSI は欠測として扱った。

1.4.2 関節症性乾癬

国内試験（PS0017 試験）及び海外第 III 相試験（PsA001 試験）で用いた関節症性乾癬に対する有効性評価項目のうち、本臨床的有効性に記載する項目を以下に示した。PsA001 試験で評価された他の評価項目については治験総括報告書［PsA001 Week 24 Interim CSR、PsA001 Week 48 Interim CSR、PsA001 Final CSR］に記載した。

1.4.2.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

Week 12 の ACR20 改善率は、PsA001 試験の主要評価項目の 1 つであり、Week 24 の ACR20 改善率は、PsA001 試験の重要な副次評価項目であった。また、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化は、PsA001 試験の副次評価項目及びその他の評価項目であり、PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であった。関節リウマチの臨床試験のための ACR 改善基準コアセット（Felson et al, 1993）に基づき、以下の項目すべてについて、ベースライン値から 20%以上、50%以上又は 70%以上の改善（減少）が認められた被験者を、それぞれ ACR20、ACR50 又は ACR70 改善例と定義する。

- 圧痛関節数（68 関節）及び腫脹関節数（66 関節）
- 以下の 5 項目のうち 3 項目以上
  - 患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP）［視覚的アナログ尺度（VAS）］：来院日の関節炎の疼痛の重症度を VAS を用いて評価
  - 患者による疾患活動性の全般的評価（PtGADA）（VAS）：その日の被験者の状態を VAS を用いて評価
  - 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）（VAS）：関節症性乾癬の徴候・症状及び機能障害に関する被験者の全般的な状態を VAS を用いて評価
  - 健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）：被験者の機能障害の重症度を評価
  - CRP：急性期反応物質を評価

上記のいずれかの項目に欠測があった場合、それ以外の項目のデータに基づいて ACR20、ACR50 又は ACR70 改善を判定した。不可能な場合は、ACR 改善の評価は欠測として扱った。

1.4.2.2 28 関節疾患活動性スコア（DAS28）

28 関節疾患活動性スコア（DAS28）-CRP は、PsA001 試験及び PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であった。DAS28-CRP は、CRP（mg/L）（1.4.2.8 項を参照）及び PtGADA（VAS）（1.4.2.7 項を参照）を用いて算出した。

DAS28 の算出に用いる関節評価は、66/68 関節評価（1.4.2.3.1 項を参照）のうち 28 関節の評価に基づいた。ここでは、各関節の腫脹及び圧痛を評価する同じ 2 ポイントスケールを使用した。

DAS28-CRP は次の式で算出した。

$$DAS28\text{-}CRP = 0.56 \cdot \sqrt{TJC} + 0.28 \cdot \sqrt{SJC} + 0.014 \cdot PtGADA + 0.36 \cdot \ln(CRP + 1) + 0.96$$

TJC = 圧痛関節数、SJC = 腫脹関節数

DAS28-CRP スコアが 1.2 超減少し、スコアが 3.2 以下となった場合（スコアは 0～28 の範囲）、欧州リウマチ学会（EULAR）改善基準「良好」と判断し、EULAR 改善基準「良好」と評価された被験者の割合を EULAR 改善率とした。EULAR 改善率は PsA001 試験で評価した。

1.4.2.3 腫脹及び圧痛関節数

腫脹及び圧痛関節数は、PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であり、PsA001 試験の副次評価項目であった。

1.4.2.3.1 腫脹及び圧痛関節数（66/68 関節評価）

以下の 68 関節の疼痛を、治験責任医師、代理の医師又は適格性を有する医療従事者（各地域の要件に基づく）が評価した。なお、適切な評価方法のトレーニングを受けたことが書面で確認できる必要があった。可能であれば、同一の評価者が、被験者の各関節の評価を実施することとした。

- 上半身（6）：両側の顎関節、胸鎖関節及び肩鎖関節
- 上肢（34）：両側の肩関節、肘関節、手首関節（橈骨手根骨、手根骨及び手根中手骨は、単一ユニットとみなした）、中手指節間関節（第 1～5 指）、親指指節間関節、近位指節間関節（第 2～5 指）、遠位指節間関節（第 2～5 指）
- 下肢（28）：両側の股関節、膝関節、足首関節、足根関節（距骨下、横足根及び足根中足は単一ユニットとみなした）、中足趾節間関節（第 1～5 趾）、親指趾節間関節、近位趾節間関節（第 2～5 趾）

腫脹の評価は、上記の 66 関節で実施した。股関節は除外した。人工関節及び強直関節に対しては圧痛及び腫脹評価を実施しなかった。

腫脹及び圧痛のグレードを表 1-4 に示した。

表 1-4 腫脹及び圧痛のグレード

グレード	腫脹 (66)	圧痛 (68)
0	なし	なし (痛くない)
1	認められる	あり (痛い)

1.4.2.3.2 腫脹及び圧痛関節数（28 関節評価）

以下の 28 関節に基づいて、DAS28-CRP を算出した。

- 上肢（26）：両側の肩関節、肘関節、手首関節（橈骨手根骨、手根骨及び手根中手骨は単一ユニットとみなした）、中手指節間関節（第 1～5 指）、親指指節間関節、近位指節間関節（第 2～5 指）
- 下肢（2）：膝関節

1.4.2.4 健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）

HAQ-DI は、PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であり、PsA001 試験の副次評価項目であった。

HAQ-DI は 20 項目からなり、8 つのドメイン（衣服の着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、とどく範囲、握力、家事や雑用）に分類される。被験者は、過去 1 週間に各ドメインで経験した困難度を、0（なんの困難もなくできる）から 3（全くできない）の 4 ポイントスケールで評価した。

各項目において、人の手助け又は補助器具が必要であった場合、その項目のスコアが 2 未満であれば 2 に調整した。各ドメインの最高スコアを合計し（0～24）、スコアが 0～3 となったドメイン数で割った（Matsuda et al, 2003）。

関節症性乾癬患者における HAQ-DI の MCID は 0.3 とし（Mease et al, 2004）、HAQ-DI スコアがベースラインから 0.3 以上減少（改善）した被験者の割合を HAQ-DI 改善率とした。

1.4.2.5 患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP）

PtAAP（VAS）は、PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であり、PsA001 試験の副次評価項目であった。

PtAAP（VAS）又は「疼痛 VAS」は、関節炎測定の ACR コアセットの一部である（Felson et al, 1993）。

疼痛 VAS は 100mm の水平な直線からなり、「現在の関節炎による痛みはどの程度ですか？（たて線で示してください）」の質問に対して、被験者は来院日の関節炎の疼痛の重症度を 0「痛みなし」から 100「最もひどい痛み」で評価した（Dworkin et al, 2008）。

1.4.2.6 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA）

PhGADA（VAS）は、PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であり、PsA001 試験の副次評価項目であった。

治験責任医師は、関節症性乾癬の徴候・症状及び機能障害に関する被験者の全体的な状態を VAS を用いて評価した（関節と皮膚の両方を加味した）。VAS 上の 0 は「非常に良い、無症状で日常生活の制限なし」、100 は「非常に悪い、非常に重く耐えられない症状、日常生活が全く不可能」であった。

治験責任医師によるこの評価は、患者による評価（つまり、PtGADA）の結果を知らない状況で実施した。

1.4.2.7 患者による疾患活動性の全般的評価（PtGADA）

PtGADA（VAS）は、PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であり、PsA001 試験の副次評価項目であった。

「今日の関節炎を全体として評価すると，どの程度ですか？（たて線で示してください）」の質問に対して、被験者は疾患活動性の全般的評価を VAS を用いて評価した。VAS 上の 0 は「非常に良い、無症状で日常生活の制限なし」、100 は「非常に悪い、非常に重く耐えられない症状、日常生活が全く不可能）」であった。被験者に対して、この質問に回答する上で関節と皮膚の両方を加味するよう指導した。

1.4.2.8 CRP

CRP は、PS0017 試験の関節症性乾癬に対するその他の評価項目であり、PsA001 試験の副次評価項目であった。CRP は、関節炎測定の ACR コアセットの一部である（Felson et al, 1993）。ベースラインからの変化量及び変化率を算出した。

1.4.2.9 修正総シャープスコア（mTSS）

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は PsA001 試験の主要評価項目の 1 つであり、Week 48 の mTSS のベースラインからの変化量は PsA001 試験の重要な副次評価項目であった。

標準的な画像解析法を用いて手足の X 線検査を実施した。画像解析法は、治験マニュアルの一環として配布された手足 X 線検査マニュアルに規定された。

登録されたすべての被験者に対して、X 線検査を両手両足（手の前後方向の撮影を片手 1 回ずつ、足の背底方向の撮影を片足 1 回ずつ）で実施した。実施時期は、ベースライン、Week 12、24、48、96、168、及び Week 216（投与終了来院）／早期中止来院（早期中止来院の 8 週間以上前に実施した場合に早期中止来院でも実施）であった。

十分な経験を有する読影担当者がそれぞれ別々に、各被験者の X 線画像を順不同にて盲検下で読影し、スコア化した。解析には、2 名の読影者の平均スコアを用いた。

関節症性乾癬の評価用に修正した mTSS（van der Heijde et al, 2005）を用いて、関節の構造的損傷を評価した。この方法で、骨びらん及び関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ 64 関節及び 52 関節で定量化した。スコアが高いほど重度の損傷を示す。

1.4.2.10 Leeds Dactylitis Index（LDI）

Leeds Dactylitis Index（LDI）は、PsA001 試験の副次評価項目及びその他の評価項目であった。

指炎（すなわち、関節及び関節周囲の炎症に関連した指全体の腫脹）は、関節症性乾癬を含む炎症性脊椎関節症の特徴である。指炎の有無の判定は、LDI basic（反対の指との周囲経の差が 10%以上で評価）と治験責任医師による指炎の評価によって行われた（Healy and Helliwell, 2007; Helliwell et al, 2005）。

1.4.2.11 Leeds Enthesitis Index（LEI）

Leeds Enthesitis Index（LEI）は、PsA001 試験の副次評価項目及びその他の評価項目であった。

付着部炎（すなわち腱、靱帯又は関節包の骨に付着する部分の炎症）は、関節症性乾癬で多く認められている。LEI は、関節症性乾癬の評価のためにデザインされた付着部炎指数であり（Healy and Helliwell, 2008）、近年、関節症性乾癬患者を対象とした無作為化対照試験で採用されている。付着部炎は、両側の上腕骨外側上顆（肘）、大腿骨内側上顆（膝）及びアキレス腱（踵）を触診することで評価され、0（痛みなし）又は 1（痛みあり）でスコア化された。

1.4.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

国内第 III 相試験で用いた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うち、本臨床的有効性に記載する項目を以下に示した。

1.4.3.1 臨床全般印象改善度（CGI-I）

臨床全般印象改善度（CGI-I）は、PS0017 試験の乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対するその他の評価項目であった。

CGI-I では、治験責任医師は、乾癬所見のベースラインからの変化を 4 ポイントスケール（寛解、改善、変化なし、悪化）で評価した。

1.4.3.2 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）スコア

DLQI スコア（1.4.1.3 項）のベースラインからの変化量、DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率は、PS0017 試験の乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対するその他の評価項目であった。

1.4.3.3 Itch Numeric Rating Scale（INRS）スコア

INRS スコア（1.4.1.4 項）のベースラインからの変化量、INRS MCID 達成率、INRS スコアゼロ達成率は、PS0017 試験の乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対するその他の評価項目であった。

1.4.3.4 PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率

PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率（1.4.1.1 項）は、PS0017 試験の乾癬性紅皮症に対するその他の評価項目であった。

1.4.3.5 乾癬に対する医師の包括的評価（PGA）改善率

PGA 改善率（1.4.1.2 項）は、PS0017 試験の乾癬性紅皮症に対するその他の評価項目であった。

1.4.3.6 膿疱性乾癬の全般改善度

全般改善度は、PS0017 試験の膿疱性乾癬に対するその他の評価項目であった。

全般改善度では、治験責任医師は、表 1-5 に従って、JDA 重症度分類スコア及びコンポーネントのベースラインからの変化量を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」又は「悪化」で評価した。

表 1-5 全般改善度

	JDA 重症度分類スコアの変化量		その他の基準
著明改善	3 ポイント以上減少	又は	膿疱性乾癬の徴候がなし又はほとんどなし
中等度改善	1 又は 2 ポイント減少	又は	以下のうち 1 つ以上： · 膿疱を伴う紅斑面積 (%)がベースライン[a]と比較して 30%以上低下 · JDA 重症度分類スコアの他の項目 (紅斑面積､浮腫面積、白血球数、CRP、発熱、アルブミン) の 2 つ以上に臨床的に意味のある改善が認められる
軽度改善	0 ポイント (変化なし)	及び	以下のうち 1 つ以上： · 膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースライン[a]と比較して 20%以上低下 · JDA 重症度分類スコアの他の項目 (紅斑面積､浮腫面積、白血球数、CRP、発熱、アルブミン) の 1 つ以上に臨床的に意味のある改善が認められる
不変	0 ポイント (変化なし)	及び	「軽度改善」のその他の基準を満たさない
悪化	+1 ポイント以上	—	該当せず

a Prior to first study drug administration at Baseline (Visit 2)

1.4.3.7 膿疱性乾癬の日本皮膚科学会（JDA）重症度分類スコア

日本皮膚科学会（JDA）重症度分類スコアは、PS0017 試験の膿疱性乾癬に対するその他の評価項目であった。

膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコアは、膿疱を伴う紅斑面積、紅斑面積（全体）、浮腫面積、発熱、白血球数、CRP 及び血清アルブミンからなる（照井 et al, 2015）。

膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコアの合計は 0（最良）～17（最悪）である。

表 1-6 膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコア

重症度分類	軽度	中等度	重度	
A + B (複合スコア)	0～6	7～10	11～17	
A. 皮膚症状 (合計スコア：0～9)				
スコア	3	2	1	0
紅斑面積 (BSA %)	≥75	≥25, <75	<25	0
膿疱を伴う紅斑面積 (BSA %)	≥50	≥10, <50	<10	0
浮腫面積 (BSA %)	≥50	≥10, <50	<10	0
B. 全身症状及び臨床検査所見 (合計スコア：0～8)				
スコア	2	1	0	
発熱 (℃)	≥38.5	≥37.0, <38.5	<37.0	
白血球数 (/μL)	≥15000	≥10000, <15000	<10000	
CRP (mg/dL)	≥7.0	≥0.3, <7.0	<0.3	
血清アルブミン (g/dL)	<3.0	≥3.0, <3.8	≥3.8	

1.5 有効性の解析

1.5.1 解析対象集団

1.5.1.1 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。

関節症性乾癬解析対象集団（PsAS）及び爪乾癬重症度指数解析対象集団（NAPSIS）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、NAPSIS は、FAS のうちベースライン時に爪病変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。

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。

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。RS、SS、FAS、NAPSIS 及び PsAS のうち、BM Set に該当する被験者を、それぞれ BM RS、BM SS、BM FAS、BM NAPSIS 及び BM PsAS とした。

尋常性乾癬に対する有効性の解析は、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。更に、PPS は主要評価項目でのみ使用した。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 及び BM PsAS（OJS3+）及び BM PsAS（OJS3+）IA を対象とした。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。

1.5.1.2 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）

1.5.1.2.1 CIMPASI-1 試験、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。

1.5.1.2.2 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、本臨床的有効性には示さなかった。

1.5.1.2.3 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（表 1-2）。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。

1.5.1.2.3.1 Pool E1

有効性の 2 つの主要評価項目（Week 16 の PASI75 改善率、Week 16 での 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て、Pool E1 とした。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。

CIMPASI-1 試験と CIMPASI-2 試験は同じ組入れ基準を採用しており、デザインも同一であった。CIMPACT 試験は CIMPASI 試験 2 試験と異なる点（例：導入期間では実薬対照を設定。Week 16 で被験者を PBO 群又は実薬群に再度無作為割付けする）があるが、導入期間で CZP 群と PBO 群を比較することは CIMPASI 試験 2 試験と同じであった。CIMPACT 試験では除外基準として過去に治療のために ETN を使用した患者が含まれていることを除き、3 試験の組入れ基準は同じであった。更に、Week 0～16 の CZP の用量、剤型及び投与スケジュールも 3 試験で同じであった。

CIMPACT 試験で ETN 群に無作為割付けされた被験者は、Pool E1 から除外した。

C87040 試験は導入期間が 12 週間であり、第 III 相試験の 16 週間よりも短かったため、Pool E1 から除外した。C87044 試験は PBO 群がなく試験デザインも全く異なるため、Pool E1 から除外した。

1.5.1.2.3.2 Pool E2

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て、Pool E2 とした。

CIMPASI 試験 2 試験は同じ組入れ基準を採用しており、デザインも同一であった。

1.5.1.2.3.3 Pool E3

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て、Pool E3 とした。

維持期間の投与は、Week 16 での治療効果に基づき、決定された。Week 16 の PASI50 達成の有無に関わらず、Week 0 で CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群又は PBO 群に無作為割付けされたすべての被験者を Pool E3 に含めた。

CIMPACT 試験については、以下の理由により Pool E3 から除外した。

- 維持期間への移行基準が異なっていたため（CIMPACT 試験では「Week 16 で PASI75 達成」に対し、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では「Week 16 で PASI50 達成」）
- CIMPACT 試験では、Week 16 で PASI75 を達成した CZP 群の被験者が、CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群又は PBO 群に再度無作為割付けされた結果、Week 0 で割り付けられた CZP 用量を継続投与した被験者は少数であったため

なお、C87040 試験及び C87044 試験については、投与期間が 12 週間と短かったため Pool E3 から除外した。

1.5.1.3 関節症性乾癬患者を対象とした海外第 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。

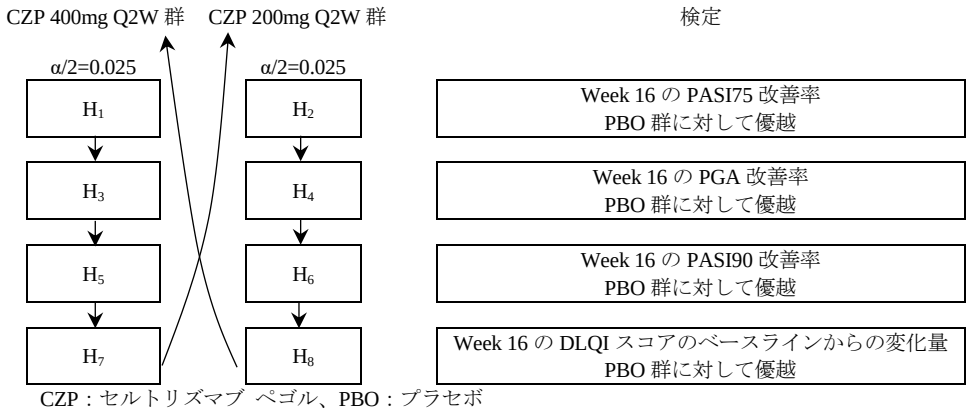
1.5.2 解析方法

1.5.2.1 国内試験（PS0017 試験）

1.5.2.1.1 尋常性乾癬

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て第 1 種の過誤を両側 5%に設定した。仮説検定を、同じ CZP 用量に対応するように、CZP 400mg Q2W 群のセット（H1、H3、H5、H7）及び CZP 200mg Q2W 群のセット（H2、H4、H6、H8）に分類した。有意水準を CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で均等に分割し、各投与群では有意水準を両側 2.5%で検定した。

各投与群で最初の仮説検定（CZP 400mg Q2W 群は H1、CZP 200mg Q2W 群は H2）を実施し、主要評価項目である Week 16 の PASI75 改善率について、CZP の各投与群の PBO 群に対する優越性を評価した。最初の帰無仮説が有意水準を両側 2.5%で棄却された場合、次の仮説検定でも同じ有意水準を用いた。以降の仮説検定は副次評価項目に関するものであり、PBO 群に対する優越性を評価した。詳細は下図に示した。



CZP：セルトリズマブ ペゴル、PBO：プラセボ
注：α = 有意水準、H = 帰無仮説

1 セット（CZP 400mg Q2W 群又は CZP 200mg Q2W 群）内のすべての帰無仮説が棄却された場合、それに対応する有意水準をもう一方のセットに引き継いで再検定し、必要であれば有意水準を両側 5%で同様に再検定した。

すべての検定を、有意水準 2.5%で実施した。

1.5.2.1.1.1 Week 16 の PASI75 改善率

主要評価項目である Week 16 の PASI75 改善率の主要解析は、FAS を対象とした。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。

1.5.2.1.1.2 Week 16 の PGA 改善率

Week 16 の PGA 改善率は、対比較を用いて治療効果を解析した。方法は主要評価項目と同一とした。

1.5.2.1.1.3 Week 16 の PASI90 改善率

Week 16 の PASI90 改善率は、対比較を用いて治療効果を解析した。方法は主要評価項目と同一とした。

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

DLQI の解析は、FAS における Week 16 のベースラインからの変化量に基づいた。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。

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

FAS における Week 16 の INRS スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。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 INRS 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。

1.5.2.1.1.6 mNAPSI

爪乾癬重症度指数解析対象集団（NAPSIS）を対象として、各被験者の爪乾癬重症度評価指数スコアコンポーネントの mNAPSI 合計スコア及びベースラインからの変化量を検討した。

1.5.2.1.2 関節症性乾癬

関節症性乾癬に関する評価は、関節症性乾癬解析対象集団（PsAS）に加えて、PsA001 試験との結果の比較のために、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+）］を対象に実施した。本臨床的有効性では、主に PsAS（OJS3+）の結果を記載した。

1.5.2.1.2.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

導入期間における各評価時の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率について、CZP 群と PBO 群との比較は Wald 漸近検定（有意水準両側 5%）を用い、差の 95%信頼区間は漸近標準誤差（漸近 Wald 信頼限界）を用いて算出した。

なお、PsAS（OJS3+）では、PBO 群に該当被験者がいなかったため、ANCOVA モデルによる解析は実施しなかった。

1.5.2.1.2.2 HAQ-DI スコア

HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の要約統計量及び HAQ-DI 改善率を算出した。

また、導入期間における各評価時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量について、CZP 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、ベースラインの HAQ-DI 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、調整済み平均値の差、95%信頼区間及び p 値を算出した。

なお、PsAS（OJS3+）では、PBO 群に該当被験者がいなかったため、ANCOVA モデルによる解析は実施しなかった。

1.5.2.1.2.3 DAS28-CRP のベースラインからの変化量

導入期間における各評価時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量について、CZP 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、ベースラインの DAS28-CRP 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、調整済み平均値の差、95%信頼区間及び p 値を算出した。

なお、PsAS（OJS3+）では、PBO 群に該当被験者がいなかったため、ANCOVA モデルによる解析は実施しなかった。

1.5.2.1.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

乾癬性紅皮症解析対象集団（EPS）及び膿疱性乾癬解析対象集団（GPPS）を対象として、以下の評価項目について、要約統計量を算出した。

- CGI-I、INRS スコアのベースラインからの変化量、DLQI スコアのベースラインからの変化量

GPPS を対象として、以下の評価項目について、要約統計量を算出した。

- 膿疱性乾癬の全般改善度、膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコア

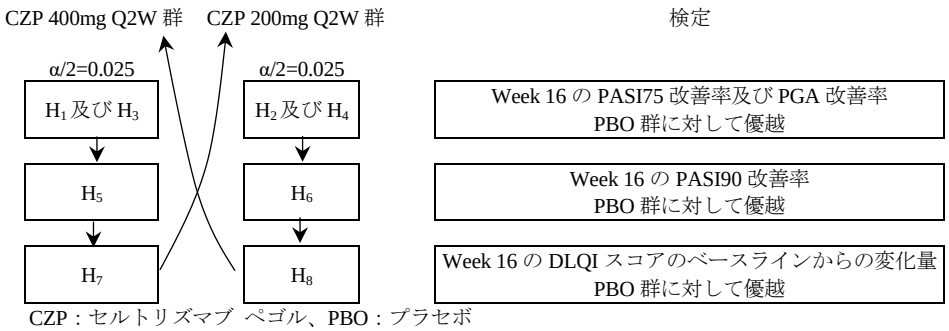
EPS を対象として、以下の評価項目について、要約統計量を算出した。

- PASI75 改善率、PASI90 改善率、PASI100 改善率、PGA 改善率

1.5.2.2　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）

1.5.2.2.1　CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験

主要評価項目及び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（下図参照）を用いて第 1 種の過誤を両側 5%に設定した。



CZP：セルトリズマブ ペゴル、PBO：プラセボ
注：α = 有意水準、H = 帰無仮説

各仮説検定を、同じ CZP 用量に対応するように、CZP 400mg Q2W 群のセット（H1、H3、H5 及び H7）及び CZP 200mg Q2W 群のセット（H2、H4、H6 及び H8）に分類した。有意水準を CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で均等に分割し、各投与群では有意水準を両側 2.5%で検定した。

各投与群で最初の 2 つの仮説検定（CZP 400mg Q2W 群は H1 及び H3、CZP 200mg Q2W 群は H2 及び H4）を実施し、主要評価項目である Week 16 の PASI75 改善率及び PGA 改善率について、CZP の各投与群の PBO 群に対する優越性を評価した。最初の 2 つの帰無仮説が有意水準を両側 2.5%で棄却された場合、次の仮説検定（副次評価項目）でも同じ有意水準を用いた。

1 セット（CZP 400mg Q2W 群又は CZP 200mg Q2W 群）内のすべての帰無仮説が棄却された場合、それに対応する有意水準をもう一方のセットに引き継いで再検定し、必要であれば有意水準を両側 5%で同様に再検定した。

1.5.2.2.1.1 Week 16 の PASI75 改善率及び PGA 改善率

主要評価項目（Week 16 の PASI75 改善率及び PGA 改善率）の主要解析は、無作為化解析対象集団（RS）を対象とした。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。

1.5.2.2.1.2 Week 16 の PASI90 改善率

Week 16 の PASI90 改善率は、対比較を用いて治療効果を解析した。方法は主要評価項目と同一とした。

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

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。

1.5.2.2.1.4 Week 48 の PASI75 改善率及び PGA 改善率

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のみ実施した。欠測値の補完は non-responder imputation（NRI）法又は多重代入法を用いた。

1.5.2.2.2 CIMPACT 試験

主要評価項目及び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て全体の有意水準を両側 5%又は 2.5%に設定した。なお、本試験では CZP の各投与群と PBO 群との比較のほか、CZP の各投与群と ETN 群の比較も行っているが、本臨床的有効性では CZP の各投与群と PBO 群との比較の結果のみを示した。

1.5.2.2.2.1 Week 12 の PASI75 改善率

主要評価項目（Week 12 の PASI75 改善率）の主要解析は、無作為化解析対象集団（RS）を対象とした。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、本臨床的有効性では、他の試験と結果を比較するため、Week 12 の PASI75 改善率の結果は示さず、副次評価項目である Week 16 の PASI75 改善率の結果を示した。

1.5.2.2.2.2 Week 12 及び 16 の PGA 改善率、Week 12 及び 16 の PASI90 改善率、Week 16 の PASI75 改善率

それぞれ、対比較を用いて治療効果を解析した。方法は主要評価項目と同一とした。

1.5.2.2.2.3 Week 48 の PASI75 改善率

Week 16 での無作為化解析対象集団（WK16RS）を対象として、再度無作為に割り付けられた投与群のみ実施した。欠測値の補完は NRI 法を用いた。

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

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。

1.5.2.2.3 海外第 III 相試験の有効性併合解析

1.5.2.2.3.1 Week 16 及び 48 の PASI75、PASI90 及び PGA 改善率、Week 16 の PASI100 改善率

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。

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

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。

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

主要評価項目の主要解析は、無作為化解析対象集団（RS）を対象とし、欠測値の補完に NRI 法を用いた。

主要評価項目では、多重性を考慮した解析を実施した。CZP の複数の投与群及び評価項目に対して全体の有意水準を確保するために、固定順検定法を適用した。予め規定した順序で仮説検定（CZP の各投与群と PBO 群との比較を有意水準両側 5%で検定）を実施した。

1.5.2.3.1 Week 12 の ACR20 改善率

主要評価項目の 1 つである Week 12 の ACR20 改善率では、CZP 群と PBO 群との比較は Wald 漸近検定（有意水準両側 5%）を用い、差の 95%信頼区間は漸近標準誤差（漸近 Wald 信頼限界）を用いて算出した。Wald 漸近検定及び信頼区間の算出には、連続修正を用いなかった。

帰無仮説は「ACR20 改善率は、CZP 200mg Q2W 群と PBO 群で同じである」と「ACR20 改善率は、CZP 400mg Q4W 群と PBO 群で同じである」とした。

1.5.2.3.2 Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量

主要評価項目の 1 つである Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量では、CZP 群と PBO 群との比較は、投与群（PBO 群、CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q4W 群）、地域及び過去の TNF 阻害薬の使用の有無を因子とし､ベースラインの mTSS を共変量とした ANCOVA モデルを用いた。調整済み平均値（CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q4W 群の線形結合）に基づいて治療効果を推定し、95%信頼区間を算出した。

帰無仮説は「CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群をあわせた調整済み平均値（mTSS のベースラインからの変化量）は PBO 群の調整済み平均値と同じである」とした。

1.5.2.3.3 Week 24 の ACR20 改善率

主要評価項目である Week 12 の ACR20 改善率と同じ方法で解析した。

1.5.2.3.4 Week 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

CZP 群と PBO 群との比較は、投与群、地域及び過去の TNF 阻害薬の使用の有無を因子とし、ベースラインの HAQ-DI スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いた。

欠測値の補完として LOCF 法を用いた。

1.5.2.3.5 Week 48 の mTSS のベースラインからの変化量

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と同じ方法で解析した。

1.5.2.3.6 Week 24 の PASI75 改善率

ベースラインの病変 BSA が 3%以上の被験者を対象に Week 24 の PASI75 改善率を算出した。ACR20 改善率と同じ方法で解析した。

1.5.3 部分集団解析

国内試験（PS0017 試験）では、有効性の主要評価項目（Week 16 の PASI75 改善率）並びに Week 16 の PGA 改善率及び PASI90 改善率に対して部分集団解析を実施し、記述統計量のみを算出した。部分集団の 1 つ以上のカテゴリーの被験者数が全被験者の 10%未満だった場合は、その部分集団の解析を実施しなかった。

PS0017 試験の部分集団解析に用いた部分集団及びそのカテゴリーを以下に示す。

- 年齢：<40 歳、≥40 歳～<65 歳、≥65 歳
- 性別：男性、女性
- 罹病期間：≤中央値、>中央値

- BMI：最小値～第 1 三分位点、>第 1 三分位点～第 2 三分位点、>第 2 三分位点～最大値
- 体重：最小値～第 1 三分位点、>第 1 三分位点～第 2 三分位点、>第 2 三分位点～最大値
- 過去の光化学療法又は光線療法の経験：あり、なし
- 過去の非生物学的製剤による全身療法の経験：あり、なし
- 過去の生物学的製剤の使用：あり、なし
- 過去の TNF 阻害薬の使用：あり、なし
- ベースラインの PASI スコア：最小値～第 1 三分位点、>第 1 三分位点～第 2 三分位点、>第 2 三分位点～最大値
- ベースラインの PGA スコア：3、4
- ベースライン時の関節症性乾癬の合併症の有無：あり、なし
- 爪乾癬の有無：あり、なし
- 治験薬投与開始後に発現した抗薬物（CZP）抗体（TE-ADA）[注1)]の発現状況：陰性、陽性

被験者数が少ないため、PS0017 試験の関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、又は膿疱性乾癬患者を対象とした部分集団解析は行わなかった。

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）でも、PS0017 試験と同様に部分集団解析を実施しているが、本臨床的有効性では、Week 16 の結果は海外第 III 相試験 3 試験の併合データ（Pool E1）を用いて、Week 48 の結果は海外第 III 相試験 2 試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験）の併合データ（Pool E3）を用いて提示した。Pool E1 及び Pool E3 では、有効性評価項目について、投与群と部分集団の交互作用を logistic 回帰分析を用いて評価した。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、試験と併合した治験実施医療機関の交互作用項、部分集団、及び部分集団と投与群の交互作用項を因子とした。部分集団のいずれかのカテゴリーに 95%以上の被験者が含まれた場合、その部分集団の結果を示さなかった。同様に、3 つ以上のカテゴリーを有する部分集団に対して、1 つのカテゴリーに 5%未満の被験者しか含まれなかった場合、その部分集団の結果を示さない、又は妥当であれば被験者数の少なかったカテゴリーを別のカテゴリーと併合した。

関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PsA001 試験）では、Week 12 及び 24 の ACR20 改善率並びに Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量に対して部分集団解析を実施した。

1.5.4 欠測データ

いずれの試験でも PASI75、PASI90 及び PGA では、欠測値は次の方法で補完した。

Week 16 の PASI75 改善、PGA 改善及び PASI90 改善の有効性解析における欠測値の補完は、MCMC 法による多重代入法を用いた。PASI75 及び PASI90 に関する多重代入法は、実際の PASI スコアに基づいた。PGA に関する多重代入法は、PGA スコア（0～4 ポイントスケール）に基づいた。

[注1)] 国内試験（PS0017試験）では新規の抗薬物（CZP）抗体（ADA）測定法を用い、海外第II相試験及び海外第III相試験では従来のADA測定法を用いた（詳細はM2.7.1.1.2項及びM2.7.2.4項参照）。

1.5.4.1 2 値変数の有効性評価項目（PASI75、PGA、PASI90 以外）

統計モデリングを用いずに要約した 2 値変数の有効性評価項目（PASI75、PGA、PASI90 以外）における欠測値の補完は、導入期間及び維持期間共に NRI 法を用いた。

維持期間において escape 投与に移行した被験者では、escape 投与移行日以降を non-responder（非改善例）として扱った。これは、CZP 200mg Q2W 群又は CZP 400mg Q2W 群に無作為割付けされた被験者でのみ実施した。

1.5.4.2 連続変数の有効性評価項目

連続変数の有効性評価項目における欠測値の補完は、導入期間及び維持期間共に、LOCF 法を用いた。具体的には、ベースライン後の欠測値は、当該被験者の直前の値（ベースラインを含む）で補完した。

維持期間において escape 投与に移行した被験者では、escape 投与移行日及びそれ以降のすべての時点の欠測値を補完した。これは、CZP 200mg Q2W 群又は CZP 400mg Q2W 群に無作為割付けされた被験者でのみ実施した。

2. 個々の試験結果の要約

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）127 例を 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。

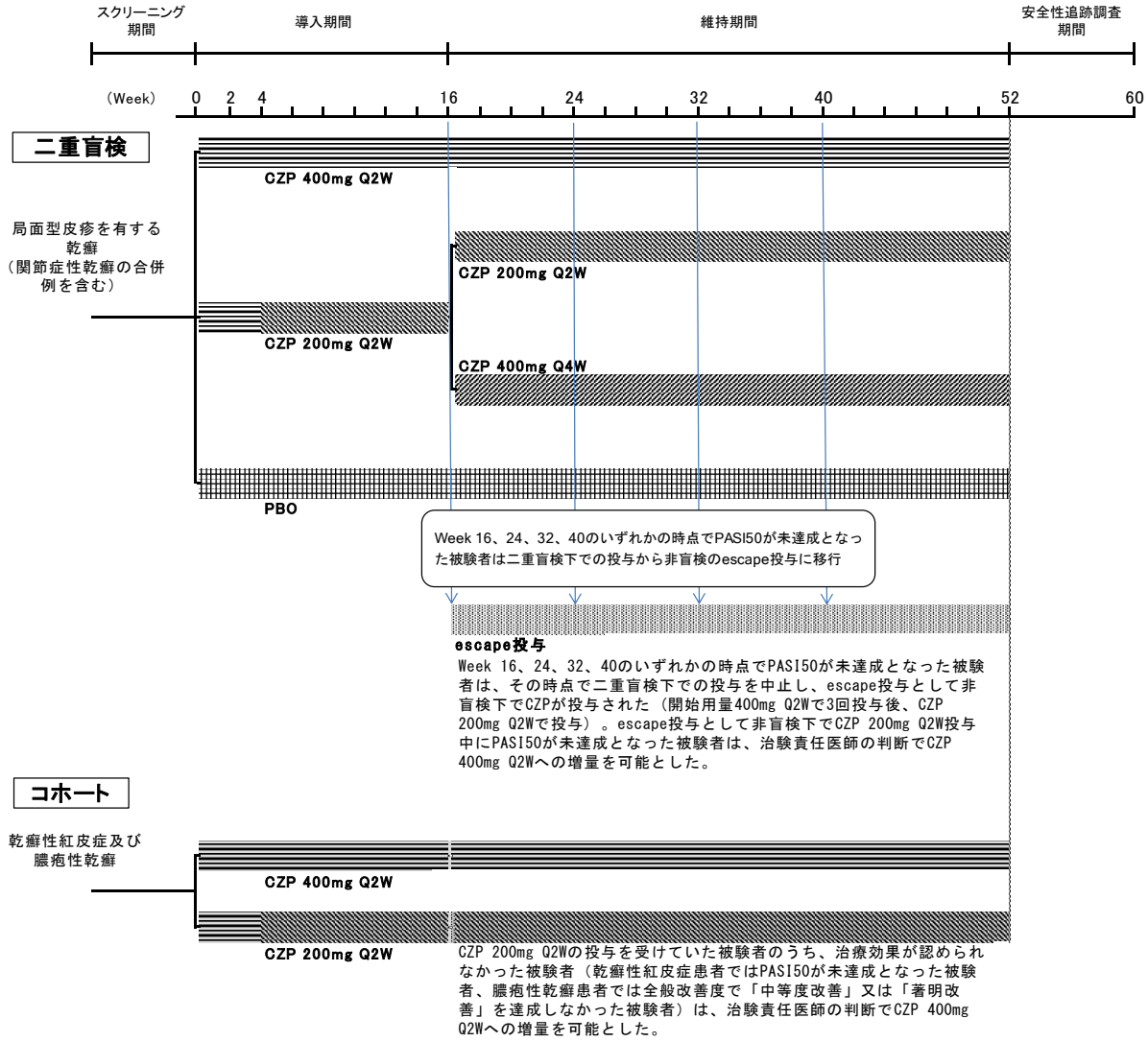
尋常性乾癬患者とは別に、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者の非盲検コホートを設定した。導入期間において、膿疱性乾癬患者 7 例及び乾癬性紅皮症患者 15 例をそれぞれ以下のいずれかの群に 1：1 の割合で無作為に割り付け、非盲検下で治験薬の投与を開始した。

- 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。

PS0017 試験の試験デザインを図 2-1 に示した。



CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo
Data source: PS0017 Final CSR Figure 3–1

図 2-1 PS0017 試験の試験デザインの概要

尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）を対象とした主な結果を以下に要約した。関節症性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者の結果を含め詳細は M2.7.6 項に記載した。

2.1.1 試験対象集団

合計 127 例が無作為割付けされ（CZP 200mg Q2W 群 48 例、CZP 400mg Q2W 群 53 例、PBO 群 26 例）、導入期間を開始した。導入期間（Week 16）を完了した被験者は 120 例（94.5%）であり、投与群別では、その被験者の割合は CZP 200mg Q2W 群（95.8%）及び CZP 400mg Q2W 群（96.2%）の方が PBO 群（88.5%）に比べて高かった。導入期間（Week 16 以前）で中止した被験者は 7 例（5.5%）であり、最も多い中止理由は有害事象及び同意撤回（各 3 例、2.4%）であった。中止理由として報告された有害事象はいずれも非重篤であった。

導入期間を完了した120例全例が維持期間に移行し､93例が引き続き盲検下で治験薬を投与され、88例が維持期間を完了した。中止理由は、有害事象4例、治験実施計画書逸脱が1例であった。34例がescape投与を受け、このうち28例が維持期間を完了した。

全体として人口統計学的特性に投与群間で大きな違いは認められなかった。全被験者の平均年齢は50.00歳（範囲：21.3～79.2歳）であり、被験者の半数以上（66.9%）が40～65歳未満のカテゴリーに含まれた。なお、投与群別では、CZP 400mg Q2W群の40歳未満の被験者の割合は他の投与群に比べて低かった（CZP 200mg Q2W群29.2%、CZP 400mg Q2W群13.2%、PBO群26.9%）。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であり、BMI及び体重の平均値及び中央値は投与群間でおおむね同程度であった。

2.1.2 主要な有効性の結果

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）の統計解析は固定順検定法を用い、その結果の概要を表2-1に示した。更に、主要評価項目（Week 16のPASI75改善率）の結果を表2-2に示した。

固定順検定法に基づき、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。

表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の結果 – PS0017試験(FAS)

Endpoint	CZP 200mg Q2W (N=48) vs PBO (N=26)		CZP 400mg Q2W (N=53) vs PBO (N=26)	
	p-value	Significant difference (yes/no)	p-value	Significant difference (yes/no)
PASI75 response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
PGA response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
PASI90 response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
Change from Baseline in DLQI at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes

CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA= Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) at Week 16.
Note: p-values for PASI75, PGA, and PASI90 response were based on a logistic regression model with factors for treatment and prior biologic exposure (yes/no) on the multiply imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method.
Note: The p-value for change from Baseline in DLQI was based on an analysis of covariance model with treatment group, prior biologic exposure (yes/no) as factors and Baseline DLQI score as a covariate on the data where missing data were imputed using last observation carried forward imputation.
Note: The statistical analysis of the primary and secondary efficacy variables accounted for multiplicity by using a fixed sequence testing procedure. As these variables were evaluated for both doses of CZP, the statistical analysis for each dose was carried out in separation of one another. To account for the testing of multiple doses, the alpha level of 0.05 was split evenly between CZP 400mg Q2W and CZP 200mg Q2W so that each dose was evaluated at an alpha level of 0.025.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4FA

表 2-2　有効性の主要評価項目（Week 16 の PASI75 改善率）の結果 －PS0017 試験（FAS-MCMC）

	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53
PASI75 at Week 16 [a]			
PASI75 responder rate (%)	7.9	73.0	87.1
Estimate (95% CI) for difference in proportion of responders vs PBO		65.1 (48.22, 81.90)	79.1 (65.10, 93.17)
Odds Ratio vs PBO		31.695	79.112
97.5% CI for Odds Ratio		(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

2.1.3　有効性の結論

Week 16 の時点における乾癬の病変面積及び重症度、乾癬に対する医師の包括的評価並びに健康関連 QOL について、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群では 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。

2.2　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）

2.2.1　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 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。

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 16～48：用量盲検）、非盲検期間（Week 48～144）及び安全性追跡調査期間（Week 144～152）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、導入期間よりも長期間の投与による情報を収集した。非盲検期間については更なる CZP 長期投与による安全性データを収集しているが、現在実施中であり、本承認申請では Week 48 までの結果を提示する。

導入期間で、被験者を 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。

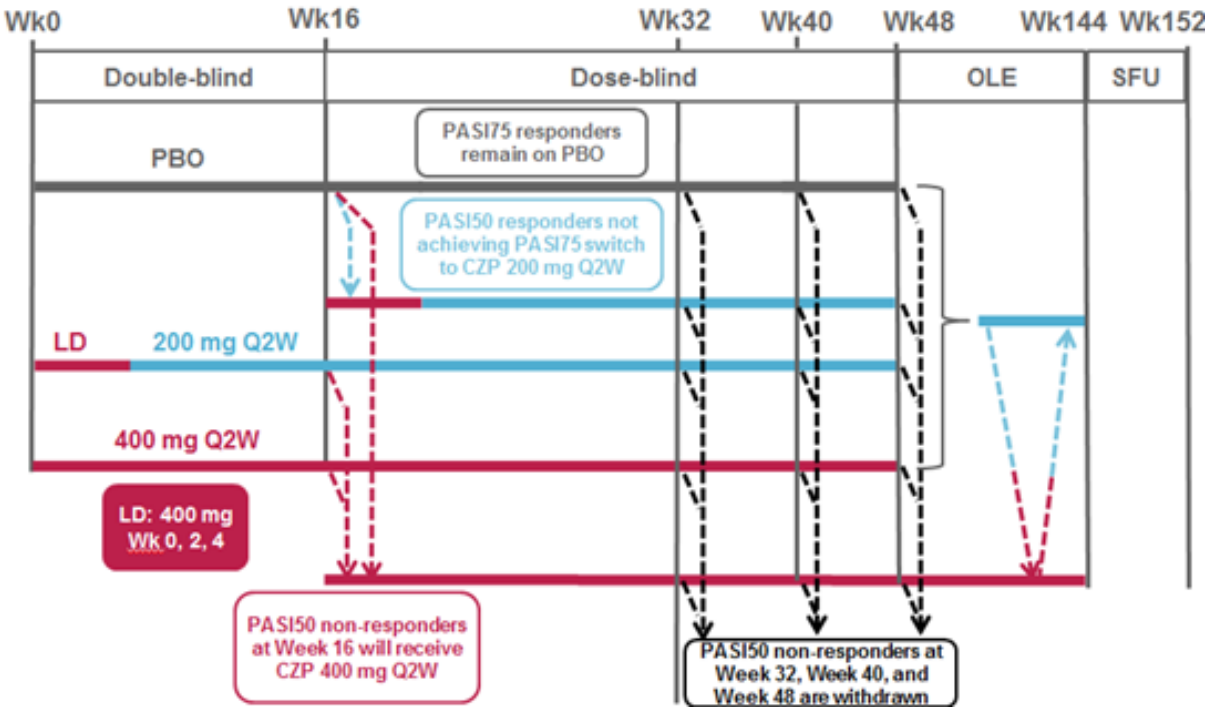
Week 16 で PASI50 を達成した被験者のうち、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の被験者は、導入期間と同じ用法・用量で投与を継続した。PBO 群の被験者のうち、Week 16 で PASI75

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。

Week 16 で PASI50 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、CZP 400mg Q2W を投与された。

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 未達成となった被験者は、試験を中止した。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の試験デザインの概要を図 2-2 に示した。



CZP=certolizumab pegol; LD=loading dose; OLE=Open-label Treatment Period; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SFU=Safety Follow-Up; Wk=week
Data sources: PS0005 Interim CSR Figure 3-1, PS0002 Interim CSR Figure 3-1

図 2-2　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の試験デザインの概要

2.2.1.1　CIMPASI-1 試験

CIMPASI-1 試験の結果を以下に要約した。詳細な結果は M2.7.6 項に記載した。

2.2.1.1.1　試験対象集団

合計 234 例が無作為割付けされ（CZP 200mg Q2W 群 95 例、CZP 400mg Q2W 群 88 例、PBO 群 51 例）、導入期間を開始した。導入期間（Week 16）を完了した被験者は 225 例（96.2%）であり、投与群別では、CZP 200mg Q2W 群（96.8%）及び CZP 400mg Q2W 群（98.9%）の方が PBO 群（90.2%）に比べて導入期間を完了した被験者の割合が高かった。導入期間（Week 16 以前）で中止した被験者は 9 例（3.8%）であり、最も多い中止理由は同意撤回（5 例、2.1%）、次いで追跡不能（2 例、

0.9%）であった。有害事象による中止は CZP 400mg Q2W 群の 1 例であり、当該有害事象は非致死的かつ重篤であった。

導入期間を完了した 225 例のうち、2 例（0.9%）は維持期間に移行しなかった。この 2 例のうち 1 例は Week 16 の来院を完了し、かつ Week 16 で投与を受けたが、その後交通事故により死亡した（重篤な有害事象：多発性外傷）。

合計 223 例が維持期間に移行した。このうち、維持期間（Week 48）を完了した被験者は 202 例（90.6%）であった。維持期間（Week 48 以前）で中止した被験者は 21 例（9.4%）であり、このうち、盲検を維持した被験者は 10 例（159 例中）、非盲検下で投与された被験者は 11 例（64 例中）であった。最も多い中止理由は同意撤回及び PASI50 未達成（各 7 例、3.1%）であった。有害事象による中止は 1 例であり、当該有害事象は非致死的かつ非重篤であった。

全体として人口統計学的特性に投与群間で大きな違いは認められなかった。全被験者の平均年齢は 44.9 歳（範囲：21～76 歳）であり、被験者の半数以上（58.5%）が 40～65 歳未満のカテゴリーに含まれた。なお、投与群別では、PBO 群の 40 歳未満の被験者の割合は CZP の各投与群に比べて低かった（CZP 200mg Q2W 群 40.0%、400mg Q2W 群 39.8%、PBO 群 21.6%）。被験者の多くが男性（69.2%）であり、ほとんどが白人（90.2%）であった。全被験者の BMI の平均値は 31.195kg/m^2、体重の平均値は 93.03kg であり、BMI 及び体重の平均値及び中央値は投与群間でおおむね同程度であった。

2.2.1.1.2 主要な有効性の結果

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）の統計解析は固定順検定法を用い、その結果の概要を表 2-3 に示した。更に、主要評価項目（Week 16 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果を表 2-4 に示した。

固定順検定法に基づき、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。

表 2-3 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の結果 – CIMPASI-1 試験（RS）

Efficacy endpoint	CZP 200mg Q2W vs PBO N=95		CZP 400mg Q2W vs PBO N=88	
	P-value [a]	Significant difference (Yes/No) [a]	P-value [a]	Significant difference (Yes/No) [a]
PASI75 response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
PGA response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
PASI90 response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
Change from Baseline in DLQI at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes

ANCOVA=analysis of covariance; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; LOCF=last observation carried forward; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2-category improvement) at Week 16.
Note: All significance tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.025.
Note: The p-values for PASI75, PGA, and PASI90 responses were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, and prior biological exposure (yes/no) on the multiply-imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method. The p-value for change from Baseline in DLQI was based on an ANCOVA model with treatment group, region, and prior biologic exposure (yes/no) as factors and Baseline DLQI score as a covariate on the data where missing data were imputed using LOCF imputation.
Note: There were no observed PASI90 responders in the placebo group, so the p-values were derived using exact logistic regression on the multiply-imputed data sets.
a Within a CZP dose, PASI90 response was evaluated for statistical significance vs PBO only if the results were statistically significant vs PBO for both PASI75 and PGA at Week 16. Subsequently, change from Baseline in DLQI was evaluated only if the results were statistically significant vs PBO for PASI75, PGA, and PASI90 response at Week 16.
Data source: PS0005 Interim CSR Table 4

表 2-4 有効性の主要評価項目（Week 16 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果 – CIMPASI-1 試験（RS）

	PBO N=51	CZP 200mg Q2W N=95	CZP 400mg Q2W N=88
PGA responder rate at Week 16 [a]			
PGA responder rate (%)	4.2	47.0	57.9
Estimate and 95% CI for difference in proportion of responders vs PBO		42.8 (30.70, 54.86)	53.6 (41.33, 65.94)
Odds ratio vs PBO		20.116	31.143
97.5% CI for odds ratio		3.699, 109.399	5.687, 170.548
P-value [b]		<0.0001	<0.0001
PASI75 at Week 16 [a]			
PASI75 responder rate (%)	6.5	66.5	75.8
Estimate and 95% CI for difference in proportion of responders vs PBO		60.0 (47.92, 72.17)	69.3 (57.65, 80.99)
Odds ratio vs PBO		28.962	45.660
97.5% CI for odds ratio		6.968, 120.371	10.657, 195.634
P-value [b]		<0.0001	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Note: Estimates of responder rates, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, and prior biologic exposure (yes/no).
Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2-category improvement) at Week 16.
a Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
b The p-value for the primary analysis was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.1a

2.2.1.1.3 有効性の結論

Week 16 の時点における乾癬の病変面積及び重症度、乾癬に対する医師の包括的評価、並びに健康関連 QOL について、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群では 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。

2.2.1.2 CIMPASI-2 試験

CIMPASI-2 試験の結果を以下に要約した。詳細な結果は M2.7.6 項に記載した。

2.2.1.2.1 試験対象集団

合計 227 例が無作為割付けされ（CZP 200mg Q2W 群 91 例、CZP 400mg Q2W 群 87 例、PBO 群 49 例）、導入期間を開始した。導入期間（Week 16）を完了した被験者は 212 例（93.4%）であり、

投与群別では、その被験者の割合は CZP 200mg Q2W 群（92.3%）、CZP 400mg Q2W 群（95.4%）及び PBO 群（91.8%）で同程度であった。導入期間（Week 16 以前）で中止した被験者は 15 例（6.6%）であり、最も多い中止理由は同意撤回（6 例、2.6%）、次いで有害事象（4 例、1.8%）であった。中止理由として報告された有害事象はいずれも非重篤であった。

導入期間を完了した 212 例のうち、2 例（0.9%）は維持期間に移行しなかった。

合計 210 例が維持期間に移行した。このうち、維持期間（Week 48）を完了した被験者は 173 例（82.4%）であった。維持期間（Week 48 以前）で中止した被験者は 37 例（17.6%）であり、最も多い中止理由は有害事象（12 例、5.7%）、次いで同意撤回（7 例、3.3%）であった。中止理由が有害事象であった 12 例のうち、8 例は非致死的かつ非重篤な有害事象、3 例は非致死的かつ重篤な有害事象、1 例は非致死的かつ重篤な有害事象と非致死的かつ非重篤な有害事象により中止した。

全体として人口統計学的特性に投与群間で大きな違いは認められなかった。全被験者の平均年齢は 45.9 歳（範囲：20～75 歳）であり、被験者の半数以上（56.8%）が 40～65 歳未満のカテゴリーに含まれた。被験者の多くは男性（55.9%）であり、男性の割合は CZP 200mg Q2W 群（63.7%）の方が CZP 400mg Q2W 群（49.4%）及び PBO 群（53.1%）に比べて高かった。被験者のほとんどが白人（93.0%）であった。全被験者の BMI の平均値は 31.788kg/m^2、体重の平均値は 93.18kg であった。BMI 及び体重の平均値及び中央値は、CZP 200mg Q2W 群の方が CZP 400mg Q2W 群及び PBO 群に比べてわずかに高かった。

2.2.1.2.2 主要な有効性の結果

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）の統計解析は固定順検定法を用い、その結果の概要を表 2-5 に示した。更に、主要評価項目（Week 16 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果を表 2-6 に示した。

固定順検定法に基づき、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。

表 2-5 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の結果 – CIMPASI-2 試験（RS）

Efficacy endpoint	CZP 200mg Q2W vs PBO N=91		CZP 400mg Q2W vs PBO N=87	
	P-value	Significant difference (Yes/No) [a]	P-value	Significant difference (Yes/No) [a]
PASI75 response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
PGA response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
PASI90 response at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes
Change from Baseline in DLQI at Week 16	<0.0001	Yes	<0.0001	Yes

ANCOVA=analysis of covariance; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; LOCF=last observation carried forward; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2-category improvement) at Week 16.
Note: All significance tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.025.
Note: The p-values for PASI75, PGA, and PASI90 responses were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, and prior biological exposure (yes/no) on the multiply-imputed data sets where missing data were imputed using the MCMC method. The p-value for change from Baseline in DLQI was based on an ANCOVA model with treatment group, region, and prior biologic exposure (yes/no) as factors and Baseline DLQI score as a covariate on the data were missing data were imputing using LOCF imputation.
a Within a CZP dose, PASI90 response was evaluated for statistical significance vs PBO only if the results were statistically significant vs PBO for both PASI75 and PGA at Week 16. Subsequently, change from Baseline in DLQI was evaluated only if the results were statistically significant vs PBO for PASI75, PGA, and PASI90 response at Week 16.
Data source: PS0002 Interim CSR Table 4

表 2-6 有効性の主要評価項目（Week 16 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果 – CIMPASI-2 試験（RS）

	PBO N=49	CZP 200mg Q2W N=91	CZP 400mg Q2W N=87
PGA responder rate at Week 16 [a]			
PGA responder rate (%)	2.0	66.8	71.6
Estimate and 95% CI for difference in proportion of responders vs PBO		64.8 (52.16, 77.46)	69.6 (57.48, 81.77)
Odds ratio vs PBO		106.225	133.163
97.5% CI for odds ratio		9.572, 1178.843	11.904, 1489.578
P-value [b]		<0.0001	<0.0001
PASI75 at Week 16 [a]			
PASI75 responder rate (%)	11.6	81.4	82.6
Estimate and 95% CI for difference in proportion of responders vs PBO		69.7 (57.12, 82.36)	71.0 (58.47, 83.43)
Odds ratio vs PBO		33.405	36.212
97.5% CI for odds ratio		9.965, 111.983	10.686, 122.713
P-value [b]		<0.0001	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Note: Estimates of responder rates, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, and prior biologic exposure (yes/no).
Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2-category improvement) at Week 16.
a Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
b The p-value for the primary analysis was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.
Data sources: PS0002 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.1a

2.2.1.2.3 有効性の結論

Week 16 の時点における乾癬の病変面積及び重症度、乾癬に対する医師の包括的評価、並びに健康関連 QOL について、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群では 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。

2.2.2 CIMPACT 試験

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。

スクリーニング期間、導入期間（Week 0～16：二重盲検、PBO 及び ETN 対照）、維持期間（Week 16～48：二重盲検、PBO 対照）、非盲検期間（96 週間）及び安全性追跡調査期間で構成された。導入期間では、PBO に対する CZP の有効性を示すと共に、CZP と ETN との有効性を比較した。維持期間では、導入期間よりも長期間の投与による情報を収集した。非盲検期間については更なる CZP

長期投与による安全性データを収集しているが、現在実施中であり、本承認申請では Week 48 までの結果を提示する。

CZP 及び PBO 投与は二重盲検下で実施した。CZP と ETN の用法・投与方法、形状、市販製剤の変更に関する製造管理および品質管理に関する基準（GMP）規制、並びに ETN と CZP と PBO の粘度に違いがあることから、試験の盲検性を確実に維持するために、特に注意を払った。海外で承認されている ETN の投与スケジュール（週 2 回投与）は CZP の投与スケジュール（Q2W 投与）と異なるため、治験実施医療機関全体での二重盲検は困難であると考え、ETN 投与は単盲検下で実施した（被験者及び治験実施医療機関で ETN の投薬を実施する非盲検下スタッフに対しては試験開始から 16 週間の割付け投与群を知らせたのに対し、治験依頼者及び治験実施医療機関の盲検下スタッフに対しては盲検性を維持した）。すべての治験実施医療機関では、専用の評価者（盲検下スタッフ）が盲検下で主要な有効性の評価を実施した。評価者は、規定の各来院時に PASI、PGA 及び病変 BSA を盲検下で評価した。

導入期間で、被験者を CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群、ETN 群、PBO 群に 3：3：3：1 の割合で無作為に割り付け、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
- ETN 群：Week 11.5 まで ETN 50mg を週 2 回で皮下投与
- 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。

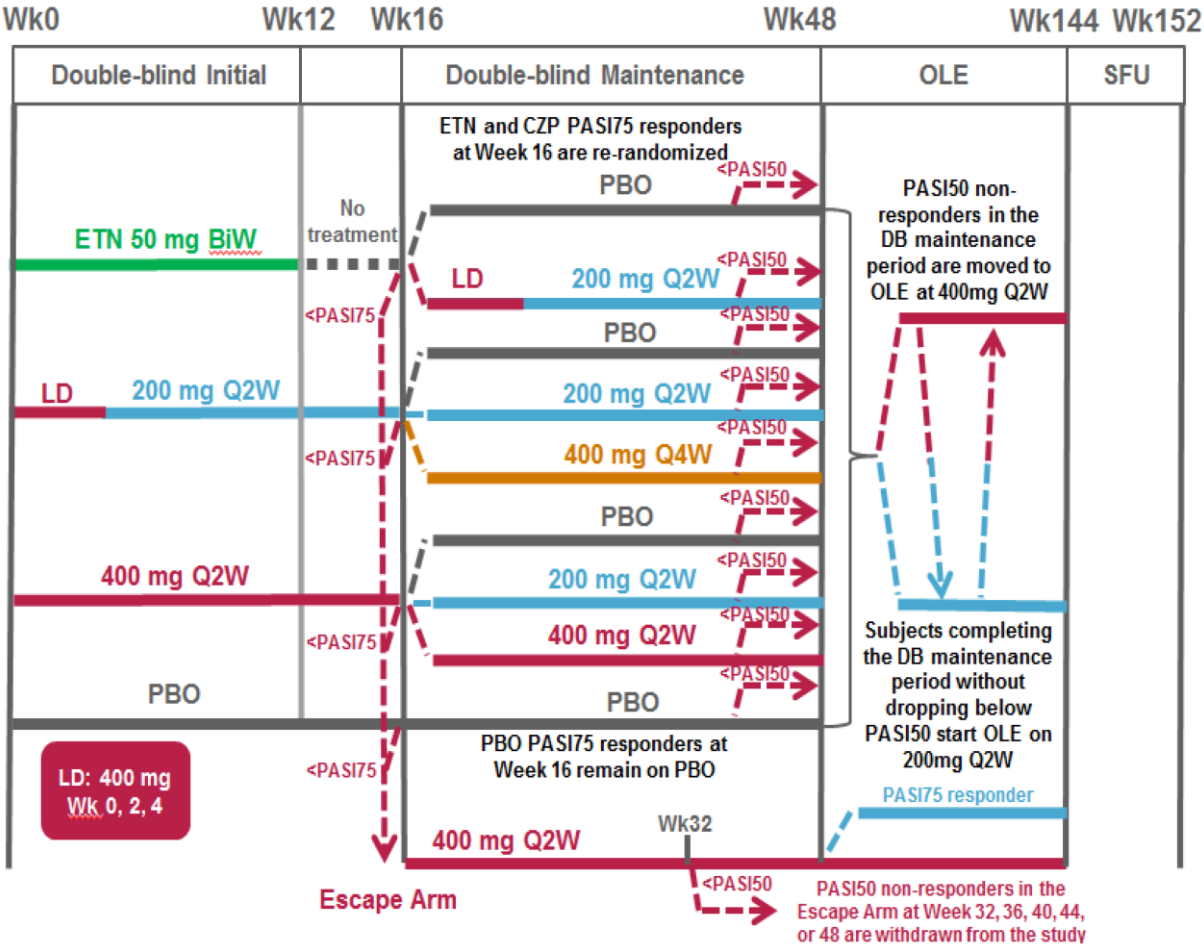
Week 16 で PASI75 を達成した被験者は以下のとおりとし、盲検下での投与を継続した。

- CZP 200mg Q2W 群の被験者は、CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q4W 群（盲検を維持するため、CZP と PBO を Q2W で交互に投与）、PBO 群に 2：2：1 の割合で再度無作為に割り付けられた。
- CZP 400mg Q2W 群の被験者は、CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群、PBO 群に 2：2：1 の割合で再度無作為に割り付けられた。
- ETN 群の被験者は、CZP 200mg Q2W 群（開始用量 CZP 400mg を Week 16、18 及び 20 に 3 回投与後、Week 22 から CZP 200mg を Q2W で皮下投与）、PBO 群に 2：1 の割合で再度無作為に割り付けられた。
- PBO 群の被験者は、PBO 投与を継続した。

Week 16 に PASI75 が未達成であった被験者は、盲検下での投与から非盲検の escape 投与に移行し、非盲検下で CZP 400mg Q2W を投与された。

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は、非盲検期間に移行して非盲検下で CZP 400mg Q2W を投与された。

CIMPACT 試験の試験デザインの概要を図 2-3 に示した。



BiW=twice weekly; CZP=certolizumab pegol; DB=double-blind; ETN=etanercept; LD=loading dose; OLE=Open-Label Extension; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SFU=Safety Follow-Up; Wk=week
Data source: PS0003 Interim CSR Figure 3-1

図 2-3　CIMPACT 試験の試験デザインの概要

CIMPACT 試験の結果を以下に要約した。詳細な結果は M2.7.6 項に記載した。

2.2.2.1　試験対象集団

合計 559 例が無作為割付けされ（CZP 200mg Q2W 群 165 例、CZP 400mg Q2W 群 167 例、ETN 群 170 例、PBO 群 57 例）、導入期間を開始した。導入期間（Week 16）を完了した被験者は 535 例（95.7%）であり、投与群別では、その被験者の割合は CZP 200mg Q2W 群（96.4%）、CZP 400mg Q2W 群（97.0%）及び PBO 群（96.5%）で同程度であり、ETN 群（93.5%）でわずかに低かった。この差は、主に、有害事象により中止した被験者の割合が前者の 3 投与群（いずれも 0.6%以下）に比べて ETN 群（2.4%）で高かったことによるものであった。導入期間（Week 16 以前）で中止した被験者は 24 例（4.3%）であり、最も多い中止理由は同意撤回（7 例、1.3%）であり、次いで有害事象及び追跡不能（各 6 例、1.1%）であった。中止理由が有害事象であった 6 例のうち、2 例は非致死的かつ重篤な有害事象によるものであり（CZP 200mg Q2W 群及び ETN 群の各 1 例）、残りの 4 例は非重篤な有害事象によるものであった。

導入期間を完了した 535 例のうち、2 例は維持期間の有効性評価完了前に同意撤回又は追跡不能となったため、維持期間解析対象集団（MS）の基準に該当しなかった。

合計 533 例が維持期間に移行した。このうち、維持期間（Week 48）を完了した被験者は 478 例（89.7%）であった。維持期間（Week 48 以前）で中止した被験者は 55 例（10.3%）であり、最も多い中止理由は PASI50 未達成（18 例、3.4%）、次いで同意撤回（14 例、2.6%）及び有害事象（11 例、2.1%）であった。中止理由が有害事象であった 11 例のうち、5 例は非致死的かつ非重篤な有害事象、6 例は非致死的かつ重篤な有害事象により中止した。盲検下を維持した被験者（310 例）と非盲検下で投与された被験者（223 例）を比較すると、維持期間で中止した被験者の割合は、盲検下（15 例、4.8%）に比べて非盲検下（40 例、17.9%）で高かった。この差は、主に中止基準（PASI50 未達成）が盲検下を維持した被験者には適用されなかった違いによるものと考えられた。中止理由が有害事象であった被験者の割合は、盲検下（3 例、1.0%）に比べて非盲検下（8 例、3.6%）でわずかに高かった。有害事象以外の中止理由の割合は低く、盲検下と非盲検下で同程度であった。

人口統計学的特性に投与群間で大きな違いは認められなかった。全被験者の平均年齢は 45.7 歳（範囲 : 18～80 歳）であり、被験者の半数以上（59.4%）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（68.2%）であり、ほとんどが白人（96.6%）であった。全被験者の BMI の平均値は 29.589kg/m^2、体重の平均値は 88.77kg であった。BMI 及び体重の平均値及び中央値は、PBO 群の方が CZP の各投与群及び ETN 群に比べてわずかに高かった。

2.2.2.2 主要な有効性の結果

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）の統計解析は多重性を考慮し、固定順検定法を用い、その結果の概要を表 2-7 に示した。乾癬患者対象の CZP の他の第 III 相試験と合わせるため、PBO との比較に関する副次評価項目には Week 16 の時点を含めた。Week 12 の時点では実薬対照の ETN との比較が可能であった（ETN の承認されている用法・用量は 50mg を週 2 回 12 週間投与）。また、主要評価項目（Week 12 の PASI75 改善率）について、CZP の各投与群と PBO 群を比較した結果を表 2-8 に示した。

固定順検定法に基づき、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、乾癬の病変面積及び重症度（Week 12 及び 16 の PASI75 改善率及び PASI90 改善率で評価）、乾癬に対する医師の包括的評価（Week 12 及び 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、Week 12 の PASI75 改善率の評価により、CZP 400mg Q2W 群は ETN 群に対する優越性が認められ、CZP 200mg Q2W 群は ETN 群に対して非劣性が認められたものの、優越性は認められなかった。

表 2-7 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の結果 －CIMPACT 試験（RS-MCMC）

Ordered sequential procedure		Efficacy variable	Visit	p-value/CI	Statistical significance achieved (Yes/No) [a]	Observation
1	CZP 400mg Q2W vs PBO	PASI75	Week 12	<0.0001	Yes	Primary efficacy
2	CZP 200mg Q2W vs PBO	PASI75	Week 12	<0.0001	Yes	Primary efficacy
3	CZP 400mg Q2W vs PBO	PGA	Week 12	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
4	CZP 200mg Q2W vs PBO	PGA	Week 12	0.0004	Yes	Key secondary efficacy
5	CZP 400mg Q2W vs PBO	PASI90	Week 12	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
6	CZP 200mg Q2W vs PBO	PASI90	Week 12	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
7	CZP 400mg Q2W vs PBO	PASI75	Week 16	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
8	CZP 200mg Q2W vs PBO	PASI75	Week 16	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
9	CZP 400mg Q2W vs PBO	PGA	Week 16	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
10	CZP 200mg Q2W vs PBO	PGA	Week 16	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
11	CZP 400mg Q2W vs PBO	PASI90	Week 16	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
12	CZP 200mg Q2W vs PBO	PASI90	Week 16	<0.0001	Yes	Key secondary efficacy
13	CZP 400mg Q2W vs ETN	PASI75	Week 12	2.7, 24.1	Yes	Noninferiority
14a	CZP 400mg Q2W vs ETN	PASI75	Week 12	0.0152	Yes	Superiority, Hochberg method
14b	CZP 200mg Q2W vs ETN	PASI75	Week 12	−2.9, 18.9	Yes	Noninferiority, Hochberg method
15	CZP 200mg Q2W vs ETN	PASI75	Week 12	0.1523	No	Superiority

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with ≥ 2-category improvement from Baseline).
Note: p-values/CIs are based on using a logistic regression model with factors for treatment, region, and prior biologic exposure (yes/no) on the multiply-imputed datasets where missing data were imputed using the MCMC method.
Note: There were no observed PASI90 responders in PBO at Weeks 12 and 16, so the p-values were derived using exact logistic regression on the multiply-imputed datasets.
a All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05 except during sequential testing procedure #14, which tested two hypotheses simultaneously based on the Hochberg method .
Data source: PS0003 Interim CSR Table 4

表 2-8 有効性の主要評価項目（Week 12 の PASI75 改善率：CZP 群と PBO 群の比較）の結果 －CIMPACT 試験（RS-MCMC）

	PBO N=57	CZP 200mg Q2W N=165	CZP 400mg Q2W N=167
PASI75 at Week 12 [a]			
Responder rate (%)	5.0	61.3	66.7
Estimate (95% CI) for difference in proportion of responders vs PBO		56.2 (46.4, 66.0)	61.6 (52.1, 71.2)
Odds ratio vs PBO		30.023	37.988
95% CI for odds ratio		8.971, 100.481	11.312, 127.576
P-value		<0.0001	<0.0001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; 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 percentages of responders, odds ratios, CIs, and p-values were based on using a logistic regression model with factors for treatment, region, and prior biologic exposure (yes/no).
a Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.2a

2.2.2.3 有効性の結論

Week 12 及び 16 の時点における乾癬の病変面積及び重症度並びに乾癬に対する医師の包括的評価について、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群では 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。

Week 12 の PASI75 改善率について、CZP 400mg Q2W 群は ETN 群に対する優越性が認められ、統計学的に有意な効果が認められた。CZP 200mg Q2W 群は ETN 群よりも高い改善率で非劣性が認められたものの、優越性は認められなかった。

2.3 尋常性乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）

2.3.1 C87040 試験

C87040 試験は、第 IIb 相、多施設共同、用量反応、二重盲検、無作為化、PBO 対照、3 群並行群間試験である。

スクリーニング期間（1 週間）、治療期間（Week 0～12）及び追跡調査期間（Week 12～36）で構成された。

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、二重盲検下で治験薬の投与を開始した。

- CZP 200mg Q2W 群：初回用量 CZP 400mg を Week 0 に 1 回投与後、Week 2 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

C87040 試験の結果を以下に要約した。詳細な結果は M2.7.6 項に記載した。

2.3.1.1 試験対象集団

合計 176 例が無作為に割り付けられた（CZP 200mg Q2W 群 59 例、CZP 400mg Q2W 群 58 例、PBO 群 59 例）。全 176 例を Intention-to-treat（ITT）解析対象集団とした。

被験者の多くが 12 週間の治療期間を完了し、投与群別では CZP 200mg Q2W 群で 54 例（91.5%）、CZP 400mg Q2W 群で 54 例（93.1%）、PBO 群で 40 例（67.8%）であった。治療期間で中止した被験者は合計 28 例であり、最も多い中止理由は効果不十分（CZP 200mg Q2W 群 3 例、CZP 400mg Q2W 群 1 例、PBO 群 14 例）であった。効果不十分以外の中止理由は、有害事象（CZP 200mg Q2W 群 2 例、CZP 400mg Q2W 群 3 例、PBO 群 3 例）及び追跡不能（PBO 群 2 例）であった。

被験者は、治療期間終了後に最長 24 週間の追跡調査期間に移行した。追跡調査期間を完了した被験者は 122 例（69.3%）であり、投与群別では CZP 200mg Q2W 群で 45 例（76.3%）、CZP 400mg Q2W 群で 50 例（86.2%）、PBO 群で 27 例（45.8%）であった。追跡調査期間で中止した被験者は 54 例であった。最も多い中止理由は効果不十分（CZP 200mg Q2W 群 7 例、PBO 群 14 例）及び不明（CZP 200mg Q2W 群 4 例、CZP 400mg Q2W 群 4 例、PBO 群 13 例）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。無作為割付け時の全被験者の平均年齢（±標準偏差）は 43.40（±11.74）歳であった。被験者の多くは男性（69.9%）であり、白人（97.7%）であった。体重の平均値（±標準偏差）は 82.22（±19.55）kg、BMI の平均値（±標準偏差）は 27.12（±5.45）kg/m^2 であった。PASI スコアの平均値は 21.95、病変 BSA の平均値は 28.28 であった。

2.3.1.2 主要な有効性の結果

主要評価項目（Week 12 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果を表 2-9 に示した。

表 2-9 有効性の主要評価項目（Week 12 の PGA 改善率及び PASI75 改善率）の結果 －C87040 試験（ITT 解析対象集団)

	PBO N=59	CZP 200mg Q2W N=59	CZP 400mg Q2W N=58
PASI75 response at Week 12 [a]			
Responder, n (%)	4 (6.8)	44 (74.6)	48 (82.8)
Odds ratio: CZP/PBO [b] estimate [95% CI]	NA	40.2 [13.7, 150.3]	73.4 [23.5, 292.6]
Treatment effect p-value vs PBO	NA	<0.001	<0.001
PGA response at Week 12 [c]			
Responder, n (%)	1 (1.7)	31 (52.5)	42 (72.4)
Odds ratio: CZP/PBO [b] estimate [95% CI]	NA	64.1 [12.7, 1169.1]	162.6 [31.4, 2999.2]
Treatment effect p-value vs PBO	NA	<0.001	<0.001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; ITT=intent-to-treat; NA=not applicable; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects with a missing PASI or PGA score at Week 12 (Visit 10) are considered as nonresponders for that parameter.
a PASI75 response was defined as a decrease in PASI score at Week 12 (Visit 10) from Baseline of at least 75%.
b Logistic regression with treatment and baseline severity of psoriasis as factors. Confidence limits were based on likelihood ratio statistics.
c PGA response was defined as a PGA rating at Week 12 (Visit 10) of clear or almost clear.
Data source: C87040 CSR Table 14.2.1:1

2 つの主要評価項目において、CZP の両投与群は PBO 群に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた（いずれも p<0.001）。Week 12 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群で 52.5%、CZP 400mg Q2W 群で 72.4%、PBO 群で 1.7%であった。Week 12 の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群で 74.6%、CZP 400mg Q2W 群で 82.8%、PBO 群で 6.8%であった。

副次評価項目として、PASI50/75 を達成するまでの時間、再燃までの時間、PASI50/90 改善率、病変 BSA、効果不十分による治療期間中止までの時間を解析した。

Week 12 の PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群で 39.0%（23 例）、CZP 400mg Q2W 群で 46.6%（27 例）、PBO 群で 1.7%（1 例）であった（CZP の各投与群と PBO 群との比較：p<0.001）。

ベースラインの DLQI スコアは、PBO 群（13.4）の方が CZP 200mg Q2W 群（11.4）及び CZP 400mg Q2W 群（10.9）に比べてわずかに高かった。Week 12 の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群で−8.7、CZP 400mg Q2W 群で−8.7、PBO 群で−2.3 であった。

Week 12 で PASI75 を達成した被験者を対象にした再燃までの時間の中央値は、CZP 200mg Q2W 群で 22.14 週（95%信頼区間：17.00～26.00）、CZP 400mg Q2W 群で 20.14 週（95%信頼区間：17.00～22.29）であった。なお、本部分集団で再燃が認められた被験者は、CZP 200mg Q2W 群で 44 例中 30 例（68.2%）、CZP 400mg Q2W 群で 48 例中 38 例（79.2%）、PBO 群で 4 例中 0 例（0%）であった。

2.3.1.3 有効性の結論

中等度～重度の尋常性乾癬患者に対して、CZP は乾癬症状を有意に改善した。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 12 の PASI75 改善率及び PGA 改善率は PBO 群に比べて有意に高かった。

PASI50 改善率及び PASI90 改善率でも、CZP の両投与群では PBO 群に比べて有意な改善を示した。CZP の効果が認められた被験者のうち、半数は投与中止 5 ヵ月後以降に再燃した。

2.3.2 C87044 試験

C87044 試験は、第 II 相、多施設共同、二重盲検試験であり、C87040 試験の被験者を対象とした再投与試験である。被験者は C87040 試験で割り付けられた投与群（CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群、PBO 群）に従い、同じ用法・用量で治験薬を再投与された。対象は、C87040 試験で 12 週間投与後に治療効果が認められ（すなわち、C87040 試験の Week 12 で PASI75 を達成）、その後の C87040 試験の追跡調査期間（最大 24 週間）で再燃した被験者のみとした。

スクリーニング期間（1 週間）、再治療期間（Week 0～12）及び安全性追跡調査期間（Week 12～24）で構成された。

C87044 試験の結果を以下に要約した。詳細な結果は M2.7.6 項に記載した。

2.3.2.1 試験対象集団

合計 71 例が本試験に登録された（CZP 200mg Q2W 群 34 例、CZP 400mg Q2W 群 37 例）。全 71 例を ITT 解析対象集団とした。C87040 試験では再燃の基準に該当した PBO 群の被験者はいなかったため、本試験に参加した PBO 群の被験者はいなかった。

被験者の多くは本試験の 12 週間の治療期間（以下、再治療期間）を完了し、投与群別では CZP 200mg Q2W 群で 32 例（94.1%）、CZP 400mg Q2W 群で 35 例（94.6%）であった。再治療期間で中止した被験者は合計 4 例（5.6%）であり、投与群別では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群で各 2 例であった。中止理由は、効果不十分（CZP 200mg Q2W 群 1 例）及びその他（CZP 200mg Q2W 群 1 例、CZP 400mg Q2W 群 2 例）であった。その他の理由の内容は、「外国での就労」1 例、「転居」1 例、「来院のコンプライアンス不遵守」及び「治験依頼者の決定」1 例であった。

本試験での人口統計学的特性は、C87040 試験の人口統計学的特性と類似していた。

2.3.2.2 主要な有効性の結果

主要評価項目は、C87040 試験の Week 12（初回治療 Week 12）と本試験の Week 12（再治療 Week 12）の PASI スコアの差であった。再治療 Week 12 の PASI スコアが欠測の被験者は、再治療期間の最終スコアを使用した（LOCF 法）。

主要評価項目の結果を表 2-10 に示した。

表 2-10 有効性の主要評価項目（初回治療 Week 12 と再治療 Week 12 の PASI スコアの差）の結果 －C87044 試験（ITT/PP 解析対象集団-LOCF）

	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q2W
PASI score at initial Baseline (mean [SD]) (ITT)	21.89 (7.52)	22.99 (8.79)
PASI score at 12 weeks in Initial Treatment (median [95% CI]) (ITT)	1.60 (0.90, 2.70)	1.80 (1.20, 2.60)
PASI at 12 weeks in Retreatment (median [95% CI]) (ITT)	3.35 (1.40, 6.30)	2.00 (0.60, 3.30)
Median difference in PASI score at 12 weeks (Retreatment - Initial Treatment) [95% CI]		
ITT population (N=34; N=37)	1.25 (0.10, 4.40)	0.20 (0.00, 0.70)
PP population (N=23; N=25)	1.00 (−0.60, 5.80)	0.00 (−0.50, 0.70)

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; ITT=intent-to-treat; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PP=Per Protocol; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data sources: C87044 CSR Table 14.1.6:1, Table 14.2.1:1, Table 14.2.1:2

C87040 試験では、Week 12 で PASI75 を達成した被験者に対して、治験薬投与中止から最大 24 週間にわたり追跡調査した。この最大 24 週間の追跡調査期間に再燃（PASI スコアがベースラインからの最大改善幅の 50%超失われた場合と定義）した被験者は、本試験で 12 週間の再投与を行った。主要評価項目は、ITT 解析対象集団における初回治療 Week 12 と再治療 Week 12 の PASI スコアの差であった。感度分析として、治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団でも実施した。

初回治療 Week 12 と再治療 Week 12 の PASI スコアの差の中央値の群間比較において、CZP 200mg Q2W 群の約 75%及び CZP 400mg Q2W 群の約 83%の被験者が初回治療 Week 12 で PASI75 を達成しており、本試験に組み入れられた。効果減弱までの時間の中央値は CZP 200mg Q2W 群で 20 週間及び CZP 400mg Q2W 群で 22 週間であり、投与中止 24 週間以内に再燃した被験者に対して再投与した。再投与 12 週間後、CZP の両投与群共に、PASI スコアの中央値の臨床的に有意な減少が再度認められた。初回治療 Week 12 と再治療 Week 12 の PASI スコアの差の中央値は、CZP 200mg Q2W 群で 1.25（95%信頼区間：0.10～4.40）、CZP 400mg Q2W 群で 0.20（95%信頼区間：0.00～0.70）であった。

本試験は、再投与効果に関する仮定を検証するためにデザインされておらず、投与群を比較した推論的な解析は行わなかった。また、C87040 試験の改善例のうち再燃が認められた被験者を対象としており、再無作為割付けしていないため、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群の直接比較はできなかった。

2.3.2.3 有効性の結論

C87044 試験では、初回治療期間（C87040 試験）及び再治療期間（C87044 試験）で CZP を投与された被験者の有効性、安全性及び健康関連 QOL を評価した。

初回治療 Week 12 と再治療 Week 12 の PASI スコアの差の中央値は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に臨床的に意味のある差はみられなかった。

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。本試験の主要目的は、活動性関節症性乾癬を有する成人患者を対象にした関節症性乾癬の徴候及び症状並びに関節の構造的損傷の進行抑制に対する、CZP の 2 つの用法・用量の有効性を評価することとした。副次目的は、安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価すること、並びにヘルスアウトカム、乾癬性皮膚病変（ベースラインの病変面積が 3%以上の被験者）、指炎、付着部炎に及ぼす CZP の治療効果を評価することとした。その他の目的は、被験者の健康状態及び DAS28 に及ぼす CZP の治療効果を評価することとした。

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2)]（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3)]）：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 2)]（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 3)]）：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

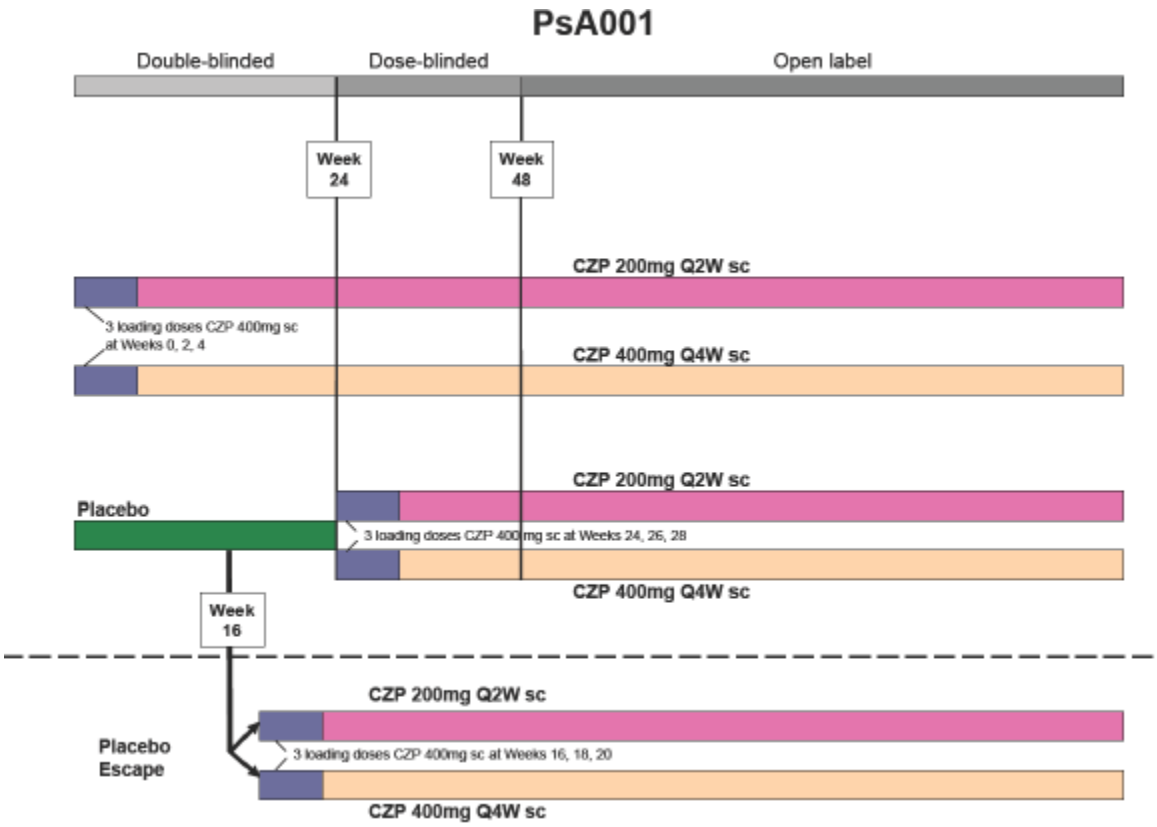
用量盲検期間では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q4W 群の被験者は二重盲検期間と同じ用法・用量で投与を継続した。PBO 群であり、Week 14 及び 16 で最小効果（圧痛関節数及び腫脹関節数のそれぞれ 10%以上の減少）が得られなかった被験者は、Week 16 で escape 投与に移行し、CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W のいずれかに 1：1 の割合で再度無作為割付けされた。PBO 群であり、Week 16 で escape 投与に移行しなかった被験者は、Week 24 で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W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

PsA001 試験の試験デザインの概要を図 2-4 に示した。

注2) 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3) 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）



CZP=certolizumab pegol; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; sc=subcutaneous
Data source: PsA001 Final CSR Figure 3-2

図 2-4　PsA001 試験の試験デザインの概要

PsA001 試験の結果を以下に要約した。詳細な結果は M2.7.6 項に記載した。

2.4.1　　試験対象集団

合計 603 例が本試験に登録され、そのうち 409 例が無作為に割り付けられた。スクリーニング脱落の主な理由は不適格であった。

Week 0 で合計 409 例が無作為割付けされ、その内訳は、CZP 群が 273 例（CZP 200mg Q2W 群が 138 例、CZP 400mg Q4W 群が 135 例）、PBO 群が 136 例であった。PBO 群 136 例中 59 例（43.4%）は、Week 14 及び 16 で最小効果（圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ 10%以上減少と定義）が得られなかったため、Week 16 で escape 投与へ移行し、このうち 30 例が CZP 200mg Q2W 群に、29 例が CZP 400mg Q4W 群に再度無作為割付けされた。その後は、試験終了時まで再割付けされた用法・用量で CZP を投与した。全被験者（100%）が治験薬を投与され、ほとんどの被験者（90.0%）が二重盲検期間（Week 24 まで）を完了した。最も多い二重盲検期間の中止理由は同意撤回（3.4%）であり、次いで有害事象（3.2%）であった。中止理由の内訳では、投与群間で臨床的に重要と考えられるような違いは認められなかった。

全被験者の平均年齢は約 48 歳（範囲：19～75 歳）であり、男女の割合は女性（55.3%）の方がわずかに高かった。被験者のほとんどが白人（97.8%）であった。BMI の平均値はほぼ 30kg/m^2 であり、被験者の 40.3%が 30kg/m^2 以上のカテゴリーに含まれた。

CASPAR の各項目の該当の有無は投与群間で同様であった。スクリーニング時では、5 例を除く全例が、治験実施計画書に規定した CASPAR のスコア（3 以上）を満たした。全体として、関節症性乾癬に関連するベースラインの疾患特性に投与群間で大きな違いは認められなかった。関節症性乾癬の罹病期間の平均値は 8.55 年であり、被験者の 80.0%が 2 年以上であった。

病変 BSA が 3%以上の被験者の割合は CZP 400mg Q4W 群では 56.3%であり、CZP 200mg Q2W 群の 65.2%及び PBO 群の 63.2%に比べて低かった。この群間差は PASI スコアに反映され、その平均値は CZP 400mg Q4W 群の 10.99 に対して、CZP 200mg Q2W 群で 12.88、PBO 群で 11.08 であった。

爪乾癬を有する被験者の割合は CZP 200mg Q2W 群では 66.7%であり、CZP 400mg Q4W 群の 77.8%及び PBO 群の 75.7%に比べて低かった。この群間差は mNAPSI スコアに反映され、その平均値は CZP 200mg Q2W 群の 3.1 に対して、CZP 400mg Q4W 群及び PBO 群で各 3.4 であった。

2.4.2 主要な有効性の結果

2.4.2.1 Week 12 の ACR20 改善率

主要評価項目の 1 つである Week 12 の ACR20 改善率の結果を表 2-11 に示した。

Week 12 の ACR20 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 58.0%及び CZP 400mg Q4W 群では 51.9%であり、PBO 群（24.3%）に比べて高かった。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q4W 群共に、PBO 群との間に統計学的に有意な差が認められた（PBO 群との差はそれぞれ 33.7%及び 27.6%、いずれも p<0.001）。

表 2-11 有効性の主要評価項目（Week 12 の ACR20 改善率）の結果（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-NRI）

	PBO	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q4W	CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W
Week 12	N=136	N=138	N=135	N=273
Responders (%) 95% CI [a]	24.3 (17.1, 31.5)	58.0 (49.7, 66.2)	51.9 (43.4, 60.3)	54.9 (49.0, 60.8)
Difference to PBO [b](%) 95% CI	—	33.7 (22.8, 44.6)	27.6 (16.5, 38.7)	30.7 (21.4, 40.0)
p-value	—	<0.001	<0.001	<0.001

ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; "—"=not applicable
Note: Nonresponder Imputation (NRI) was used: subjects who withdrew for any reason or placebo subjects who used escape medication were considered as nonresponders from the time that they dropped out or when escape therapy was initiated. Subjects who had missing data at a visit were counted as a nonresponder for the respective visit.
a Asymptotic Wald confidence limits.
b Treatment difference: CZP 200mg Q2W − PBO, CZP 400mg Q4W − PBO and CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W − PBO (and corresponding 95% CI and p-value) were estimated using a standard 2-sided Wald asymptotic test with a 5% alpha level. The corresponding 95% CI for the differences were constructed using their asymptotic standard errors (asymptotic Wald confidence limits).
Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.2.1

2.4.2.2 mTSS

主要評価項目の 1 つである Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量について、当初の解析計画書で規定した欠測値補完ルールを用いた解析結果では、臨床的に考えにくい値（最小二乗平均：CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群：18.28、PBO 群：28.92）となったことから、補完ルールが適切ではない可能性が示唆された。

この解析結果を受けて、X 線検査間の許容期間を最小 8 週間とする等の変更を加えた新たな欠測値補完ルールを適用した事後解析を実施した。事後解析の結果、mTSS のベースラインからの変化量は現実的な値となった。

事後解析における Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群（0.06）では PBO 群（0.28）に比べて小さく（すなわち、X 線画像上の関節の構造的損傷の進行が遅く）、PBO 群との差は−0.22 であった（p=0.07）。Week 24 の mTSS 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（0.01）では CZP 400mg Q4W 群（0.11）に比べて小さく、更に両投与群共に PBO 群に比べて小さかった（PBO 群との差：それぞれ−0.27 及び−0.17）。

2.4.3 有効性の結論

導入期間（二重盲検、PBO 対照）の解析から、Week 12 の ACR20 改善率の主要解析結果は頑健であり、活動性関節症性乾癬患者の徴候及び症状に対して CZP の有効性が示された。Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量でも臨床的に意味のある結果が得られた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 尋常性乾癬

3.1.1.1 国内試験（PS0017 試験）

3.1.1.1.1 被験者の内訳

3.1.1.1.1.1 導入期間

RS における導入期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-1 に示した。

合計 127 例が無作為に割り付けられ（CZP 200mg Q2W 群 48 例、CZP 400mg Q2W 群 53 例、PBO 群 26 例）、導入期間を開始した。導入期間を完了した被験者の割合は全投与群を通して高く、CZP 200mg Q2W 群で 95.8%（46 例）、CZP 400mg Q2W 群で 96.2%（51 例）、PBO 群で 88.5%（23 例）であった。導入期間を完了した被験者の割合は、PBO 群の方が CZP の各投与群に比べてわずかに低かった。

全被験者で最も多い中止理由は有害事象及び同意撤回（各 3 例、2.4%）であった。

表 3-1　被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（RS）

Disposition	PBO N=26 n (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n (%)	All CZP N=101 n (%)	All Subjects N=127 n (%)
Started Initial Period (Baseline to Week 16)	26 (100)	48 (100)	53 (100)	101 (100)	127 (100)
Received Escape Treatment at Week 16	19 (73.1)	6 (12.5)	2 (3.8)	8 (7.9)	27 (21.3)
Completed Week 16	23 (88.5)	46 (95.8)	51 (96.2)	97 (96.0)	120 (94.5)
Discontinued prior to Week 16	3 (11.5)	2 (4.2)	2 (3.8)	4 (4.0)	7 (5.5)
Primary Reason for Discontinuation					
Adverse event	2 (7.7)	0	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (2.4)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	1 (0.8)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	1 (3.8)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	3 (2.4)
Other	0	0	0	0	0

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Data source: PS0017 Final CSR Table 1.3.1FA

3.1.1.1.1.2　維持期間

BM RS IA における維持期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-2 に示した。

合計 120 例が維持期間に移行し、93 例が引き続き盲検下で治験薬を投与され、88 例が維持期間を完了した。34 例（28.3%）が escape 投与を受け、このうち 28 例が維持期間を完了した［PS0017 Final CSR Table 1.3.2FA］。

表 3-2　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～52）　－PS0017 試験（BM RS IA）

Disposition	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4 n (%)	CZP 200mg Q2W [b] N=40 n (%)	CZP 400mg Q2W [c] N=49 n (%)	All Subjects N=93 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20 n (%)
Started Maintenance Period (Week 16 to Week 52)	4 (100)	40 (100)	49 (100)	93 (100)	20 (100)	20 (100)
Completed Week 52	2 (50.0)	39 (97.5)	47 (95.9)	88 (94.6)	20 (100)	19 (95.0)
Discontinued Prior to Week 52	2 (50.0)	1 (2.5)	2 (4.1)	5 (5.4)	0	1 (5.0)
Primary Reason for Discontinuation						
Adverse event	1 (25.0)	1 (2.5)	2 (4.1)	4 (4.3)	0	1 (5.0)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	1 (25.0)	0	0	1 (1.1)	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

BM=blinded maintenance; CZP=certolizumab pegol; IA=interim analysis; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or were rerandomized to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 1.3.2.0FA

3.1.1.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

3.1.1.1.2.1 導入期間

FAS における人口統計学的特性を表 3-3 に示した。

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。

表 3-3 人口統計学的特性 －PS0017 試験（FAS）

Characteristic	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All Subjects N=127
Age (years)					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	47.93 (11.37)	48.43 (13.47)	52.43 (11.59)	50.53 (12.61)	50.00 (12.37)
Median	48.41	46.62	53.97	49.43	48.99
Min, max	27.5, 70.5	21.3, 72.6	22.7, 79.2	21.3, 79.2	21.3, 79.2
Age category (years), n (%)					
<40	7 (26.9)	14 (29.2)	7 (13.2)	21 (20.8)	28 (22.0)
≥40 to <65	17 (65.4)	26 (54.2)	42 (79.2)	68 (67.3)	85 (66.9)
≥65	2 (7.7)	8 (16.7)	4 (7.5)	12 (11.9)	14 (11.0)
Gender, n (%)					
Male	21 (80.8)	36 (75.0)	42 (79.2)	78 (77.2)	99 (78.0)
Female	5 (19.2)	12 (25.0)	11 (20.8)	23 (22.8)	28 (22.0)
Weight (kg)					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	75.11 (15.81)	72.62 (14.27)	71.60 (14.32)	72.09 (14.23)	72.71 (14.56)
Median	71.80	72.15	71.60	71.80	71.80
Min, max	48.0, 118.3	46.5, 110.9	37.9, 116.0	37.9, 116.0	37.9, 118.3
Weight (kg), n (%)					
Min to 33.3%tile (37.9 to 65.4)	8 (30.8)	15 (31.3)	20 (37.7)	35 (34.7)	43 (33.9)
>33.3%tile to 66.6%tile (>65.4 to 76.5)	7 (26.9)	20 (41.7)	15 (28.3)	35 (34.7)	42 (33.1)
>66.6%tile to Max (>76.5 to 118.3)	11 (42.3)	13 (27.1)	18 (34.0)	31 (30.7)	42 (33.1)
Height (cm)					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	165.70 (7.14)	167.47 (7.53)	165.64 (7.51)	166.51 (7.54)	166.35 (7.44)
Median	167.05	167.30	165.50	166.30	166.50
Min, max	151.2, 178.2	153.6, 189.2	149.2, 180.6	149.2, 189.2	149.2, 189.2
BMI (kg/m^2)					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	27.28 (5.06)	25.97 (5.45)	25.99 (4.29)	25.98 (4.85)	26.25 (4.90)
Median	26.36	24.87	26.20	25.56	25.83
Min, max	19.5, 38.8	17.2, 47.0	15.0, 37.9	15.0, 47.0	15.0, 47.0
BMI (kg/m^2), n (%)					
Min to 33.3%tile (15.0 to 23.7)	6 (23.1)	18 (37.5)	19 (35.8)	37 (36.6)	43 (33.9)
>33.3%tile to 66.6%tile (>23.7 to 27.4)	11 (42.3)	17 (35.4)	14 (26.4)	31 (30.7)	42 (33.1)
>66.6%tile to Max (>27.4 to 47.0)	9 (34.6)	13 (27.1)	20 (37.7)	33 (32.7)	42 (33.1)

%tile=percentile; BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Note: Only subjects with Race=Asian, Ethnicity=Not Hispanic or Latino, and Ethnic subgroup=Japanese were included in the study. Therefore the demographic table does not include race, ethnicity, or ethnic subgroup.
Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.2FA

FAS におけるベースラインの疾患特性を表 3-4 に示した。

全被験者の病変 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。

表 3-4 ベースラインの疾患特性 －PS0017 試験（FAS）

Characteristic	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All Subjects N=127
PSO disease duration (years)					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	12.65 (8.57)	12.68 (10.08)	13.17 (9.32)	12.94 (9.64)	12.88 (9.40)
Median	10.92	10.52	10.86	10.57	10.67
Min, max	0.9, 27.6	0.6, 42.2	0.8, 38.8	0.6, 42.2	0.6, 42.2
PSO disease duration (years), n (%)					
≤Median (≤10.67)	13 (50.0)	25 (52.1)	26 (49.1)	51 (50.5)	64 (50.4)
>Median (>10.67)	13 (50.0)	23 (47.9)	27 (50.9)	50 (49.5)	63 (49.6)
Previous biologic therapy used, n (%)					
Never used	18 (69.2)	34 (70.8)	34 (64.2)	68 (67.3)	86 (67.7)
Used	8 (30.8)	14 (29.2)	19 (35.8)	33 (32.7)	41 (32.3)
1 therapy	8 (30.8)	14 (29.2)	16 (30.2)	30 (29.7)	38 (29.9)
2 therapies	0	0	3 (5.7)	3 (3.0)	3 (2.4)
Prior anti-TNF therapy used, n (%)					
Yes	1 (3.8)	3 (6.3)	3 (5.7)	6 (5.9)	7 (5.5)
No	25 (96.2)	45 (93.8)	50 (94.3)	95 (94.1)	120 (94.5)
Previous systemic nonbiologic therapy used, n (%)					
Never used	12 (46.2)	20 (41.7)	28 (52.8)	48 (47.5)	60 (47.2)
Used	14 (53.8)	28 (58.3)	25 (47.2)	53 (52.5)	67 (52.8)
1 therapy	10 (38.5)	20 (41.7)	17 (32.1)	37 (36.6)	47 (37.0)
2 therapies	4 (15.4)	7 (14.6)	6 (11.3)	13 (12.9)	17 (13.4)
≥3 therapies	0	1 (2.1)	2 (3.8)	3 (3.0)	3 (2.4)
Prior chemophototherapy or phototherapy, n (%)					
Yes	13 (50.0)	27 (56.3)	17 (32.1)	44 (43.6)	57 (44.9)
No	13 (50.0)	21 (43.8)	36 (67.9)	57 (56.4)	70 (55.1)
Previous exposure to at least 2 systemic treatments out of phototherapy, methotrexate, and cyclosporine (with no previous biologic exposure), n (%)					
Yes	4 (15.4)	6 (12.5)	3 (5.7)	9 (8.9)	13 (10.2)

Characteristic	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All Subjects N=127
No	22 (84.6)	42 (87.5)	50 (94.3)	92 (91.1)	114 (89.8)
Any prior systemic therapy used for PSO, n (%)					
Yes	20 (76.9)	39 (81.3)	37 (69.8)	76 (75.2)	96 (75.6)
No	6 (23.1)	9 (18.8)	16 (30.2)	25 (24.8)	31 (24.4)
Concomitant PsA, n (%)					
Yes	5 (19.2)	6 (12.5)	10 (18.9)	16 (15.8)	21 (16.5)
No	21 (80.8)	42 (87.5)	43 (81.1)	85 (84.2)	106 (83.5)
Concomitant NAPSIS, n (%)					
Yes	17 (65.4)	24 (50.0)	32 (60.4)	56 (55.4)	73 (57.5)
No	9 (34.6)	24 (50.0)	21 (39.6)	45 (44.6)	54 (42.5)
PSO BSA (%)					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	38.27 (17.22)	38.69 (21.93)	39.72 (21.42)	39.23 (21.56)	39.03 (20.68)
Median	32.00	34.00	37.00	36.00	34.00
Min, max	17.0, 85.0	11.0, 97.0	11.0, 88.0	11.0, 97.0	11.0, 97.0
PSO BSA (%), n (%)					
≤Median (≤34.00)	15 (57.7)	25 (52.1)	25 (47.2)	50 (49.5)	65 (51.2)
>Median (>34.00)	11 (42.3)	23 (47.9)	28 (52.8)	51 (50.5)	62 (48.8)
PASI score					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	24.50 (10.36)	24.51 (12.59)	26.50 (11.00)	25.55 (11.77)	25.34 (11.46)
Median	22.35	21.35	23.80	23.50	23.40
Min, max	13.4, 52.8	12.0, 67.2	12.0, 49.5	12.0, 67.2	12.0, 67.2
PASI score, n (%)					
≤Median (≤23.40)	15 (57.7)	26 (54.2)	24 (45.3)	50 (49.5)	65 (51.2)
>Median (>23.40)	11 (42.3)	22 (45.8)	29 (54.7)	51 (50.5)	62 (48.8)
PGA score, n (%)					
3 (moderate)	17 (65.4)	31 (64.6)	31 (58.5)	62 (61.4)	79 (62.2)
4 (severe)	9 (34.6)	17 (35.4)	22 (41.5)	39 (38.6)	48 (37.8)
DLQI total score					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	10.50 (7.21)	10.46 (6.62)	9.17 (7.38)	9.78 (7.03)	9.93 (7.04)
Median	8.50	8.50	7.00	8.00	8.00
Min, max	1.0, 29.0	1.0, 24.0	0.0, 27.0	0.0, 27.0	0.0, 29.0
Itch Numeric Rating Scale					
n	26	48	53	101	127
Mean (SD)	6.08 (2.54)	5.60 (2.41)	5.72 (2.56)	5.66 (2.48)	5.75 (2.49)
Median	6.50	6.00	6.00	6.00	6.00
Min, max	1.0, 10.0	2.0, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0

BSA=body surface area; CZP=certolizumab pegol; DLQI= Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Set; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; TNF=tumor necrosis factor
Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.2FA

3.1.1.1.2.2 維持期間

BM FAS IA における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 3-5 及び表 3-6 に示した。

BM FAS IA の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、FAS と同様であった。全体的に、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 3-5　人口統計学的特性 – PS0017 試験（BM FAS IA）

Characteristic	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=4	CZP 200mg Q2W[b] N=40	CZP 400mg Q2W[c] N=49	All Subjects N=93	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Age (years)						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	53.92 (9.16)	50.23 (12.37)	52.49 (11.95)	51.58 (11.98)	49.74 (11.39)	50.71 (13.56)
Median	52.47	47.83	54.18	50.17	47.83	47.66
Min, max	45.1, 65.7	30.0, 72.6	22.7, 79.2	22.7, 79.2	30.0, 68.7	31.4, 72.6
Age category (years), n (%)						
<40	0	10 (25.0)	7 (14.3)	17 (18.3)	4 (20.0)	6 (30.0)
≥40 to <65	3 (75.0)	23 (57.5)	38 (77.6)	64 (68.8)	13 (65.0)	10 (50.0)
≥65	1 (25.0)	7 (17.5)	4 (8.2)	12 (12.9)	3 (15.0)	4 (20.0)
Gender, n (%)						
Male	3 (75.0)	30 (75.0)	40 (81.6)	73 (78.5)	13 (65.0)	17 (85.0)
Female	1 (25.0)	10 (25.0)	9 (18.4)	20 (21.5)	7 (35.0)	3 (15.0)
Weight (kg)						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	59.13 (10.16)	71.46 (13.43)	71.63 (14.21)	71.02 (13.84)	72.81 (13.88)	70.12 (13.20)
Median	58.20	71.90	71.00	71.00	70.55	72.15
Min, max	48.0, 72.1	46.5, 108.0	37.9, 116.0	37.9, 116.0	52.7, 107.2	46.5, 108.0
Weight (kg), n (%)						
Min to 33.3%tile (37.9 to 64.8)	3 (75.0)	12 (30.0)	16 (32.7)	31 (33.3)	6 (30.0)	6 (30.0)
>33.3%tile to 66.6%tile (>64.8 to 74.1)	1 (25.0)	16 (40.0)	14 (28.6)	31 (33.3)	6 (30.0)	10 (50.0)
>66.6%tile to Max (>74.1 to 116.0)	0	12 (30.0)	19 (38.8)	31 (33.3)	8 (40.0)	4 (20.0)
Height (cm)						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	163.13 (7.15)	167.31 (6.65)	165.74 (7.40)	166.30 (7.07)	166.78 (6.63)	167.84 (6.79)
Median	162.50	167.30	165.50	166.30	166.25	168.60
Min, max	157.0, 170.5	155.0, 186.0	149.2, 180.6	149.2, 186.0	155.0, 181.5	155.4, 186.0
BMI (kg/m^2)						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	22.16 (3.02)	25.54 (4.66)	25.99 (4.30)	25.63 (4.45)	26.24 (5.04)	24.83 (4.25)
Median	22.19	24.87	26.19	25.15	25.39	24.09
Min, max	19.5, 24.8	17.2, 38.0	15.0, 37.9	15.0, 38.0	17.2, 37.1	19.3, 38.0
BMI (kg/m^2), n (%)						
Min to 33.3%tile (15.0 to 23.3)	2 (50.0)	13 (32.5)	16 (32.7)	31 (33.3)	6 (30.0)	7 (35.0)
>33.3%tile to 66.6%tile (>23.3 to 27.2)	2 (50.0)	15 (37.5)	14 (28.6)	31 (33.3)	7 (35.0)	8 (40.0)
>66.6%tile to Max (>27.2 to 38.0)	0	12 (30.0)	19 (38.8)	31 (33.3)	7 (35.0)	5 (25.0)

%tile=percentile; BM=Blinded Maintenance; BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation

Note: Only subjects with Race=Asian, Ethnicity=Not Hispanic or Latino, and Ethnic subgroup=Japanese were included in the study. Therefore the demographic table does not include race, ethnicity, or ethnic subgroup.

a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.

b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.

Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.4.0FA

表 3-6　ベースラインの疾患特性 – PS0017 試験（BM FAS IA）

Characteristic	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=4	CZP 200mg Q2W[b] N=40	CZP 400mg Q2W[c] N=49	All Subjects N=93	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
PSO disease duration (years)						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	9.16 (11.02)	12.55 (9.76)	13.22 (9.49)	12.76 (9.59)	12.81 (9.86)	12.29 (9.90)
Median	5.18	11.14	10.86	10.57	11.54	11.14
Min, max	0.9, 25.4	0.6, 42.2	0.8, 38.8	0.6, 42.2	1.0, 42.2	0.6, 34.4
PSO disease duration (years), n (%)						
≤Median (≤10.57)	3 (75.0)	20 (50.0)	24 (49.0)	47 (50.5)	10 (50.0)	10 (50.0)
>Median (>10.57)	1 (25.0)	20 (50.0)	25 (51.0)	46 (49.5)	10 (50.0)	10 (50.0)
Previous biologic therapy used, n(%)						
Never used	4 (100)	28 (70.0)	31 (63.3)	63 (67.7)	14 (70.0)	14 (70.0)
Used	0	12 (30.0)	18 (36.7)	30 (32.3)	6 (30.0)	6 (30.0)
1 therapy	0	12 (30.0)	15 (30.6)	27 (29.0)	6 (30.0)	6 (30.0)
2 therapies	0	0	3 (6.1)	3 (3.2)	0	0
Prior anti-TNF therapy used, n (%)						
Yes	0	2 (5.0)	3 (6.1)	5 (5.4)	1 (5.0)	1 (5.0)
No	4 (100)	38 (95.0)	46 (93.9)	88 (94.6)	19 (95.0)	19 (95.0)
Previous systemic nonbiologic therapy used, n (%)						
Never used	4 (100)	16 (40.0)	26 (53.1)	46 (49.5)	9 (45.0)	7 (35.0)
Used	0	24 (60.0)	23 (46.9)	47 (50.5)	11 (55.0)	13 (65.0)
1 therapy	0	16 (40.0)	16 (32.7)	32 (34.4)	8 (40.0)	8 (40.0)
2 therapies	0	7 (17.5)	5 (10.2)	12 (12.9)	2 (10.0)	5 (25.0)
≥3 therapies	0	1 (2.5)	2 (4.1)	3 (3.2)	1 (5.0)	0
Prior chemophototherapy or phototherapy, n (%)						
Yes	1 (25.0)	24 (60.0)	16 (32.7)	41 (44.1)	12 (60.0)	12 (60.0)
No	3 (75.0)	16 (40.0)	33 (67.3)	52 (55.9)	8 (40.0)	8 (40.0)
Previous exposure to at least 2 systemic treatments out of phototherapy, methotrexate, and cyclosporine (with no previous biologic exposure), n (%)						
Yes	0	5 (12.5)	2 (4.1)	7 (7.5)	3 (15.0)	2 (10.0)
No	4 (100)	35 (87.5)	47 (95.9)	86 (92.5)	17 (85.0)	18 (90.0)
Any prior systemic therapy used for PSO, n (%)						
Yes	1 (25.0)	33 (82.5)	34 (69.4)	68 (73.1)	15 (75.0)	18 (90.0)
No	3 (75.0)	7 (17.5)	15 (30.6)	25 (26.9)	5 (25.0)	2 (10.0)
Concomitant PsA, n (%)						
Yes	0	3 (7.5)	9 (18.4)	12 (12.9)	3 (15.0)	0
No	4 (100)	37 (92.5)	40 (81.6)	81 (87.1)	17 (85.0)	20 (100)

Characteristic	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=4	CZP 200mg Q2W[b] N=40	CZP 400mg Q2W[c] N=49	All Subjects N=93	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Concomitant NAPSIS, n (%)						
Yes	3 (75.0)	23 (57.5)	29 (59.2)	55 (59.1)	13 (65.0)	10 (50.0)
No	1 (25.0)	17 (42.5)	20 (40.8)	38 (40.9)	7 (35.0)	10 (50.0)
PSO BSA (%), n (%)						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	38.50 (10.38)	39.08 (21.63)	38.67 (20.27)	38.84 (20.40)	45.50 (20.08)	32.65 (21.69)
Median	40.00	37.00	37.00	37.00	45.00	23.50
Min, max	26.0, 48.0	12.0, 97.0	11.0, 88.0	11.0, 97.0	18.0, 85.0	12.0, 97.0
PSO BSA (%)						
≤Median (≤37.00)	2 (50.0)	20 (50.0)	25 (51.0)	47 (50.5)	7 (35.0)	13 (65.0)
>Median (>37.00)	2 (50.0)	20 (50.0)	24 (49.0)	46 (49.5)	13 (65.0)	7 (35.0)
PASI score						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	24.93 (5.18)	24.21 (12.20)	25.90 (10.51)	25.13 (11.06)	25.65 (11.08)	22.78 (13.37)
Median	23.30	19.65	23.50	23.40	25.25	17.80
Min, max	20.7, 32.4	12.4, 67.2	12.0, 49.5	12.0, 67.2	12.4, 57.6	12.4, 67.2
PASI score, n (%)						
≤Median (≤23.40)	2 (50.0)	22 (55.0)	23 (46.9)	47 (50.5)	8 (40.0)	14 (70.0)
>Median (>23.40)	2 (50.0)	18 (45.0)	26 (53.1)	46 (49.5)	12 (60.0)	6 (30.0)
PGA score, n (%)						
3 (moderate)	2 (50.0)	26 (65.0)	28 (57.1)	56 (60.2)	13 (65.0)	13 (65.0)
4 (severe)	2 (50.0)	14 (35.0)	21 (42.9)	37 (39.8)	7 (35.0)	7 (35.0)
DLQI total score						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	6.75 (7.04)	10.40 (6.69)	8.69 (7.21)	9.34 (6.98)	11.55 (7.36)	9.25 (5.91)
Median	4.50	7.50	6.00	7.00	10.00	7.00
Min, max	1.0, 17.0	1.0, 24.0	0.0, 27.0	0.0, 27.0	1.0, 24.0	3.0, 23.0
Itch Numeric Rating Scale						
n	4	40	49	93	20	20
Mean (SD)	3.75 (2.75)	5.55 (2.39)	5.51 (2.53)	5.45 (2.47)	5.90 (2.31)	5.20 (2.46)
Median	3.50	6.00	6.00	6.00	6.00	5.00
Min, max	1.0, 7.0	2.0, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0

Characteristic	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=4	CZP 200mg Q2W[b] N=40	CZP 400mg Q2W[c] N=49	All Subjects N=93	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20

BM=Blinded Maintenance; BSA=body surface area; CZP=certolizumab pegol; DLQI= Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; max=maximum; min=minimum; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Set; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; TNF=tumor necrosis factor

a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.

b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.

Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.4.0FA

3.1.1.1.3 既往歴及び合併症

すべての被験者がベースライン時に 1 つ以上の症状／疾患の既往歴又は合併症が報告された。最も多く報告された既往歴又は合併症は、器官別大分類（SOC）別では「代謝および栄養障害」（44.9%）であり、次いで「血管障害」（40.2%）及び「感染症および寄生虫症」（33.9%）であった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、基本語（PT）別では高血圧（40.2%）であり、次いで高脂血症（18.9%）、季節性アレルギー（17.3%）及び脂肪肝（15.7%）であった［PS0017 Final CSR Table 2.2.1FA］。

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

3.1.1.2.1 被験者の内訳

3.1.1.2.1.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験及び Pool E1（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の CZP 群及び PBO 群の導入期間のデータを併合した集団）における導入期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-7 に示した。

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験では、合計 850 例が無作為に割り付けられ（CZP 200mg Q2W 群 351 例、CZP 400mg Q2W 群 342 例、PBO 群 157 例）、導入期間を開始した。更に、CIMPACT 試験では 170 例が ETN 群に無作為に割り付けられた［PS0003 Interim CSR Table 1.3a］。各試験の被験者の内訳の詳細は、2.2.1.1.1 項（CIMPASI-1 試験）、2.2.1.2.1 項（CIMPASI-2 試験）及び 2.2.2.1 項（CIMPACT 試験）に記載した。

導入期間を完了した被験者の割合は全試験及び全投与群を通して非常に高かった。Pool E1 では、導入期間を完了した被験者は、CZP 200mg Q2W 群で 336 例（95.7%）、CZP 400mg Q2W 群で 333 例（97.4%）及び PBO 群で 146 例（93.0%）であり、その被験者の割合は PBO 群の方が CZP の各投与群に比べてわずかに低かった。Pool E1 の全被験者で最も多い中止理由は同意撤回（16 例、1.9%）であり、次いで追跡不能（9 例、1.1%）及び有害事象（5 例、0.6%）であった。

表 3-7　被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16）　－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験、Pool E1

Disposition	CIMPASI-1	CIMPASI-2	CIMPACT [a]	Pool E1 [a]			
	All subjects N=234 n (%)	All subjects N=227 n (%)	All subjects N=389 n (%)	PBO N=157 n (%)	CZP 200mg Q2W N=351 n (%)	CZP 400mg Q2W N=342 n (%)	All Subjects N=850 n (%)
Started Initial Treatment Period	234 (100)	227 (100)	389 (100)	157 (100)	351 (100)	342 (100)	850 (100)
Completed Initial Treatment Period	225 (96.2)	214 (94.3)	376 (96.7)	146 (93.0)	336 (95.7)	333 (97.4)	815 (95.9)
Discontinued Initial Treatment Period	9 (3.8)	13 (5.7)	13 (3.3)	11 (7.0)	15 (4.3)	9 (2.6)	35 (4.1)
Primary reason for discontinuation							
Adverse event	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.5)	0	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.6)
Lack of efficacy	1 (0.4)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow up	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.0)	3 (1.9)	4 (1.1)	2 (0.6)	9 (1.1)
Consent withdrawn	5 (2.1)	6 (2.6)	5 (1.3)	7 (4.5)	7 (2.0)	2 (0.6)	16 (1.9)
Other	0	2 (0.9)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.5)

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
a The 170 subjects randomized to etanercept (ETN) in CIMPACT are excluded from this table.
Data sources: ISE Table 1.1, Table 1.1.2

Pool E2（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の導入期間のデータを併合した集団）の被験者の内訳は Pool E1 と同様であった［ISE Table 1.2］。

Pool E1 における導入期間の被験者の内訳は、部分集団別では明らかな傾向が認められなかった［ISE Table 1.1.1］。

3.1.1.2.1.2 維持期間

3.1.1.2.1.2.1 CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、Pool E3

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E3（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の導入期間+維持期間のデータを併合した集団）における維持期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-8 に示した。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、合計 436 例が維持期間に移行した。このうち、Week 48 を完了した被験者は 375 例（81.3%）であり、試験別では、その被験者の割合は CIMPASI-1 試験（202 例、86.3%）の方が CIMPASI-2 試験（173 例、76.2%）に比べて高かった。

Pool E3 では、維持期間を完了した被験者の割合は CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群（61.5%）を除き、全投与群でおおむね高かった（80%以上）。Pool E3 の全被験者で最も多い中止理由は同意撤回（15 例、3.3%）であり、次いで有害事象（14 例、3.0%）及び PASI50 未達成（13 例、2.8%）であった。なお、PASI50 未達成による中止は「その他」に分類された。

表 3-8　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～48）　－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、Pool E3

Disposition	CIMPASI-1	CIMPASI-2	Pool E3							
	All Subjects N=234 n (%)	All Subjects N=227 n (%)	PBO/ PBO N=9 n (%)	PBO/ CZP 200mg Q2W N=10 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=150 n (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=149 n (%)	PBO/Esc CZP 400mg Q2W N=72 n (%)	CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W N=26 n (%)	CZP 400mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W N=20 n (%)	All subjects N=461 n (%)
Started Maintenance Treatment Period	224 (95.7)	212 (93.4)	9 (100)	10 (100)	150 (100)	149 (100)	72 (100)	26 (100)	20 (100)	436 (94.6)
Completed Maintenance Treatment Period	202 (86.3)	173 (76.2)	8 (88.9)	8 (80.0)	135 (90.0)	131 (87.9)	60 (83.3)	16 (61.5)	17 (85.0)	375 (81.3)
Discontinued Maintenance Treatment Period	22 (9.4)	39 (17.2)	1 (11.1)	2 (20.0)	15 (10.0)	18 (12.1)	12 (16.7)	10 (38.5)	3 (15.0)	61 (13.2)
Primary Reason for Discontinuation										
Adverse event	2 (0.9)	12 (5.3)	0	2 (20.0)	3 (2.0)	5 (3.4)	3 (4.2)	1 (3.8)	0	14 (3.0)
Lack of efficacy	0	5 (2.2)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (3.8)	1 (5.0)	5 (1.1)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow up	3 (1.3)	5 (2.2)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (5.6)	0	0	8 (1.7)
Consent withdrawn	7 (3.0)	8 (3.5)	1 (11.1)	0	4 (2.7)	5 (3.4)	2 (2.8)	1 (3.8)	2 (10.0)	15 (3.3)
Other	10 (4.3)	9 (4.0)	0	0	4 (2.7)	5 (3.4)	3 (4.2)	7 (26.9)	0	19 (4.1)
Other: mandatorily withdrawn due to not achieving PASI50 response	7 (3.0)	6 (2.6)	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (1.4)	6 (23.1)	0	13 (2.8)

CZP=certolizumab pegol; Esc=escaped to; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects who discontinued prior to entering the Maintenance Treatment Period are not included in the individual treatment columns, but are included in the population counts used in the "All subjects" columns.
Data sources: ISE Table 1.3, Table 1.3.2

Pool E3 における維持期間の被験者の内訳は、部分集団別では明らかな傾向が認められなかった［ISE Table 1.3.1］。

3.1.1.2.1.2.2 CIMPACT 試験

維持期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-9 に示した。

合計 533 例が維持期間に移行した。維持期間（Week 48）を完了した被験者は 478 例（89.7%）であった。維持期間（Week 48 以前）で中止した被験者は 55 例（10.3%）であり、最も多い中止理由は PASI50 未達成（18 例、3.4%）であり、次いで同意撤回（14 例、2.6%）及び有害事象（11 例、2.1%）であった。盲検下を維持した被験者（310 例）と非盲検下で投与された被験者（223 例）を比較すると、維持期間で中止した被験者の割合は、盲検下（15 例、4.8%）に比べて非盲検下（40 例、17.9%）で高かった。この差は、中止基準（PASI50 未達成）が盲検下を維持した被験者には適用されなかった違いによるものと考えられた。中止理由が有害事象であった被験者の割合は、盲検下（3 例、1.0%）に比べて非盲検下（8 例、3.6%）でわずかに高かった。有害事象以外の中止理由の割合は低く、盲検下と非盲検下で同程度であった。

盲検下を維持した被験者では、各投与群の被験者のほとんど（90%超）は維持期間を完了した。維持期間を完了した 295 例のうち、ほとんど（245 例、83%）が再燃せず、50 例（16.9%）が再燃（維持期間のいずれかの時点で PASI50 未達成）した。再燃した被験者は、その時点で維持期間から非盲検期間に移行した。再燃した被験者の多く（50 例中 34 例、68%）は維持期間では PBO を投与されていた。中止理由に傾向は認められなかった。

非盲検下で投与された被験者では、各投与群の被験者の多く（73.5%以上）は維持期間を完了した。維持期間で中止した被験者の割合は、CZP 200mg Q2W/Esc CZP 400mg Q2W 群（26.5%）の方が他の escape 投与群（13.2%～16.7%）に比べて高かった。この差は、主に、中止理由が効果不十分及び PASI50 未達成であった被験者の割合が、他の escape 投与群に比べて高かったためであった。

表 3-9　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～48）－CIMPACT 試験（MS）

	Blinded groups (N=310)									Escape groups (N=223)				
Initial treatment	PBO	ETN		CZP 200mg Q2W			CZP 400mg Q2W			PBO	ETN	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q2W	All subjects
Maintenance treatment	PBO	PBO	CZP 200mg Q2W	PBO	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q4W	PBO	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q2W	Esc CZP 400mg Q2W				
Disposition	N=2	N=24	N=50	N=22	N=44	N=44	N=25	N=50	N=49	N=53	N=85	N=49	N=36	N=533
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Started Maintenance Treatment Period (Wks 16 to 48)	2 (100)	24 (100)	50 (100)	22 (100)	44 (100)	44 (100)	25 (100)	50 (100)	49 (100)	53 (100)	85 (100)	49 (100)	36 (100)	533 (100)
Completed Maintenance Treatment Period	2 (100)	23 (95.8)	48 (96.0)	20 (90.9)	40 (90.9)	43 (97.7)	23 (92.0)	47 (94.0)	49 (100)	46 (86.8)	71 (83.5)	36 (73.5)	30 (83.3)	478 (89.7)
Completed without relapse [a] (does not apply to escapers)	2 (100)	7 (29.2)	44 (88.0)	12 (54.5)	36 (81.8)	41 (93.2)	13 (52.0)	42 (84.0)	48 (98.0)	NA	NA	NA	NA	245 (46.0)
Completed with relapse [a] (does not apply to escapers)	0	16 (66.7)	4 (8.0)	8 (36.4)	4 (9.1)	2 (4.5)	10 (40.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	NA	NA	NA	NA	50 (9.4)
Discontinued prior to Wk 48	0	1 (4.2)	2 (4.0)	2 (9.1)	4 (9.1)	1 (2.3)	2 (8.0)	3 (6.0)	0	7 (13.2)	14 (16.5)	13 (26.5)	6 (16.7)	55 (10.3)
Primary reason for discontinuation														
Adverse event	0	0	0	1 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	0	1 (1.9)	4 (4.7)	1 (2.0)	2 (5.6)	11 (2.1)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.1)	0	3 (0.6)
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.2)
Consent withdrawn	0	1 (4.2)	1 (2.0)	1 (4.5)	1 (2.3)	0	1 (4.0)	2 (4.0)	0	2 (3.8)	4 (4.7)	1 (2.0)	0	14 (2.6)
Other	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (4.0)	1 (2.0)	0	1 (1.9)	2 (2.4)	0	0	8 (1.5)
Other: mandatorily withdrawn due to not achieving PASI50 response (applies only to escapers)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3 (5.7)	3 (3.5)	8 (16.3)	4 (11.1)	18 (3.4)

CZP=certolizumab pegol; Esc=escaped to; ETN=etanercept; MS=Maintenance Set; NA=not applicable; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; Wk=Week

a Relapse was defined as not achieving a PASI50 response at some timepoint during the Maintenance Treatment Period. Subjects in a blinded group who relapsed completed the Maintenance Treatment Period per protocol by being withdrawn from that period and entered into the open-label extension upon relapse. If a subject in an escape group did not achieve a PASI50 response at Week 32, the subject was withdrawn from the study. A subject in an escape arm who achieved a PASI50 response at Week 32 but did not achieve a PASI50 response at a later visit was withdrawn from the study at that time.

Data source: PS0003 Interim CSR Table 1.3b

3.1.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

3.1.1.2.2.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験及び Pool E1 における人口統計学的特性を表 3-10 に示した。

人口統計学的特性は、男性の割合を除き、投与群間及び試験間で大きな違いは認められなかった。男性の割合は、CIMPASI-2 試験（127 例、55.9%）の方が CIMPASI-1 試験（162 例、69.2%）及び CIMPACT 試験（381 例、68.2%）に比べて低かった。

Pool E1 における全被験者の平均年齢は 45.7 歳（範囲：18～80 歳）、被験者の半数以上（59.9%）が 40～65 歳未満のカテゴリーに含まれた。投与群別では、40 歳未満の割合は、PBO 群（28.0%）の方が CZP 200mg Q2W 群（33.6%）及び CZP 400mg Q2W 群（34.5%）に比べて低かった。被験者の多くが男性（63.9%）であり、ほとんどが白人（94.0%）であった。全被験者の BMI の平均値は 30.63kg/m^2、体重の平均値は 91.13kg であった。BMI 及び体重の平均値及び中央値は、投与群間でおおむね同程度であった。

表 3-10　人口統計学的特性 – CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1

Characteristic	CIMPASI-1	CIMPASI-2	CIMPACT [a]	Pool E1			
	All subjects N=234 n (%)	All subjects N=227 n (%)	All subjects N=559 n (%)	PBO N=157 n (%)	CZP 200mg Q2W N=351 n (%)	CZP 400mg Q2W N=342 n (%)	All Subjects N=850 n (%)
Age (years)							
n	234	227	559	157	351	342	850
Mean (SD)	44.9 (12.7)	45.9 (13.7)	45.7 (13.3)	46.0 (13.3)	46.1 (13.4)	45.2 (12.6)	45.7 (13.0)
Median	45.0	46.0	46.0	47.0	47.0	45.0	46.0
Min, max	21, 76	20, 75	18, 80	20, 73	19, 80	18, 75	18, 80
Age (years), n (%)							
<40	84 (35.9)	77 (33.9)	187 (33.5)	44 (28.0)	118 (33.6)	118 (34.5)	280 (32.9)
≥40 to <65	137 (58.5)	129 (56.8)	332 (59.4)	100 (63.7)	209 (59.5)	200 (58.5)	509 (59.9)
≥65	13 (5.6)	21 (9.3)	40 (7.2)	13 (8.3)	24 (6.8)	24 (7.0)	61 (7.2)
Gender, n (%)							
Male	162 (69.2)	127 (55.9)	381 (68.2)	95 (60.5)	238 (67.8)	210 (61.4)	543 (63.9)
Female	72 (30.8)	100 (44.1)	178 (31.8)	62 (39.5)	113 (32.2)	132 (38.6)	307 (36.1)
Racial group, n (%)							
Asian	NA	NA	7 (1.3)	NA	NA	NA	NA
White	211 (90.2)	211 (93.0)	540 (96.6)	146 (93.0)	331 (94.3)	322 (94.2)	799 (94.0)
Black	8 (3.4)	7 (3.1)	7 (1.3)	4 (2.5)	7 (2.0)	8 (2.3)	19 (2.2)
Other	15 (6.4)	9 (4.0)	5 (0.9)	7 (4.5)	13 (3.7)	12 (3.5)	32 (3.8)
Weight (kg)							
n	234	227	558	157	351	342	850
Mean (SD)	93.03 (20.88)	93.18 (26.80)	88.77 (21.61)	92.15 (25.78)	92.58 (22.28)	89.17 (22.74)	91.13 (23.18)
Median	90.60	87.20	85.35	88.10	90.00	85.40	87.20
Min, max	48.0, 168.2	45.3, 197.5	41.8, 198.5	47.0, 198.5	48.0, 174.5	41.8, 197.5	41.8, 198.5
Weight, n (%)							
n	234	227	559	157	351	342	850
≤first quintile	47 (20.1)	46 (20.3)	112 (20.0)	33 (21.0)	62 (17.7)	75 (21.9)	170 (20.0)
>first to ≤second quintile	49 (20.9)	45 (19.8)	114 (20.4)	30 (19.1)	64 (18.2)	77 (22.5)	171 (20.1)
>second to ≤third quintile	45 (19.2)	46 (20.3)	114 (20.4)	29 (18.5)	72 (20.5)	68 (19.9)	169 (19.9)
>third to ≤fourth quintile	47 (20.1)	45 (19.8)	107 (19.1)	33 (21.0)	74 (21.1)	63 (18.4)	170 (20.0)
>fourth quintile	46 (19.7)	45 (19.8)	111 (19.9)	32 (20.4)	79 (22.5)	59 (17.3)	170 (20.0)
Missing	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
Height (cm)							
n	234	227	559	157	351	342	850
Mean (SD)	172.88 (10.78)	171.01 (9.69)	172.96 (9.95)	171.63 (9.37)	172.95 (10.04)	172.12 (10.48)	172.37 (10.10)
Median	173.00	171.00	174.00	170.20	173.00	173.00	173.00
Min, max	144.8, 199.0	146.0, 199.0	135.5, 200.7	151.1, 196.0	140.0, 199.0	144.8, 199.0	140.0, 199.0

Characteristic	CIMPASI-1	CIMPASI-2	CIMPACT [a]	Pool E1			
	All subjects N=234 n (%)	All subjects N=227 n (%)	All subjects N=559 n (%)	PBO N=157 n (%)	CZP 200mg Q2W N=351 n (%)	CZP 400mg Q2W N=342 n (%)	All Subjects N=850 n (%)
BMI (kg/m^2)							
n	234	227	558	157	351	342	850
Mean (SD)	31.195 (6.945)	31.788 (8.493)	29.589 (6.402)	31.18 (7.83)	30.95 (7.11)	30.06 (7.06)	30.63 (7.24)
Median	29.920	30.440	28.720	29.86	29.67	28.90	29.41
Min, max	18.83, 59.37	15.78, 66.08	15.42, 64.60	17.7, 57.4	15.8, 59.7	15.4, 66.1	15.4, 66.1
BMI category, n (%)							
n	234	227	559	157	351	342	850
≤first quintile	47 (20.1)	46 (20.3)	112 (20.0)	30 (19.1)	65 (18.5)	75 (21.9)	170 (20.0)
>first to ≤second quintile	47 (20.1)	45 (19.8)	114 (20.4)	28 (17.8)	69 (19.7)	74 (21.6)	171 (20.1)
>second to ≤third quintile	47 (20.1)	46 (20.3)	109 (19.5)	32 (20.4)	62 (17.7)	75 (21.9)	169 (19.9)
>third to ≤fourth quintile	47 (20.1)	45 (19.8)	112 (20.0)	34 (21.7)	82 (23.4)	54 (15.8)	170 (20.0)
>fourth quintile	46 (19.7)	45 (19.8)	111 (19.9)	33 (21.0)	73 (20.8)	64 (18.7)	170 (20.0)
Missing	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0

BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; PBO=placebo; RS=Randomized Set; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation

Note: For the categorical summary of weight and BMI, the quintiles of subjects included in Pool E1 were used to determine the cutpoints.

a Subjects receiving ETN are included in the CIMPACT "All subjects" column; however, these subjects are not included in the Pool E1 "All subjects" column.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 2.1a, PS0002 Interim CSR Table 2.1a, PS0003 Interim CSR Table 2.1a, ISE Table 2.1

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験及び Pool E1 におけるベースラインの疾患特性を表 3-11 に示した。

ベースラインの疾患特性は、試験間で大きな違いは認められず、中等度～重度の慢性尋常性乾癬患者集団の特性を反映していた。なお、過去の TNF 阻害薬の使用、過去の光化学療法又は光線療法の経験及び地域で顕著な試験間の差が認められた。過去の TNF 阻害薬の使用経験がある被験者の割合は、CIMPACT 試験（21 例、3.8%）の方が CIMPASI-1 試験（46 例、19.7%）及び CIMPASI-2 試験（53 例、23.3%）に比べて低かった。この試験間の差は、CIMPACT 試験では過去の ETN の使用経験が除外基準の 1 つであったことが原因と考えられた。光化学療法又は光線療法の使用経験がある被験者の割合は、CIMPACT 試験（289 例、51.7%）の方が CIMPASI-1 試験（102 例、43.6%）及び CIMPASI-2 試験（94 例、41.4%）に比べて高かった。また、ヨーロッパで登録された被験者の割合は、CIMPACT 試験（約 83.5%）の方が CIMPASI-1 試験（48.7%）及び CIMPASI-2 試験（30.8%）に比べて高かった。

Pool E1 におけるベースラインの疾患特性は、過去のインターロイキン（IL）-17 阻害薬の使用を除き、投与群間で大きな違いは認められなかった。過去の IL-17 阻害薬の使用経験がある被験者の割合は、PBO 群（13 例、8.3%）の方が CZP 200mg Q2W 群（54 例、15.4%）及び CZP 400mg Q2W 群（43 例、12.6%）に比べてわずかに低かった。

表 3-11　ベースラインの疾患特性 – CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS）、Pool E1

Characteristic	CIMPASI-1	CIMPASI-2	CIMPACT[a]	Pool E1			
	All subjects N=234 n (%)	All subjects N=227 n (%)	All subjects N=559 n (%)	PBO N=157 n (%)	CZP 200mg Q2W N=351 n (%)	CZP 400mg Q2W N=342 n (%)	All Subjects N=850 n (%)
PSO disease duration (years)							
n	234	227	559	157	351	342	850
Mean (SD)	17.69 (12.60)	17.96 (12.82)	18.293 (12.317)	17.67 (12.68)	18.52 (13.06)	18.16 (12.04)	18.22 (12.58)
Median	14.65	15.51	15.943	15.59	15.52	15.95	15.63
Min, max	0.5, 56.9	0.5, 54.3	0.51, 63.76	0.5, 54.6	0.5, 63.7	0.5, 56.9	0.5, 63.7
PSO disease duration (years), n (%)							
≤Median	117 (50.0)	114 (50.2)	280 (50.1)	79 (50.3)	176 (50.1)	170 (49.7)	425 (50.0)
>Median	117 (50.0)	113 (49.8)	279 (49.9)	78 (49.7)	175 (49.9)	172 (50.3)	425 (50.0)
Previous biologic therapy used, n (%)							
Never used	160 (68.4)	151 (66.5)	405 (72.5)	117 (74.5)	245 (69.8)	235 (68.7)	597 (70.2)
1 therapy	57 (24.4)	54 (23.8)	120 (21.5)	31 (19.7)	82 (23.4)	80 (23.4)	193 (22.7)
2 therapies	17 (7.3)	21 (9.3)	34 (6.1)	9 (5.7)	24 (6.8)	26 (7.6)	59 (6.9)
≥3 therapies	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Prior anti-TNF therapy used, n (%)							
Yes	46 (19.7)	53 (23.3)	21 (3.8)	24 (15.3)	49 (14.0)	43 (12.6)	116 (13.6)
No	188 (80.3)	174 (76.7)	538 (96.2)	133 (84.7)	302 (86.0)	299 (87.4)	734 (86.4)
Previous systemic nonbiologic therapy used, n (%)							
Never used	144 (61.5)	134 (59.0)	338 (60.5)	98 (62.4)	210 (59.8)	199 (58.2)	507 (59.6)
1 therapy	68 (29.1)	67 (29.5)	164 (29.3)	43 (27.4)	106 (30.2)	105 (30.7)	254 (29.9)
2 therapies	16 (6.8)	21 (9.3)	47 (8.4)	13 (8.3)	28 (8.0)	29 (8.5)	70 (8.2)
≥3 therapies	6 (2.6)	5 (2.2)	10 (1.8)	3 (1.9)	7 (2.0)	9 (2.6)	19 (2.2)
Prior chemophototherapy or phototherapy, n (%)							
Yes	102 (43.6)	94 (41.4)	289 (51.7)	70 (44.6)	164 (46.7)	162 (47.4)	396 (46.6)
No	132 (56.4)	133 (58.6)	270 (48.3)	87 (55.4)	187 (53.3)	180 (52.6)	454 (53.4)
Previous exposure to at least 2 systemic treatments out of phototherapy, MTX, and cyclosporine (with no previous biologic exposure), n (%)							
Yes	62 (26.5)	67 (29.5)	176 (31.5)	18 (11.5)	36 (10.3)	31 (9.1)	85 (10.0)
No	172 (73.5)	160 (70.5)	383 (68.5)	139 (88.5)	315 (89.7)	311 (90.9)	765 (90.0)
Any prior systemic therapy used for PSO, n (%)							
Yes	163 (69.7)	164 (72.2)	403 (72.1)	111 (70.7)	249 (70.9)	247 (72.2)	607 (71.4)
No	71 (30.3)	63 (27.8)	156 (27.9)	46 (29.3)	102 (29.1)	95 (27.8)	243 (28.6)
Concomitant PSA, n (%)							
Yes	29 (12.4)	57 (25.1)	90 (16.1)	25 (15.9)	59 (16.8)	65 (19.0)	149 (17.5)
No	205 (87.6)	170 (74.9)	469 (83.9)	132 (84.1)	292 (83.2)	277 (81.0)	701 (82.5)
Previous exposure to anti-IL-17, n (%)							
Yes	ND	ND	ND	13 (8.3)	54 (15.4)	43 (12.6)	110 (12.9)
No	ND	ND	ND	144 (91.7)	297 (84.6)	299 (87.4)	740 (87.1)

Characteristic	CIMPASI-1	CIMPASI-2	CIMPACT[a]	Pool E1			
	All subjects N=234 n (%)	All subjects N=227 n (%)	All subjects N=559 n (%)	PBO N=157 n (%)	CZP 200mg Q2W N=351 n (%)	CZP 400mg Q2W N=342 n (%)	All Subjects N=850 n (%)
PSO BSA (%)							
n	234	227	559	157	351	342	850
Mean (SD)	25.1 (16.6)	21.7 (11.5)	27.4 (15.6)	23.5 (13.6)	25.6 (15.9)	25.5 (14.9)	25.2 (15.1)
Median	19.0	19.0	23.0	19.0	20.0	21.0	20.0
Min, max	10, 96	10, 81	10, 89	10, 85	10, 84	10, 96	10, 96
PSO BSA (%), n (%)							
≤Median	120 (51.3)	118 (52.0)	290 (51.9)	89 (56.7)	180 (51.3)	169 (49.4)	438 (51.5)
>Median	114 (48.7)	109 (48.0)	269 (48.1)	68 (43.3)	171 (48.7)	173 (50.6)	412 (48.5)
PASI score							
n	234	227	559	157	351	342	850
Mean (SD)	19.82 (7.94)	18.60 (6.15)	20.89 (8.14)	18.79 (6.78)	20.27 (8.07)	20.16 (7.52)	19.95 (7.64)
Median	17.40	16.60	18.40	16.60	17.60	18.40	17.60
Min, max	11.6, 68.6	11.7, 56.0	11.2, 58.5	12.0, 44.9	11.7, 55.5	11.6, 68.6	11.6, 68.6
PASI score, n (%)							
≤Median	118 (50.4)	114 (50.2)	280 (50.1)	94 (59.9)	176 (50.1)	157 (45.9)	427 (50.2)
>Median	116 (49.6)	113 (49.8)	279 (49.9)	63 (40.1)	175 (49.9)	185 (54.1)	423 (49.8)
PGA score [b], n (%)							
3 (moderate)	162 (69.2)	164 (72.2)	382 (68.3)	112 (71.3)	242 (68.9)	239 (69.9)	593 (69.8)
4 (severe)	72 (30.8)	63 (27.8)	177 (31.7)	45 (28.7)	109 (31.1)	103 (30.1)	257 (30.2)
DLQI total score							
n	227	226	558	154	346	340	840
Mean (SD)	13.4 (7.3)	14.4 (7.3)	14.0 (7.3)	13.4 (7.7)	13.6 (7.2)	14.5 (7.1)	13.9 (7.3)
Median	13.0	14.0	13.0	12.0	13.0	14.0	13.0
Min, max	0, 30	1, 30	0, 30	0, 30	0, 30	1, 30	0, 30
Geographical region, n (%)							
Central/Eastern Europe	37 (15.8)	63 (27.8)	363 (64.9)	57 (36.3)	150 (42.7)	145 (42.4)	352 (41.4)
North America	120 (51.3)	157 (69.2)	92 (16.5)	71 (45.2)	136 (38.7)	133 (38.9)	340 (40.0)
Western Europe	77 (32.9)	7 (3.1)	104 (18.6)	29 (18.5)	65 (18.5)	64 (18.7)	158 (18.6)

BSA=body surface area; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; ETN=etanercept; max=maximum; IL=interleukin; min=minimum; MTX=methotrexate; ND=not done; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; PSA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation; TNF=tumor necrosis factor

a Subjects receiving ETN are included in the CIMPACT "All subjects" column; however, these subjects are not included in the Pool E1 "All subjects" column.

b PGA score of at least 3 was required per Inclusion Criterion #5 in CIMPASI-1, CIMPASI-2, and CIMPACT.

Note: For the categorical summary of BSA, PASI, and PSO disease duration, the median of subjects included in Pool E1 was used to determine the cutpoints.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 2.1a, PS0002 Interim CSR Table 2.1a, PS0003 Interim CSR Table 2.1a, ISE Table 1a, Table 1b, Table 1c, Table 2.1

Pool E2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、関節症性乾癬の合併症を除き、Pool E1 と同様であった。Pool E2 では、関節症性乾癬の合併症を有する被験者の割合は、PBO 群（13 例、13.0%）の方が CZP 200mg Q2W 群（32 例、17.2%）及び CZP 400mg Q2W 群（41 例、23.4%）に比べて低かった。

3.1.1.2.2.2 維持期間

3.1.1.2.2.2.1 CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、MS の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は RS と同様であった［PS0005 Interim CSR Table 2.1b、Table 2.1c、PS0002 Interim CSR Table 2.1b、Table 2.1c］。全体的に、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が、被験者数の少ない投与群があったため、一部の項目でばらつきが認められた。

3.1.1.2.2.2.2 CIMPACT 試験

CIMPACT 試験では、MS の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は RS と同様であった［PS0003 Interim CSR Table 2.1c］。全体的に、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が、被験者数の非常に少ない投与群があったため、一部の項目でばらつきが認められた。

3.1.1.2.3 既往歴及び合併症

CIMPASI-1 試験では、被験者の多く（86.8%）がベースライン時に 1 つ以上の症状／疾患の既往歴又は合併症を報告され、それらの被験者の割合は投与群間で大きな違いはなかった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、SOC 別では「外科および内科処置」（36.3%）であり、次いで「代謝および栄養障害」（35.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（34.2%）、「血管障害」（29.9%）、「胃腸障害」（21.8%）及び「免疫系障害」（19.7%）であった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、PT 別では高血圧（29.1%）であり、次いで乾癬性関節症（12.4%）及び肥満（11.1%）であった。既往歴及び合併症の SOC は投与群間でおおむね同様であった［PS0005 Interim CSR Table 2.2］。

CIMPASI-2 試験では、被験者の多く（89.4%）がベースライン時に 1 つ以上の症状／疾患の既往歴又は合併症を報告され、それらの被験者の割合は投与群間で大きな違いはなかった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、SOC 別では「外科および内科処置」（43.8%）であり、次いで「筋骨格系および結合組織障害」（43.4%）、「代謝および栄養障害」（34.1%）、「血管障害」（33.6%）、「感染症および寄生虫症」及び「免疫系障害」（各 24.8%）、「胃腸障害」（22.6%）、並びに「精神障害」（20.8%）であった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、PT 別では高血圧（31.4%）であり、次いで乾癬性関節症（25.2%）、薬物過敏症（13.3%）、肥満（13.3%）、高脂血症（11.1%）、胆嚢切除及びうつ病（各 10.6%）、並びに胃食道逆流性疾患（10.2%）であった。既往歴及び合併症の SOC は投与群間でおおむね同様であった［PS0002 Interim CSR Table 2.2］。

CIMPACT 試験では、被験者の多く（82.8%）がベースライン時に 1 つ以上の症状／疾患の既往歴又は合併症を報告され、それらの被験者の割合は投与群間で大きな違いはなかった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」（33.2%）であり、次いで「代謝および栄養障害」（29.6%）、「血管障害」（29.1%）及び「外科および内科処置」（24.2%）であった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、PT 別では高血圧（25.9%）であり、次いで乾

癖性関節症（16.0%）及び肥満（11.3%）であった。既往歴及び合併症の SOC は投与群間でおおむね同様であった［PS0003 Interim CSR Table 2.2］。

Pool E1 では、被験者の多く（86.1%）がベースライン時に 1 つ以上の症状／疾患の既往歴又は合併症を報告され、それらの被験者の割合は投与群間で大きな違いはなかった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、SOC 別では「筋骨格系および結合組織障害」（37.1%）であり、次いで「外科および内科処置」（32.5%）、「代謝および栄養障害」（31.8%）及び「血管障害」（31.6%）であった。最も多く報告された既往歴又は合併症は、PT 別では高血圧（29.5%）であり、次いで乾癬性関節症（17.5%）及び肥満（11.9%）であった［ISE Table 3］。

3.1.1.3 国内試験及び海外試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の比較

人口統計学的特性は、体重を除き、PS0017 試験と海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 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。

3.1.2 関節症性乾癬

3.1.2.1 国内試験（PS0017 試験の部分集団）

3.1.2.1.1 被験者の内訳

3.1.2.1.1.1 導入期間

PsAS における導入期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-12 に示した。

導入期間で割り付けられた尋常性乾癬患者 127 例のうち、関節症性乾癬を合併する患者は 21 例であり、投与群別の内訳は CZP 200mg Q2W 群が 6 例、CZP 400mg Q2W 群が 10 例、PBO 群が 5 例であった。PBO 群 1 例を除く全例が導入期間を完了した。PBO 群 1 例の中止理由は有害事象であった。

表 3-12 被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（PsAS）

Disposition	PBO N=5 n (%)	CZP 200mg Q2W N=6 n (%)	CZP 400mg Q2W N=10 n (%)	All CZP N=16 n (%)	All Subjects N=21 n (%)
Started Initial Treatment Period (Baseline to Week 16)	5 (100)	6 (100)	10 (100)	16 (100)	21 (100)
Received Escape Treatment at Week 16	4 (80.0)	3 (50.0)	1 (10.0)	4 (25.0)	8 (38.1)
Completed Week 16	4 (80.0)	6 (100)	10 (100)	16 (100)	20 (95.2)
Discontinued Prior to Week 16	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.8)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	1 (20.0)	0	0	0	1 (4.8)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks
Data source: PS0017 Final CSR Table 1.3.9FA

3.1.2.1.1.2 維持期間

BM PsAS IA における維持期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-13 に示した。

合計 20 例が維持期間に移行し、12 例が引き続き盲検下で治験薬を投与され、8 例が escape 投与を受けた。維持期間に移行した全 12 例が維持期間を完了した。

表 3-13 被験者の内訳及び中止理由（維持期間 : Week 16～52） －PS0017 試験（BM PsAS IA）

Disposition	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=0 n (%)	CZP 200mg Q2W[b] N=3 n (%)	CZP 400mg Q2W[c] N=9 n (%)	All Subjects N=12 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0 n (%)
Started Maintenance Period (Week 16 to Week 52)	0	3 (100)	9 (100)	12 (100)	3 (100)	0
Completed Week 52	0	3 (100)	9 (100)	12 (100)	3 (100)	0
Discontinued Prior to Week 52	0	0	0	0	0	0
Primary Reason for Discontinuation						
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; IA=interim analysis; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or were rerandomized to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 1.3.10.0FA

3.1.2.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

3.1.2.1.2.1 導入期間

PsAS におけるベースラインの疾患特性の要約を表 3-14 に示した。

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。

表 3-14 人口統計学的特性 – PS0017 試験（PsAS）

Characteristic	PBO N=5	CZP 200mg Q2W N=6	CZP 400mg Q2W N=10	All CZP N=16	All Subjects N=21
Age (years)					
n	5	6	10	16	21
Mean (SD)	40.03 (10.01)	48.63 (15.26)	47.69 (10.86)	48.04 (12.19)	46.13 (11.99)
Median	42.29	50.06	46.05	47.12	46.23
Min, max	27.5, 50.6	22.6, 67.5	25.3, 62.5	22.6, 67.5	22.6, 67.5
Age category (years), n (%)					
<40	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (20.0)	3 (18.8)	5 (23.8)
≥40 to <65	3 (60.0)	4 (66.7)	8 (80.0)	12 (75.0)	15 (71.4)
≥65	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (4.8)
Gender, n (%)					
Male	5 (100)	4 (66.7)	7 (70.0)	11 (68.8)	16 (76.2)
Female	0	2 (33.3)	3 (30.0)	5 (31.3)	5 (23.8)
Weight (kg)					
n	5	6	10	16	21
Mean (SD)	86.47 (19.41)	74.08 (15.95)	67.02 (14.62)	69.67 (15.02)	73.67 (17.27)
Median	83.40	76.70	71.28	72.90	76.50
Min, max	65.4, 118.3	54.0, 94.6	37.9, 83.2	37.9, 94.6	37.9, 118.3
Height (cm)					
n	5	6	10	16	21
Mean (SD)	171.26 (4.80)	166.07 (7.79)	162.87 (5.92)	164.07 (6.62)	165.78 (6.88)
Median	173.40	166.45	162.45	163.75	165.40
Min, max	165.2, 175.9	155.6, 177.0	153.5, 171.4	153.5, 177.0	153.5, 177.0
BMI (kg/m^2)					
n	5	6	10	16	21
Mean (SD)	29.39 (5.87)	26.71 (4.77)	25.20 (5.15)	25.77 (4.90)	26.63 (5.24)
Median	28.24	25.91	26.12	25.91	27.27
Min, max	23.4, 38.8	21.2, 34.6	15.0, 31.5	15.0, 34.6	15.0, 38.8

BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Note: Only subjects with Race=Asian, Ethnicity=Not Hispanic or Latino, Ethnic subgroup=Japanese were included in the study. Therefore the demographic table does not include race, ethnicity, or ethnic subgroup.
Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.5FA

PsAS 及び PsAS（OJS3+）におけるベースラインの疾患特性の要約を表 3-15 に示した。

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。

PhGADA スコア、PtGADA スコア、PtAAP スコア、圧痛関節数、腫脹関節数、HAQ-DI スコア及び DAS28-CRP の平均値及び中央値、並びに関節症性乾癬に対する全身療法の経験がある被験者の割合により、PsAS（OJS3+）の被験者は PsAS の被験者に比べてより重症な疾患を有していた。PsAS（OJS3+）では PBO 群の被験者はいなかった。PsAS（OJS3+）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、ベースラインの疾患特性は CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で問題となる違いは認められなかった。

表 3-15　ベースラインの疾患特性 – PS0017 試験［PsAS 及び PsAS（OJS3+）］

Characteristic	PsAS					PsAS OJS3+				
	PBO N=5	CZP 200mg Q2W N=6	CZP 400mg Q2W N=10	All CZP N=16	All Subjects N=21	PBO N=0	CZP 200mg Q2W N=3	CZP 400mg Q2W N=5	All CZP N=8	All Subjects N=8
Any systemic treatment for PsA, n (%)										
Yes	0	3 (50.0)	3 (30.0)	6 (37.5)	6 (28.6)	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
No	5 (100)	3 (50.0)	7 (70.0)	10 (62.5)	15 (71.4)	0	1 (33.3)	3 (60.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
PhGADA										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	27.00 (34.47)	51.67 (34.79)	58.00 (24.08)	55.63 (27.60)	48.81 (31.06)		71.00 (7.00)	57.60 (28.43)	62.63 (22.89)	62.63 (22.89)
Median	21.00	67.50	63.00	65.00	60.00		71.00	66.00	68.50	68.50
Min, max	0.0, 84.0	5.0, 82.0	19.0, 92.0	5.0, 92.0	0.0, 92.0		64.0, 78.0	19.0, 92.0	19.0, 92.0	19.0, 92.0
PtGADA										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	13.80 (15.19)	31.50 (22.37)	48.20 (18.31)	41.94 (20.92)	35.24 (22.92)		36.00 (21.93)	49.40 (24.58)	44.38 (23.04)	44.38 (23.04)
Median	11.00	34.50	51.50	50.00	35.00		45.00	52.00	48.50	48.50
Min, max	0.0, 35.0	2.0, 55.0	19.0, 81.0	2.0, 81.0	0.0, 81.0		11.0, 52.0	19.0, 81.0	11.0, 81.0	11.0, 81.0
PtAAP										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	14.60 (15.63)	38.17 (29.01)	56.90 (25.32)	49.88 (27.44)	41.48 (29.16)		53.67 (25.11)	53.40 (30.03)	53.50 (26.37)	53.50 (26.37)
Median	12.00	40.50	57.00	52.50	37.00		51.00	54.00	52.50	52.50
Min, max	0.0, 37.0	3.0, 80.0	22.0, 94.0	3.0, 94.0	0.0, 94.0		30.0, 80.0	22.0, 94.0	22.0, 94.0	22.0, 94.0
Tender joint count										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	1.20 (1.64)	7.67 (9.00)	8.90 (7.08)	8.44 (7.58)	6.71 (7.32)		13.67 (9.71)	12.40 (7.37)	12.88 (7.64)	12.88 (7.64)
Median	0.00	2.50	8.50	5.50	3.00		16.00	11.00	13.50	13.50
Min, max	0.0, 3.0	1.0, 22.0	0.0, 20.0	0.0, 22.0	0.0, 22.0		3.0, 22.0	4.0, 20.0	3.0, 22.0	3.0, 22.0
Swollen joint count										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	1.00 (1.41)	6.00 (4.94)	8.00 (7.64)	7.25 (6.65)	5.76 (6.40)		8.00 (4.58)	11.60 (7.02)	10.25 (6.14)	10.25 (6.14)
Median	0.00	6.00	5.50	5.50	3.00		9.00	9.00	9.00	9.00
Min, max	0.0, 3.0	0.0, 12.0	1.0, 20.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0		3.0, 12.0	4.0, 20.0	3.0, 20.0	3.0, 20.0
HAQ-DI										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	0.08 (0.17)	0.83 (0.97)	0.50 (0.50)	0.63 (0.70)	0.49 (0.66)		1.33 (1.21)	0.55 (0.64)	0.84 (0.91)	0.84 (0.91)
Median	0.00	0.50	0.38	0.38	0.25		1.63	0.50	0.50	0.50
Min, max	0.0, 0.4	0.0, 2.4	0.0, 1.6	0.0, 2.4	0.0, 2.4		0.0, 2.4	0.0, 1.6	0.0, 2.4	0.0, 2.4

Characteristic	PsAS					PsAS OJS3+				
	PBO N=5	CZP 200mg Q2W N=6	CZP 400mg Q2W N=10	All CZP N=16	All Subjects N=21	PBO N=0	CZP 200mg Q2W N=3	CZP 400mg Q2W N=5	All CZP N=8	All Subjects N=8
CRP (mg/L)										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	17.60 (18.37)	17.00 (25.59)	25.90 (30.95)	22.56 (28.51)	21.38 (26.11)		28.00 (34.83)	16.60 (18.61)	20.88 (24.07)	20.88 (24.07)
Median	12.00	8.50	11.50	11.50	12.00		17.00	9.00	11.50	11.50
Min, max	1.0, 43.0	0.0, 67.0	1.0, 96.0	0.0, 96.0	0.0, 96.0		0.0, 67.0	2.0, 49.0	0.0, 67.0	0.0, 67.0
DAS28 (CRP)										
n	5	6	10	16	21	NA	3	5	8	8
Mean (SD)	2.39 (0.64)	3.57 (1.79)	3.99 (1.35)	3.83 (1.49)	3.49 (1.46)		4.54 (1.72)	4.37 (1.47)	4.44 (1.44)	4.44 (1.44)
Median	2.20	3.44	3.98	3.89	2.99		5.35	4.55	4.88	4.88
Min, max	1.9, 3.4	1.7, 5.7	1.9, 6.3	1.7, 6.3	1.7, 6.3		2.6, 5.7	2.9, 6.3	2.6, 6.3	2.6, 6.3
DAS28 (CRP), n (%)										
<2.6 (remission)	4 (80.0)	2 (33.3)	1 (10.0)	3 (18.8)	7 (33.3)	0	0	0	0	0
≥2.6 to ≤3.2 (low disease activity)	0	1 (16.7)	3 (30.0)	4 (25.0)	4 (19.0)	0	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (37.5)	3 (37.5)
>3.2 to ≤5.1 (middle disease activity)	1 (20.0)	1 (16.7)	3 (30.0)	4 (25.0)	5 (23.8)	0	0	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
>5.1 (high disease activity)	0	2 (33.3)	3 (30.0)	5 (31.3)	5 (23.8)	0	2 (66.7)	2 (40.0)	4 (50.0)	4 (50.0)

CRP=C-reactive protein; CZP=certolizumab pegol; DAS28 (CRP)=Disease Activity Score 28 joint count C-reactive protein; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PhGADA=Physician's Global Assessment of Disease Activity; PsA=psoriatic arthritis; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; PtAAP=Patient's Assessment of Arthritis Pain; PtGADA=Patient's Global Assessment of Disease Activity; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data sources: PS0017 Final CSR Table 2.1.5FA, Table 2.1.7FA

3.1.2.1.2.2 維持期間

BM PsAS IA における人口統計学的特性を表 3-16 に、BM PsAS IA 及び BM PsAS（OJS3+）IA におけるベースラインの疾患特性を表 3-17 に示した。

BM PsAS IA 及び BM PsAS（OJS3+）IA における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、それぞれ PsAS 及び PsAS（OJS3+）と同様であった。BM PsAS IA では PBO 群の被験者はいなかった。CZP の投与群間で問題となる違いは認められなかった。

表 3-16　人口統計学的特性 – PS0017 試験（BM PsAS IA）

Characteristic	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=0	CZP 200mg Q2W[b] N=3	CZP 400mg Q2W[c] N=9	All Subjects N=12	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0
Age (years)						
n	NA	3	9	12	3	NA
Mean (SD)		49.85 (7.46)	48.08 (11.45)	48.52 (10.30)	49.85 (7.46)	
Median		48.02	46.23	47.12	48.02	
Min, max		43.5, 58.1	25.3, 62.5	25.3, 62.5	43.5, 58.1	
Age category (years), n (%)						
<40	0	0	2 (22.2)	2 (16.7)	0	0
≥40 to <65	0	3 (100)	7 (77.8)	10 (83.3)	3 (100)	0
≥65	0	0	0	0	0	0
Gender, n (%)						
Male	0	2 (66.7)	6 (66.7)	8 (66.7)	2 (66.7)	0
Female	0	1 (33.3)	3 (33.3)	4 (33.3)	1 (33.3)	0
Weight (kg)						
n	NA	3	9	12	3	NA
Mean (SD)		78.10 (21.34)	65.68 (14.85)	68.79 (16.58)	78.10 (21.34)	
Median		85.70	70.75	71.28	85.70	
Min, max		54.0, 94.6	37.9, 83.2	37.9, 94.6	54.0, 94.6	
Height (cm)						
n	NA	3	9	12	3	NA
Mean (SD)		165.43 (5.95)	162.36 (6.03)	163.13 (5.90)	165.43 (5.95)	
Median		165.40	162.40	162.45	165.40	
Min, max		159.5, 171.4	153.5, 171.4	153.5, 171.4	159.5, 171.4	
BMI (kg/m^2)						
n	NA	3	9	12	3	NA
Mean (SD)		28.33 (6.72)	24.87 (5.35)	25.74 (5.61)	28.33 (6.72)	
Median		29.17	24.08	26.32	29.17	
Min, max		21.2, 34.6	15.0, 31.5	15.0, 34.6	21.2, 34.6	

BM=Blinded Maintenance; BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; IA=interim analysis; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation

Note: Only subjects with Race=Asian, Ethnicity=Not Hispanic or Latino, Ethnic subgroup=Japanese were included in the study. Therefore the demographic table does not include race, ethnicity, or ethnic subgroup.

a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.

b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.

Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.6.0FA

表 3-17　ベースラインの疾患特性 – PS0017 試験［BM PsAS IA 及び BM PsAS（OJS3+）IA］

Characteristic	BM PsAS IA						BM PsAS (OJS3+) IA					
	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg		Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=0	CZP 200mg Q2W[b] N=3	CZP 400mg Q2W[c] N=9	All Subjects N=12	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0	PBO[a] N=0	CZP 200mg Q2W[b] N=1	CZP 400mg Q2W[c] N=5	All Subjects N=6	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=1	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0
Any systemic treatment for PsA, n (%)												
Yes	0	2 (66.7)	3 (33.3)	5 (41.7)	2 (66.7)	0	0	1 (100)	2 (40.0)	3 (50.0)	1 (100)	0
No	0	1 (33.3)	6 (66.7)	7 (58.3)	1 (33.3)	0	0	0	3 (60.0)	3 (50.0)	0	0
PhGADA												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		52.67 (41.65)	54.78 (23.15)	54.25 (26.57)	52.67 (41.65)			71.00	57.60 (28.43)	59.83 (26.01)	71.00	
Median		71.00	60.00	63.00	71.00			71.00	66.00	68.50	71.00	
Min, max		5.0, 82.0	19.0, 92.0	5.0, 92.0	5.0, 82.0			71.0, 71.0	19.0, 92.0	19.0, 92.0	71.0, 71.0	
PtGADA												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		34.00 (28.16)	50.67 (17.57)	46.50 (20.63)	34.00 (28.16)			45.00	49.40 (24.58)	48.67 (22.06)	45.00	
Median		45.00	52.00	51.50	45.00			45.00	52.00	48.50	45.00	
Min, max		2.0, 55.0	19.0, 81.0	2.0, 81.0	2.0, 55.0			45.0, 45.0	19.0, 81.0	19.0, 81.0	45.0, 45.0	
PtAAP												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		45.67 (39.17)	59.89 (24.92)	56.33 (27.78)	45.67 (39.17)			80.00	53.40 (30.03)	57.83 (28.97)	80.00	
Median		54.00	60.00	57.00	54.00			80.00	54.00	62.00	80.00	
Min, max		3.0, 80.0	22.0, 94.0	3.0, 94.0	3.0, 80.0			80.0, 80.0	22.0, 94.0	22.0, 94.0	80.0, 80.0	
Tender joint count												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		8.33 (11.85)	9.89 (6.74)	9.50 (7.68)	8.33 (11.85)			22.00	12.40 (7.37)	14.00 (7.67)	22.00	
Median		2.00	10.00	8.50	2.00			22.00	11.00	15.50	22.00	
Min, max		1.0, 22.0	2.0, 20.0	1.0, 22.0	1.0, 22.0			22.0, 22.0	4.0, 20.0	4.0, 22.0	22.0, 22.0	
Swollen joint count												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		6.33 (5.51)	7.00 (7.38)	6.83 (6.73)	6.33 (5.51)			9.00	11.60 (7.02)	11.17 (6.37)	9.00	
Median		9.00	4.00	5.50	9.00			9.00	9.00	9.00	9.00	
Min, max		0.0, 10.0	1.0, 20.0	0.0, 20.0	0.0, 10.0			9.0, 9.0	4.0, 20.0	4.0, 20.0	9.0, 9.0	

Characteristic	BM PsAS IA						BM PsAS (OJS3+) IA					
	Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg		Initial randomization				Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=0	CZP 200mg Q2W[b] N=3	CZP 400mg Q2W[c] N=9	All Subjects N=12	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0	PBO[a] N=0	CZP 200mg Q2W[b] N=1	CZP 400mg Q2W[c] N=5	All Subjects N=6	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=1	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0
HAQ-DI												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		1.04 (1.21)	0.53 (0.53)	0.66 (0.72)	1.04 (1.21)			2.38	0.55 (0.64)	0.85 (0.94)	2.38	
Median		0.75	0.38	0.44	0.75			2.38	0.50	0.50	2.38	
Min, max		0.0, 2.4	0.0, 1.6	0.0, 2.4	0.0, 2.4			2.4, 2.4	0.0, 1.6	0.0, 2.4	2.4, 2.4	
CRP (mg/L)												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		27.67 (34.78)	26.22 (32.81)	26.58 (31.67)	27.67 (34.78)			67.00	16.60 (18.61)	25.00 (26.47)	67.00	
Median		15.00	9.00	11.50	15.00			67.00	9.00	11.50	67.00	
Min, max		1.0, 67.0	1.0, 96.0	1.0, 96.0	1.0, 67.0			67.0, 67.0	2.0, 49.0	2.0, 67.0	67.0, 67.0	
DAS28 (CRP)												
n	NA	3	9	12	3	NA	NA	1	5	6	1	NA
Mean (SD)		3.94 (1.98)	4.05 (1.42)	4.02 (1.48)	3.94 (1.98)			5.71	4.37 (1.47)	4.60 (1.42)	5.71	
Median		4.31	4.48	4.40	4.31			5.71	4.55	4.88	5.71	
Min, max		1.8, 5.7	1.9, 6.3	1.8, 6.3	1.8, 5.7			5.7, 5.7	2.9, 6.3	2.9, 6.3	5.7, 5.7	
DAS28 (CRP), n (%)												
<2.6	0	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (16.7)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
≥2.6 to ≤3.2	0	0	3 (33.3)	3 (25.0)	0	0	0	0	2 (40.0)	2 (33.3)	0	0
>3.2 to ≤5.1	0	1 (33.3)	2 (22.2)	3 (25.0)	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	1 (16.7)	0	0
>5.1	0	1 (33.3)	3 (33.3)	4 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (100)	2 (40.0)	3 (50.0)	1 (100)	0

BM=Blinded Maintenance; CRP=C-reactive protein; CZP=certolizumab pegol; DAS28 (CRP)=Disease Activity Score 28 joint count C-reactive protein; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; IA=interim analysis; Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PhGADA=Physician's Global Assessment of Disease Activity; PsA=psoriatic arthritis; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; PtAAP=Patient's Assessment of Arthritis Pain; PtGADA=Patient's Global Assessment of Disease Activity; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation

a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.

b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.

Data sources: PS0017 Final CSR Table 2.1.6.0FA, Table 2.1.8.0FA

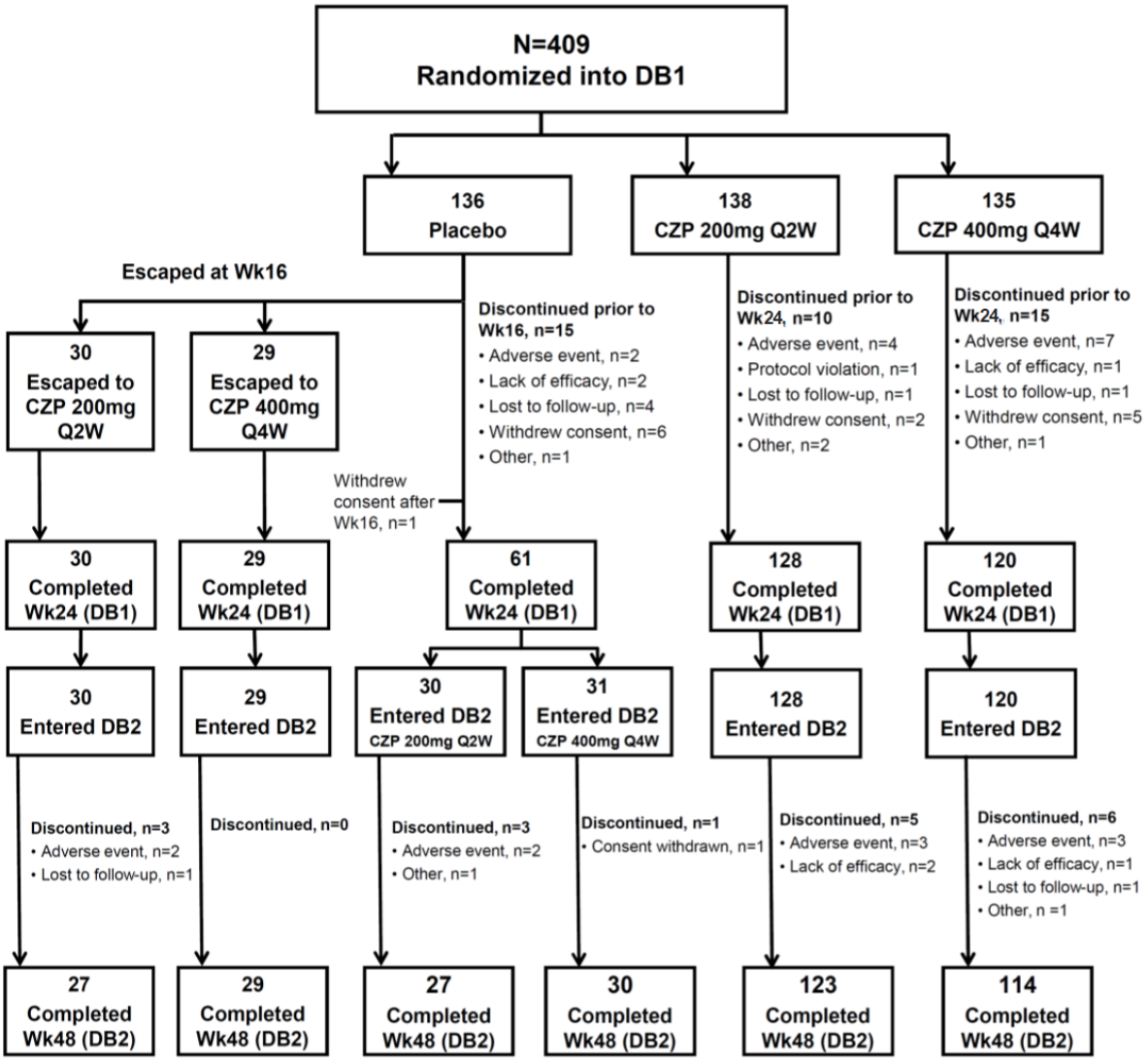
3.1.2.2 海外第 III 相試験（PsA001 試験）

3.1.2.2.1 被験者の内訳

二重盲検期間+用量盲検期間の被験者の内訳を図 3-1 に示した。

Week 0 で合計 409 例が無作為割付けされ、その内訳は、CZP 群が 273 例（CZP 200mg Q2W 群が 138 例、CZP 400mg Q4W 群が 135 例）、PBO 群が 136 例であった。PBO 群 136 例中 59 例（43.4%）は、Week 14 及び 16 で最小効果（圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ 10%以上減少と定義）が得られなかったため、Week 16 で escape 投与へ移行し、このうち 30 例が CZP 200mg Q2W 群に、29 例が CZP 400mg Q4W 群に再度無作為割付けされた。その後は、試験終了時まで再割付けされた用法・用量で CZP を投与した。全被験者（100%）が治験薬を投与され、ほとんどの被験者（90.0%）が二重盲検期間（Week 24 まで）を完了した［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 1.3］。最も多い二重盲検期間の中止理由は同意撤回（3.4%）であり、次いで有害事象（3.2%）であった。中止理由の内訳では、投与群間で臨床的に重要と考えられるような違いは認められなかった。

Week 24 で 368 例が用量盲検期間に移行した。このうち、350 例（95.1%）が 24 週間の用量盲検期間（Week 48 まで）を完了し、18 例（4.9%）が用量盲検期間で中止した［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 1.4］。最も多い用量盲検期間の中止理由は有害事象（2.7%）であった。中止の割合及び中止理由の内訳では、CZP の 2 つの投与群間で臨床的に重要と考えられるような違いは認められなかった。



CZP=certolizumab pegol; DB1=Double-Blind Treatment Period; DB2=Dose-Blind Treatment Period; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; Wk=Week
Note: Subjects who completed study visits up through the Week 48 assessments were counted as completing the Dose-Blind Treatment Period, even if they did not continue to the Open-Label Extension Period. This was the case for the following subjects: 304-00431, 459-00467, 605-00429, and 705-00496.
Data sources: PsA001 Week 48 Interim CSR Table 1.1.2, Table 1.3, Table 1.4, PsA001 Week 24 Interim CSR Table 1.1, Table 1.4

図 3-1　二重盲検期間+用量盲検期間の被験者の内訳 －PsA001 試験

3.1.2.2.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

RS における人口統計学的特性を表 3-18 に示した。

全被験者の平均年齢は 47.6 歳（範囲：19～75 歳）であり、男女の割合は女性（55.3%）の方がわずかに高かった。被験者のほとんどが白人（97.8%）であった。BMI の平均値は 29.75kg/m^2 であり、被験者の 40.3%が 30kg/m^2 以上のカテゴリーに含まれた。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。

表 3-18 人口統計学的特性（DB1 投与群別） – PsA001 試験（RS）

	PBO N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273	All Subjects N=409
Age (years)					
n	136	138	135	273	409
Mean (SD)	47.3 (11.1)	48.2 (12.3)	47.1 (10.8)	47.7 (11.6)	47.6 (11.4)
Median	47.0	50.0	48.0	48.0	48.0
Min, max	22, 75	19, 73	22, 70	19, 73	19, 75
Gender, n (%)					
Male	57 (41.9)	64 (46.4)	62 (45.9)	126 (46.2)	183 (44.7)
Female	79 (58.1)	74 (53.6)	73 (54.1)	147 (53.8)	226 (55.3)
Race, n (%)					
American Indian/Alaskan native	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (0.5)
Asian	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
Black	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	132 (97.1)	135 (97.8)	133 (98.5)	268 (98.2)	400 (97.8)
Other/mixed	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.0)
Weight (kg)					
n	135	138	135	273	408
Mean (SD)	82.63 (19.94)	85.80 (17.65)	84.83 (18.68)	85.32 (18.14)	84.43 (18.77)
Median	82.00	85.20	82.00	84.00	83.70
Min, max	31.1, 151.6	51.4, 146.0	54.0, 144.7	51.4, 146.0	31.1, 151.6
Height (cm)					
n	135	138	135	273	408
Mean (SD)	168.18 (10.24)	167.91 (9.98)	169.56 (8.48)	168.72 (9.29)	168.54 (9.61)
Median	168.00	168.00	169.00	168.00	168.00
Min, max	141.0, 195.0	148.0, 193.0	150.0, 188.0	148.0, 193.0	141.0, 195.0
BMI (kg/m^2)					
n	135	138	135	273	408
Mean (SD)	29.18 (6.72)	30.50 (6.19)	29.56 (6.55)	30.04 (6.38)	29.75 (6.50)
Median	28.09	29.61	28.08	28.93	28.52
Min, max	15.6, 63.7	17.9, 51.1	19.0, 54.3	17.9, 54.3	15.6, 63.7
BMI class (kg/m^2), n (%)					
<18.5	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	4 (1.0)
18.5 to <25	32 (23.5)	24 (17.4)	34 (25.2)	58 (21.2)	90 (22.0)
25 to <30	49 (36.0)	48 (34.8)	52 (38.5)	100 (36.6)	149 (36.4)
≥30	51 (37.5)	65 (47.1)	49 (36.3)	114 (41.8)	165 (40.3)
Missing	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)

BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double-Blind Treatment Period; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation
Data source: PsA001 Week 48 Interim CSR Table 2.1.3

RS におけるベースラインの疾患特性を表 3-19 に示した。

ベースラインの疾患特性について、全被験者の平均罹病期間は 8.55 年（56.2%の被験者は 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。また、被験者が登録された地域としては、中央／東ヨーロッパ（47.9%）が最も多かった。ベースラインの疾患特性は、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 3-19 ベースラインの疾患特性（DB1 投与群） – PsA001 試験（RS）

	PBO N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273	All Subjects N=409
DISEASE CHARACTERISTICS					
Time since diagnosis (years)					
n	136	138	135	273	409
Mean (SD)	7.91 (7.67)	9.62 (8.50)	8.11 (8.30)	8.88 (8.42)	8.55 (8.18)
Min[a], max	0.2, 44.1	0.3, 49.2	0.2, 40.9	0.2, 49.2	0.2, 49.2
Time since diagnosis (years), n (%)					
<5	63 (46.3)	50 (36.2)	66 (48.9)	116 (42.5)	179 (43.8)
≥5	73 (53.7)	88 (63.8)	69 (51.1)	157 (57.5)	230 (56.2)
CRP (mg/L)					
n	136	138	135	273	409
Mean (SD)	18.56 (25.46)	15.36 (27.78)	13.71 (14.33)	14.55 (22.15)	15.88 (23.35)
Median	9.00	7.00	8.70	8.00	8.00
Min, max	0.2, 131.0	0.2, 238.0	0.1, 87.0	0.1, 238.0	0.1, 238.0
Psoriasis BSA, n (%)					
<3%	48 (35.3)	45 (32.6)	55 (40.7)	100 (36.6)	148 (36.2)
≥3%	86 (63.2)	90 (65.2)	76 (56.3)	166 (60.8)	252 (61.6)
Missing	2 (1.5)	3 (2.2)	4 (3.0)	7 (2.6)	9 (2.2)
Nail psoriasis, n (%)	103 (75.7)	92 (66.7)	105 (77.8)	197 (72.2)	300 (73.3)
Enthesitis[b], n (%)	91 (66.9)	88 (63.8)	84 (62.2)	172 (63.0)	263 (64.3)
Dactylitis[c], n (%)	45 (33.1)	47 (34.1)	47 (34.8)	94 (34.4)	139 (34.0)
Suspected axial involvement[d], n (%)	105 (77.2)	116 (84.1)	97 (71.9)	213 (78.0)	318 (77.8)
PRIOR AND CONCOMITANT MEDICATION USE					
Prior TNF antagonist exposure[e], n (%)	26 (19.1)	31 (22.5)	23 (17.0)	54 (19.8)	80 (19.6)
Prior use of sDMARDs[f], n (%)					
0	2 (1.5)	3 (2.2)	3 (2.2)	6 (2.2)	8 (2.0)
1	71 (52.2)	61 (44.2)	68 (50.4)	129 (47.3)	200 (48.9)
≥2	63 (46.3)	74 (53.6)	64 (47.4)	138 (50.5)	201 (49.1)
Concomitant DMARDs at Baseline, n (%)					
0	47 (34.6)	39 (28.3)	35 (25.9)	74 (27.1)	121 (29.6)
1	85 (62.5)	95 (68.8)	93 (68.9)	188 (68.9)	273 (66.7)
2	4 (2.9)	4 (2.9)	7 (5.2)	11 (4.0)	15 (3.7)

BSA=body surface area; CRP=C-reactive protein; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double-Blind Treatment Period; (s)DMARD=(synthetic) disease-modifying antirheumatic drug; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation; TNFα=tumor necrosis factor alpha

a The minimum time since diagnosis of PsA was less than the protocol-defined minimum of 0.5 years in 5 subjects, because the assessment for inclusion criterion 5 was erroneously based on time since diagnosis of psoriasis instead of PsA. The time since diagnosis of PsA for these 5 subjects ranged from 0.2 to 0.4 years (Listing 9.1).

b Presence of enthesitis at Baseline was defined as a Baseline Leeds Enthesitis Index (LEI) score >0.

c Presence of dactylitis at Baseline was defined as at least 1 digit being assessed as affected.

d Suspected axial involvement at Baseline was defined as a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index (BASDAI) Question 2 >4 at Baseline.

e Prior TNFα antagonist use was equivalent to past TNFα antagonist use as these medications were required to be stopped prior to study entry.

f Prior medications/therapies were defined as those taken before the date of first study medication administration (regardless of continuing or stopping the medication).

Data sources: PsA001 Week 48 Interim CSR Table 2.2.3, Table 2.3.3

3.1.2.2.3 既往歴及び合併症

ほとんどの被験者（98.8%）で、ベースライン時に既往歴又は合併症が報告された。最も多く報告された既往歴又は合併症の SOC は「皮膚および皮下組織障害」（93.9%）であり、乾癬（93.6%）によるものであった［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 2.7.1］。

試験対象集団でみられた合併症は、一般的な関節症性乾癬患者集団で典型的な疾患であった（Gladman, 2008）。

3.1.3 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者

3.1.3.1 国内試験（PS0017 試験の非盲検コホート）

3.1.3.1.1 被験者の内訳

3.1.3.1.1.1 導入期間

CRS における導入期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-20 に示した。

乾癬性紅皮症患者 15 例及び膿疱性乾癬患者 7 例が無作為に割り付けられ、導入期間を開始した。投与群の内訳は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W 群で 7 例及び CZP 400mg Q2W 群で 8 例であり、膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W 群で 4 例及び CZP 400mg Q2W 群で 3 例であった。乾癬性紅皮症患者では 14 例が導入期間を完了し、膿疱性乾癬患者では 7 例全例が導入期間（Week 16）を完了した。導入期間（Week 16 以前）で中止した被験者は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群 1 例のみであり、中止理由は有害事象であった。

表 3-20　被験者の内訳及び中止理由（導入期間：Week 0～16）－PS0017 試験（CRS）

	EP			GPP			All Subjects
	CZP 200mg Q2W N=7 n (%)	CZP 400mg Q2W N=8 n (%)	All EP N=15 n (%)	CZP 200mg Q2W N=4 n (%)	CZP 400mg Q2W N=3 n (%)	All GPP N=7 n (%)	N=22 n (%)
Started Initial Treatment Period (Baseline to Week 16)	7 (100)	8 (100)	15 (100)	4 (100)	3 (100)	7 (100)	22 (100)
Completed Week 16	6 (85.7)	8 (100)	14 (93.3)	4 (100)	3 (100)	7 (100)	21 (95.5)
Discontinued prior to Week 16	1 (14.3)	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (4.5)
Primary reason for discontinuation							
Adverse event	1 (14.3)	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (4.5)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0

CRS=Cohort Randomized Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Data source: PS0017 Final CSR Table 1.3.3FA

3.1.3.1.1.2 維持期間

CRS における維持期間の被験者の内訳及び中止理由を表 3-21 に示した。

CRS の乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者は合計 21 例が維持期間に移行し、19 例（90.5%）が維持期間を完了した。乾癬性紅皮症患者 2 例が Week 52 以前で試験を中止し、内訳は CZP 200mg Q2W 群の 1 例が非重篤な有害事象（潜伏結核）のため、CZP 400mg Q2W 群の 1 例が重篤な有害事象（多形紅斑）のためであった。導入期間に CZP 200mg Q2W 群であった 3 例（乾癬性紅皮症患者 2 例及び膿疱性乾癬患者 1 例）は、維持期間に効果不十分のため CZP 400mg Q2W に増量した。

表 3-21　被験者の内訳及び中止理由（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（CRS）

	EP				GPP				
	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4 n (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2 n (%)	All EP N=14 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3 n (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1 n (%)	All GPP N=7 n (%)	All Subjects N=21 n (%)
Started Maintenance Treatment Period (Week 16 to Week 52)	4 (100)	8 (100)	2 (100)	14 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	7 (100)	21 (100)
Completed Week 52	3 (75.0)	7 (87.5)	2 (100)	12 (85.7)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	7 (100)	19 (90.5)
Discontinued prior to Week 52	1 (25.0)	1 (12.5)	0	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (9.5)
Primary reason for discontinuation									
Adverse event	1 (25.0)	1 (12.5)	0	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (9.5)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CRS=Cohort Randomized Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Data source: PS0017 Final CSR Table 1.3.4FA

3.1.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

CFAS における人口統計学的特性を表 3-22 に示した。

乾癬性紅皮症患者では、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。

膿疱性乾癬患者では、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。

表 3-22　人口統計学的特性 – PS0017 試験（CFAS）

Characteristic	EP			GPP			All subjects N=22
	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8	All EP N=15	CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W N=3	All GPP N=7	
Age (years)							
n	7	8	15	4	3	7	22
Mean (SD)	56.01 (8.53)	47.84 (11.34)	51.65 (10.64)	50.96 (14.56)	44.71 (8.26)	48.28 (11.83)	50.58 (10.87)
Median	58.48	47.35	52.03	52.08	48.67	50.17	50.21
Min, max	41.7, 64.9	24.1, 59.0	24.1, 64.9	32.2, 67.5	35.2, 50.3	32.2, 67.5	24.1, 67.5
Age category (years), n (%)							
<40	0	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (13.6)
≥40 to <65	7 (100)	7 (87.5)	14 (93.3)	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	18 (81.8)
≥65	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	1 (4.5)
Gender, n (%)							
Male	7 (100)	6 (75.0)	13 (86.7)	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	16 (72.7)
Female	0	2 (25.0)	2 (13.3)	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	6 (27.3)
Weight (kg)							
n	7	8	15	4	3	7	22
Mean (SD)	73.49 (15.21)	69.69 (12.95)	71.46 (13.67)	65.34 (13.63)	57.23 (14.86)	61.86 (13.61)	68.41 (14.08)
Median	73.40	67.95	71.40	63.40	62.30	62.30	68.75
Min, max	49.3, 101.2	56.8, 97.2	49.3, 101.2	51.9, 82.7	40.5, 68.9	40.5, 82.7	40.5, 101.2
Height (cm)							
n	7	8	15	4	3	7	22
Mean (SD)	167.11 (5.14)	165.05 (9.54)	166.01 (7.61)	159.53 (8.52)	162.13 (1.10)	160.64 (6.21)	164.30 (7.50)
Median	166.10	167.10	167.00	159.50	162.50	162.50	165.70
Min, max	160.0, 175.5	146.6, 178.0	146.6, 178.0	152.1, 167.0	160.9, 163.0	152.1, 167.0	146.6, 178.0
BMI (kg/m^2)							
n	7	8	15	4	3	7	22
Mean (SD)	26.28 (5.14)	25.58 (4.13)	25.91 (4.47)	25.91 (6.77)	21.78 (5.66)	24.14 (6.20)	25.35 (5.00)
Median	26.35	25.45	25.69	23.66	24.06	24.06	25.45
Min, max	18.6, 34.9	19.9, 34.4	18.6, 34.9	20.6, 35.7	15.3, 25.9	15.3, 35.7	15.3, 35.7

BMI=body mass index; CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; max=maximum; min=minimum; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation

Note: Only subjects with Race=Asian, Ethnicity=Not Hispanic or Latino, Ethnic subgroup=Japanese were included in the study. Therefore the demographic table does not include race, ethnicity, or ethnic subgroup.

Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.10FA

CFAS におけるベースラインの疾患特性を表 3-23 に示した。

乾癬性紅皮症患者では、全被験者の病変 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かった（93.3%）。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%）。

膿疱性乾癬患者では、全被験者の 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%）。

表 3-23　ベースラインの疾患特性 – PS0017 試験（CFAS）

Characteristic	EP			GPP			All subjects N=22
	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8	All EP N=15	CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W N=3	All GPP N=7	
PSO disease duration (years)							
n	7	8	15	4	3	7	22
Mean (SD)	8.98 (10.69)	4.69 (5.26)	6.69 (8.23)	3.13 (3.42)	6.18 (10.32)	4.44 (6.63)	5.98 (7.67)
Median	3.30	3.57	3.30	2.77	0.31	0.31	2.92
Min, max	0.3, 29.2	0.1, 14.9	0.1, 29.2	0.2, 6.8	0.1, 18.1	0.1, 18.1	0.1, 29.2
PSO disease duration (years), n (%)							
≤Median (≤2.92)	3 (42.9)	4 (50.0)	7 (46.7)	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	11 (50.0)
>Median (>2.92)	4 (57.1)	4 (50.0)	8 (53.3)	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	11 (50.0)
Previous biologic therapy used, n(%)							
Never used	6 (85.7)	3 (37.5)	9 (60.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	13 (59.1)
Used	1 (14.3)	5 (62.5)	6 (40.0)	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	9 (40.9)
1 therapy	0	4 (50.0)	4 (26.7)	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	7 (31.8)
2 therapies	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)	0	0	0	2 (9.1)
Prior anti-TNF therapy used, n (%)							
Yes	0	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (25.0)	0	1 (14.3)	2 (9.1)
No	7 (100)	7 (87.5)	14 (93.3)	3 (75.0)	3 (100)	6 (85.7)	20 (90.9)
Previous systemic nonbiologic therapy used, n (%)							
Never used	2 (28.6)	2 (25.0)	4 (26.7)	0	1 (33.3)	1 (14.3)	5 (22.7)
Used	5 (71.4)	6 (75.0)	11 (73.3)	4 (100)	2 (66.7)	6 (85.7)	17 (77.3)
1 therapy	4 (57.1)	2 (25.0)	6 (40.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	11 (50.0)
2 therapies	0	3 (37.5)	3 (20.0)	0	0	0	3 (13.6)
≥3 therapies	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)	1 (25.0)	0	1 (14.3)	3 (13.6)
Prior chemophototherapy or phototherapy, n (%)							
Yes	3 (42.9)	7 (87.5)	10 (66.7)	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	12 (54.5)
No	4 (57.1)	1 (12.5)	5 (33.3)	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	10 (45.5)
Any prior systemic therapy used for PSO, n (%)							
Yes	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)	4 (100)	2 (66.7)	6 (85.7)	18 (81.8)
No	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)	0	1 (33.3)	1 (14.3)	4 (18.2)
Prior exposure to at least 2 systemic treatments out of phototherapy, methotrexate, and cyclosporine (with no previous biologic exposure), n (%)							
Yes	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)	0	0	0	3 (13.6)
No	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)	4 (100)	3 (100)	7 (100)	19 (86.4)
Concomitant PsA, n (%)							
Yes	2 (28.6)	2 (25.0)	4 (26.7)	2 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)	7 (31.8)
No	5 (71.4)	6 (75.0)	11 (73.3)	2 (50.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	15 (68.2)
Concomitant NAPSIS, n (%)							
Yes	0	0	0	0	0	0	0
No	7 (100)	8 (100)	15 (100)	4 (100)	3 (100)	7 (100)	22 (100)

Characteristic	EP			GPP			All subjects N=22
	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8	All EP N=15	CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W N=3	All GPP N=7	
PSO BSA (%)							
n	7	8	15	NA	NA	NA	15
Mean (SD)	86.57 (3.60)	87.13 (6.77)	86.87 (5.34)				86.87 (5.34)
Median	88.00	84.50	87.00				87.00
Min, max	81.0, 90.0	80.0, 100.0	80.0, 100.0				80.0, 100.0
PSO BSA (%), n(%)							
≤Median (≤87.00)	3 (42.9)	5 (62.5)	8 (53.3)	NA	NA	NA	8 (53.3)
>Median (>87.00)	4 (57.1)	3 (37.5)	7 (46.7)	NA	NA	NA	7 (46.7)
PASI score							
n	7	8	15	NA	NA	NA	15
Mean (SD)	34.34 (9.23)	43.69 (17.93)	39.33 (14.85)				39.33 (14.85)
Median	30.20	42.75	35.60				35.60
Min, max	21.6, 45.1	14.2, 68.4	14.2, 68.4				14.2, 68.4
PASI score, n (%)							
≤Median (≤35.60)	4 (57.1)	4 (50.0)	8 (53.3)	NA	NA	NA	8 (53.3)
>Median (>35.60)	3 (42.9)	4 (50.0)	7 (46.7)	NA	NA	NA	7 (46.7)
PGA score, n (%)							
2 (mild)	0	2 (25.0)	2 (13.3)	NA	NA	NA	2 (13.3)
3 (moderate)	4 (57.1)	1 (12.5)	5 (33.3)	NA	NA	NA	5 (33.3)
4 (severe)	3 (42.9)	5 (62.5)	8 (53.3)	NA	NA	NA	8 (53.3)
DLQI total score							
n	7	8	15	4	3	7	22
Mean (SD)	8.29 (6.40)	9.63 (10.35)	9.00 (8.46)	11.00 (8.04)	5.67 (1.15)	8.71 (6.40)	8.91 (7.71)
Median	6.00	4.00	4.00	9.50	5.00	7.00	5.50
Min, max	2.0, 18.0	2.0, 27.0	2.0, 27.0	3.0, 22.0	5.0, 7.0	3.0, 22.0	2.0, 27.0
Itch Numeric Rating Scale							
n	7	8	15	4	3	7	22
Mean (SD)	4.14 (3.08)	4.50 (3.34)	4.33 (3.11)	4.25 (2.99)	6.33 (2.89)	5.14 (2.91)	4.59 (3.00)
Median	5.00	3.00	3.00	4.00	8.00	5.00	4.00
Min, max	0.0, 9.0	0.0, 9.0	0.0, 9.0	1.0, 8.0	3.0, 8.0	1.0, 8.0	0.0, 9.0
JDA Severity Index Score							
n	NA	NA	NA	4	3	7	7
Mean (SD)				5.50 (2.38)	6.33 (4.04)	5.86 (2.91)	5.86 (2.91)
Median				5.50	7.00	7.00	7.00
Min, max				3.0, 8.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0

Characteristic	EP			GPP			All subjects N=22
	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8	All EP N=15	CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W N=3	All GPP N=7	

BSA=body surface area; CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; JDA=Japanese Dermatological Association; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Set; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; TNF=tumor necrosis factor
Data source: PS0017 Final CSR Table 2.1.10FA

3.1.3.1.3 既往歴及び合併症

すべての乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者でベースライン時に 1 つ以上の症状／疾患の既往歴又は合併症が報告された［PS0017 Final CSR Table 2.2.2FA］。

3.2 全試験の有効性の結果の比較

3.2.1 尋常性乾癬

3.2.1.1 国内試験（PS0017 試験）

3.2.1.1.1 PASI75 改善率

3.2.1.1.1.1 導入期間

FAS における Week 16 の PASI75 改善率（主要評価項目）を表 3-24 に、導入期間の PASI75 改善率の経時変化を図 3-2 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。

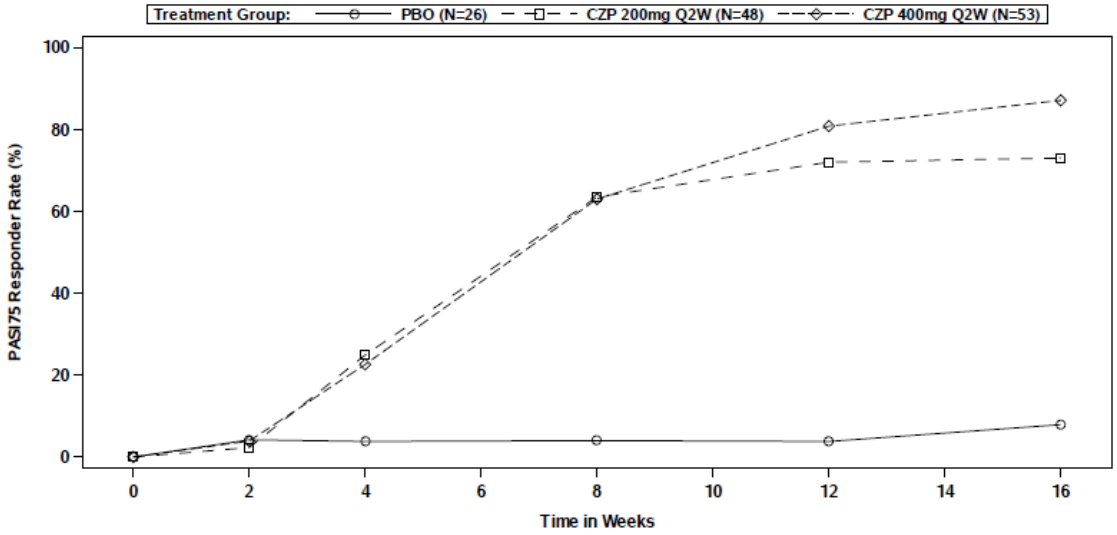
CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PASI75 改善率は速やかにかつ Week 8 又は 12 まで経時的に上昇し、その後は Week 16 まで維持された。PASI75 改善率は Week 4～16 までのすべての評価時期で PBO 群よりも高く、CZP 200mg Q2W 群では Week 4～16 の各評価時期（いずれも p≤0.0482）、CZP 400mg Q2W 群では Week 8～16 の各評価時期で PBO 群に対する有意差が認められた（いずれも p≤0.0005）［PS0017 Final CSR Table 4.6.1FA］。

FAS の 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 3-24 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 3-2 PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）

3.2.1.1.1.2 維持期間

BM FAS IA における維持期間の PASI75 改善率の経時変化を表 3-25 に示した。

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。

表 3-25 PASI75 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（BM FAS IA-NRI）

Responder rate (%)	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4	CZP 200mg Q2W [b] N=40	CZP 400mg Q2W [c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Week 16	50.0	85.0	93.9	85.0	85.0
Week 20	25.0	85.0	98.0	85.0	85.0
Week 24	25.0	92.5	98.0	95.0	90.0
Week 28	0	87.5	98.0	90.0	85.0
Week 32	25.0	90.0	95.9	95.0	85.0
Week 36	25.0	90.0	95.9	95.0	85.0
Week 40	25.0	90.0	95.9	95.0	85.0
Week 44	0	90.0	91.8	95.0	85.0
Week 48	0	87.5	89.8	90.0	85.0
Week 52	0	87.5	89.8	90.0	85.0

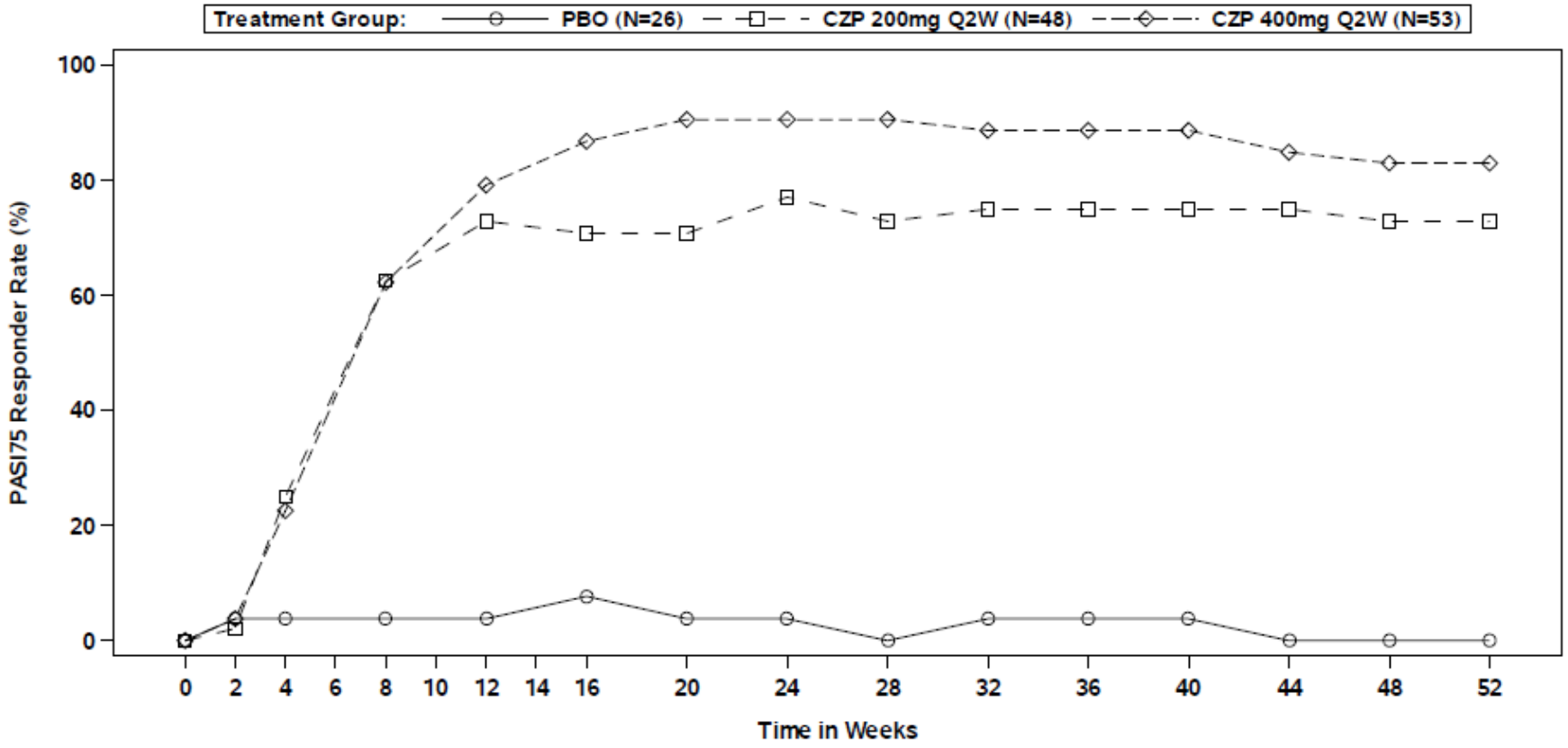
BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; NRI=non-response imputation; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Simple proportions were calculated for responder rate.
Note: Subjects with missing PASI75 response were considered to be non-responders in NRI imputation.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.6.2.1.0FA

3.2.1.1.1.3 導入期間+維持期間

FAS における導入期間+維持期間の PASI75 改善率の経時変化を図 3-3 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 3-3　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）

3.2.1.1.2 PGA 改善率

3.2.1.1.2.1 導入期間

FAS における Week 16 の PGA 改善率を表 3-26 に示した。導入期間の PGA 改善率の経時変化を図 3-4 に示した。

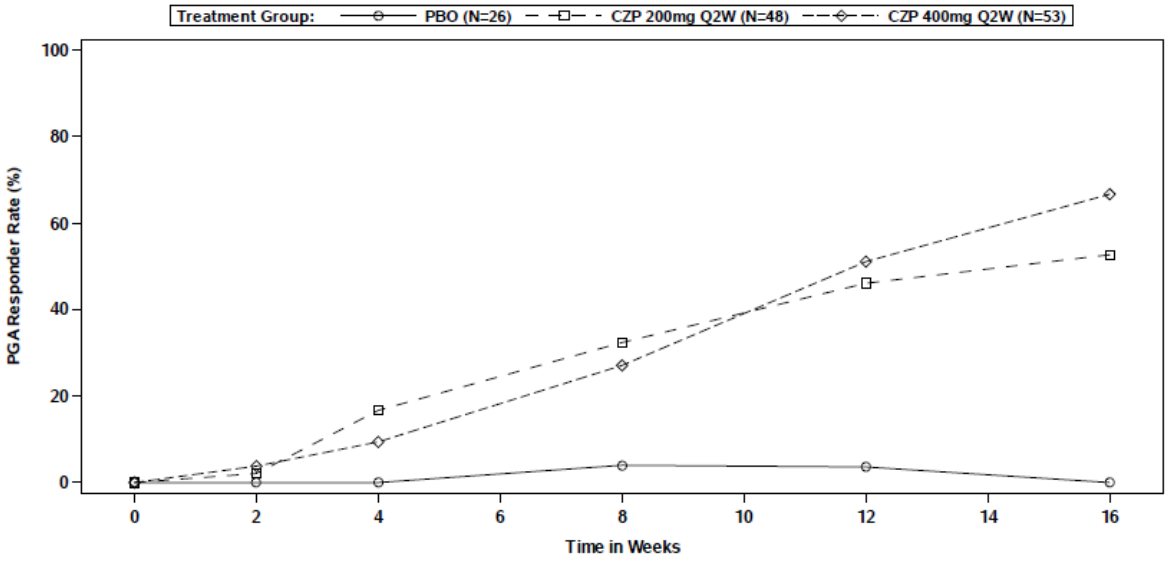
Week 16 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 52.7%、CZP 400mg Q2W 群では 66.7%であり、PBO 群（0.0%）に比べて高かった。PBO 群に対するオッズ比（97.5%信頼区間）は、CZP 200mg Q2W 群では 38.193（6.113～238.619）、CZP 400mg Q2W 群では 69.580（11.138～434.659）であった（いずれも p<0.0001）。Week 16 の PGA 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

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≤0.0250、CZP 400mg Q2W 群で p≤0.0405）［PS0017 Final CSR Table 4.7.1FA］。

表 3-26 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 3-4 PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）

3.2.1.1.2.2 維持期間

BM FAS IA における維持期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-27 に示した。

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。

表 3-27 PGA 改善率の経時変化（維持期間 : Week 16～52） – PS0017 試験（BM FAS IA-NRI）

Responder rate (%)	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4	CZP 200mg Q2W [b] N=40	CZP 400mg Q2W [c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Week 16	0.0	60.0	71.4	55.0	65.0
Week 20	0.0	70.0	89.8	65.0	75.0
Week 24	0.0	75.0	91.8	75.0	75.0
Week 28	0.0	70.0	85.7	70.0	70.0
Week 32	0.0	72.5	81.6	70.0	75.0
Week 36	0.0	67.5	73.5	60.0	75.0
Week 40	0.0	70.0	77.6	65.0	75.0
Week 44	0.0	67.5	81.6	65.0	70.0
Week 48	0.0	70.0	77.6	70.0	70.0
Week 52	0.0	75.0	77.6	75.0	75.0

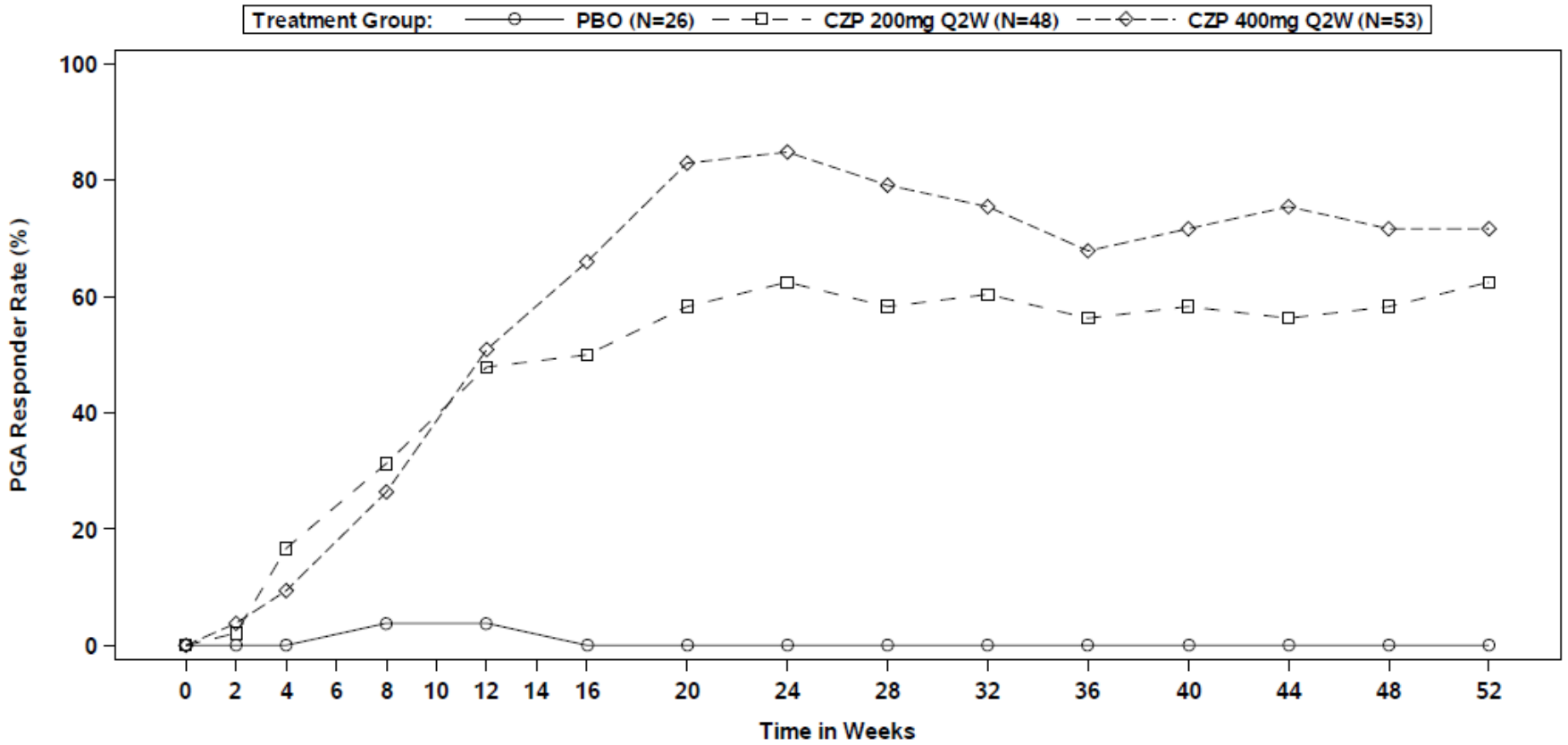
BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; NRI=non-response imputation; PBO=placebo; PGA= Physician's Global Assessment of Psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Simple proportions were calculated for responder rate.
Note: Subjects with missing PGA response were considered to be non-responders in NRI imputation.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.7.2.1.0FA

3.2.1.1.2.3 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 3-5 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 3-5　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）

3.2.1.1.3 PASI90 改善率

3.2.1.1.3.1 導入期間

FAS における Week 16 の PASI90 改善率を表 3-28 に、導入期間の PASI90 改善率の経時変化を図 3-6 に示した。

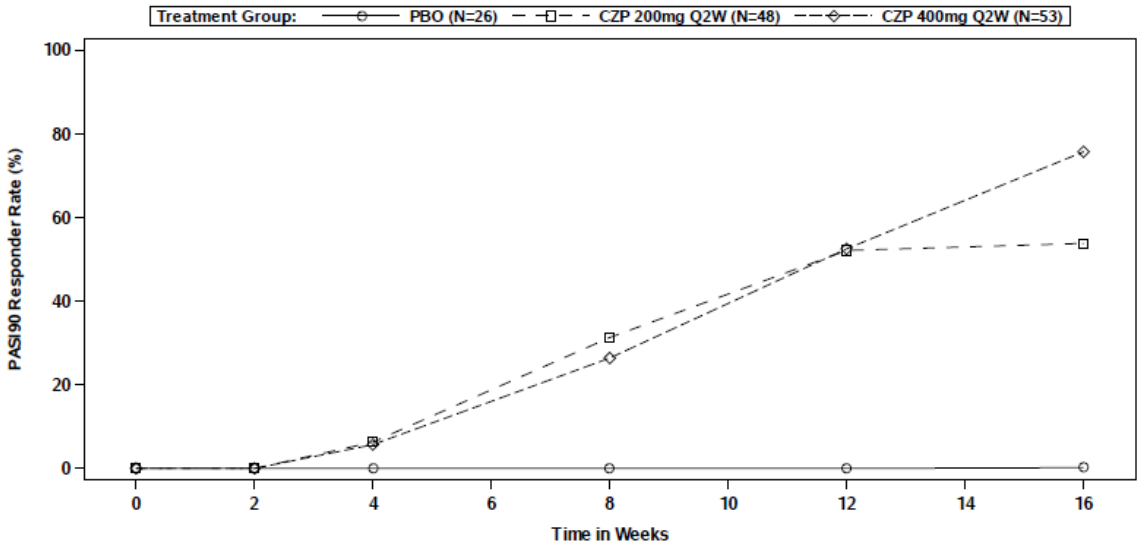
Week 16 の PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 53.8%、CZP 400mg Q2W 群では 75.7%であり、PBO 群（0.2%）に比べて高かった。PBO 群に対するオッズ比（97.5%信頼区間）は、CZP 200mg Q2W 群では 38.696（6.047～247.634）、CZP 400mg Q2W 群では 100.459（15.540～649.437）であった（いずれも p<0.0001）。Week 16 の PASI90 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

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 3-28 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 3-6 PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（FAS-MCMC）

3.2.1.1.3.2 維持期間

BM FAS IA における維持期間の PASI90 改善率の経時変化を表 3-29 に示した。

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。

表 3-29 PASI90 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（BM FAS IA-NRI）

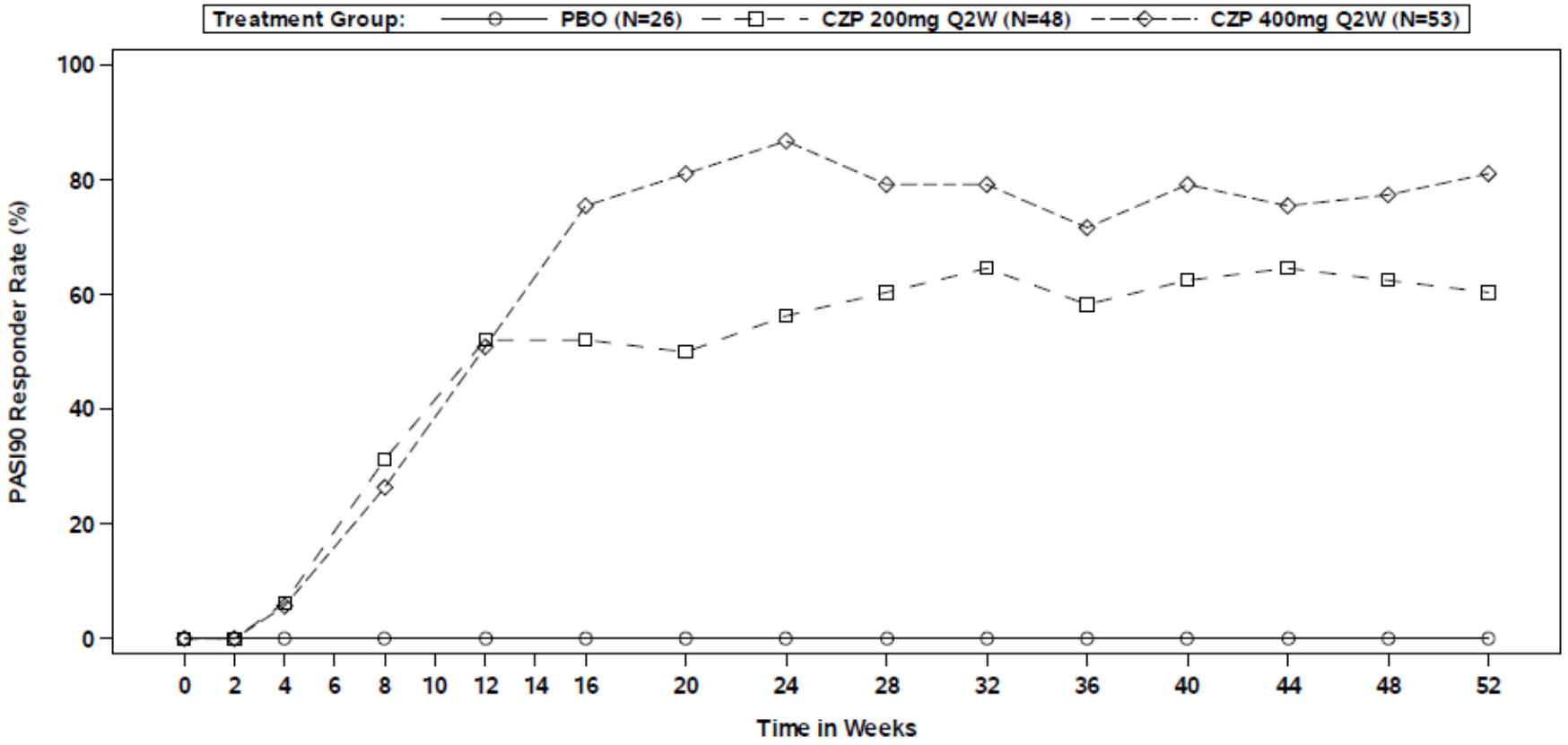
Responder rate (%)	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4	CZP 200mg Q2W [b] N=40	CZP 400mg Q2W [c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Week 16	0.0	62.5	81.6	60.0	65.0
Week 20	0.0	60.0	87.8	60.0	60.0
Week 24	0.0	67.5	93.9	65.0	70.0
Week 28	0.0	72.5	85.7	75.0	70.0
Week 32	0.0	77.5	85.7	75.0	80.0
Week 36	0.0	70.0	77.6	70.0	70.0
Week 40	0.0	75.0	85.7	65.0	85.0
Week 44	0.0	77.5	81.6	70.0	85.0
Week 48	0.0	75.0	83.7	80.0	70.0
Week 52	0.0	72.5	87.8	75.0	70.0

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; NRI=non-response imputation; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Simple proportions were calculated for responder rate.
Note: Subjects with missing PASI90 response were considered to be non-responders in NRI imputation.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.6.2.1.0FA

3.2.1.1.3.3 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 3-7 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。Week 12 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 3-7　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）

3.2.1.1.4 PASI100 改善率

3.2.1.1.4.1 導入期間

FAS における Week 16 の PASI100 改善率を表 3-30 に、導入期間の PASI100 改善率の経時変化を図 3-8 に示した。

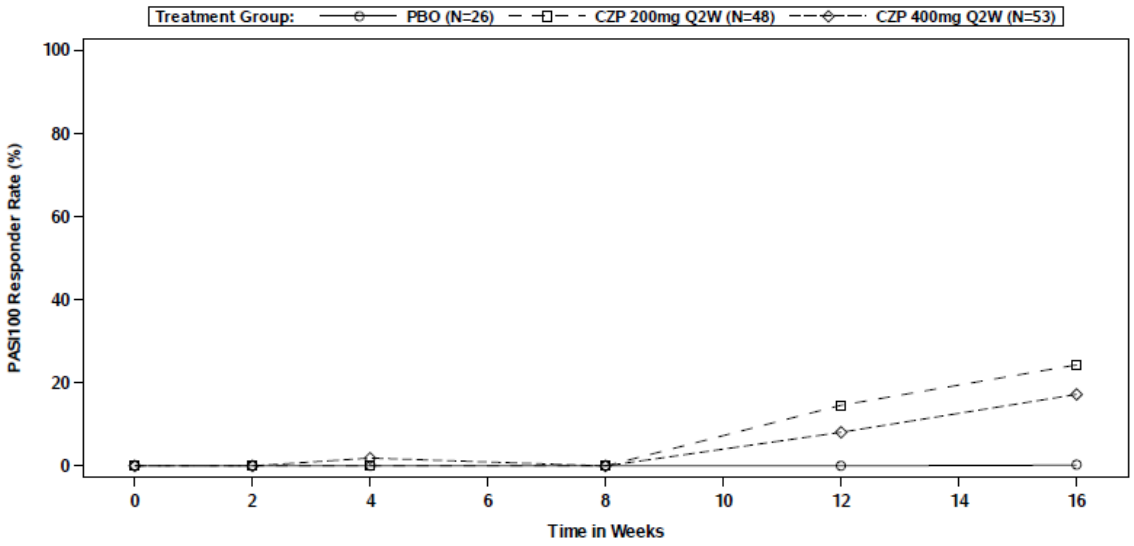
CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PASI100 改善率は、Week 12 から経時的に上昇し、PBO 群に比べて高くなった。Week 16 の PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 24.3%、CZP 400mg Q2W 群では 17.2%に対して、PBO 群では 0.2%であった。

Week 16 の PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度であった。

表 3-30 Week 16 の PASI100 改善率 －PS0017 試験（FAS-MCMC）

	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53
PASI100 responder rate at Week 16 [a]			
Responder rate (%)	0.2	24.3	17.2
Odds ratio (CZP vs PBO)		10.930	6.912
95% CI		(2.107, 56.687)	(1.301, 36.712)
p-value		0.0044	0.0233

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI100=100% 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 are calculated for responder rate.
Note: PASI100 response is based on at least 100% improvement from Baseline in the PASI score.
Note: Estimates of responder rates, 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 analysis was evaluated at a 2-sided significance level of 0.05 for each CZP dose vs PBO. P-values are nominal since they were not controlled for multiplicity.
a Missing data were imputed using multiple imputation based on the MCMC method.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.6.1FA



CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI100=100% 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: PASI100 response is based on at least 100% 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 3-8　PASI100 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－PS0017 試験（FAS-MCMC）

3.2.1.1.4.2　　維持期間

BM FAS IA における維持期間の PASI100 改善率の経時変化を表 3-31 に示した。

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又は上昇した。

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。

表 3-31 PASI100 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－ PS0017 試験（BM FAS IA-NRI）

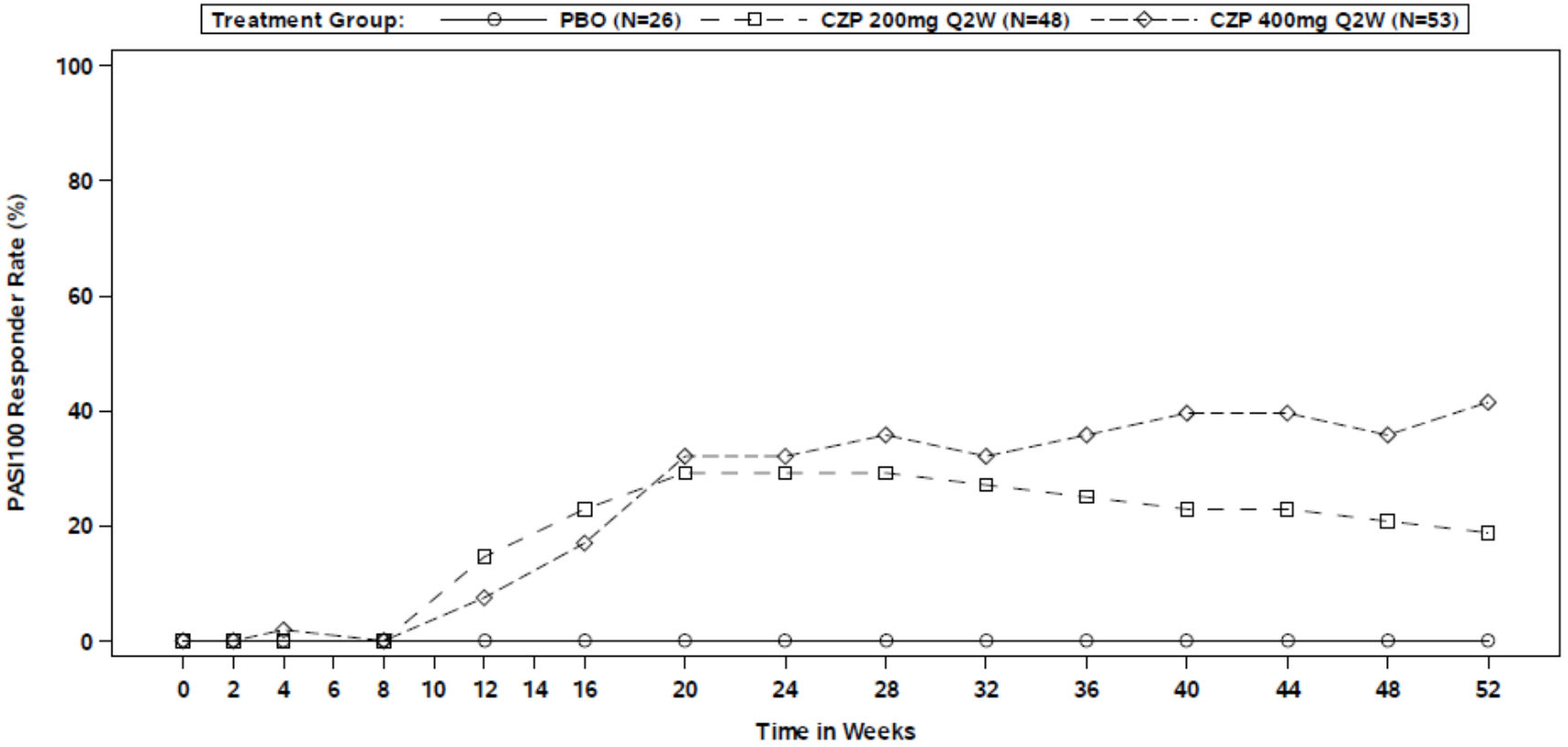
Responder rate (%)	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4	CZP 200mg Q2W [b] N=40	CZP 400mg Q2W [c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Week 16	0.0	27.5	18.4	30.0	25.0
Week 20	0.0	35.0	34.7	30.0	40.0
Week 24	0.0	35.0	34.7	25.0	45.0
Week 28	0.0	35.0	38.8	30.0	40.0
Week 32	0.0	32.5	34.7	30.0	35.0
Week 36	0.0	30.0	38.8	25.0	35.0
Week 40	0.0	27.5	42.9	15.0	40.0
Week 44	0.0	27.5	42.9	25.0	30.0
Week 48	0.0	25.0	38.8	20.0	30.0
Week 52	0.0	22.5	44.9	20.0	25.0

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; NRI=nonresponse imputation; PASI100=100% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Simple proportions were calculated for responder rate.
Note: Subjects with missing PASI100 response were considered to be non-responders in NRI imputation.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.6.2.1.0FA

3.2.1.1.4.3 導入期間+維持期間

FAS における導入期間+維持期間の PASI100 改善率の経時変化を図 3-9 に示した。

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、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］。



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:PASI100=Psoriasis Area and Severity Index response is defined as at least 100% improvement from baseline in the PASI Score.
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Figure 1.1FA

図 3-9　PASI100 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 0～52）　－PS0017 試験（FAS-NRI）

3.2.1.1.5 PASI スコアのベースラインからの変化量

3.2.1.1.5.1 導入期間

FAS における Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率を表 3-32 に示した。

ベースラインの PASI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W 群（24.51）と PBO 群（24.50）で同程度であり、CZP 400mg Q2W 群（26.50）ではわずかに高かった。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のいずれも、PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率は減少（改善）を示し、その減少の程度は Week 2～16 のすべての評価時期で PBO 群に比べて一貫して大きかった［PS0017 Final CSR Table 4.8.1FA、Table 4.8.2FA］。Week 16 のベースラインからの平均変化量は、CZP 200mg Q2W 群では−19.83、CZP 400mg Q2W 群では−22.56 に対して、PBO 群では−0.62 であり、Week 16 のベースラインからの平均変化率は CZP 200mg Q2W 群では−80.44%、CZP 400mg Q2W 群では−85.20%に対して、PBO 群では−3.69%であった。

表 3-32 Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 －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)	24.50 (10.36)	24.51 (12.59)	26.50 (11.00)
Week 16			
n	26	48	53
Mean change from Baseline (SD)	−0.62 (14.47)	−19.83 (12.50)	−22.56 (11.83)
n	26	48	53
Mean percent change from Baseline (SD)	−3.69 (58.25)	−80.44 (26.77)	−85.20 (27.97)

CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; LOCF=last observation carried forward; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data sources: PS0017 Final CSR Table 4.8.1FA, Table 4.8.2FA

3.2.1.1.5.2 維持期間

BM FAS IA における維持期間の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化を表 3-33 に示した。

ベースラインの PASI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W 群（24.21）及び CZP 400mg Q2W 群（25.90）で同程度であった。導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者におけるベースラインの PASI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群（25.65）と比較して CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群（22.78）でわずかに低かった。

CZP のいずれの投与群も、PASI 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。ベースラインからの平均変化量は CZP 400mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で同程度であった。

表 3-33 PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化（維持期間 : Week 16 ～52） – PS0017 試験（BM FAS IA-LOCF）

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4	CZP 200mg Q2W [b] N=40	CZP 400mg Q2W [c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Baseline					
n	4	40	49	20	20
Mean (SD)	24.93 (5.18)	24.21 (12.20)	25.90 (10.51)	25.65 (11.08)	22.78 (13.37)
Week 16					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−16.33 (1.03)	−21.73 (12.09)	−24.07 (10.48)	−23.04 (10.79)	−20.41 (13.41)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−67.26 (12.27)	−88.97 (12.14)	−92.20 (9.53)	−89.18 (11.06)	−88.75 (13.42)
Week 20					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−16.08 (1.26)	−21.64 (12.09)	−24.94 (10.48)	−23.23 (11.14)	−20.05 (13.06)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−66.09 (11.49)	−89.41 (13.49)	−95.76 (6.94)	−89.68 (10.80)	−89.13 (16.02)
Week 24					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−14.75 (1.99)	−21.95 (12.10)	−24.95 (10.54)	−23.71 (11.10)	−20.18 (13.08)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−61.48 (16.74)	−90.97 (13.57)	−95.74 (6.50)	−91.66 (9.50)	−90.28 (16.93)
Week 28					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−14.00 (1.75)	−21.88 (12.23)	−24.86 (10.60)	−23.85 (11.33)	−19.91 (13.06)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−58.23 (15.37)	−90.60 (14.39)	−95.28 (7.13)	−92.06 (11.49)	−89.14 (16.99)
Week 32					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−14.03 (2.06)	−21.26 (12.66)	−24.62 (10.63)	−23.12 (12.03)	−19.40 (13.30)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−58.45 (16.77)	−88.34 (21.24)	−94.38 (8.47)	−89.40 (21.41)	−87.29 (21.58)
Week 36					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−13.50 (1.89)	−21.18 (12.64)	−24.43 (10.74)	−23.01 (12.00)	−19.35 (13.30)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−56.10 (15.55)	−88.03 (21.03)	−93.65 (11.05)	−89.01 (20.98)	−87.06 (21.58)
Week 40					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−14.10 (2.97)	−21.10 (12.49)	−24.53 (11.11)	−22.71 (11.74)	−19.49 (13.30)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−59.00 (20.86)	−87.88 (20.94)	−93.61 (13.74)	−88.02 (20.64)	−87.75 (21.78)
Week 44					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−13.20 (1.42)	−21.02 (12.31)	−24.15 (11.61)	−22.62 (11.40)	−19.42 (13.26)
n	4	40	49	20	20

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=4	CZP 200mg Q2W[b] N=40	CZP 400mg Q2W[c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Mean percent change from Baseline (SD)	−54.65 (13.04)	−87.83 (21.07)	−91.96 (19.44)	−88.23 (21.06)	−87.42 (21.62)
Week 48					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−13.05 (1.22)	−20.94 (12.17)	−24.04 (11.34)	−22.64 (11.44)	−19.23 (12.93)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−53.93 (11.85)	−87.53 (21.17)	−91.72 (17.08)	−88.39 (21.27)	−86.66 (21.58)
Week 52					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−13.05 (1.22)	−21.00 (12.36)	−24.12 (11.24)	−22.71 (11.67)	−19.30 (13.08)
n	4	40	49	20	20
Mean percent change from Baseline (SD)	−53.93 (11.85)	−87.54 (21.14)	−92.23 (16.93)	−88.20 (21.25)	−86.89 (21.56)

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; LOCF=last observation carried forward; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation

a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.

b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.

Data sources: PS0017 Final CSR Table 4.8.3.0FA, Table 4.8.4.0FA

3.2.1.1.6 DLQI スコア

3.2.1.1.6.1 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 3-34 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 3-10 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）。

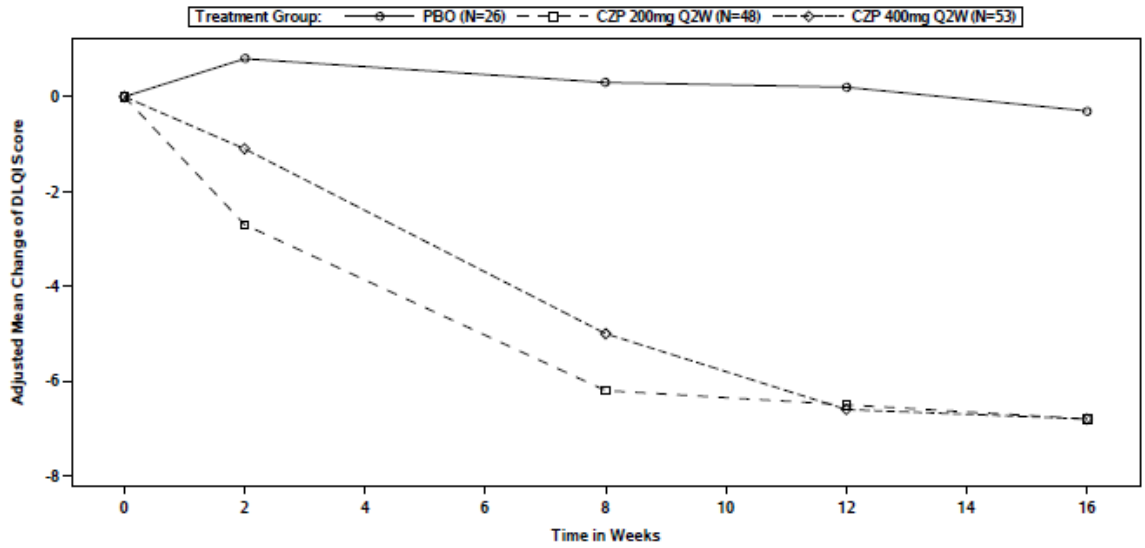
CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のいずれも、DLQI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は速やかにかつ経時的に減少（改善）し、減少の程度は PBO 群に比べて一貫して大きかった。PBO 群に対する統計学的に有意な差は Week 2 から認められ、その後も Week 16 までのほとんどの評価時期で認められた（CZP 400mg Q2W 群の Week 2 を除き、いずれも p<0.0001）［PS0017 Final CSR Table 4.12.11FA］。CZP の投与群間では、Week 12 までは CZP 200mg Q2W 群の方が CZP 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 3-34 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

	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=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 3-10　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）

FAS における Week 16 の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率を表 3-35 に示した。

DLQI MCID 達成率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 2〜16 の各評価時期で PBO 群に比べて一貫して高かった［PS0017 Final CSR Table 4.13.1FA］。Week 16 の DLQI MCID 達成率は、CZP 200mg Q2W 群では 72.9%、CZP 400mg Q2W 群では 58.5%に対して、PBO 群では 19.2%であった。Week 16 の DLQI MCID 達成率は、CZP 200mg Q2W 群の方が CZP 400mg Q2W 群に比べて高かった。

DLQI 寛解率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 2〜16 の各評価時期で PBO に比べて一貫して高かった［PS0017 Final CSR Table 4.13.1FA］。Week 16 の DLQI 寛解率は、

CZP 200mg Q2W 群では 56.3%、CZP 400mg Q2W 群では 62.3%に対して、PBO 群では 7.7%であった。Week 16 の DLQI MCID 達成率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群で同程度であった。

表 3-35　Week 16 の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率 －PS0017 試験（FAS-NRI）

	PBO N=26 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n/Nobs (%)
Achieved MCID [a]	5/26 (19.2)	35/48 (72.9)	31/53 (58.5)
Achieved remission [b]	2/26 (7.7)	27/48 (56.3)	33/53 (62.3)

CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks

a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.

b At each visit, a subject was considered to have achieved remission if their absolute DLQI score was ≤1.

Data source: PS0017 Final CSR Table 4.13.1FA

3.2.1.1.6.2　維持期間

BM FAS IA における維持期間の DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-36 に示した。

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）。

表 3-36 DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52） – PS0017 試験（BM FAS IA-LOCF）

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4	CZP 200mg Q2W [b] N=40	CZP 400mg Q2W [c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Baseline					
n	4	40	49	20	20
Mean (SD)	6.8 (7.0)	10.4 (6.7)	8.7 (7.2)	11.6 (7.4)	9.3 (5.9)
Week 16					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	−0.8 (1.7)	−8.1 (5.6)	−7.0 (6.5)	−8.7 (6.1)	−7.6 (5.3)
Week 24					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.0 (1.6)	−8.9 (6.1)	−7.6 (6.8)	−9.7 (6.2)	−8.1 (6.1)
Week 32					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.0 (1.4)	−8.7 (6.6)	−7.2 (6.8)	−9.5 (7.0)	−8.0 (6.2)
Week 40					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.0 (1.6)	−8.6 (6.1)	−7.4 (6.4)	−9.3 (6.0)	−7.9 (6.2)
Week 48					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.8 (3.0)	−9.1 (6.2)	−7.3 (6.8)	−9.6 (6.3)	−8.5 (6.2)
Week 52					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	2.0 (3.5)	−8.8 (6.2)	−7.5 (6.5)	−9.4 (6.1)	−8.1 (6.4)

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; LOCF=last observation carried forward; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation

a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.

b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.

Data source: PS0017 Final CSR Table 4.12.2.0FA

BM FAS IA における維持期間の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化を表 3-37 に示した。

CZP のいずれの投与群も、DLQI MCID 達成率は Week 16 から Week 52 までおおむね維持された。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、Week 52 の DLQI MCID 達成率は CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 80.0%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で 65.0%であった。

CZP 400mg Q2W 群では、Week 52 の DLQI MCID 達成率は 63.3%であった。

Week 16 の DLQI 寛解率は CZP の投与群間でばらつきがみられ、45.0%～80.0%であった。CZP のいずれの投与群も、DLQI 寛解率は Week 16 から Week 52 にかけて維持又はわずかに上昇した。

表 3-37 DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（BM FAS IA-NRI）

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W [b] N=40 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W [c] N=49 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20 n/Nobs (%)
Week 16					
Achieved MCID [d]	0/4	33/40 (82.5)	29/49 (59.2)	16/20 (80.0)	17/20 (85.0)
Achieved remission [e]	0/4	25/40 (62.5)	33/49 (67.3)	9/20 (45.0)	16/20 (80.0)
Week 24					
Achieved MCID [d]	0/4	32/40 (80.0)	30/49 (61.2)	17/20 (85.0)	15/20 (75.0)
Achieved remission [e]	0/4	27/40 (67.5)	40/49 (81.6)	11/20 (55.0)	16/20 (80.0)
Week 32					
Achieved MCID [d]	0/4	32/40 (80.0)	31/49 (63.3)	16/20 (80.0)	16/20 (80.0)
Achieved remission [e]	0/4	30/40 (75.0)	40/49 (81.6)	14/20 (70.0)	16/20 (80.0)
Week 40					
Achieved MCID [d]	0/4	29/40 (72.5)	31/49 (63.3)	16/20 (80.0)	13/20 (65.0)
Achieved remission [e]	0/4	25/40 (62.5)	38/49 (77.6)	12/20 (60.0)	13/20 (65.0)
Week 48					
Achieved MCID [d]	0/4	30/40 (75.0)	29/49 (59.2)	16/20 (80.0)	14/20 (70.0)
Achieved remission [e]	0/4	28/40 (70.0)	36/49 (73.5)	12/20 (60.0)	16/20 (80.0)
Week 52					
Achieved MCID [d]	0/4	29/40 (72.5)	31/49 (63.3)	16/20 (80.0)	13/20 (65.0)
Achieved remission [e]	0/4	28/40 (70.0)	34/49 (69.4)	13/20 (65.0)	15/20 (75.0)

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Subjects who met the escape criterion (ie, did not achieve a PASI50 response at Week 16) were considered non-responders at all visits during the Maintenance Treatment Period. For other missing data, NRI was applied.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
d At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.
e At each visit, a subject was considered to have achieved remission if their absolute DLQI score was ≤1.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.13.2.0FA

3.2.1.1.6.3 導入期間+維持期間

FAS における導入期間+維持期間の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化を表 3-38 に示した。

DLQI MCID 達成率は、CZP のいずれの投与群も、Week 2 から Week 16 まで上昇した。CZP 200mg Q2W 群では、DLQI MCID 達成率が Week 16（72.9%）から Week 52（60.4%）に低下した。CZP 400mg Q2W 群では、DLQI MCID 達成率は Week 16 から Week 52 の各評価時点で維持又は上昇し、Week 16 及び Week 52 の DLQI MCID 達成率はいずれも 58.5%であった。PBO 群では、DLQI MCID 達成率が Week 2（7.7%）から Week 16（19.2%）に上昇したが、以降のすべての評価時点で 0%であった。

DLQI 寛解率は、CZP のいずれの投与群も、Week 2 から Week 16 まで上昇した。CZP 200mg Q2W 群では、DLQI 寛解率が Week 16 から Week 52 まで維持され、Week 16 に 56.3%及び Week 52 に 58.3%であった。CZP 400mg Q2W 群でも、DLQI 寛解率は Week 16 から Week 52 まで維持され、Week 16 に 62.3%及び Week 52 に 64.2%であった。PBO 群では、DLQI 寛解率は Week 2（3.8%）から Week 16（7.7%）まで認められたが、以降のすべての評価時点で 0%であった。

表 3-38 DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52）－ PS0017 試験（FAS-NRI）

	PBO N=26 (%)	CZP 200mg Q2W N=48 (%)	CZP 400mg Q2W N=53 (%)
Week 2			
Achieved MCID [a]	7.7	33.3	28.3
Achieved remission [b]	3.8	20.8	9.4
Week 8			
Achieved MCID [a]	15.4	66.7	49.1
Achieved remission [b]	3.8	35.4	49.1
Week 12			
Achieved MCID [a]	19.2	70.8	54.7
Achieved remission [b]	11.5	47.9	67.9
Week 16			
Achieved MCID [a]	19.2	72.9	58.5
Achieved remission [b]	7.7	56.3	62.3
Week 24			
Achieved MCID [a]	0	66.7	56.6
Achieved remission [b]	0	56.3	75.5
Week 32			
Achieved MCID [a]	0	66.7	58.5
Achieved remission [b]	0	62.5	75.5
Week 40			
Achieved MCID [a]	0	60.4	58.5
Achieved remission [b]	0	52.1	71.7
Week 48			
Achieved MCID [a]	0	62.5	54.7
Achieved remission [b]	0	58.3	67.9
Week 52			
Achieved MCID [a]	0	60.4	58.5
Achieved remission [b]	0	58.3	64.2

CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; FAS=Full Analysis Set; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks

a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.

b At each visit, a subject was considered to have achieved remission if their absolute DLQI score was ≤1.

Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 1.1FA

3.2.1.1.7 INRS スコア

3.2.1.1.7.1 導入期間

FAS における Week 16 の INRS スコアのベースラインからの変化量を表 3-39 に示した。

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、その減少の程度は Week 2～16 の各評価時期で PBO 群に比べて一貫して大きかった［PS0017 Final CSR Table 4.14.1FA］。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 群に比べて大きかった。

表 3-39 Week 16 の INRS 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)	6.1 (2.5)	5.6 (2.4)	5.7 (2.6)
Change from Baseline at Week 16			
n	26	48	53
Mean (SD)	0.0 (1.4)	−2.9 (3.1)	−4.0 (2.9)
LS mean (SE)	0.2 (0.5)	−2.9 (0.4)	−4.0 (0.3)
Adjusted mean treatment difference [a]		−3.1	−4.2
95% CI for difference[b]		(−4.265, −2.002)	(−5.295, −3.069)
p-value		<0.0001	<0.0001

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; INRS=Itch Numeric Rating Scale; 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 INRS included treatment group and prior biologic exposure (yes/no) as factors and Baseline INRS as a covariate.
a Differences based on [CZP 200mg Q2W − Placebo] and [CZP 400mg Q2W − Placebo].
b 95% CI adjusted mean differences.
Data sources: PS0017 Final CSR Table 4.5.1FA, Table 4.5.2FA

FAS における Week 16 の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率を表 3-40 に示した。

INRS MCID 達成率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 2～16 の各評価時期で PBO 群に比べて一貫して高かった［PS0017 Final CSR Table 4.15.1FA］。Week 16 の INRS MCID 達成率は、CZP 200mg Q2W 群では 39.6%、CZP 400mg Q2W 群では 58.5%に対して、PBO 群では 0%であった。Week 16 の INRS MCID 達成率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

INRS スコアゼロ達成率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、Week 4～16 の各評価時期で PBO 群に比べて一貫して高かった［PS0017 Final CSR Table 4.15.1FA］。Week 16 の INRS スコアゼロ達成率は、CZP 200mg Q2W 群では 22.9%、CZP 400mg Q2W 群では 37.7%に対して、PBO 群では 0%であった。Week 16 の INRS スコアゼロ達成率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

表 3-40 Week 16 の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率 – PS0017 試験（FAS-NRI）

	PBO N=26 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n/Nobs (%)
Achieved MCID [a]	0/26	19/48 (39.6)	31/53 (58.5)
Score zero [b]	0/26	11/48 (22.9)	20/53 (37.7)

CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; INRS=Itch Numeric Rating Scale; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.
b At each visit, a subject was considered to have achieved score zero if their absolute INRS was zero.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.15.1FA

3.2.1.1.7.2 維持期間

BM FAS IA における維持期間の INRS スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-41 に示した。

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、Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−4.2、Week 52：−4.5）。

表 3-41　INRS スコアのベースラインからの変化量（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（BM FAS IA-LOCF）

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=4	CZP 200mg Q2W[b] N=40	CZP 400mg Q2W[c] N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20
Baseline					
n	4	40	49	20	20
Mean (SD)	3.8 (2.8)	5.6 (2.4)	5.5 (2.5)	5.9 (2.3)	5.2 (2.5)
Week 16					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	0.8 (1.0)	−3.6 (2.7)	−4.2 (2.6)	−3.6 (3.2)	−3.6 (2.1)
Week 20					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.3 (2.1)	−3.6 (2.8)	−4.6 (2.6)	−3.8 (3.0)	−3.4 (2.6)
Week 24					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.3 (1.3)	−3.9 (3.1)	−4.5 (2.5)	−4.0 (3.2)	−3.8 (3.0)
Week 28					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.8 (1.5)	3.9 (2.9)	−4.3 (2.6)	−4.2 (3.0)	−3.7 (2.8)
Week 32					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	0.8 (1.7)	−3.9 (3.0)	−4.4 (2.5)	−4.3 (3.0)	−3.5 (3.1)
Week 36					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.3 (1.7)	−3.9 (3.1)	−4.2 (2.7)	−4.2 (3.1)	−3.7 (3.1)
Week 40					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.3 (1.7)	−4.0 (3.0)	−4.3 (2.5)	−4.2 (3.0)	−3.8 (3.2)
Week 44					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	1.5 (1.7)	−3.9 (3.0)	−4.4 (2.7)	−4.2 (2.9)	−3.7 (3.2)
Week 48					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	2.0 (2.2)	−3.9 (2.9)	−4.5 (2.6)	−4.1 (2.9)	−3.7 (3.0)
Week 52					
n	4	40	49	20	20
Mean change from Baseline (SD)	2.0 (2.2)	−3.9 (3.0)	−4.5 (2.5)	−4.2 (2.9)	−3.7 (3.2)

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; INRS=Itch Numeric Rating Scale; LOCF=last observation carried forward; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.14.2.0FA

BM FAS IA における維持期間の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化を表 3-42 に示した。

CZP のいずれの投与群も、INRS MCID 達成率は Week 16 から Week 52 まで維持又は増加した。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、Week 52 の INRS MCID 達成率は CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 60.0%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で 55.0%であった。

CZP 400mg Q2W 群では、Week 52 の INRS MCID 達成率は 59.2%であった。

CZP のいずれの投与群も、INRS スコアゼロ達成率は Week 16 から Week 52 まで維持又は上昇した。

表 3-42 INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化
（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（BM FAS IA-NRI）

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=4 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W [b] N=40 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W [c] N=49 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20 n/Nobs (%)
Week 16					
Achieved MCID [d]	0/4	19/40 (47.5)	30/49 (61.2)	9/20 (45.0)	10/20 (50.0)
Score zero [e]	0/4	11/40 (27.5)	20/49 (40.8)	6/20 (30.0)	5/20 (25.0)
Week 20					
Achieved MCID [d]	0/4	19/40 (47.5)	31/49 (63.3)	9/20 (45.0)	10/20 (50.0)
Score zero [e]	0/4	12/40 (30.0)	24/49 (49.0)	6/20 (30.0)	6/20 (30.0)
Week 24					
Achieved MCID [d]	0/4	22/40 (55.0)	30/49 (61.2)	11/20 (55.0)	11/20 (55.0)
Score zero [e]	0/4	12/40 (30.0)	23/49 (46.9)	6/20 (30.0)	6/20 (30.0)
Week 28					
Achieved MCID [d]	0/4	21/40 (52.5)	30/49 (61.2)	10/20 (50.0)	11/20 (55.0)
Score zero [e]	0/4	16/40 (40.0)	23/49 (46.9)	8/20 (40.0)	8/20 (40.0)
Week 32					
Achieved MCID [d]	0/4	22/40 (55.5)	30/49 (61.2)	12/20 (60.0)	10/20 (50.0)
Score zero [e]	0/4	12/40 (30.0)	23/49 (46.9)	7/20 (35.0)	5/20 (25.0)
Week 36					
Achieved MCID [d]	0/4	23/40 (57.5)	28/49 (57.1)	12/20 (60.0)	11/20 (55.0)
Score zero [e]	0/4	12/40 (30.0)	18/49 (36.7)	6/20 (30.0)	6/20 (30.0)
Week 40					
Achieved MCID [d]	0/4	25/40 (62.5)	31/49 (63.3)	14/20 (70.0)	11/20 (55.0)
Score zero [e]	0/4	12/40 (30.0)	19/49 (38.8)	5/20 (25.0)	7/20 (35.0)
Week 44					
Achieved MCID [d]	0/4	24/40 (60.0)	27/49 (55.1)	13/20 (65.0)	11/20 (55.0)
Score zero [e]	0/4	15/40 (37.5)	24/49 (49.0)	8/20 (40.0)	7/20 (35.0)
Week 48					
Achieved MCID [d]	0/4	22/40 (55.0)	27/49 (55.1)	12/20 (60.0)	10/20 (50.0)
Score zero [e]	0/4	15/40 (37.5)	26/49 (53.1)	6/20 (30.0)	9/20 (45.0)
Week 52					
Achieved MCID [d]	0/4	23/40 (57.5)	29/49 (59.2)	12/20 (60.0)	11/20 (55.0)
Score zero [e]	0/4	13/40 (32.5)	27/49 (55.1)	7/20 (35.0)	6/20 (30.0)

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; IA=interim analysis; INRS=Itch Numeric Rating Scale; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with non-missing values; NRI=nonresponse imputation; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Subjects who met the escape criterion (ie, did not achieve a PASI50 response at Week 16) were considered non-responders at all visits during the Maintenance Treatment Period. For other missing data, NRI was applied.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
d At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.
e At each visit, a subject was considered to have achieved Score zero if their absolute INRS was zero.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.15.2.0FA

3.2.1.1.7.3 導入期間+維持期間

FAS における導入期間+維持期間の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化を表 3-43 に示した。

INRS MCID 達成率は、CZP 200mg Q2W 群では、Week 24 まで上昇し、Week 24（45.8%）から Week 52（43.8%）までの各評価時点で維持された。CZP 400mg Q2W 群では、Week 16 まで上昇し、Week 16（58.5%）から Week 52（54.7%）までの各評価時点で維持された。PBO 群では、INRS MCID

達成率が Week 2 に 0%、Week 8 及び Week 12 に 3.8%であり、以降のすべての評価時点で 0%であった。

INRS スコアゼロ達成率は、いずれの投与群でも Week 2 から Week 20 まで上昇し、Week 20 から Week 52 まで維持された。CZP 200mg Q2W 群では、Week 20 及び Week 52 の達成率はそれぞれ 25.0%、27.1%であり、CZP 400mg Q2W 群では、それぞれ 45.3%、50.9%であった。PBO 群では、INRS スコアゼロ達成率はすべての評価時点で 0%であった。

表 3-43 INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52） – PS0017 試験（FAS-NRI）

	PBO N=26 (%)	CZP 200mg Q2W N=48 (%)	CZP 400mg Q2W N=53 (%)
Week 2			
Achieved MCID [a]	0	8.3	11.3
Score zero [b]	0	0	1.9
Week 4			
Achieved MCID [a]	0	27.1	26.4
Score zero [b]	0	12.5	1.9
Week 8			
Achieved MCID [a]	3.8	35.4	47.2
Score zero [b]	0	14.6	13.2
Week 12			
Achieved MCID [a]	3.8	35.4	49.1
Score zero [b]	0	20.8	24.5
Week 16			
Achieved MCID [a]	0	39.6	58.5
Score zero [b]	0	22.9	37.7
Week 20			
Achieved MCID [a]	0	39.6	58.5
Score zero [b]	0	25.0	45.3
Week 24			
Achieved MCID [a]	0	45.8	56.6
Score zero [b]	0	25.0	43.4
Week 28			
Achieved MCID [a]	0	43.8	56.6
Score zero [b]	0	33.3	43.4
Week 32			
Achieved MCID [a]	0	45.8	56.6
Score zero [b]	0	25.0	43.4
Week 36			
Achieved MCID [a]	0	43.8	52.8
Score zero [b]	0	25.0	34.0
Week 40			
Achieved MCID [a]	0	47.9	58.5
Score zero [b]	0	25.0	35.8
Week 44			
Achieved MCID [a]	0	45.8	50.9
Score zero [b]	0	31.3	45.3
Week 48			
Achieved MCID [a]	0	41.7	50.9
Score zero [b]	0	31.3	49.1
Week 52			
Achieved MCID [a]	0	43.8	54.7
Score zero [b]	0	27.1	50.9

CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; INRS=Itch Numeric Rating Scale; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with non-missing values; NRI=nonresponse imputation; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks

a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.

b At each visit, a subject was considered to have achieved Score zero if their absolute INRS was zero.

Data sources: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 2.1FA

3.2.1.1.8 mNAPSI スコアのベースラインからの変化量

3.2.1.1.8.1 導入期間

FAS のうちベースライン時に爪病変を有する被験者（NAPSIS）における Week 16 の mNAPSI スコアのベースラインからの変化量を表 3-44 に示した。

ベースラインの mNAPSI スコアの平均値は CZP 200mg Q2W 群で 3.6、CZP 400mg Q2W 群で 4.8、PBO 群で 4.9 であった。

Week 16 の 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。

表 3-44　Week 16 の mNAPSI スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（NAPSIS-LOCF）

	PBO N=17	CZP 200mg Q2W N=24	CZP 400mg Q2W N=32
Baseline			
n	17	24	32
Mean (SD)	4.9 (2.4)	3.6 (2.0)	4.8 (2.7)
Change from Baseline at Week 16			
n	17	24	32
Mean (SD)	−0.9 (1.8)	−1.7 (2.1)	−2.1 (2.3)
Difference to PBO in change from Baseline [a]			
LS means (SE)		−1.18 (0.63)	−1.24 (0.58)
95% CI		(−2.44, 0.08)	(−2.39, 0.09)
p-value		0.0652	0.0355

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; mNAPSI=modified Nail Psoriasis Severity Index; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Analysis Set; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error
a ANCOVA model with treatment and prior biological exposure (Y/N) as factors and Baseline score as covariate.
Note: The p-value is nominal since comparisons were not controlled for multiplicity and were evaluated at a 2-sided significance level of 0.05 for each CZP dose vs PBO.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.25.4FA

3.2.1.1.8.2　維持期間

BM FAS のうちベースライン時に爪病変を有する被験者（BM NAPSIS）における mNAPSI スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-45 に示した。

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、Week 16 から Week 52 まで維持された（Week 16：−2.2、Week 52：−3.7）。

表 3-45 尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）における mNAPSI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52）－ PS0017 試験（BM NAPSIS-LOCF）

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=16	CZP 200mg Q2W [b] N=24	CZP 400mg Q2W [c] N=31	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=14	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=10
Baseline					
n	16	24	31	14	10
Mean (SD)	4.9 (2.4)	3.6 (2.0)	4.9 (2.7)	3.4 (1.9)	3.8 (2.2)
Week 16					
n	16	24	31	14	10
Mean change from Baseline (SD)	−1.0 (1.9)	−1.7 (2.1)	−2.2 (2.2)	−1.4 (2.4)	−2.1 (1.8)
Week 24					
n	16	24	31	14	10
Mean change from Baseline (SD)	−0.9 (1.7)	−2.1 (1.9)	−3.1 (2.7)	−2.1 (2.0)	−2.1 (1.9)
Week 32					
n	16	24	31	14	10
Mean change from Baseline (SD)	−1.1 (1.9)	−2.4 (2.5)	−3.5 (2.7)	−2.1 (2.7)	−2.8 (2.3)
Week 40					
n	16	24	31	14	10
Mean change from Baseline (SD)	−1.2 (2.0)	−2.7 (2.2)	−3.6 (2.8)	−2.6 (2.2)	−2.9 (2.3)
Week 48					
n	16	24	31	14	10
Mean change from Baseline (SD)	−1.2 (2.0)	−2.9 (2.2)	−3.6 (2.8)	−2.9 (2.1)	−2.9 (2.5)
Week 52					
n	16	24	31	14	10
Mean change from Baseline (SD)	−1.2 (2.0)	−3.0 (2.1)	−3.7 (2.7)	−2.9 (2.1)	−3.2 (2.3)

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; LOCF=last observation carried forward; mNAPSI=modified Nail Psoriasis Severity Index; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Analysis Set; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.

b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.

Data source: PS0017 Final CSR Table 4.25.5FA

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

3.2.1.2.1 PASI75 改善率

3.2.1.2.1.1 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 3-46 及び図 3-11（Pool E2 は除く）に示した。

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 $p<0.0001$）。CZP の両投与群共に、Week 16 の PASI75 改善率は CIMPASI-2 試験の方が CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験に比べて高かった。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 PASI75 改善率は CZP の投与群間で同程度であった。

Pool E1 では、Week 16 の PASI75 改善率は CZP 200mg Q2W 群（74.5%）及び CZP 400mg Q2W 群（80.1%）の方が PBO 群（7.5%）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 36.0（16.4～79.0）、CZP 400mg Q2W 群では 49.7（22.4～109.9）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。Pool E1 の結果は、CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験の結果と同様であった。

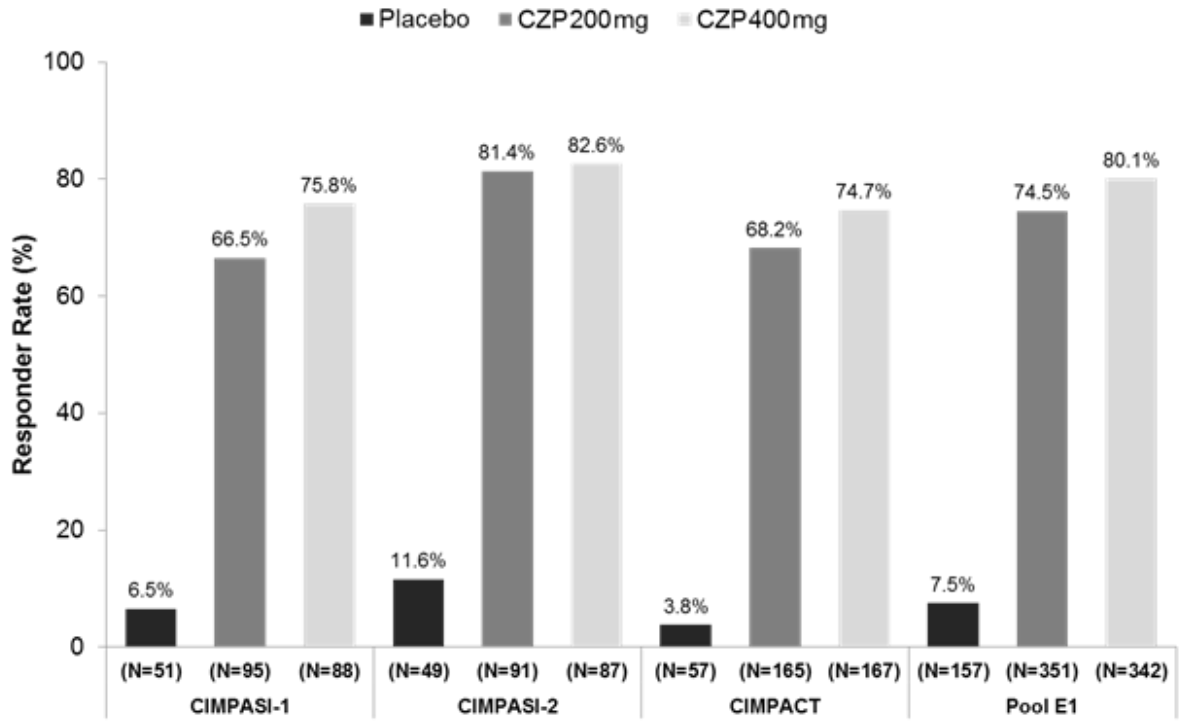
Pool E2 の結果は、Pool E1 と同様であった。

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 3-46　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	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	75.2	48.262	11.274, 206.606	<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	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	80.3	33.328	10.162, 109.299	<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)	7.2	—	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	73.1	34.8	16.1, 75.3 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=342)	79.1	48.4	22.1, 106.0 [c]	<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 [c]	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=175)	81.0	40.3	16.1, 101.0 [c]	<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



CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; RS=Randomized Set
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.5a, PS0002 Interim CSR Table 4.5a, PS0003 Interim CSR Table 4.2c, ISE Table 5.1

図 3-11 Week 16 の PASI75 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1（MCMC）

3.2.1.2.1.2 維持期間

3.2.1.2.1.2.1 CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、Pool E2/E3 における Week 16 及び 48 の PASI75 改善率を表 3-47 に示した。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験のいずれも、CZP 200mg Q2W 群では、PASI75 改善率は Week 16 から Week 48 まで維持された（Week 16：それぞれ 66.5%及び 81.4%、Week 48：それぞれ 67.2%

及び 78.7%）。CIMPASI-2 試験の CZP 400mg Q2W 群では、PASI75 改善率は Week 16 から Week 48 まで維持され（Week 16：82.6%、Week 48：81.3%）、一方、CIMPASI-1 試験の CZP 400mg Q2W 群では、Week 48 までに更に上昇した（Week 16：75.8%、Week 48：87.1%）。CIMPASI-1 試験では、Week 48 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 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった。

Pool E2/E3 では、Week 48 の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 70.7%であり Week 16（76.7%）から低下し、一方、CZP 400mg Q2W 群では 83.6%であり Week 16（82.0%）から維持した。

表 3-47　Week 16 及び 48 の PASI75 改善率 －CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pools E2/E3（MCMC）

Study or Pool	Responder rate %	95% CI
CIMPASI-1		
Week 16		
CZP 200mg Q2W (N=95)	66.5	47.92, 72.17[a]
CZP 400mg Q2W (N=88)	75.8	57.65, 80.99[a]
Week 48		
CZP 200mg Q2W (N=95)	67.2	57.09, 77.39
CZP 400mg Q2W (N=88)	87.1	79.81, 94.45
CIMPASI-2		
Week 16		
CZP 200mg Q2W (N=91)	81.4	57.12, 82.36[a]
CZP 400mg Q2W (N=87)	82.6	58.47, 83.43[a]
Week 48		
CZP 200mg Q2W (N=91)	78.7	68.93, 88.45
CZP 400mg Q2W (N=87)	81.3	71.90, 90.67
Pooled		
Week 16 (Pool E2)		
CZP 200mg Q2W (N=186)	76.7	67.0, 86.4
CZP 400mg Q2W (N=175)	82.0	73.5, 90.5
Week 48 (Pool E3)		
CZP 200mg Q2W (N=186)	70.7	60.6, 80.7
CZP 400mg Q2W (N=175)	83.6	75.9, 91.3

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at subsequent timepoints. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16 but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 carried forward). All other missing data were imputed using multiple imputation based on MCMC methodology.

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

a 95% CI for difference in proportion of responders vs PBO

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.9b, PS0002 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.9b, ISE Table 5.2, Table 5.3.1

3.2.1.2.1.2.2 CIMPACT 試験

CIMPACT 試験では、Week 48 の PASI75 改善率は、Week 16 での無作為化解析対象集団（WK16RS）を用いて求めた。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からなる。Week 16 で非盲検の escape 投与に移行した被験者は WK16RS から除外された。

導入期間で CZP 群に割り付けられ、かつ WK16RS の対象となった被験者における Week 48 の PASI75 改善率を表 3-48 に示した。

本解析（WK16RS）では、すべての被験者が Week 16 で PASI75 を達成し、維持期間に移行したことに留意する必要がある。したがって、Week 48 の PASI75 改善率は維持又は低下のみであった。Week 48 のデータが欠測した又は Week 48 より前に再燃した（すなわち PASI50 が未達成となった）被験者は、NRI 法に従い非改善例として集計した。

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。PASI75 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）で最も高かった（98.0%）。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 PASI75 改善率は Week 16 から Week 48 までに大幅に低下した。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者では、Week 48 の PASI75 改善率は、維持期間の CZP 400mg Q4W 群（88.6%）の方が維持期間の CZP 200mg Q2W 群（79.5%）に比べて高かった。

表 3-48 Week 48 の PASI75 改善率 – CIMPACT 試験（WK16RS）

	CZP 200mg Q2W/ PBO N=22	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=44	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=44	CZP 400mg Q2W/ PBO N=25	CZP 400mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=50	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49
Nonresponder imputation						
Responder rate, n (%)	10 (45.5)	35 (79.5)	39 (88.6)	9 (36.0)	40 (80.0)	48 (98.0)
Observed results						
Responders, n/Nobs (%)	10/12 (83.3)	35/36 (97.2)	39/41 (95.1)	9/15 (60.0)	40/42 (95.2)	48/48 (100)

CZP=certolizumab pegol; Nobs=number of subjects with a nonmissing result; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; WK16RS=Week 16 Randomized Set
Note: For the analysis based on nonresponder imputation, subjects with missing data at Week 48 or who relapsed prior to Week 48 were treated as nonresponders.
Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.2f

導入期間で ETN 群又は PBO 群に割り付けられ、維持期間で盲検を維持した（すなわち、Week 16 で PASI75 を達成した）被験者の結果は［PS0003 Interim CSR Table 4.2f］に示した。なお、CIMPACT 試験では、導入期間の PBO 群が Week 16 に PASI75 を達成した場合、試験デザインにより維持期間でも引き続き盲検下で PBO を投与された。この群（PBO/PBO 群）の被験者数は 2 例と少なかったため、データから結論を導くこともデータを比較することもできなかった。

3.2.1.2.2 PASI75 改善率の経時変化

3.2.1.2.2.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における導入期間の PASI75 改善率の経時変化を表 3-49 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 3-12 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。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 $p<0.05$）。CIMPASI-2 試験の PASI75 改善率は、CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験に比べてより速やかにかつ頑健に上昇した。CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、Week 12 及び 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 の投与群間で同程度であった。

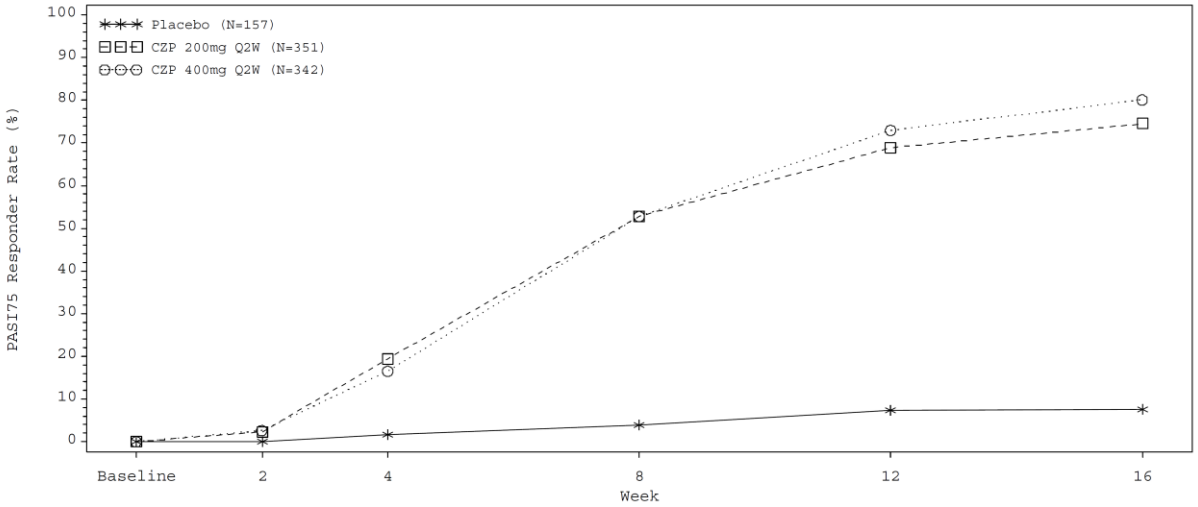
Pool E1 では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI75 改善率は速やかかつ経時的に上昇した。Week 4～16 までのすべての評価時期で PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。Week 12 及び 16 の PASI75 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。Week 16 の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 74.5%、CZP 400mg Q2W 群では 80.1%に対して、PBO 群では 7.5%であった。

Pool E2 の結果は Pool E1 と同様であった。

表 3-49 PASI75 改善率の経時変化（導入期間 : Week 0～16） －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）

	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12 [a]	Week 16 [b]
	Responder rate %	Responder rate %	Responder rate %	Responder rate %	Responder rate %
CIMPASI-1 [c]					
PBO (N=51)	0.0	0.1	2.3	2.4	6.5
CZP 200mg Q2W (N=95)	2.1	23.5***	47.2***	57.2***	66.5***
CZP 400mg Q2W (N=88)	1.1	10.3*	41.6***	64.5***	75.8***
CIMPASI-2 [c]					
PBO (N=49)	0.0	3.6	5.9	13.6	11.6
CZP 200mg Q2W (N=91)	3.4	30.0**	67.4***	77.5***	81.4***
CZP 400mg Q2W (N=87)	8.0*	27.5**	63.8***	76.5***	82.6***
CIMPACT					
PBO (N=57)	0.0	1.5	3.7	5.0	3.8
CZP 200mg Q2W (N=165)	1.8	11.6*	41.1***	61.3***	68.2***
CZP 400mg Q2W (N=167)	0.6	13.9*	45.3***	66.7***	74.7***
ETN 50mg BiW (N=170)	1.8	7.4	36.7	53.3	
Pool E1[d]					
PBO (N=157)	0	1.6	3.9	7.4	7.5
CZP 200mg Q2W (N=351)	2.3*	19.4***	52.8***	68.9***	74.5***
CZP 400mg Q2W (N=342)	2.6*	16.5***	52.8***	73.0***	80.1***
Pool E2					
PBO (N=100)	0	1.6	4.1	8.8	9.9
CZP 200mg Q2W (N=186)	2.7	24.7***	59.5***	72.0***	76.7***
CZP 400mg Q2W (N=175)	4.6*	16.9***	55.3***	75.3***	82.0***

BiW=twice weekly; CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Note: P-values for the odds ratios (not shown in the table above) vs placebo are denoted as follows: *=p<0.05; **=p<0.01, and ***=p<0.001.
Note: Estimates of the responder rates and p-values for the odds ratios vs placebo 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: Exact statistics were used for Week 2 (all studies/Pools) and for Week 4 (CIMPASI-1 only).
Note: If there were no responders in a single treatment group, then responder rates were based on the raw proportions from the multiply imputed data sets, and p-values for odds ratios vs placebo were derived using exact logistic regression on the multiply-imputed data sets. If there were no responders in 2 treatment groups, then estimated responder rates were presented for the group with responders.
a The PASI75 responder rate was the primary efficacy variable at Week 12 in CIMPACT.
b The PASI75 responder rate was a coprimary efficacy variable at Week 16 for CIMPASI-1 and CIMPASI-2.
c In CIMPASI-1 and CIMPASI-2, p-values at Weeks 4, 8, and 12 are nominal since comparisons were not controlled for multiplicity. The Week 16 p-value for the primary analysis of CIMPASI-1 and CIMPASI-2 was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.
d Excludes ETN arm.
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.6a, PS0002 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.6a, PS0003 Interim CSR Table 4.2a, 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 3-12　PASI75 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC）

3.2.1.2.2.2　維持期間

3.2.1.2.2.2.1　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E3 における維持期間の PASI75 改善率の経時変化を表 3-50 に示した。Pool E2/E3 における導入期間+維持期間の PASI75 改善率の経時変化を図 3-13 に示した。維持期間で盲検を維持するためには、Week 16 に PASI50 を達成している必要があった。

3.2.1.2.2.1 項の導入期間で記載したとおり、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では CZP の投与開始から Week 16 まで PASI75 改善率は速やかにかつ経時的に上昇した。両試験の CZP 200mg Q2W 群及び CIMPASI-2 試験の CZP 400mg Q2W 群では、PASI75 改善率はおおむね Week 48 まで維持された。CIMPASI-1 試験の CZP 400mg Q2W 群では、PASI75 改善率は Week 48 まで経時的に安定して上昇した。CIMPASI-1 試験では、Week 48 までの各評価時期の 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 の投与群間で同程度であった。

Pool E2/E3 では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI75 改善率は Week 16 までは速やかかつ経時的に上昇し、その後の Week 48 まで維持された。維持期間を通して、PASI75 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。Week 48 の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 70.7%、CZP 400mg Q2W 群では 83.6%であった。

表 3-50　PASI75 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48）　－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）

	Responder rate %						
	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 40	Week 48
CIMPASI-1							
CZP 200mg Q2W (N=95)	66.5	67.6	72.4	72.0	73.8	75.7	67.2
CZP 400mg Q2W (N=88)	75.8	77.4	80.2	84.8	85.8	85.7	87.1
CIMPASI-2							
CZP 200mg Q2W (N=91)	81.4	83.2	86.9	84.9	81.9	82.7	78.7
CZP 400mg Q2W (N=87)	82.6	82.7	83.9	84.3	86.7	84.3	81.3
Pool E3							
CZP 200mg Q2W (N=186)	76.7	72.5	76.2	74.2	74.7	75.4	70.7
CZP 400mg Q2W (N=175)	82.0	78.3	80.0	82.2	84.2	82.5	83.6

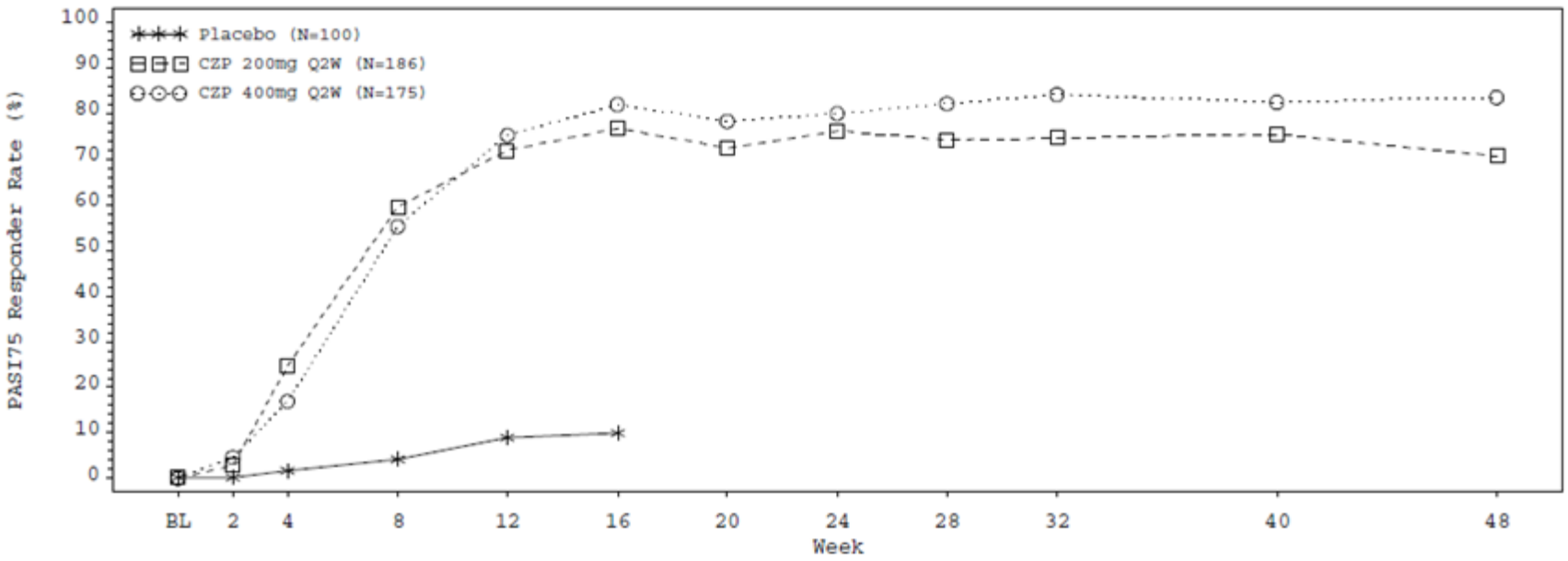
CZP=certolizumab pegol; IVRS=Interactive Voice Response System; IWRS=Interactive Web Response System; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

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

Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at subsequent timepoints. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16 but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 carried forward). Similarly, if a subject achieved a PASI50 response at Weeks 32 or 40 but was mistakenly withdrawn by IVRS/IWRS, their values at the visit at which they were withdrawn were carried forward. All other missing data were imputed using multiple imputation based on MCMC methodology.

Note: Pooled Week 16 data is from Pool E2, which is composed of the same subjects in Pool E3 from CIMPASI-1 and CIMPASI-2.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.9b, PS0002 Interim CSR Table 4.5a, Table 4.9b, ISE Table 5.2, Table 5.3.1



BL=baseline; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every two weeks

Note: Estimates of responder rates were based on a 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 used for Week 2.

Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at subsequent timepoints. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16, but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 was carried forward). All other missing data were imputed using multiple imputation based on MCMC methodology.

Note: From Week 0 through Week 16, this figure was based on Pool E2 (excluding subjects randomized to placebo) which is the same set of subjects included in Pool E3.

Data source: ISE Figure 2.3

図 3-13　PASI75 改善率（導入期間+維持期間：Week 0～48）　－Pool E2/E3（MCMC）

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E3 における、Week 16 で PASI75 を達成した被験者を対象にした維持期間の PASI75 改善率の経時変化を表 3-51 に示した。

Week 16 で PASI75 を達成した被験者を対象にした維持期間の PASI75 改善率の傾向は、CIMPASI-1 試験と CIMPASI-2 試験で同様であった。CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の CZP 200mg Q2W 群では、PASI75 改善率は Week 48 まで徐々に低下した（Week 48：それぞれ 85.7%及び 88.3%）。CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の CZP 400mg Q2W では、PASI75 改善率は Week 48 まで維持した（Week 48：それぞれ 98.9%及び 96.3%）。

Pool E3 では、Week 16 で PASI75 を達成した被験者のうち、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のほとんどの被験者が、維持期間でも PASI75 を達成した（各評価時期の PASI75 改善率は 87.5%以上）。CZP 200mg Q2W 群では PASI75 改善率は Week 48 まで徐々に低下し（Week 48：87.5%）、一方、CZP 400mg Q2W 群では PASI75 改善率は Week 48 まで維持した（Week 48：98.0%）。

表 3-51　Week 16 で PASI75 を達成し、escape 投与に移行しなかった被験者を対象にした PASI75 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48）－ CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）

	Responder rate %						
	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 40	Week 48
CIMPASI-1							
CZP 200mg Q2W (N=61)	100	94.7	96.7	93.8	92.8	95.5	85.7
CZP 400mg Q2W (N=65)	100	98.5	95.1	96.2	97.0	98.6	98.9
CIMPASI-2							
CZP 200mg Q2W (N=69)	100	95.6	96.3	93.4	90.0	90.7	88.3
CZP 400mg Q2W (N=67)	100	97.1	97.6	97.3	98.6	95.5	96.3
Pool E3							
CZP 200mg Q2W (N=130)	100	94.9	96.6	94.1	92.8	94.2	87.5
CZP 400mg Q2W (N=132)	100	97.8	96.7	96.8	98.1	97.7	98.0

CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

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

Note: Estimates of the responder rates were based on the following analysis approach: subjects who met the criterion for mandatory withdrawal due to not achieving a PASI50 response at Week 32 or later were treated as nonresponders at subsequent missing timepoints. Multiple imputation using MCMC methodology was used for all other missing data.

Note: The population Ns in the column headers represent the number of subjects who were PASI75 responders at Week 16 and did not escape to CZP 400mg Q2W at Week 16.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.6b, PS0002 Interim CSR Table 4.6b, ISE Table 5.3.2

3.2.1.2.2.2.2 CIMPACT 試験

導入期間で CZP 群に割り付けられ、維持期間で盲検を維持した被験者を対象にした、維持期間の PASI75 改善率の経時変化を表 3-52 及び図 3-14 に示した。

維持期間で盲検を維持したすべての被験者は、Week 16 で PASI75 を達成していた。したがって、本解析では、Week 48 の PASI75 改善率は維持又は低下のみであった。盲検を維持した被験者のうち、再燃して（すなわち PASI50 が未達成となり）維持期間を中止した被験者及び再燃以外の理由で中止した被験者は、NRI 法に従い、それ以降のすべての評価時期を非改善例とした。いずれかの評価時期に PASI スコアのベースラインからの改善率が 50%～74%であった被験者は、その評価時期のみ非改善例として集計した。

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（79.5%以上）が Week 48 でも PASI75 を達成した。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 PASI75 改善率は Week 16 から Week 48 までに大きく低下した。

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、維持期間を通して PASI75 改善率は維持した（Week 48 : 98.0%）。導入期間で CZP 400mg Q2W を投与後に維持期間で CZP 200mg Q2W に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）では、PASI75 改善率は徐々に低下した（Week 48：80.0%）。

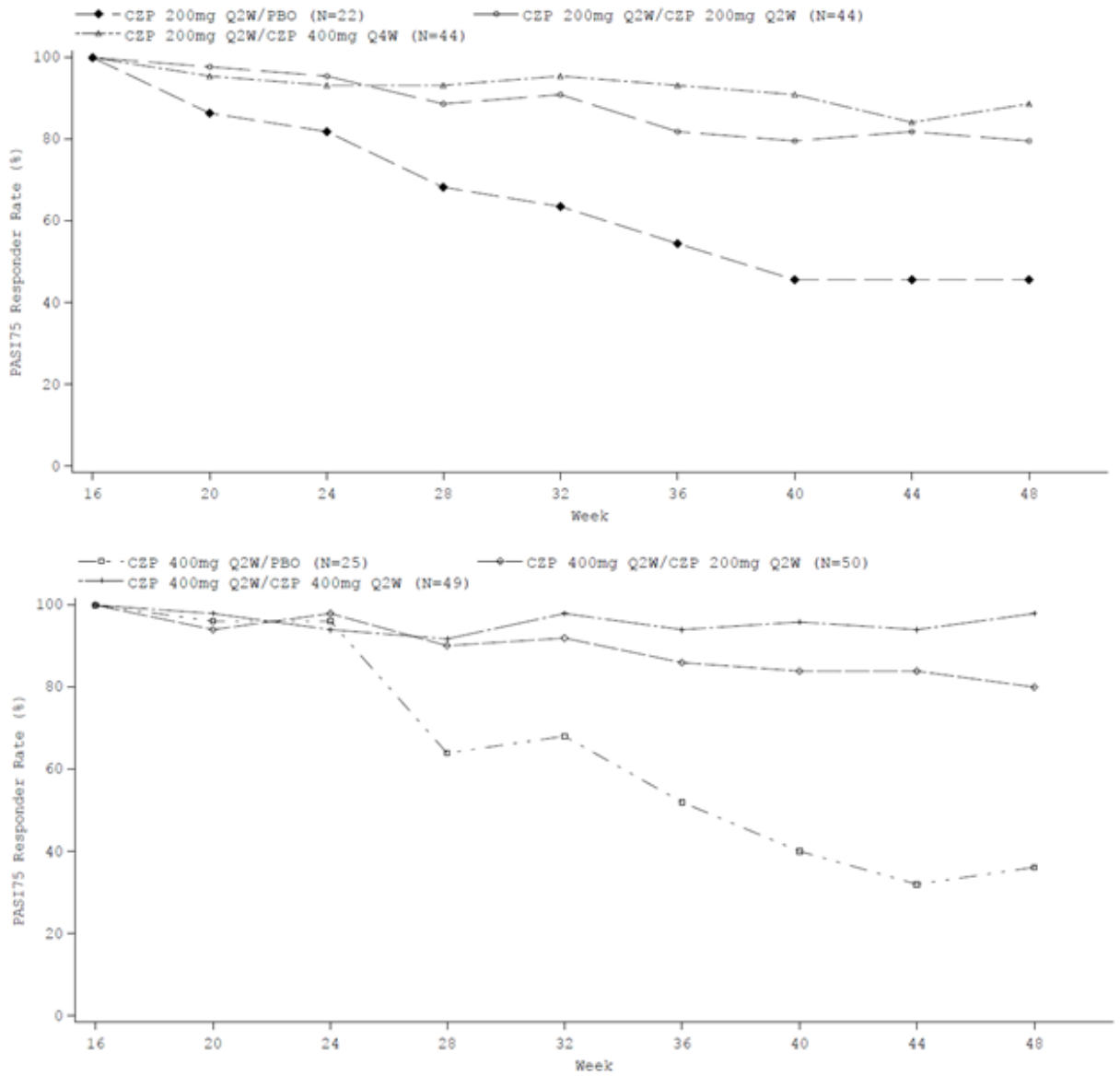
同様に、導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W（1 ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）では、PASI75 改善率は徐々に低下した（Week 48：それぞれ 79.5%及び 88.6%）。Week 20～48 の各評価時期の PASI75 改善率は、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群に比べて同程度又は高かった。

表 3-52 PASI75 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS-NRI）

Visit Statistic	CZP 200mg Q2W/ PBO N=22	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=44	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=44	CZP 400mg Q2W/ PBO N=25	CZP 400mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=50	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49
Week 16						
Responder rate (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
95% CI	100, 100	100, 100	100, 100	100, 100	100, 100	100, 100
Week 20						
Responder rate (%)	86.4	97.7	95.5	96.0	94.0	98.0
95% CI	72.02, 100	93.32, 100	89.30, 100	88.32, 100	87.42, 100	94.00, 100
Week 24						
Responder rate (%)	81.8	95.5	93.2	96.0	98.0	93.9
95% CI	65.70, 97.94	89.30, 100	85.73, 100	88.32, 100	94.12, 100	87.16, 100
Week 28						
Responder rate (%)	68.2	88.6	93.2	64.0	90.0	91.8
95% CI	48.72, 87.64	79.26, 98.01	85.73, 100	45.18, 82.82	81.68, 98.32	84.17, 99.50
Week 32						
Responder rate (%)	63.6	90.9	95.5	68.0	92.0	98.0
95% CI	43.54, 83.74	82.41, 99.40	89.30, 100	49.71, 86.29	84.48, 99.52	94.00, 100
Week 36						
Responder rate (%)	54.5	81.8	93.2	52.0	86.0	93.9
95% CI	33.74, 75.35	70.42, 93.21	85.73, 100	32.42, 71.58	76.38, 95.62	87.16, 100
Week 40						
Responder rate (%)	45.5	79.5	90.9	40.0	84.0	95.9
95% CI	24.65, 66.26	67.63, 91.46	82.41, 99.40	20.80, 59.20	73.84, 94.16	90.38, 100
Week 44						
Responder rate (%)	45.5	81.8	84.1	32.0	84.0	93.9
95% CI	24.65, 66.26	70.42, 93.21	73.28, 94.90	13.71, 50.29	73.84, 94.16	87.16, 100
Week 48						
Responder rate (%)	45.5	79.5	88.6	36.0	80.0	98.0
95% CI	24.65, 66.26	67.63, 91.46	79.26, 98.01	17.18, 54.82	68.91, 91.09	94.00, 100

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponder imputation; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.2h



CZP=certolizumab pegol; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponder imputation; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Data source: PS0003 Interim CSR Figure 2.1b

図 3-14　PASI75 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48）　－CIMPACT 試験（MS-NRI）

3.2.1.2.3　PGA 改善率

3.2.1.2.3.1　導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における導入期間の Week 16 の PGA 改善率を表 3-53 及び図 3-15（Pool E2 は除く）に示した。

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）。CZP の両投与群共に（特に CZP 200mg Q2W 群で）、Week 16 の PGA 改善率は CIMPASI-2 試験の方が CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験に比べて高かった。CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、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。CIMPASI-2 試験でも、PGA 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かったが、投与群間の差は CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験で認められたほど大きくはなかった。

Pool E1 では、Week 16 の PGA 改善率は CZP 200mg Q2W 群（54.6%）及び CZP 400mg Q2W 群（63.7%）の方が PBO 群（2.8%）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 41.5（13.9～123.6）、CZP 400mg Q2W 群では 60.7（20.3～181.4）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。Pool E1 の結果は、CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験の結果と同様であった。

Pool E2 の結果は、Pool E1 と同様であった。

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 3-53 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
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; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; 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.

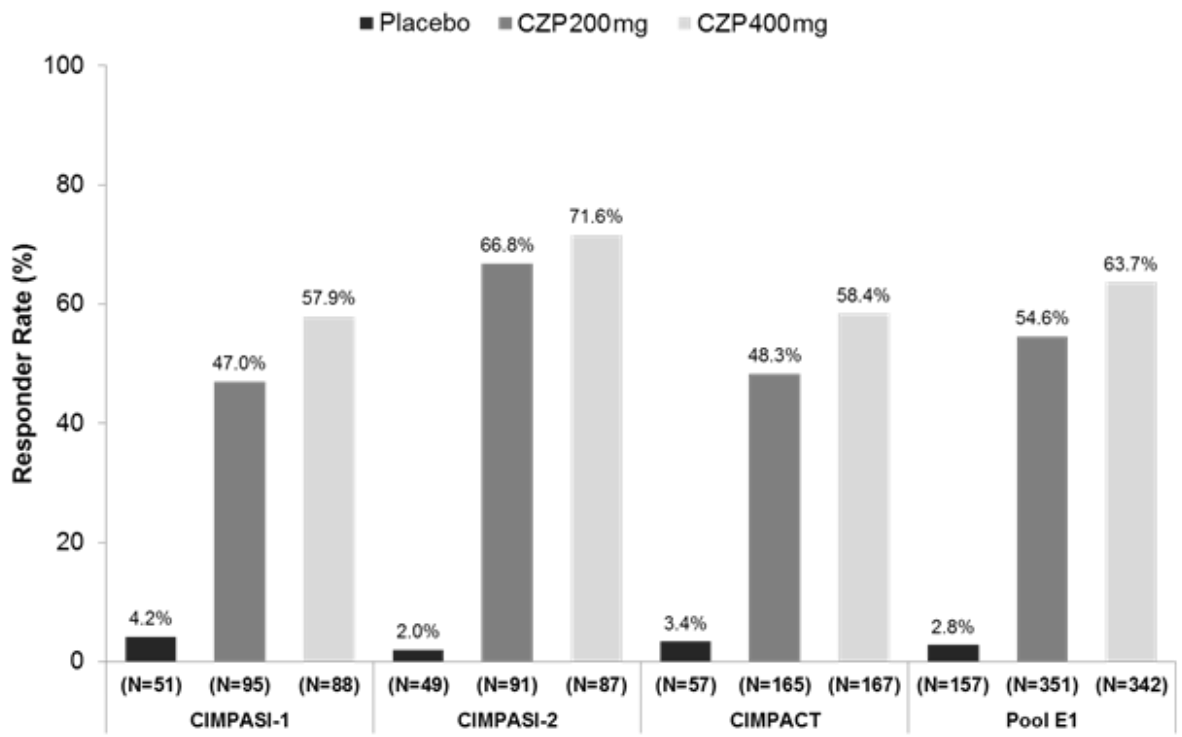
Note: Estimates of the responder rate, odds ratios, CIs, and p-values were based on a logistic regression model with factors for treatment, region, prior biologic exposure (yes/no), study (pooled analyses only), study*region (pooled analyses only), and study*prior biologic exposure (yes/no; pooled analyses 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; RS=Randomized Set
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.1a, PS0002 Interim CSR Table 4.1a, PS0003 Interim CSR Table 4.1a, ISE Table 4.1

図 3-15　Week 16 の PGA 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1（MCMC）

3.2.1.2.3.2　維持期間

3.2.1.2.3.2.1　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E2/E3 における Week 16 及び 48 の PGA 改善率を表 3-54 に示した。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群では、PGA 改善率は Week 16 から Week 48 にかけてわずかに上昇した（Week 16：それぞれ 47.0%及び 66.8%、Week 48：それぞれ 52.7%及び 72.6%）。CIMPASI-1 試験の CZP 400mg Q2W 群では、PGA 改善率は Week 16 から Week 48 にかけて更に上昇し（Week 16：57.9%、Week 48：69.5%）、一方、CIMPASI-2 試験の CZP 400mg Q2W 群では、Week 48 まで維持された（Week 16：71.6%、Week 48：66.6%）。CIMPASI-1 試験では、Week 48 の PGA 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 群の方が CZP 400mg Q2W 群に比べて高かった。

Pool E2/E3 における Week 16 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 56.8%、CZP 400mg Q2W 群では 65.3%であった。Week 48 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 61.0%、CZP 400mg Q2W 群では 68.9%であり、CZP の両投与群共に Week 16 からわずかに上昇した。

表 3-54 Week 16 及び 48 の PGA 改善率 －CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E2/E3（MCMC）

Study or Pool	Responder rate %	95% CI
CIMPASI-1		
Week 16		
CZP 200mg Q2W (N=95)	47.0	30.70, 54.86[a]
CZP 400mg Q2W (N=88)	57.9	41.33, 65.94[a]
Week 48		
CZP 200mg Q2W (N=95)	52.7	41.99, 63.32
CZP 400mg Q2W (N=88)	69.5	59.24, 79.77
CIMPASI-2		
Week 16		
CZP 200mg Q2W (N=91)	66.8	52.16, 77.46[a]
CZP 400mg Q2W (N=87)	71.6	57.48, 81.77[a]
Week 48		
CZP 200mg Q2W (N=91)	72.6	61.22, 83.92
CZP 400mg Q2W (N=87)	66.6	54.35, 78.86
Pools E2 and E3		
Week 16 (Pool E2)		
CZP 200mg Q2W (N=186)	56.8	46.5, 67.2
CZP 400mg Q2W (N=175)	65.3	55.1, 75.4
Week 48 (Pool E3)		
CZP 200mg Q2W (N=186)	61.0	50.3, 71.8
CZP 400mg Q2W (N=175)	68.9	58.7, 79.1

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least 2-category improvement) at Week 48.
Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, do not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at subsequent timepoints. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16 but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 carried forward). All other missing data were imputed using multiple imputation based on MCMC methodology.
Note: Estimates of responder rate and CIs were based on using a logistic regression model with factors for treatment, region, study (pooled analysis only), prior biologic exposure (yes/no), study*region, (pooled analysis only), and study*prior biologic exposure (yes/no; pooled analysis 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.
a 95% CI for difference in proportion of responders vs PBO
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.1a, Table 4.2a, PS0002 Interim CSR Table 4.1a, Table 4.2a, ISE Table 4.2, Table 4.3.1

3.2.1.2.3.2.2 CIMPACT 試験

導入期間で CZP 群に割り付けられ、維持期間で盲検を維持した（すなわち、Week 16 で PASI75 を達成した）被験者を対象にした、Week 48 の PGA 改善率を表 3-55 に示した。

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（61.4%以上）が Week 48 でも PGA 改善を達成した。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。

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、Week 48 で最大効果が認められた。Week 48 の PGA 改善率は 87.8%であり、Week 16 から 6.2%の上昇であった。導入期間で CZP 400mg Q2W を投与後に維持期間で CZP 200mg Q2W に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）では、PGA 改善率は Week 16 から Week 48 にかけて低下した（20.0%の低下）。同様に、導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W（1ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）でも、PGA 改善率は Week 16 から Week 48 にかけて低下した（それぞれ 6.8%及び 11.3%の低下）。

表 3-55 Week 16 及び 48 の PGA 改善率 – CIMPACT 試験（MS-NRI）

Visit Statistic	CZP 200mg Q2W/ PBO N=22	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=44	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=44	CZP 400mg Q2W/ PBO N=25	CZP 400mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=50	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49
Week 16						
Responder rate (%)	72.7	68.2	81.8	72.0	84.0	81.6
95% CI	54.12, 91.34	54.42, 81.94	70.42, 93.21	54.40, 89.60	73.84, 94.16	70.79, 92.47
Week 48						
Responder rate (%)	13.6	61.4	70.5	12.0	64.0	87.8
95% CI	0.00, 27.98	46.98, 75.75	56.97, 83.94	0.00, 24.74	50.70, 77.30	78.58, 96.93

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponder imputation; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with ≥ 2-category improvement from Baseline) at each visit.
Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.1b

CIMPACT 試験では、導入期間の PBO 群が Week 16 で PASI75 を達成した場合、試験デザインにより、維持期間でも引き続き盲検下で PBO を投与された。この群（PBO/PBO 群）の被験者数は 2 例と少なかったため、PBO との比較に基づき結論を導くことはできなかった。

3.2.1.2.4 PGA 改善率の経時変化

3.2.1.2.4.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における導入期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-56 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 3-16 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 の各評価時期で PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.05$）。CIMPASI-2 試験の PGA 改善率は、CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験に比べてより速やかにかつ頑健に上昇した。CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、Week 12 及び 16 の PGA 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 の投与群間で同程度であった。

Pool E1 では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PGA 改善率は速やかかつ経時的に上昇した。PGA 改善率は Week 4～16 の各評価時期で PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。Week 12 及び 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。Week 16 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 54.6%、CZP 400mg Q2W 群では 63.7%に対して、PBO 群では 2.8%であった。

Pool E2 の結果は Pool E1 と同様であった。

表 3-56 PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）

	Responder rate %				
	Week 2 [a]	Week 4 [a]	Week 8 [a]	Week 12 [a, b]	Week 16 [b, c]
CIMPASI-1					
PBO (N=51)	0.0	0.0	6.1	4.2	4.2
CZP 200mg Q2W (N=95)	2.1	14.9**	33.7**	40.1***	47.0***
CZP 400mg Q2W (N=88)	0.0	8.0*	30.6**	49.6***	57.9***
CIMPASI-2					
PBO (N=49)	0.0	1.8	8.3	10.4	2.0
CZP 200mg Q2W (N=91)	5.8	25.8**	57.8***	69.6***	66.8***
CZP 400mg Q2W (N=87)	9.2*	24.7**	53.2***	66.9***	71.6***
CIMPACT					
PBO (N=57)	1.8	0.0	2.6	1.9	3.4
CZP 200mg Q2W (N=165)	1.2	7.5*	28.3**	39.8***	48.3***
CZP 400mg Q2W (N=167)	0.0	10.4**	34.8**	50.3***	58.4***
ETN 50mg BiW (N=170)	0.6	5.7	28.4	39.2	
Pool E1 [d]					
PBO (N=157)	0.4	0.5	4.7	3.9	2.8
CZP 200mg Q2W (N=351)	1.9	13.0***	38.0***	48.2***	54.6***
CZP 400mg Q2W (N=342)	1.7	12.3***	39.7***	55.4***	63.7***
Pool E2					
PBO (N=100)	0	0.8	6.2	5.3	2.7
CZP 200mg Q2W (N=186)	3.8*	18.7**	44.2***	52.4***	56.8***
CZP 400mg Q2W (N=175)	4.6*	14.5**	40.4***	56.2***	65.3***

BiW=twice weekly; CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least 2-category improvement) at the visit.

Note: P-values for the odds ratios (not shown in the table above) vs placebo are denoted as follows: *=p<0.05; **=p<0.01, and ***=p<0.001.

Note: Estimates of the responder rates and p-values for the odds ratios vs placebo 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: In Pool E1, factors excluded from Week 2 were: region, study*region, and study prior biologic exposure. In Pool E2, exact statistics were used for Week 2.

Note: If there were no responders in a single treatment group, then responder rates were based on the raw proportions from the multiply-imputed data sets and p-values for odds ratios vs placebo were derived using exact logistic regression. If there were no responders in 2 treatment groups, then estimated responder rates were presented for the group with responders.

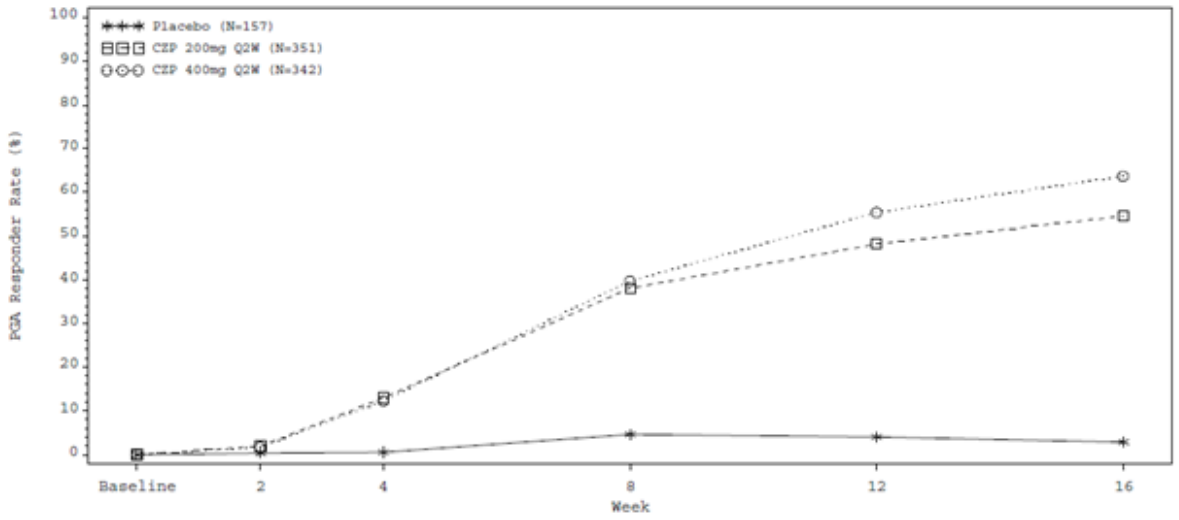
a P-values at Weeks 2, 4, 8, and 12 are nominal since comparisons were not controlled for multiplicity (with the exception of Week 12 in CIMPACT). The Week 16 p-value for the CIMPASI-1 and CIMPASI-2 primary analysis was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.

b The PGA responder rates at Weeks 12 and 16 were secondary efficacy variables in CIMPACT.

c The PGA responder rate at Week 16 was a coprimary efficacy variable in CIMPASI-1 and CIMPASI-2.

d Excludes ETN arm.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.1a, Table 4.1c, PS0002 Interim CSR Table 4.1a, Table 4.1c, 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 3-16　PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC）

3.2.1.2.4.2　維持期間

3.2.1.2.4.2.1　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E3 における維持期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-57 に示した。Pool E2/E3 における導入期間+維持期間の PGA 改善率の経時変化を図 3-17 に示した。Week 48 の PGA 改善率は、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の副次評価項目であり、その結果は 3.2.1.2.3.2.1 項に記載した。維持期間で盲検を継続するためには、Week 16 に PASI50 を達成している必要があった。

3.2.1.2.4.1 項の導入期間で記載したとおり、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では CZP の投与開始から Week 16 まで PGA 改善率は速やかにかつ経時的に上昇した。両試験の CZP 200mg Q2W 群及び CIMPASI-2 試験の CZP 400mg Q2W 群では、PGA 改善率はおおむね Week 48 まで維持された。CIMPASI-1 試験の CZP 400mg Q2W 群では、PGA 改善率は Week 48 まで経時的に安定して上昇した（Week 16：57.9%、Week 48：69.5%）。CIMPASI-1 試験では、Week 48 までの各評価時期の PGA 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 の投与群間で同程度であった。

Pool E2/E3 では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PGA 改善率は Week 16 までは速やかかつ経時的に上昇し、その後の Week 48 までは維持された。維持期間を通して、PGA 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。Week 48 の PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 61.0%、CZP 400mg Q2W 群では 68.9%であった。

表 3-57　PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48）　－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）

	Responder rate %						
	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 40	Week 48
CIMPASI-1							
CZP 200mg Q2W (N=95)	47.0	43.8	52.2	57.3	52.7	49.4	52.7
CZP 400mg Q2W (N=88)	57.9	61.7	61.1	64.9	70.8	70.8	69.5
CIMPASI-2							
CZP 200mg Q2W (N=91)	66.8	72.6	75.9	70.3	72.1	71.1	72.6
CZP 400mg Q2W (N=87)	71.6	73.1	74.5	70.3	74.3	70.3	66.6
Pool E3							
CZP 200mg Q2W (N=186)	56.8	55.8	60.2	62.2	58.6	56.4	61.0
CZP 400mg Q2W (N=175)	65.3	67.3	65.5	67.7	70.4	69.3	68.9

CZP=certolizumab pegol; IVRS=Interactive Voice Response System; IWRS=Interactive Web Response System; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

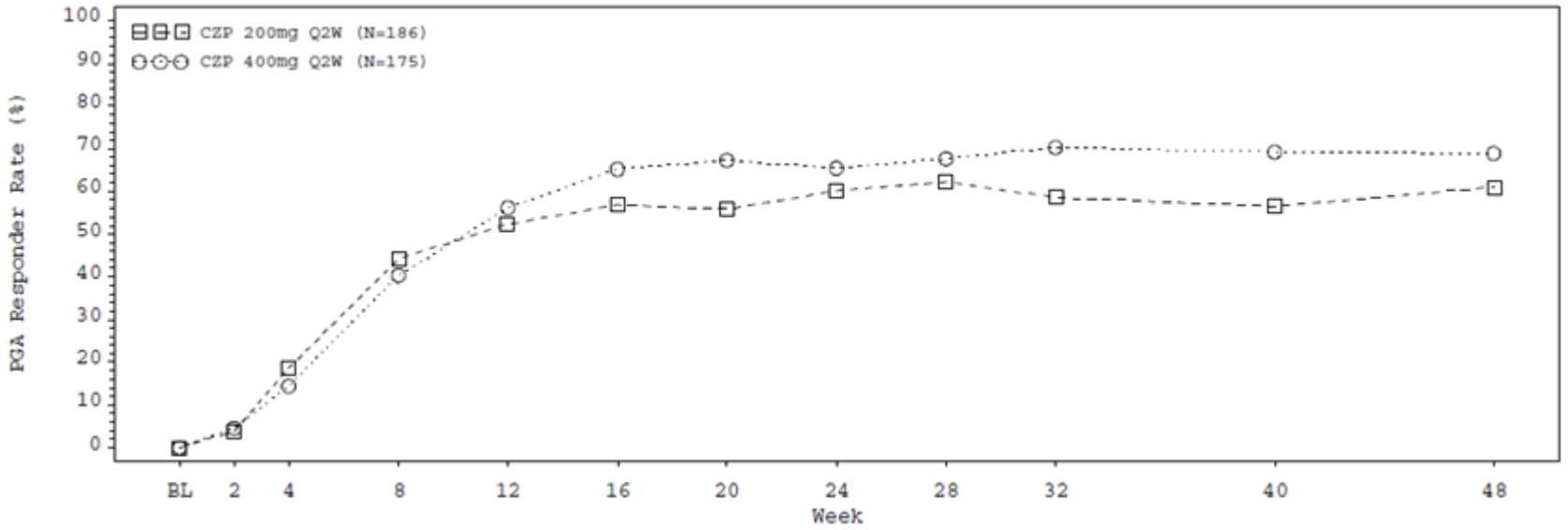
Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2-category improvement) at the visit.

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

Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at subsequent timepoints. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16 but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 carried forward). Similarly, if a subject achieved a PASI50 response at Weeks 32 or 40 but was mistakenly withdrawn by IVRS/IWRS, their values at the visit at which they were withdrawn were carried forward. All other missing data were imputed using multiple imputation based on MCMC methodology.

Note: Pooled Week 16 data is from Pool E2, which is composed of the same subjects included in Pool E3 from CIMPASI-1 and CIMPASI-2.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.1a, Table 4.2a, PS0002 Interim CSR Table 4.1a, Table 4.2a, ISE Table 4.2, Table 4.3.1



BL=baseline; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every two weeks

Note: Estimates of responder rates were based on a 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 used for Week 2.

Note: PGA responders=Clear or almost clear (with at least 2 category improvement from Baseline) at each visit.

Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at subsequent timepoints. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16, but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 was carried forward). All other missing data were imputed using multiple imputation based on MCMC methodology.

Note: From Week 0 through Week 16, this figure was based on Pool E2 (excluding subjects randomized to placebo) which is the same set of subjects included in Pool E3.

Data source: ISE Figure 1.3

図 3-17　PGA 改善率（導入期間+維持期間：Week 0～48）　－Pool E2/E3（MCMC）

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E3 における、Week 16 で PGA 改善を達成した被験者を対象にした維持期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-58 に示した。Pool E3 における PGA 改善率の経時変化を［ISE Figure 2.6.1］に示した。

CIMPASI-1 試験では、Week 16 で PGA 改善を達成した被験者を対象にした PGA 改善率は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に Week 20 から Week 48 までおおむね維持した。CIMPASI-2 試験では、CZP の両投与群共に PGA 改善率は徐々に低下したが、すべての評価時期で 84%より高かった。CIMPASI-1 試験では、ほとんどの評価時期の PGA 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 PGA 改善率は CZP の投与群間で同程度であった。

Pool E3 では、Week 16 に PGA 改善を達成した被験者の多くが、維持期間を通して PGA 改善率を維持した（各評価時期で 81%超）。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PGA 改善率は Week 48 まで徐々に低下した（Week 48：それぞれ 84.3%及び 85.9%）。すべての評価時期で PGA 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

表 3-58　Week 16 で PGA 改善を達成し、escape 投与に移行しなかった被験者を対象にした PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48）－ CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）

	Responder rate %						
	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 40	Week 48
CIMPASI-1							
CZP 200mg Q2W (N=42)	100	85.5	85.8	91.0	81.0	75.8	82.0
CZP 400mg Q2W (N=48)	100	90.5	86.6	88.3	93.9	93.8	85.8
CIMPASI-2							
CZP 200mg Q2W (N=53)	100	95.8	92.8	87.6	89.6	86.7	84.9
CZP 400mg Q2W (N=53)	100	97.4	96.6	92.2	95.6	89.4	84.8
Pool E3							
CZP 200mg Q2W (N=95)	100	91.5	91.4	90.2	85.0	81.7	84.3
CZP 400mg Q2W (N=101)	100	94.9	93.6	91.0	94.8	91.3	85.9

CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

Note: Estimates of responder rates were based on using a logistic regression model with factors for treatment, region, study (for pooled analysis only), prior biologic exposure (yes/no), study*region (pooled analysis only), and study*prior biologic exposure (yes/no; pooled analysis only) on the multiply-imputed datasets where missing data were imputed using the MCMC method.

Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with at least a 2-category improvement) at each visit.

Note: Estimates of the responder rates were based on the following analysis approach: subjects who met the criterion for mandatory withdrawal due to not achieving a PASI50 response at Week 32 or later were treated as nonresponders at subsequent missing timepoints. Multiple imputation using MCMC methodology was used for all other missing data.

Note: The population Ns in the column headers represent the number of subjects who were PGA responders at Week 16 and did not enter the escape arm.

Note: The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.

Note: For Pool E3 data, the study*region interaction term was excluded from the model used to analyze Weeks 20, 24, 28, and 48.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.1d, PS0002 Interim CSR Table 4.1d, ISE Table 4.3.2

3.2.1.2.4.2.2 CIMPACT 試験

導入期間で CZP 群に割り付けられ、維持期間で盲検を維持した（すなわち、Week 16 で PASI75 を達成した）被験者を対象にした、維持期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-59 及び図 3-18 に示した。

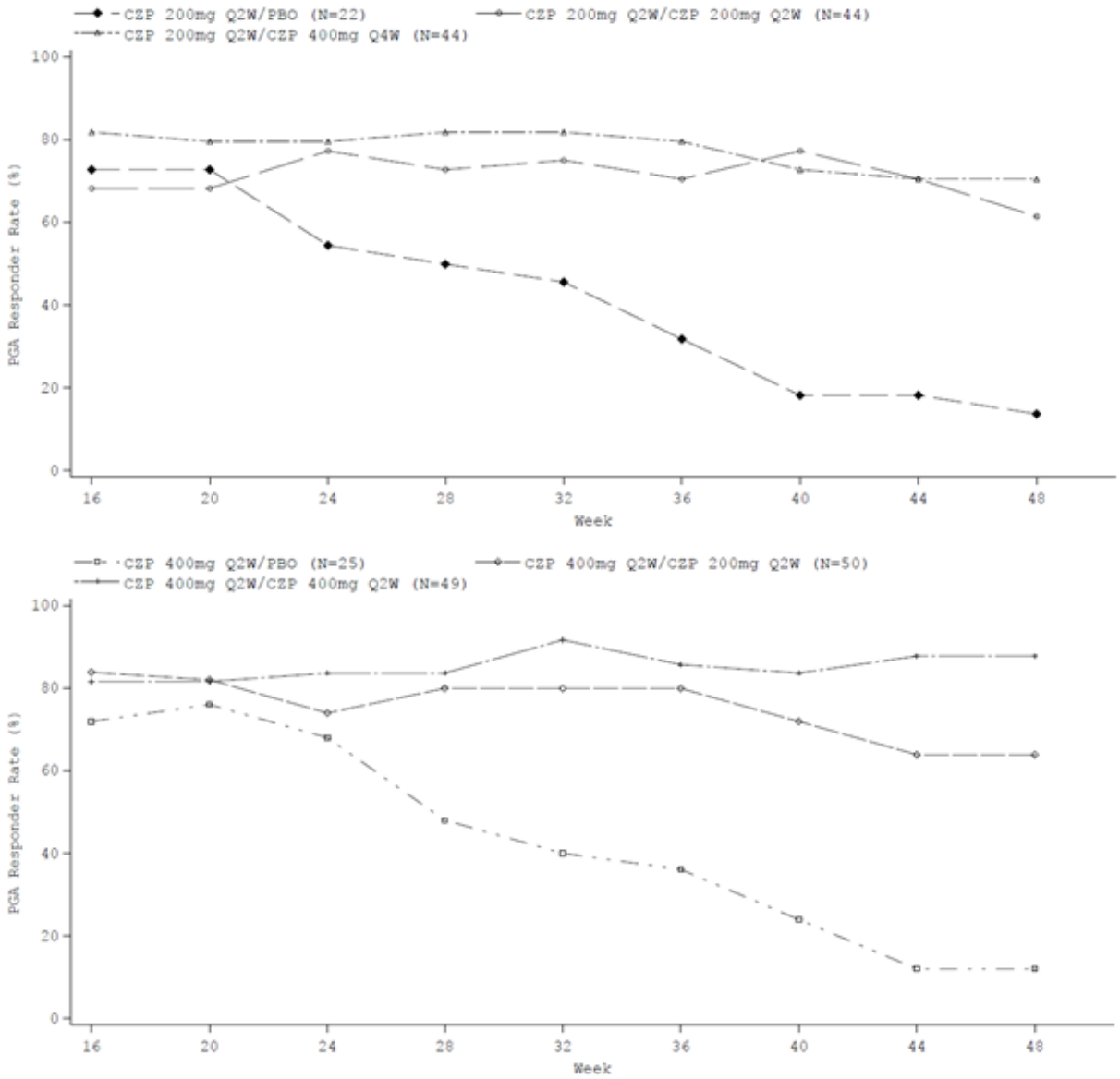
導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群では、多くの被験者（61.4%以上）が各評価時期でも PGA 改善を達成した。導入期間で CZP を投与後に維持期間で PBO を投与された各投与群では、予想どおり PGA 改善率は Week 16 から Week 48 までに大きく低下した。

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 32 まで上昇し、その後 Week 48 まではおおむね維持した（Week 16：81.6%、Week 32：91.8%、Week 48：87.8%）。全体として、Week 16 から Week 48 まで 6.2%上昇した。導入期間で CZP 400mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）では、PGA 改善率は Week 16 から Week 36 又は 40 までおおむね維持し、その後 Week 48 まで低下した。全体として、Week 16 から Week 48 までに 20.0%低下した。同様に、導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W（1 ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）でも、PGA 改善率は Week 16 から Week 36 又は 40 までおおむね維持し、その後 Week 48 まで低下した。全体として、Week 16 から Week 48 までにそれぞれ 6.8%及び 11.3%低下した。

表 3-59 PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS-NRI）

Visit Statistic	CZP 200mg Q2W/PBO N=22	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=44	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=44	CZP 400mg Q2W/PBO N=25	CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W N=50	CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W N=49
Week 16						
Responder rate (%)	72.7	68.2	81.8	72.0	84.0	81.6
95% CI	54.12, 91.34	54.42, 81.94	70.42, 93.21	54.40, 89.60	73.84, 94.16	70.79, 92.47
Week 20						
Responder rate (%)	72.7	68.2	79.5	76.0	82.0	81.6
95% CI	54.12, 91.34	54.42, 81.94	67.63, 91.46	59.26, 92.74	71.35, 92.65	70.79, 92.47
Week 24						
Responder rate (%)	54.5	77.3	79.5	68.0	74.0	83.7
95% CI	33.74, 75.35	64.89, 89.66	67.63, 91.46	49.71, 86.29	61.84, 86.16	73.32, 94.02
Week 28						
Responder rate (%)	50.0	72.7	81.8	48.0	80.0	83.7
95% CI	29.11, 70.89	59.57, 85.89	70.42, 93.21	28.42, 67.58	68.91, 91.09	73.32, 94.02
Week 32						
Responder rate (%)	45.5	75.0	81.8	40.0	80.0	91.8
95% CI	24.65, 66.26	62.21, 87.79	70.42, 93.21	20.80, 59.20	68.91, 91.09	84.17, 99.50
Week 36						
Responder rate (%)	31.8	70.5	79.5	36.0	80.0	85.7
95% CI	12.36, 51.28	56.97, 83.94	67.63, 91.46	17.18, 54.82	68.91, 91.09	75.92, 95.51
Week 40						
Responder rate (%)	18.2	77.3	72.7	24.0	72.0	83.7
95% CI	2.06, 34.30	64.89, 89.66	59.57, 85.89	7.26, 40.74	59.55, 84.45	73.32, 94.02
Week 44						
Responder rate (%)	18.2	70.5	70.5	12.0	64.0	87.8
95% CI	2.06, 34.30	56.97, 83.94	56.97, 83.94	0.00, 24.74	50.70, 77.30	78.58, 96.93
Week 48						
Responder rate (%)	13.6	61.4	70.5	12.0	64.0	87.8
95% CI	0.00, 27.98	46.98, 75.75	56.97, 83.94	0.00, 24.74	50.70, 77.30	78.58, 96.93

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponder imputation; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with ≥ 2-category improvement from Baseline) at each visit.
Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.1b



CZP=certolizumab pegol; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponse imputation; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: PGA responders=Clear or Almost clear (with ≥ 2-category improvement) at each visit.
Note: Subjects who escaped at Week 16 were treated as nonresponders at all subsequent timepoints, and imputation using NRI methodology was used for all other missing data.
Data source: PS0003 Interim CSR Figure 1.1b

図 3-18　PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48）　－CIMPACT 試験（MS-NRI）

3.2.1.2.5　PASI90 改善率

3.2.1.2.5.1　Week 16 の PASI90 改善率

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 3-60 に示した。CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験及び Pool E1 における Week 16 の PASI90 改善率を図 3-19 に示した。

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）。CZP の両投与群共に、Week 16 の PASI90 改善率は CIMPASI-2 試験の方が CIMPASI-1

試験及び CIMPACT 試験に比べて高かった。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。

Pool E1 では、Week 16 の PASI90 改善率は CZP 200mg Q2W 群（44.5%）及び CZP 400mg Q2W 群（52.2%）の方が PBO 群（1.6%）に比べて高かった。PBO 群に対するオッズ比は、CZP 200mg Q2W 群では 49.6（97.5%信頼区間：9.9～249.6）、CZP 400mg Q2W 群では 67.6（97.5%信頼区間：13.4～340.8）であった（いずれも p<0.0001）。Week 16 の PASI90 改善率及び PBO 群に対するオッズ比は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。Pool E1 の結果は、CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験の結果と同様であった。

Pool E2 の結果は、Pool E1 と同様であった。

表 3-60　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.

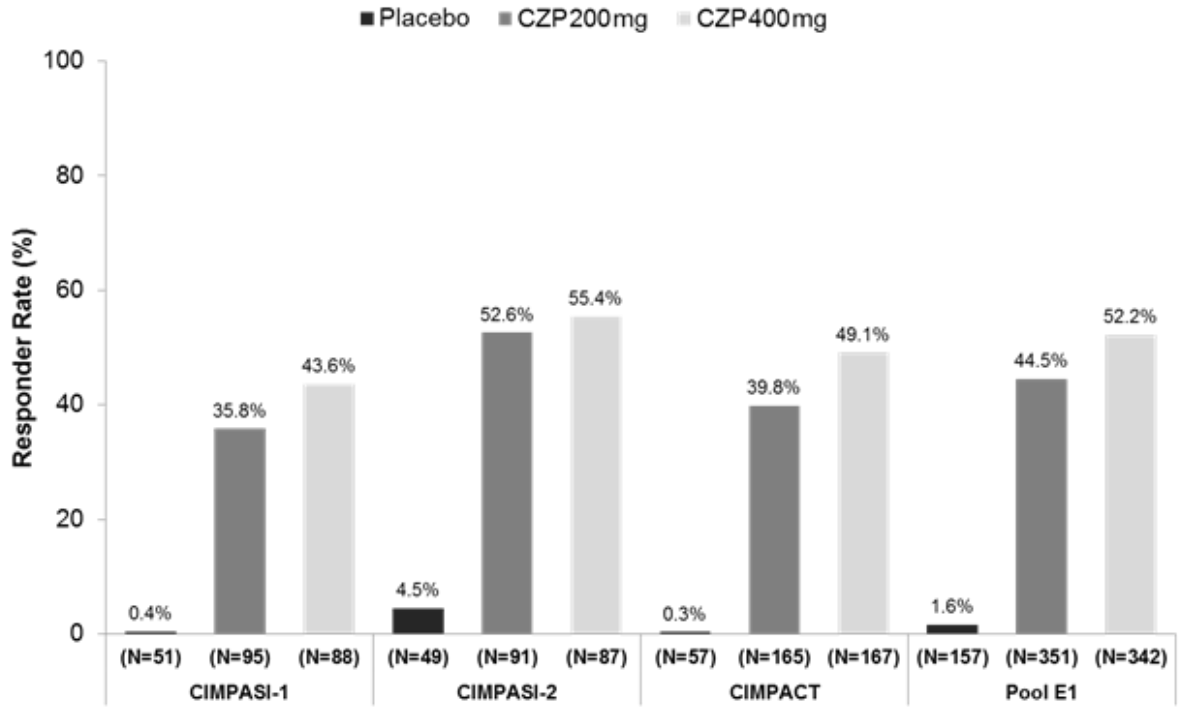
Note: If there were no responders in a single treatment group, then odds ratios (with corresponding CIs and p-values) were derived using exact logistic regression on the multiply-imputed data sets. For such cases, responder rates were based on the raw proportions from the multiply-imputed data sets.

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; RS=Randomized Set
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.8, PS0002 Interim CSR Table 4.8, PS0003 Interim CSR Table 4.2e, ISE Table 6.1

図 3-19 Week 16 の PASI90 改善率 －CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1（MCMC）

3.2.1.2.5.2 PASI90 改善率の経時変化

3.2.1.2.5.2.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における導入期間の PASI90 改善率の経時変化を表 3-61 に示した。Pool E1 における導入期間の PASI90 改善率の経時変化を図 3-20 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 群よりも臨床的に有意に高かった（いずれも $p \leq 0.05$）。CIMPASI-2 試験の PASI90 改善率は、CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験に比べてより速かにかつ頑健に上昇した。CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、Week 12 及び 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 CZP の投与群間で同程度であった。

Pool E1 では、CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群共に、PASI90 改善率は一貫して経時的に上昇した。PBO 群に対する統計学的に有意な差は、CZP 200mg Q2W 群では Week 4～16 の各評価時期（いずれも $p<0.05$）、CZP 400mg Q2W 群では Week 8～16 の各評価時期（いずれも $p<0.001$）で認められた。Week 12 及び 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。Week 16 の PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 44.5%、CZP 400mg Q2W 群では 52.2%に対して、PBO 群では 1.6%であった。

Pool E2 の結果は、Pool E1 と同様であった。

表 3-61 PASI90 改善率の経時変化（導入期間 : Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）

	Responder rate %				
	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12 [a]	Week 16 [a, b]
CIMPASI-1 [c]					
PBO (N=51)	0.0	0.0	0.0	0.3	0.4
CZP 200mg Q2W (N=95)	0.0	4.3	26.3***	25.9***	35.8***
CZP 400mg Q2W (N=88)	0.0	2.3	9.2*	30.0***	43.6***
CIMPASI-2 [c]					
PBO (N=49)	0.0	4.0	1.9	6.3	4.5
CZP 200mg Q2W (N=91)	3.3	12.3	31.2**	44.3***	52.6***
CZP 400mg Q2W (N=87)	2.3	9.2	36.5**	52.2***	55.4***
CIMPACT					
PBO (N=57)	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3
CZP 200mg Q2W (N=165)	0.0	2.7	15.1***	31.2***	39.8***
CZP 400mg Q2W(N=167)	0.0	3.1	18.3***	34.0***	49.1***
ETN 50mg BiW (N=170)	0.0	0.9	12.5	27.1	—
Pool E1 [d]					
PBO (N=157)	0	0.8	0.5	1.7	1.6
CZP 200mg Q2W (N=351)	0.9	4.3*	21.0***	32.7***	44.5***
CZP 400mg Q2W (N=342)	0.6	3.4	19.3***	37.4***	52.2***
Pool E2					
PBO (N=100)	0	1.5	0.7	2.5	2.5
CZP 200mg Q2W (N=186)	1.7	6.7*	22.9***	32.9***	45.9***
CZP 400mg Q2W (N=175)	1.1	4.5	17.1***	39.4***	52.2***

BiW=twice weekly; CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; 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: P-values for the odds ratios (not shown in the table above) vs placebo are denoted as follows: *=p<0.05; **=p<0.01, and ***=p<0.001.

Note: Estimates of the responder rates and p-values for odds ratios vs placebo 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: The study*region interaction term was excluded from the model analyzing Week 4 for Pool E1 and Pool E2.

Note: If there were no responders in a single treatment group, then responder rates were based on the raw proportions from the multiply-imputed data sets and p-values for the odds ratios vs placebo were derived using exact logistic regression on the multiply-imputed data sets. If there were no responders in 2 treatment groups, then the estimated responder rates were presented for the group with responders.

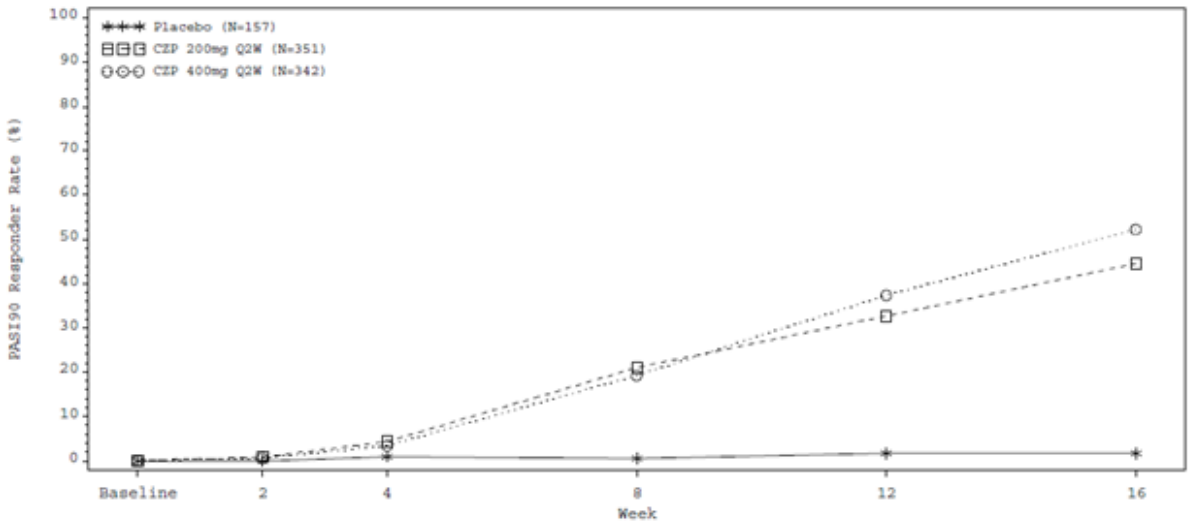
a The PASI90 responder rates at Weeks 12 and 16 were secondary efficacy variables in CIMPACT.

b The PASI90 responder rate at Week 16 was a secondary efficacy variable in CIMPASI-1 and CIMPASI-2.

c In CIMPASI-1 and CIMPASI-2, p-values at Weeks 4, 8, and 12 are nominal and for CIMPACT, p-values at Week 8 are nominal since comparisons at these weeks were not controlled for multiplicity. The Week 16 p-value for the primary analysis of CIMPASI-1 and CIMPASI-2 was evaluated at a 2-sided significance level of 0.025 for each CZP dose vs PBO.

d Excludes ETN arm.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.8, Table 4.9a, PS0002 Interim CSR Table 4.8, Table 4.9a, 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 3-20　PASI90 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－Pool E1（MCMC）

3.2.1.2.5.2.2　維持期間

3.2.1.2.5.2.2.1　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E3 における維持期間の PASI90 改善率の経時変化を表 3-62 に示した。Pool E2/E3 における導入期間+維持期間の PASI90 改善率の経時変化を図 3-21 に示した。

3.2.1.2.5.2.1 項の導入期間で記載したとおり、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では CZP の投与開始から Week 16 まで PASI90 改善率は経時的に上昇した。両試験の CZP の両投与群では、PASI90 改善率はおおむね Week 24（CIMPASI-2 試験）又は Week 28（CIMPASI-1 試験）まで上昇し、その後は Week 48 まで維持された。CIMPASI-1 試験では、Week 48 までの各評価時期の 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、ほとんどの評価時期の PASI90 改善率は CZP の投与群間で同程度であった。

Pool E2/E3 では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI90 改善率は Week 16 までは経時的に上昇し、Week 28 まで継続して上昇したが、その後は Week 48 まで維持された。維持期間を通して、PASI90 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。Week 48 の PASI90 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 50.0%、CZP 400mg Q2W 群では 61.6%であった。

表 3-62　PASI90 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48）　－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-MCMC）、Pool E3（MCMC）

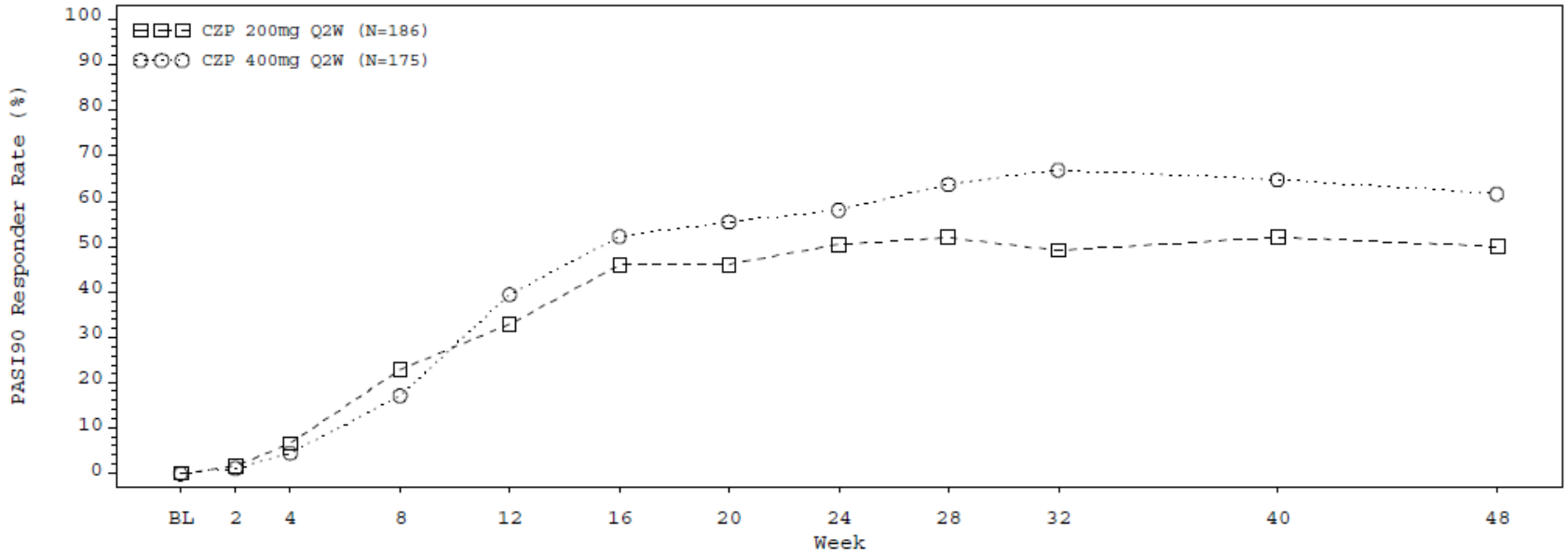
	Responder rate %						
	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 40	Week 48
CIMPASI-1							
CZP 200mg Q2W (N=95)	35.8	34.3	38.9	44.4	42.5	44.4	42.8
CZP 400mg Q2W (N=88)	43.6	47.1	51.1	61.0	60.9	59.6	60.2
CIMPASI-2							
CZP 200mg Q2W (N=91)	52.6	59.9	63.6	58.1	54.2	58.9	59.6
CZP 400mg Q2W (N=87)	55.4	61.7	64.1	63.6	69.0	66.9	62.0
Pool E3							
CZP 200mg Q2W (N=186)	45.9	46.0	50.5	51.9	49.1	52.0	50.0
CZP 400mg Q2W (N=175)	52.2	55.4	58.0	63.6	66.8	64.6	61.6

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; IVRS=Interactive Voice Response System; IWRS=Interactive Web Response System; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set

Note: Estimates of the responder rates were based on the following analysis approach: subjects who met the escape criterion (ie, did not achieve PASI50) at Week 16 were treated as nonresponders at all subsequent timepoints. Additionally, subjects who met the criterion for mandatory withdrawal due to not achieving a PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders for subsequent missing timepoints. If a subject achieved a PASI50 response at Week 16 but was mistakenly put in the escape arm by the IVRS/IWRS, their Week 16 value was carried forward to Week 48. Multiple imputation using MCMC methodology was used for all other missing data. A logistic regression model was used with factors for treatment, region, prior biologic exposure (yes/no), study (pooled analysis only), study*region (pooled analysis only), and study*prior biologic exposure (pooled analysis only) on the multiply-imputed data sets. The responder rates were the adjusted predicted probabilities from the logistic regression model.

Note: Pooled Week 16 data is from Pool E2, which is composed of the same subjects in Pool E3 from CIMPASI-1 and CIMPASI-2.

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.9a, Table 4.9b, PS0002 Interim CSR Table 4.9a, Table 4.9b, ISE Table 6.2, Table 6.3.1



BL=baseline; CZP=certolizumab pegol; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every two weeks

Note: Estimates of responder rates were based on a 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 used for Week 2.

Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at subsequent timepoints. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16, but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 was carried forward). All other missing data were imputed using multiple imputation based on MCMC methodology.

Note: From Week 0 through Week 16, this figure was based on Pool E2 (excluding subjects randomized to placebo) which is the same set of subjects included in Pool E3.

Data source: ISE Figure 3.3

図 3-21　PASI90 改善率（導入期間+維持期間：Week 0～48）　－Pool E2/E3（MCMC）

Pool E3 における、Week 16 で PASI90 を達成した被験者を対象にした維持期間の PASI90 改善率の経時変化を［ISE Table 6.3.2］に示した。

Week 16 で PASI90 を達成した被験者を対象にした維持期間の PASI90 改善率の傾向は、Week 16 で PASI75 を達成した被験者を対象にした維持期間の PASI75 改善率の傾向（3.2.1.2.2.2.1 項）と同様であった。

Pool E3 では、Week 16 で PASI90 を達成した被験者のほとんどが、維持期間でも PASI90 を達成した（各評価時期の PASI90 改善率は 80%超）。CZP 200mg Q2W 群では、PASI90 改善率は Week 48 まで徐々に低下し（Week 48：80.2%）、一方、CZP 400mg Q2W 群では、PASI90 改善率は Week 40 まではおおむね維持し（Week 20～48：94.4%～99.1%）、その後は Week 48 で 87.7%まで低下した。

Pool E3 における Week 16 及び 48 の PASI90 改善率を［ISE Table 6.3.3］に示した。

3.2.1.2.5.2.2.2 CIMPACT 試験

導入期間で CZP 群に割り付けられ、維持期間で盲検を維持した（すなわち、Week 16 で PASI75 を達成した）被験者を対象にした、維持期間の PASI90 改善率の経時変化を表 3-63 及び図 3-22 に示した。

維持期間で盲検を維持したすべての被験者は Week 16 で PASI75 を達成していたが、PASI90 を達成していない被験者もいた。そのため、PASI75 改善率の経時変化では PASI75 改善例の減少のみを評価したが、PASI90 改善率の経時変化では PASI90 改善例の減少と増加の両方を評価した。

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。

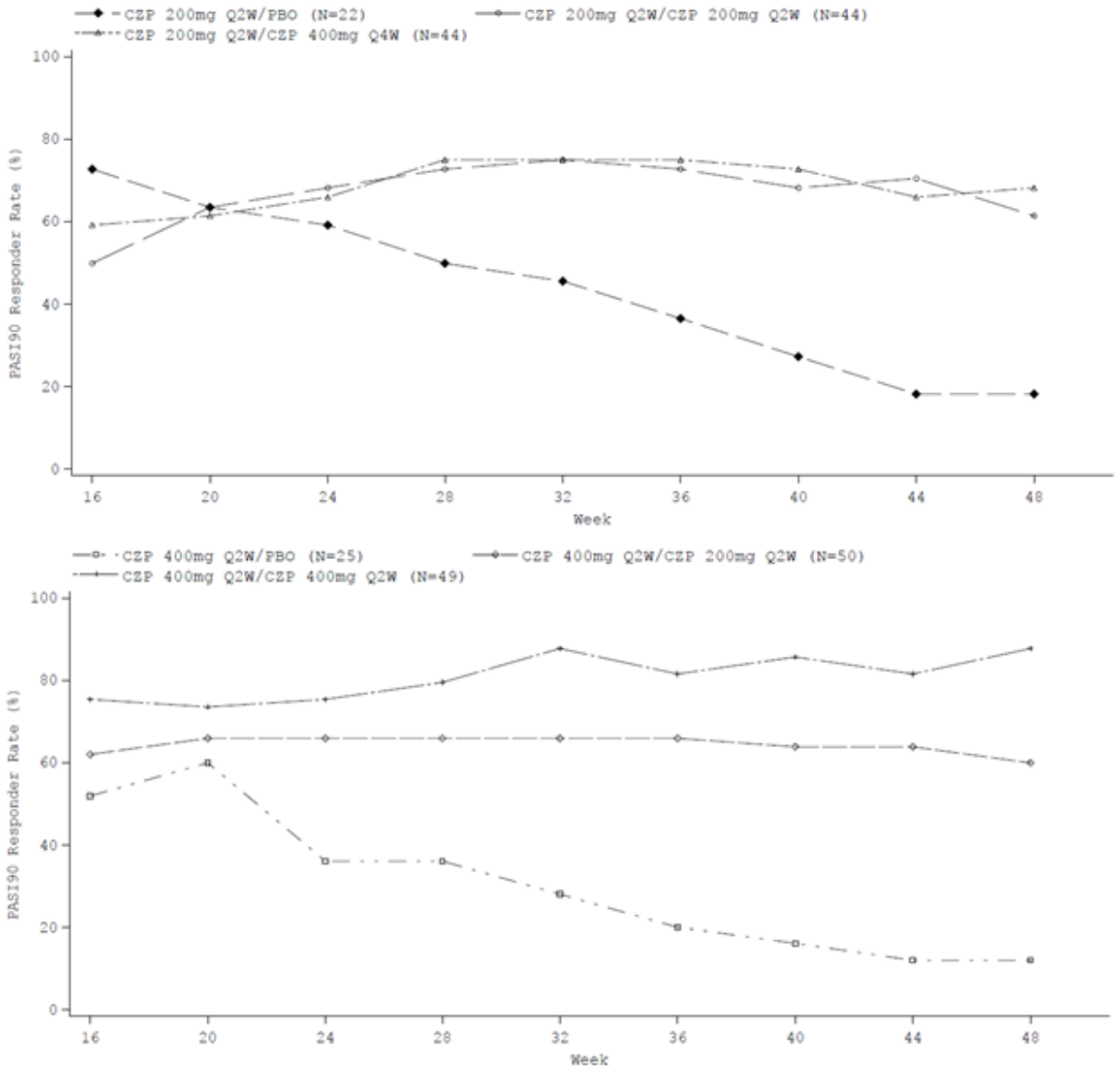
導入期間及び維持期間で CZP 400mg Q2W を投与された群（CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群）では、Week 48 で最大効果が認められた。Week 48 の PASI90 改善率が 87.8%であり、Week 16 から 12.3%の上昇であった。導入期間で CZP 400mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）では、PASI90 改善率は Week 48 まで維持され（約 60.0%）、経時的な上昇は認められなかった。導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W（1 ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）では、PASI90 改善率は Week 16 から Week 48 までおおむね上昇した（それぞれ 11.4%及び 9.1%の上昇）。これらの上昇は、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で認められた上昇と同程度であった。

表 3-63 PASI90 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS-NRI）

Visit Statistic	CZP 200mg Q2W/ PBO N=22	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=44	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=44	CZP 400mg Q2W/ PBO N=25	CZP 400mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=50	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49
Week 16						
Responder rate (%)	72.7	50.0	59.1	52.0	62.0	75.5
95% CI	54.12, 91.34	35.23, 64.77	44.56, 73.62	32.42, 71.58	48.55, 75.45	63.47, 87.55
Week 20						
Responder rate (%)	63.6	63.6	61.4	60.0	66.0	73.5
95% CI	43.54, 83.74	49.42, 77.85	46.98, 75.75	40.80, 79.20	52.87, 79.13	61.11, 85.83
Week 24						
Responder rate (%)	59.1	68.2	65.9	36.0	66.0	75.5
95% CI	38.55, 79.64	54.42, 81.94	51.90, 79.92	17.18, 54.82	52.87, 79.13	63.47, 87.55
Week 28						
Responder rate (%)	50.0	72.7	75.0	36.0	66.0	79.6
95% CI	29.11, 70.89	59.57, 85.89	62.21, 87.79	17.18, 54.82	52.87, 79.13	68.31, 90.88
Week 32						
Responder rate (%)	45.5	75.0	75.0	28.0	66.0	87.8
95% CI	24.65, 66.26	62.21, 87.79	62.21, 87.79	10.40, 45.60	52.87, 79.13	78.58, 96.93
Week 36						
Responder rate (%)	36.4	72.7	75.0	20.0	66.0	81.6
95% CI	16.26, 56.46	59.57, 85.89	62.21, 87.79	4.32, 35.68	52.87, 79.13	70.79, 92.47
Week 40						
Responder rate (%)	27.3	68.2	72.7	16.0	64.0	85.7
95% CI	8.66, 45.88	54.42, 81.94	59.57, 85.89	1.63, 30.37	50.70, 77.30	75.92, 95.51
Week 44						
Responder rate (%)	18.2	70.5	65.9	12.0	64.0	81.6
95% CI	2.06, 34.30	56.97, 83.94	51.90, 79.92	0.00, 24.74	50.70, 77.30	70.79, 92.47
Week 48						
Responder rate (%)	18.2	61.4	68.2	12.0	60.0	87.8
95% CI	2.06, 34.30	46.98, 75.75	54.42, 81.94	0.00, 24.74	46.42, 73.58	78.58, 96.93

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponder imputation; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks

Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.2h



CZP=certolizumab pegol; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponder imputation; PASI90=at least 90% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Data source: PS0003 Interim CSR Figure 2.1d

図 3-22 PASI90 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～48） －CIMPACT 試験（MS-NRI）

3.2.1.2.6 PASI100 改善率

3.2.1.2.6.1 PASI100 改善率の経時変化

3.2.1.2.6.1.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における導入期間の PASI100 改善率の経時変化を表 3-64 に示した。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PASI100 改善率が PBO 群に対して統計学的に有意な差を認めた評価時期は、CIMPASI-1 試験では Week 16（$p<0.01$）、CIMPASI-2 試験では Week 8、12 及び 16（いずれも $p<0.05$）、CIMPACT 試験では Week 12 及び 16（いずれも $p<0.01$）であった。いずれの試験も、Week 16 の PASI100 改善率は CZP 200mg Q2W 群（12.2%～15.4%）と CZP 400mg Q2W 群（12.7%～18.8%）でおおむね同程度であり、PBO 群（0.2%～1.8%）に比べて高かった。

Pool E1 では、CZP 200mg Q2W 群の PASI100 改善率は Week 4 以降（いずれも p<0.05）、CZP 400mg Q2W 群の PASI100 改善率は Week 8 以降（いずれも p<0.01）で PBO 群に対する有意差が認められた。Week 16 の PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 12.7%、CZP 400mg Q2W 群では 15.2%であり、PBO 群（0.7%）に比べて高かった。

Pool E2 の結果は Pool E1 と同様であった。

表 3-64 PASI100 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16）－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-MCMC）、Pool E1 及び Pool E2（MCMC）

	Responder rate %				
	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
CIMPASI-1 [a]					
PBO (N=51)	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
CZP 200mg Q2W (N=95)	0.0	2.2	5.3	6.7	13.7**
CZP 400mg Q2W (N=88)	0.0	0.0	0.0	6.9	12.7**
CIMPASI-2 [a]					
PBO (N=49)	0.0	0.0	0.0	1.8	1.8
CZP 200mg Q2W (N=91)	1.1	5.8	14.4**	20.4*	15.4*
CZP 400mg Q2W (N=87)	0.0	3.4	15.0**	20.7*	18.8*
CIMPACT [a]					
PBO (N=57)	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2
CZP 200mg Q2W (N=165)	0.0	0.1	4.0	10.9**	12.2**
CZP 400mg Q2W (N=167)	0.0	0.7	3.2	11.0**	15.9**
ETN 50mg BiW (N=170)	0.0	0.2	2.2	6.1	—
Pool E1 [b]					
PBO (N=157)	0	0	<0.1	0.4	0.7
CZP 200mg Q2W (N=351)	0.3	2.1*	7.0***	9.1**	12.7**
CZP 400mg Q2W (N=342)	<0.1	1.2	5.4***	9.3**	15.2**
Pool E2					
PBO (N=100)	0	<0.1	<0.1	0.5	0.9
CZP 200mg Q2W (N=186)	0.6	3.9*	9.5***	7.6**	12.7**
CZP 400mg Q2W (N=175)	0	1.7	7.5**	7.9**	14.4**

BiW=twice weekly; CZP=certolizumab pegol; ETN=etanercept; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; PASI100=100% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set
Note: P-values for the odds ratios (not shown in the table above) vs placebo are denoted as follows: *=p<0.05; **=p<0.01, and ***=p<0.001.
Note: PASI100 was an other efficacy variable in CIMPASI-1, CIMPASI-2, and CIMPACT.
Note: Estimates of the responder rates and p-values for odds ratios vs placebo 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: For Pool E1 and Pool E2, the study*region interaction term was excluded from the Week 12 model and exact statistics were used for Week 2, Week 4, and Week 8.
Note: If there were no responders in a single treatment group, then responder rates were based on the raw proportions from the multiply imputed data sets and p-values for the odds ratios vs placebo were derived using exact logistic regression on the multiply-imputed data sets. If there were no responders in 2 treatment groups, then estimated responder rates were presented for the group with responders.
a In CIMPASI-1, CIMPASI-2, and CIMPACT, p-values at Weeks 4, 8, 12, and 16 are nominal since comparisons were not controlled for multiplicity.
b Excludes ETN arm.
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.9a, PS0002 Interim CSR Table 4.9a, PS0003 Interim CSR Table 4.2e, ISE Table 8.1, Table 8.2

3.2.1.2.6.1.2 維持期間

3.2.1.2.6.1.2.1 CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験における維持期間の PASI100 改善率の経時変化を、それぞれ［PS0005 Interim CSR Table 4.9a、Table 4.9b］及び［PS0002 Interim CSR Table 4.9a、Table 4.9b］に示した。維持期間の PASI100 改善率については、有効性併合解析を実施しなかった。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI100 改善率は Week 16 から維持期間を通して継続して上昇した。CIMPASI-1 試験では、PASI100 改善率は Week 16 から Week 48 まで上昇し、その差は CZP 200mg Q2W 群で 8.1%（Week 16：13.7%、Week 48：21.8%）、CZP 400mg Q2W 群で 10.9%（Week 16：12.7%、Week 48：23.6%）であった。CIMPASI-2 試験では、PASI100 改善率は Week 16 から Week 48 まで上昇し、その差は CZP 200mg Q2W 群で 16.0%（Week 16：15.4%、Week 48：31.4%）、CZP 400mg Q2W 群で 19.5%（Week 16：18.8%、Week 48：38.3%）であった。

3.2.1.2.6.1.2.2 CIMPACT 試験

維持期間の PASI100 改善率の経時変化を［PS0003 Interim CSR Table 4.2h］に示した。

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 PASI100 改善率は Week 16 に比べて高かった。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 PASI100 改善率は Week 16 から Week 48 までに低下した。

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、PASI90 とおおむね同様の結果が得られ、Week 44 で最大効果が認められ（46.9%）、Week 48 まで維持された。Week 48 の PASI100 改善率は 44.9%であり、Week 16 から 18.4%の上昇であった。導入期間で CZP 400mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）では、PASI100 改善率は Week 16 から Week 48 まで 6.0%上昇した。導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W（1 ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）では、PASI100 改善率が Week 16 から Week 48 までおおむね上昇した（それぞれ 15.9%及び 11.4%の上昇）。しかし、これらの上昇の程度は、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で認められた上昇よりもわずかに小さかった。Week 48 の PASI100 改善率は、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群（27.3%）及び CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群（34.1%）の方が、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群（44.9%）に比べて低かった。

3.2.1.2.7 PASI スコアのベースラインからの変化量

3.2.1.2.7.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験における、導入期間の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化を表 3-65 に示した。Pool E1 における PASI スコアのベースラインからの平均変化率の経時変化を図 3-23 に示した［Pool E2、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験はそれぞれ ISE Figure 2.5.2、Figure 2.5.2.1 及び Figure 2.5.2.2 参照］。

いずれの試験も、ベースラインの PASI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W 群（18.40～21.43）、CZP 400mg Q2W 群（19.51～20.79）及び PBO 群（17.34～19.81）で同程度であった。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率は減少（改善）を示し、その減少の程度は Week 2～16 のすべての評価時期で PBO 群に比べて一貫して大きかった。Week 16 の PASI 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−14.57～−15.91、CZP 400mg Q2W 群では−15.67～−16.44 に対して、PBO 群では−1.26～−3.78 であった。Week 16 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、CZP 200mg Q2W 群では−71.74%～−80.49%、CZP 400mg Q2W 群では−78.07%～−82.61% に対して、PBO 群では−9.20%～−21.44%であった。

Pool E1 でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における PASI スコアのベースラインからの平均変化率は減少を示し、その減少の程度は Week 2～16 のすべての評価時期で PBO 群に比べて一貫して大きかった。Week 12 及び 16 のベースラインからの平均変化率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群と比べてわずかに大きかった。

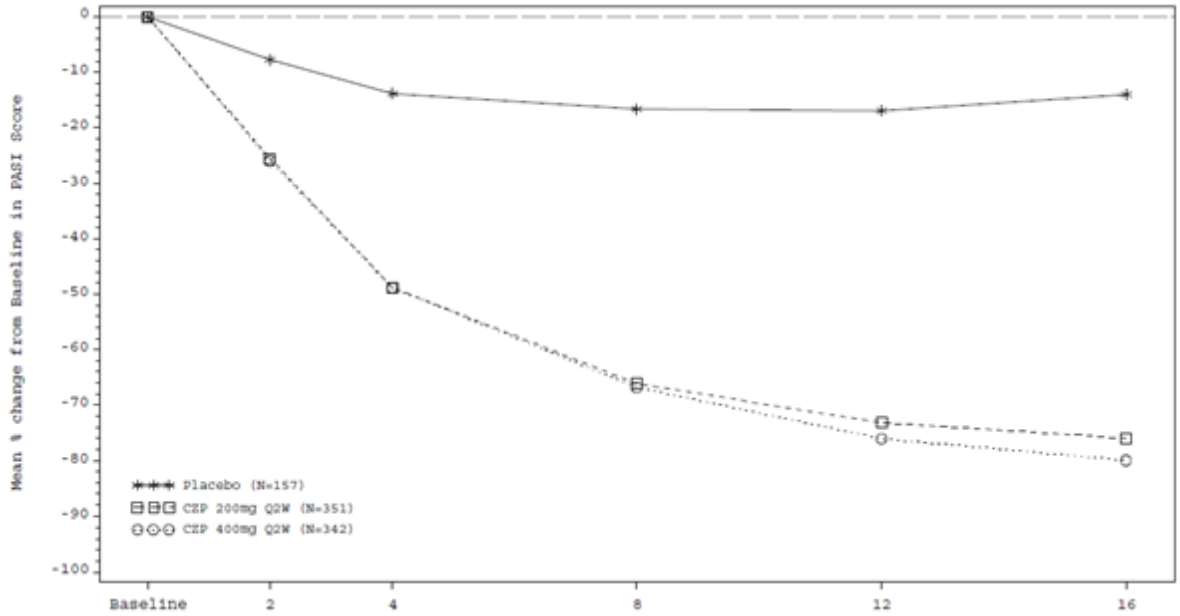
Pool E2 の結果は、Pool E1 と同様であった。

表 3-65　PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化（導入期間：Week 0～16）　－CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験（RS-LOCF）

	Baseline	Week 2		Week 4		Week 8		Week 12		Week 16	
	Mean (SD)	CFB Mean (SD)	Percent CFB Mean (SD)	CFB Mean (SD)	Percent CFB Mean (SD)	CFB Mean (SD)	Percent CFB Mean (SD)	CFB Mean (SD)	Percent CFB Mean (SD)	CFB Mean (SD)	Percent CFB Mean (SD)
CIMPASI-1											
PBO (N=51)	19.81 (7.51)	−0.84 (3.63)	−4.71 (14.91)	−1.30 (5.14)	−7.99 (23.12)	−2.22 (6.77)	−12.47 (30.19)	−3.03 (7.99)	−15.80 (36.28)	−2.31 (9.04)	−11.54 (43.36)
CZP 200mg Q2W (N=95)	20.05 (8.24)	−5.35 (5.76)	−26.71 (23.64)	−9.67 (7.29)	−47.80 (27.83)	−13.28 (8.60)	−64.07 (28.74)	−14.22 (9.35)	−68.65 (29.58)	−14.84 (9.89)	−71.74 (31.80)
CZP 400mg Q2W (N=88)	19.59 (7.93)	−4.18 (4.31)	−21.35 (20.13)	−9.55 (6.98)	−48.12 (22.91)	−13.44 (7.99)	−67.43 (20.86)	−14.89 (8.59)	−74.76 (25.68)	−15.67 (9.21)	−78.07 (30.60)
CIMPASI-2											
PBO (N=49)	17.34 (5.33)	−1.82 (3.07)	−9.79 (17.48)	−3.28 (5.23)	−18.03 (28.86)	−4.29 (5.77)	−23.91 (30.78)	−4.49 (6.37)	−25.73 (35.32)	−3.78 (6.39)	−21.44 (38.20)
CZP 200mg Q2W (N=91)	18.40 (5.92)	−5.28 (4.08)	−29.52 (22.80)	−10.62 (5.76)	−58.22 (25.93)	−13.24 (6.20)	−73.05 (25.58)	−14.05 (6.58)	−77.60 (27.02)	−14.57 (6.63)	−80.49 (25.72)
CZP 400mg Q2W (N=87)	19.51 (6.71)	−6.12 (5.12)	−32.31 (24.30)	−11.07 (5.50)	−58.19 (25.85)	−14.37 (6.90)	−74.38 (26.76)	−15.81 (7.16)	−81.24 (22.28)	−16.09 (7.24)	−82.61 (22.85)
CIMPACT											
PBO (N=57)	19.13 (7.10)	−1.28 (3.73)	−7.867 (19.620)	−2.49 (5.10)	−15.085 (27.819)	−1.88 (6.27)	−13.312 (32.492)	−1.17 (7.07)	−9.852 (34.154)	−1.26 (8.15)	−9.203 (39.988)
CZP 200mg Q2W (N=165)	21.43 (8.79)	−4.75 (5.70)	−21.970 (21.682)	−9.33 (7.15)	−43.213 (25.317)	−13.41 (8.53)	−62.265 (28.229)	−15.43 (8.86)	−71.896 (27.983)	−15.91 (8.95)	−74.388 (27.788)
CZP 400mg Q2W (N=167)	20.79 (7.69)	−5.23 (5.70)	−24.591 (23.593)	−9.30 (7.39)	−43.669 (29.666)	−12.99 (8.36)	61.631 (31.686)	−15.16 (8.67)	−72.991 (31.157)	−16.44 (8.57)	−78.506 (28.576)

CFB=change from Baseline; CZP=certolizumab pegol; LOCF=last observation carried forward; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation

Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.10a, Table 4.10b, PS0002 Interim CSR Table 4.10a, Table 4.10b, PS0003 Interim CSR Table 4.2j, Table 4.2k



CZP=certolizumab pegol; LOCF=last observation carried forward; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
Data source: ISE Figure 2.5.1

図 3-23　PASI スコアのベースラインからの平均変化率の経時変化（導入期間：Week 0～16）－ Pool E1（LOCF）

3.2.1.2.7.2　維持期間

3.2.1.2.7.2.1　CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験における、維持期間の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化をそれぞれ［PS0005 Interim CSR Table 4.10a、Table 4.10b、Table 4.11a、Table 4.11b］及び［PS0002 Interim CSR Table 4.10a、Table 4.10b、Table 4.11a、Table 4.11b］に示した。

CIMPASI-1 試験では、ベースラインの PASI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W 群（20.05）と CZP 400mg Q2W 群（19.59）で同程度であった。同様に、CIMPASI-2 試験でも、ベースラインの PASI スコアの平均値は、CZP 200mg Q2W 群（18.40）と CZP 400mg Q2W 群（19.51）で同程度であった。

いずれの試験でも、PASI 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。ベースラインからの平均変化量及び変化率は CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度であり、両試験間でも同程度であった。

CIMPASI-1 試験では、維持期間の PASI 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−14.84～−15.32、CZP 400mg Q2W 群では−15.67～−16.39 であり、ベースラインからの平均変化率は CZP 200mg Q2W 群では−71.74%～−74.42%、CZP 400mg Q2W 群では−78.07%～−81.50%であった。

CIMPASI-2 試験では、維持期間の PASI 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−14.43～−14.78、CZP 400mg Q2W 群では−16.09～−16.61 であり、ベースラインからの平均変化率は CZP 200mg Q2W 群では−79.85%～−81.95%、CZP 400mg Q2W 群では−82.61%～−85.41%であった。

3.2.1.2.7.2.2 CIMPACT 試験

維持期間の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の経時変化を［PS0003 Interim CSR Table 4.2l、Table 4.2m］に示し、図を［PS0003 Interim CSR Figure 2.1f、Figure 2.1g］に示した。

導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群では、PASI 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、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 までみられた PASI スコアの減少が、維持期間では徐々に増加した。

導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W（1 ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）では、PASI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 16 から Week 48 までおおむね維持された。

導入期間で CZP 400mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）並びに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、PASI スコアのベースラインからの平均変化量は Week 36 まで維持された。Week 40 から Week 48 までのベースラインからの平均変化量は、CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群では徐々に小さくなり（Week 40 : −18.39、Week 48 : −18.14）、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群では維持された（Week 40 : −19.64、Week 48 : −19.67）。

3.2.1.2.8 DLQI スコアのベースラインからの変化量

3.2.1.2.8.1 導入期間

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における導入期間の DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化について、ANCOVA モデルを用いて解析した結果を表 3-66 に示した。Pool E1 における 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 3-24 に示した。Pool E2 における 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［ISE Figure 4.2］に示した。

各試験における Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、CZP 200mg Q2W 群では−9.2〜−10.4、CZP 400mg Q2W 群では−10.0〜−10.4 であり、PBO 群（−2.0〜−3.8）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）。ベースラインからの変化量の最小二乗平均は、CIMPACT 試験の方が CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験に比べてわずかに大きかった。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≤0.0016）。

Pool E1 では、Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、CZP 200mg Q2W 群では−9.7、CZP 400mg Q2W 群では−10.4 であり、PBO 群（−3.1）に比べて減少（改善）の程度が大きかった。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<0.0001）。

表 3-66　ANCOVA モデルを用いた DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（導入期間：Week 0～16）－ CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験（RS-LOCF）、Pool E1 及び Pool E2（LOCF）

	Week 2			Week 8			Week 12			Week 16 [a]		
	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI	p-value	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI	p-value	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI	p-value	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI [a]	p-value
CIMPASI-1												
PBO (N=51)	−1.8 (0.6)	—	—	−2.1 (0.7)	—	—	−2.0 (0.8)	—	—	−3.3 (0.8)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=95)	−5.2 (0.4)	−3.43 −4.85, −2.01	<0.0001	−9.1 (0.5)	−6.98 −8.66, −5.31	<0.0001	−9.0 (0.6)	−7.03 −8.87, −5.20	<0.0001	−9.3 (0.6)	−6.00 −8.18, −3.81	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=88)	−5.8 (0.4)	−3.93 −5.38, −2.49	<0.0001	−9.0 (0.5)	−6.89 −8.59, −5.19	<0.0001	−10.4 (0.6)	−8.47 −10.33, −6.61	<0.0001	−10.2 (0.6)	−6.84 −9.05, −4.62	<0.0001
CIMPASI-2												
PBO (N=49)	−2.8 (0.6)	—	—	−4.4 (0.7)	—	—	−4.3 (0.8)	—	—	−3.8 (0.8)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=91)	−5.8 (0.5)	−2.98 −4.41, −1.55	<0.0001	−9.4 (0.5)	−5.03 −6.71, −3.35	<0.0001	−10.1 (0.6)	−5.83 −7.69, −3.96	<0.0001	−10.4 (0.6)	−6.62 −8.88, −4.36	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=87)	−5.9 (0.5)	−3.08 −4.51, −1.65	<0.0001	−10.0 (0.5)	−5.62 −7.30, −3.94	<0.0001	−10.3 (0.6)	−5.96 −7.83, −4.09	<0.0001	−10.0 (0.6)	−6.19 −8.46, −3.93	<0.0001
CIMPACT												
PBO (N=57)	−1.8 (0.57)	—	—	−2.4 (0.74)	—	—	−2.1 (0.80)	—	—	−2.0 (0.81)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=165)	−3.8 (0.36)	−2.04 −3.29, −0.78	0.0016	−8.5 (0.46)	−6.17 −7.79, −4.55	<0.0001	−9.1 (0.50)	−6.96 −8.71, −5.22	<0.0001	−9.2 (0.50)	−7.27 −9.03, −5.50	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=167)	−4.1 (0.36)	−2.33 −3.59, −1.08	0.0003	−9.1 (0.46)	−6.73 −8.35, −5.11	<0.0001	−9.7 (0.50)	−7.65 −9.40, −5.90	<0.0001	−10.4 (0.50)	−8.46 −10.22, −6.70	<0.0001
ETN 50mg BiW (N=170)	−3.8 (0.35)	—	—	−8.2 (0.45)	—	—	−9.0 (0.49)	—	—	—	—	—
Pool E1												
PBO (N=157)	−2.2 (0.4)	—	—	−3.1 (0.5)	—	—	−2.8 (0.5)	—	—	−3.1 (0.5)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=351)	−5.0 (0.3)	−2.78 −3.56, −2.00	<0.0001	−9.2 (0.3)	−6.06 −7.02, −5.10	<0.0001	−9.5 (0.4)	−6.64 −7.70, −5.57	<0.0001	−9.7 (0.4)	−6.61 −7.85, −5.38	<0.0001
CZP 400mg Q2W (N=342)	−5.2 (0.3)	−3.02 −3.81, −2.24	<0.0001	−9.6 (0.4)	−6.45 −7.41, −5.49	<0.0001	−10.2 (0.4)	−7.37 −8.44, −6.30	<0.0001	−10.4 (0.4)	−7.30 −8.54, −6.06	<0.0001
Pool E2												
PBO (N=100)	−2.4 (0.5)	—	—	−3.4 (0.6)	—	—	−3.2 (0.6)	—	—	−3.8 (0.7)	—	—
CZP 200mg Q2W (N=186)	−5.6 (0.4)	−3.19 −4.19, −2.19	<0.0001	−9.4 (0.5)	−6.01 −7.20, −4.83	<0.0001	−9.6 (0.5)	−6.44 −7.75, −5.13	<0.0001	−10.1 (0.5)	−6.28 −7.84, −4.72	<0.0001

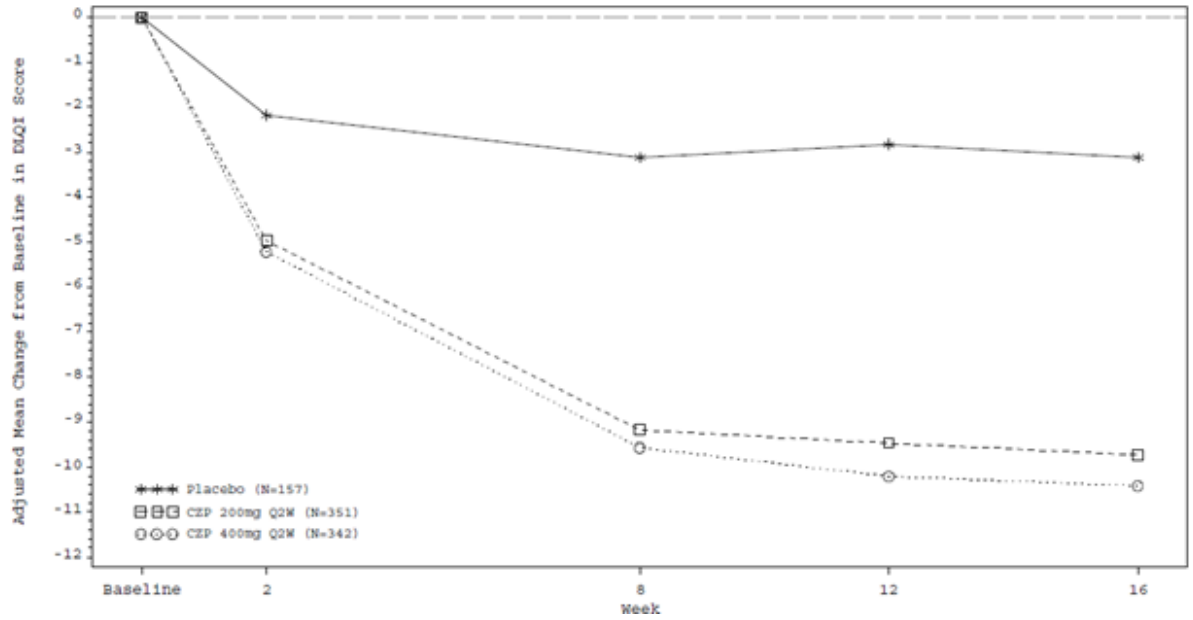
	Week 2			Week 8			Week 12			Week 16 [a]		
	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI	p-value	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI	p-value	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI	p-value	LS Mean (SE)	LS Mean Difference 95% CI [a]	p-value
CZP 400mg Q2W (N=175)	−5.9 (0.4)	−3.50 −4.51, −2.49	<0.0001	−9.7 (0.5)	−6.25 −7.45, −5.06	<0.0001	−10.4 (0.5)	−7.22 −8.53, −5.90	<0.0001	−10.3 (0.6)	−6.51 −8.09, −4.94	<0.0001

ANCOVA=analysis of covariance; BiW=twice weekly; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; ETN=etanercept; 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
Data source: ISE Figure 4.1

図 3-24　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）

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 における導入期間の DLQI 寛解率の経時変化を、それぞれ［PS0005 Interim CSR Table 4.18a］、［PS0002 Interim CSR Table 4.18a］、［PS0003 Interim CSR Table 4.3h］、［ISE Table 7.3.1］及び［ISE Table 7.3.2］に示した。

いずれの試験でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における各評価時期の DLQI 寛解率は PBO 群に比べて高く、CZP の投与群間ではおおむね同程度であった。Week 16 の DLQI 寛解率は、CZP 200mg Q2W 群では 38.2%～47.4%、CZP 400mg Q2W 群では 45.5%～50.6%に対して、PBO 群では 5.9%～10.5%であった。

Pool E1 でも、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における各評価時期の DLQI 寛解率は PBO 群に比べて高く、CZP の投与群間ではおおむね同程度であった。Week 16 の DLQI 寛解率は、CZP 200mg Q2W 群では 42.7%、CZP 400mg Q2W 群では 47.1%に対して、PBO 群で 8.3%であった。

Pool E2 の結果は Pool E1 と同様であった。

3.2.1.2.8.2　維持期間

3.2.1.2.8.2.1　CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験における、維持期間の DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-67 に示した。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。

いずれの試験でも、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、この減少の程度は Week 16 から Week 48 まで維持された。

表 3-67　DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～48）－CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験（RS-LOCF）

Visit Statistic	CIMPASI-1		CIMPASI-2	
	CZP 200mg Q2W N=95	CZP 400mg Q2W N=88	CZP 200mg Q2W N=91	CZP 400mg Q2W N=87
Baseline mean	13.3	13.1	15.2	14.2
Change from Baseline, Mean (SD)				
Week 16	−8.9 (8.5)	−9.6 (6.5)	−11.1 (7.8)	−10.0 (7.6)
Week 24	−9.3 (8.4)	−10.0 (6.9)	−11.1 (8.1)	−10.1 (7.5)
Week 32	−9.0 (8.4)	−9.6 (7.4)	−11.0 (8.0)	−10.9 (7.4)
Week 48	−8.8 (8.5)	−9.8 (7.4)	−10.7 (8.3)	−10.9 (7.5)

CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; IVRS=Interactive Voice Response System; IWRS=Interactive Web Response System; LOCF=last observation carried forward; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation
Note: For subjects who met the escape criterion (ie, did not achieve PASI50 at Week 16), their Week 16 value was carried forward through all remaining timepoints up to Week 48. If a subject achieved a PASI50 response at Week 16 but was mistakenly put in the escape arm by the IVRS/IWRS, their Week 16 value was carried forward through Week 48. Similarly, if a subject achieved a PASI50 response at Weeks 32 or 40 but was mistakenly withdrawn by the IVRS/IWRS, their values at the visit at which they were withdrawn were carried forward through Week 48. For all other missing data, LOCF was used.
Data sources: PS0005 Interim CSR Table 4.17a, Table 4.17b, PS0002 Interim CSR Table 4.17a, Table 4.17b

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験における維持期間の DLQI 寛解率の経時変化をそれぞれ［PS0005 Interim CSR Table 4.18a、Table 4.18b］及び［PS0002 Interim CSR Table 4.18a、Table 4.18b］に示した。

維持期間における CZP 200mg Q2W 群の DLQI 寛解率は、CIMPASI-1 試験では Week 48 まで維持され（Week 16 : 47.4%、Week 48 : 45.3%）、CIMPASI-2 試験ではわずかに低下した（Week 16 : 46.2%、Week 48 : 38.5%）。CZP 400mg Q2W 群の DLQI 寛解率は、CIMPASI-1 試験では Week 16 から Week 48 にかけて上昇し（Week 16：45.5%、Week 48：52.3%）、CIMPASI-2 試験では維持された（Week 16：50.6%、Week 48：50.6%）。

3.2.1.2.8.2.2　CIMPACT 試験

導入期間で CZP 群に割り付けられ、維持期間で盲検を維持した（すなわち、Week 16 で PASI75 を達成した）被験者を対象にした、維持期間の DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-68 に示した。

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 まで認められた減少が、Week 16 から Week 48 まで一貫して増加した。

表 3-68 DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～48） – CIMPACT 試験（MS-LOCF）

Visit Statistic	CZP 200mg Q2W/PBO N=22	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=44	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=44	CZP 400mg Q2W/PBO N=25	CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W N=50	CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W N=49
Baseline, Mean (SD)	13.1 (8.6)	11.6 (6.6)	12.7 (6.3)	15.4 (8.4)	14.9 (7.0)	15.3 (7.5)
Change from Baseline, Mean (SD)						
Week 16	−11.6 (8.2)	−8.9 (5.9)	−9.8 (5.9)	−13.0 (9.7)	−12.1 (7.3)	−13.4 (7.0)
Week 24	−10.8 (8.4)	−8.4 (6.7)	−10.1 (6.4)	−11.5 (9.3)	−11.3 (8.9)	−13.8 (7.2)
Week 32	−10.0 (9.3)	−8.2 (7.7)	−10.2 (6.7)	−7.4 (10.7)	−11.2 (9.4)	−13.7 (7.8)
Week 48	−7.4 (8.7)	−8.2 (7.8)	−10.3 (7.2)	−2.6 (7.4)	−11.1 (9.3)	−14.2 (7.6)

CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; LOCF=last observation carried forward; MS=Maintenance Set; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation
Data sources: PS0003 Interim CSR Table 4.3d

導入期間で CZP 群に割り付けられ、維持期間で盲検を維持した（すなわち、Week 16 で PASI75 を達成した）被験者を対象にした、維持期間の DLQI 寛解率の経時変化を表 3-69 に示した。

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 DLQI 寛解率は維持又は上昇した。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 から Week 48 までに DLQI 寛解率が大きく低下した。

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、DLQI 寛解率の上昇が最も大きく、Week 16 の 59.2%から Week 48 の 77.6%へ上昇した。導入期間で CZP 400mg Q2W を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W に減量した群（CZP 400mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群）では、DLQI 寛解率は Week 48 まで維持され（約 50%）、経時的な上昇は認められなかった。導入期間及び維持期間で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W（1 ヵ月あたりの累積用量が同じ）を投与された群（CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群）では、DLQI 寛解率は Week 16 から Week 48 までおおむね上昇した（それぞれ 6.8%及び 9.1%の上昇）。しかし、これらの上昇の程度は、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で認められた上昇に比べて小さかった。

表 3-69 DLQI 寛解率の経時変化（維持期間：Week 16～48） – CIMPACT 試験（MS-NRI）

Visit	CZP 200mg Q2W/ PBO N=22 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=44 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=44 n (%)	CZP 400mg Q2W/ PBO N=25 n (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=50 n (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49 n (%)
Week 16	16 (72.7)	21 (47.7)	22 (50.0)	17 (68.0)	25 (50.0)	29 (59.2)
Week 24	10 (45.5)	26 (59.1)	24 (54.5)	10 (40.0)	24 (48.0)	32 (65.3)
Week 32	7 (31.8)	22 (50.0)	27 (61.4)	6 (24.0)	26 (52.0)	31 (63.3)
Week 48	3 (13.6)	24 (54.5)	26 (59.1)	1 (4.0)	25 (50.0)	38 (77.6)

CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; MS=Maintenance Set; NRI=nonresponder imputation; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: At a given visit, a subject was considered to have achieved DLQI remission if their absolute DLQI score was ≤1.
Data source: PS0003 Interim CSR Table 4.3i

3.2.1.2.9 再燃までの期間

尋常性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験のうち、CIMPACT 試験で再燃までの期間を評価した。

Week 16 で PASI75 を達成した被験者を対象に、再燃（すなわち、PASI50 未達成）までの期間を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群の再燃までの期間は、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に比べて長かった（p≤0.0027）。

導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者のうち、維持期間の CZP 400mg Q4W 群と維持期間の CZP 200mg Q2W 群の比較では、再燃までの期間に違いは認められなかった。導入期間で CZP 400mg Q2W を投与された被験者のうち、維持期間の CZP 400mg Q2W 群と維持期間の CZP 200mg Q2W 群の比較では、再燃までの期間に違う傾向が認められ（p=0.0978）、維持期間の CZP 400mg Q2W 群で再燃までの期間が長いことが示唆された［PS0003 Interim CSR Table 4.2q, Figure 2.1j］。

3.2.1.2.10 INRS スコア

海外第 III 相試験では、INRS を評価しなかった。

3.2.1.2.11 mNAPSI

3.2.1.2.11.1 CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び Pool E3 における、ベースラインで乾癬性爪病変を有する被験者を対象にした Week 48 の mNAPSI スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ［PS0005 Interim CSR Table 4.21］、［PS0002 Interim CSR Table 4.21］及び［ISE Table 9.1］に示した。Week 48 の mNAPSI スコアが 0 であった被験者数及びその割合を［ISE Table 9.2］に示した。

ベースラインで乾癬性爪病変を有する被験者（ベースラインの mNAPSI スコアが 1 以上の被験者）の部分集団では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のベースラインの mNAPSI の平均値は、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では 4.6～6.0 であり、Pool E3 ではそれぞれ 5.4 及び 5.0 であった。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群における 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。

Pool E3 では、Week 48 の 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−4.5、CZP 400mg Q2W 群で−4.3 であった。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群では、ベースラインで乾癬性爪病変を有する被験者の多く（それぞれ 67.6%及び 64.6%）が、Week 48 で爪病変の消失（mNAPSI スコアが 0）を達成した。

3.2.1.2.11.2 CIMPACT 試験

ベースラインで乾癬性爪病変を有する被験者(ベースラインの mNAPSI スコアが 1 以上の被験者)を対象にした Week 48 の mNAPSI スコアのベースラインからの変化量を［PS0003 Interim CSR Table 4.5a］に示した。

CIMPACT 試験のデザインでは、ほとんどの被験者が Week 16 で投与群又は用法・用量を変更しているため、結果の解釈は困難であった。

ベースラインで乾癬性爪病変を有する被験者(ベースラインの mNAPSI スコアが 1 以上の被験者)のベースラインの mNAPSI の平均値は、導入期間で CZP を投与された各投与群では 4.5～5.1 であった。導入期間及び維持期間で CZP を投与された各投与群における Week 48 の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は−3.3～−4.2 と減少（改善）を示し、その減少の程度は導入期間で 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（−1.8～−3.7）に比べておおむね大きかった。

3.2.1.3 国内試験及び海外第 III 相試験の有効性の比較

Week 16 の PASI75 改善率は、PS0017 試験の CZP 200mg Q2W 群では 73.4%、CZP 400mg Q2W 群では 87.2%であり、PBO 群の 8.0%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）。同様に、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験)の CZP 200mg Q2W 群では 66.5%～81.4%、CZP 400mg Q2W 群では 74.7%～82.6%であり、PBO 群の 3.8%～11.6%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、PS0017 試験の CZP 200mg Q2W 群では 52.7%、CZP 400mg Q2W 群では 66.7%であり、PBO 群の 0.0%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）。同様に、海外第 III 相試験 3 試験の CZP 200mg Q2W 群では 47.0%～66.8%、CZP 400mg Q2W 群では 57.9%～71.6%であり、PBO 群の 2.0%～4.2%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 PASI90 改善率は、PS0017 試験の CZP 200mg Q2W 群では 53.8%、CZP 400mg Q2W 群では 75.7%であり、PBO 群の 0.2%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）。同様に、海外第 III 相試験 3 試験の CZP 200mg Q2W 群では 35.8%～52.6%、CZP 400mg Q2W 群では 43.6%～55.4%であり、PBO 群の 0.3%～4.5%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 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、PS0017 試験の CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に−6.8 であり、減少（改善）の程度は PBO 群の−0.3 に比べて大きく、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）。同様に、海外第 III 相試験 3 試験の CZP 200mg Q2W 群では−9.2～−10.4、CZP 400mg Q2W 群では−10.0～−10.4 であり、減少の程度は PBO 群の−2.0～−3.8 に比べて大きく、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）。

以上より、PS0017 試験及び海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）の主な有効性評価項目の結果から、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、維持期間において、PS0017 試験の 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。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 3 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。

3.2.2 関節症性乾癬

3.2.2.1 国内試験（PS0017 試験の部分集団）

本臨床的有効性では、PsAS（OJS3+）及び BM PsAS（OJS3+）IA の結果を主に記載した。PsAS 及び BM PsAS の結果は［PS0017 Final CSR Table 4.16.1FA～Table 4.24.11FA］に示した。

3.2.2.1.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

3.2.2.1.1.1 導入期間

PsAS（OJS3+）における Week 16 の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率を表 3-70 に示した。

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 群では、Week 16 の ACR20 改善率は 80.0%（4/5 例）であり、ACR50 改善率は 80.0%（4/5 例）、ACR70 改善率は 60.0%（3/5 例）であった。

表 3-70 Week 16 の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 －PS0017 試験［PsAS（OJS3+）-NRI］

	PBO N=0 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W N=3 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=5 n/Nobs (%)
ACR20 Responder	—	0/3	4/5 (80.0)
ACR50 Responder	—	0/3	4/5 (80.0)
ACR70 Responder	—	0/3	3/5 (60.0)

ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; ACR50=American College of Rheumatology 50% response criteria; ACR70=American College of Rheumatology 70% response criteria; CZP=certolizumab pegol; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=non-responder imputation; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks
Note: Only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.16.4FA

3.2.2.1.1.2 維持期間

BM PsAS（OJS3+）IA における維持期間の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化を表 3-71 に示した。

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。

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。

表 3-71 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験［BM PsAS（OJS3+）IA-NRI］

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO[a] N=0 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W[b] N=1 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W[c] N=5 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=1 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0 n/Nobs (%)
ACR20 Responder					
Week 16	—	0/1	4/5 (80.0)	0/1	—
Week 20	—	0/1	5/5 (100)	0/1	—
Week 24	—	0/1	5/5 (100)	0/1	—
Week 28	—	0/1	5/5 (100)	0/1	—
Week 32	—	1/1 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)	—
Week 36	—	1/1 (100)	4/5 (80.0)	1/1 (100)	—
Week 40	—	1/1 (100)	4/5 (80.0)	1/1 (100)	—
Week 44	—	1/1 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)	—
Week 48	—	1/1 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)	—
Week 52	—	1/1 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)	—
ACR50 Responder					
Week 16	—	0/1	4/5 (80.0)	0/1	—
Week 20	—	0/1	4/5 (80.0)	0/1	—
Week 24	—	0/1	5/5 (100)	0/1	—
Week 28	—	0/1	5/5 (100)	0/1	—
Week 32	—	0/1	5/5 (100)	0/1	—
Week 36	—	0/1	3/5 (60.0)	0/1	—
Week 40	—	0/1	2/5 (40.0)	0/1	—
Week 44	—	0/1	3/5 (60.0)	0/1	—
Week 48	—	0/1	5/5 (100)	0/1	—
Week 52	—	1/1 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)	—
ACR70 Responder					
Week 16	—	0/1	3/5 (60.0)	0/1	—
Week 20	—	0/1	3/5 (60.0)	0/1	—
Week 24	—	0/1	4/5 (80.0)	0/1	—
Week 28	—	0/1	3/5 (60.0)	0/1	—
Week 32	—	0/1	4/5 (80.0)	0/1	—
Week 36	—	0/1	2/5 (40.0)	0/1	—
Week 40	—	0/1	2/5 (40.0)	0/1	—
Week 44	—	0/1	2/5 (40.0)	0/1	—
Week 48	—	0/1	3/5 (60.0)	0/1	—
Week 52	—	0/1	3/5 (60.0)	0/1	—

ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; ACR50=American College of Rheumatology 50% response criteria; ACR70=American College of Rheumatology 70% response criteria; BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; IA=interim analysis; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks
Note: Only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.16.5.0FA

3.2.2.1.1.3 導入期間+維持期間

PsAS（OJS3+）における導入期間+維持期間の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率を表 3-72 に示した。

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、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。

表 3-72　ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52）－ PS0017 試験［PsAS（OJS3+）-NRI］

	PBO N=0 (%)	CZP 200mg Q2W N=3 (%)	CZP 400mg Q2W N=5 (%)
ACR20 Responder			
Week 2	—	33.3	60.0
Week 4	—	33.3	80.0
Week 8	—	33.3	80.0
Week 12	—	0	100
Week 16	—	0	80.0
Week 20	—	0	100
Week 24	—	0	100
Week 28	—	0	100
Week 32	—	33.3	100
Week 36	—	33.3	80.0
Week 40	—	33.3	80.0
Week 44	—	33.3	100
Week 48	—	33.3	100
Week 52	—	33.3	100
ACR50 Responder			
Week 2	—	33.3	20.0
Week 4	—	33.3	40.0
Week 8	—	0	80.0
Week 12	—	0	100
Week 16	—	0	80.0
Week 20	—	0	80.0
Week 24	—	0	100
Week 28	—	0	100
Week 32	—	0	100
Week 36	—	0	60.0
Week 40	—	0	40.0
Week 44	—	0	60.0
Week 48	—	0	100
Week 52	—	33.3	100
ACR70 Responder			
Week 2	—	0	20.0
Week 4	—	33.3	40.0
Week 8	—	0	40.0
Week 12	—	0	40.0
Week 16	—	0	60.0
Week 20	—	0	60.0
Week 24	—	0	80.0
Week 28	—	0	60.0
Week 32	—	0	80.0
Week 36	—	0	40.0
Week 40	—	0	40.0
Week 44	—	0	40.0
Week 48	—	0	60.0
Week 52	—	0	60.0

ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; ACR50=American College of Rheumatology 50% response criteria; ACR70=American College of Rheumatology 70% response criteria; CZP=certolizumab pegol; NRI=non-responder imputation; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks
Note: Only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline.
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 3.1FA

3.2.2.1.2 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 Final CSR Section 8.3.11.2.2］に記載した。

3.2.2.1.2.1 導入期間

PsAS（OJS3+）における Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量及び HAQ-DI 改善率を表 3-73 に示した。

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 と減少（改善）を示した。Week 16 の HAQ-DI 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 33.3%（1/3 例）、CZP 400mg Q2W 群では 40.0%（2/5 例）であった。

また、PsAS の全 21 例における 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（6 例）では−0.17、CZP 400mg Q2W 群（10 例）では−0.40 と減少（改善）を示し、一方、PBO 群（5 例）では 0.03 とわずかな増加を示した。Week 16 の HAQ-DI 改善率は、CZP 200mg Q2W 群では 33.3%（2/6 例）、CZP 400mg Q2W 群では 50.0%（5/10 例）に対して、PBO 群では 0%（0/5 例）であった［PS0017 Final CSR Table 4.22.16FA、Table 4.22.22FA］。

表 3-73 Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量及び HAQ-DI 改善率 − PS0017 試験［PsAS（OJS3+）−LOCF/NRI］

	PBO N=0	CZP 200mg Q2W N=3	CZP 400mg Q2W N=5
Baseline			
n	0	3	5
Mean (SD)	—	1.33 (1.21)	0.55 (0.64)
Week 16			
Change from Baseline			
n	—	3	5
Mean (SD)	—	−0.04 (0.56)	−0.45 (0.69)
MCID met (≥0.3)			
n/Nobs (%)	0	1/3 (33.3)	2/5 (40.0)

CZP=certolizumab pegol; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire–Disability Index; LOCF=last observation carried forward; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with non-missing values; NRI=non-response imputation; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Note: At each visit, a subject with PsA was considered to have the MCID in HAQ-DI if the change from Baseline was ≥0.3 points.
Note: Only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline.
Data sources: PS0017 Final CSR Table 4.22.4FA, Table 4.22.7FA

3.2.2.1.2.2 維持期間

BM PsAS（OJS3+）IA における維持期間の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量及び HAQ-DI 改善率の経時変化を表 3-74 に示した。

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。

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。

表 3-74　HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量及び HAQ-DI 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）　− PS0017 試験［BM PsAS（OJS3+）IA-LOCF/NRI］

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=0	CZP 200mg Q2W [b] N=1	CZP 400mg Q2W [c] N=5	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=1	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0
Change from Baseline					
Baseline					
n	0	1	5	1	0
Mean (SD)	—	2.38	0.55 (0.64)	2.38	—
Week 16					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.63	−0.45 (0.69)	−0.63	—
Week 20					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.75	−0.43 (0.63)	−0.75	—
Week 24					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.88	−0.45 (0.69)	−0.88	—
Week 28					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.63	−0.45 (0.69)	−0.63	—
Week 32					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.75	−0.45 (0.69)	−0.75	—
Week 36					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.13	−0.45 (0.69)	−1.13	—
Week 40					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.50	−0.45 (0.69)	−0.50	—
Week 44					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.63	−0.45 (0.69)	−0.63	—
Week 48					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.38	−0.45 (0.69)	−0.38	—
Week 52					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.50	−0.45 (0.69)	−0.50	—
MCID met (≥0.3), n/Nobs (%)					
Week 16	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 20	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 24	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 28	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 32	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 36	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 40	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 44	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 48	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—
Week 52	—	1 (100)	2/5 (40.0)	1 (100)	—

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire–Disability Index; IA=interim analysis; LOCF=last observation carried forward; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with non-missing values; NRI=non-response imputation; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation
Note: At each visit, a subject with PsA was considered to have the MCID in HAQ-DI if the change from Baseline was ≥0.3 points.
Note: Only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data sources: PS0017 Final CSR Table 4.22.5.0FA, Table 4.22.8.0FA

3.2.2.1.3 DAS28-CRP のベースラインからの変化量

3.2.2.1.3.1 導入期間

PsAS（OJS3+）における Week 16 の DAS28-CRP のベースラインからの変化量を表 3-75 に示した。

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 であった。

Week 16 の疾患活動性分類別の被験者の分布は、CZP 200mg Q2W 群では寛解 1 例、中等度 1 例、高度 1 例であった。また CZP 400mg Q2W 群では寛解 5 例であった。

表 3-75 Week 16 の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 －PS0017 試験［PsAS（OJS3+）-LOCF］

	PBO N=0	CZP 200mg Q2W N=3	CZP 400mg Q2W N=5
Baseline			
n	0	3	5
Mean (SD)	—	4.54 (1.72)	4.37 (1.47)
Week 16			
Change from Baseline			
n	—	3	5
Mean (SD)	—	0.06 (0.95)	−2.77 (1.83)

CZP=certolizumab pegol; DAS28-CRP=Disease Activity Score 28 joint count (C-reactive protein); LOCF=last observation carried forward; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Note: Only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.23.4FA

3.2.2.1.3.2 維持期間

BM PsAS（OJS3+）IA における維持期間の DAS28-CRP のベースラインからの変化量の経時変化を表 3-76 に示した。

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。本被験者は、Week 16～52 に疾患活動性が中等度であった［PS0017 Final CSR Table 4.23.8.0FA］。

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。すべての被験者（5 例、100%）が Week 16 及び Week 52 に寛解に達した。

表 3-76　DAS28-CRP のベースラインからの変化量及び寛解率の経時変化（維持期間 : Week 16 ～52）　– PS0017 試験［BM PsAS（OJS3+）IA-LOCF］

	Initial randomization			Initial randomization to CZP 200mg	
	PBO [a] N=0	CZP 200mg Q2W [b] N=1	CZP 400mg Q2W [c] N=5	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=1	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=0
Baseline					
n	0	1	5	1	0
Mean (SD)	—	5.71	4.37 (1.47)	5.71	—
Week 16					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.85	−2.77 (1.83)	−0.85	—
Week 20					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.64	−2.28 (1.28)	−1.64	—
Week 24					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.20	−2.49 (1.37)	−1.20	—
Week 28					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−0.72	−2.66 (1.53)	−0.72	—
Week 32					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.55	−2.55 (1.42)	−1.55	—
Week 36					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.48	−2.49 (1.26)	−1.48	—
Week 40					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.51	−2.34 (0.94)	−1.51	—
Week 44					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.10	−2.40 (0.97)	−1.10	—
Week 48					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−1.22	−2.47 (1.07)	−1.22	—
Week 52					
n	—	1	5	1	—
Mean change from Baseline (SD)	—	−2.24	−2.90 (1.67)	−2.24	—
Remission met (<2.6), n/Nobs (%)					
Week 16	—	0	5/5 (100)	0	—
Week 20	—	0	4/5 (80.0)	0	—
Week 24	—	0	4/5 (80.0)	0	—
Week 28	—	0	5/5 (100)	0	—
Week 32	—	0	5/5 (100)	0	—
Week 36	—	0	5/5 (100)	0	—
Week 40	—	0	4/5 (80.0)	0	—
Week 44	—	0	4/5 (80.0)	0	—
Week 48	—	0	4/5 (80.0)	0	—
Week 52	—	0	5/5 (100)	0	—

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; DAS28-CRP=Disease Activity Score 28 joint count (C-reactive protein); IA=interim analysis; LOCF=last observation carried forward; OJS3+=only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline; PBO=placebo; PsAS=Psoriatic Arthritis Set; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation
Note: Only joint symptoms including 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints at Baseline.
a Subjects initially randomized to PBO and who continued on PBO in the Maintenance Treatment Period.
b Subjects initially randomized to CZP 200mg Q2W and who continued on CZP 200mg Q2W or switched to CZP 400mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
c Subjects initially randomized to CZP 400mg Q2W and who continued on CZP 400mg Q2W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.23.5.0FA, Table 4.23.8.0FA

3.2.2.2 海外第 III 相試験（PsA001 試験）

3.2.2.2.1 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率

3.2.2.2.1.1 二重盲検期間

RS における Week 12 及び 24 の ACR20 改善率を表 3-77 に示した。

主要評価項目の 1 つである Week 12 の ACR20 改善率は、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある結果であった。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 12 の ACR20 改善率の副次解析及び感度分析の結果から、主要解析と同様の傾向が得られ、頑健な改善が示された［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.2.2～Table 4.3.4］。特に、PPS を用いた結果は RS を用いた結果と同様であり、治験実施計画書から逸脱した被験者により結果は偏ることがないことが示された。

重要な副次評価項目の 1 つである Week 24 の ACR20 改善率は、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある結果であった。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）。

表 3-77 Week 12 及び 24 の ACR20 改善率（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-NRI）

	PBO N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W N=273
Week 12				
Responders (%) 95% CI [a]	24.3 (17.1, 31.5)	58.0 (49.7, 66.2)	51.9 (43.4, 60.3)	54.9 (49.0, 60.8)
Difference to PBO [b] (%) 95% CI	—	33.7 (22.8, 44.6)	27.6 (16.5, 38.7)	30.7 (21.4, 40.0)
p-value	—	<0.001	<0.001	<0.001
Week 24				
Responders (%) 95% CI [a]	23.5 (16.4, 30.7)	63.8 (55.7, 71.8)	56.3 (47.9, 64.7)	60.1 (54.3, 65.9)
Difference to PBO [b] (%) 95% CI	—	40.2 (29.5, 51.0)	32.8 (21.8, 43.8)	36.5 (27.3, 45.7)
p-value	—	<0.001	<0.001	<0.001

ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; "—"=not applicable
Note: Nonresponder Imputation (NRI) was used: subjects who withdrew for any reason or placebo subjects who used escape medication were considered as nonresponders from the time that they dropped out or when escape therapy was initiated. Subjects who had missing data at a visit were counted as a nonresponder for the respective visit.
a Asymptotic Wald confidence limits.
b Treatment difference: CZP 200mg Q2W–PBO, CZP 400mg Q4W–PBO and CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W–PBO (and corresponding 95% CI and p-value) were estimated using a standard 2-sided Wald asymptotic test with a 5% alpha level. The corresponding 95% CI for the differences were constructed using their asymptotic standard errors (asymptotic Wald confidence limits).
Data sources: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.2.1, Table 4.6.1

RS における二重盲検期間の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化を図 3-25 に示した。

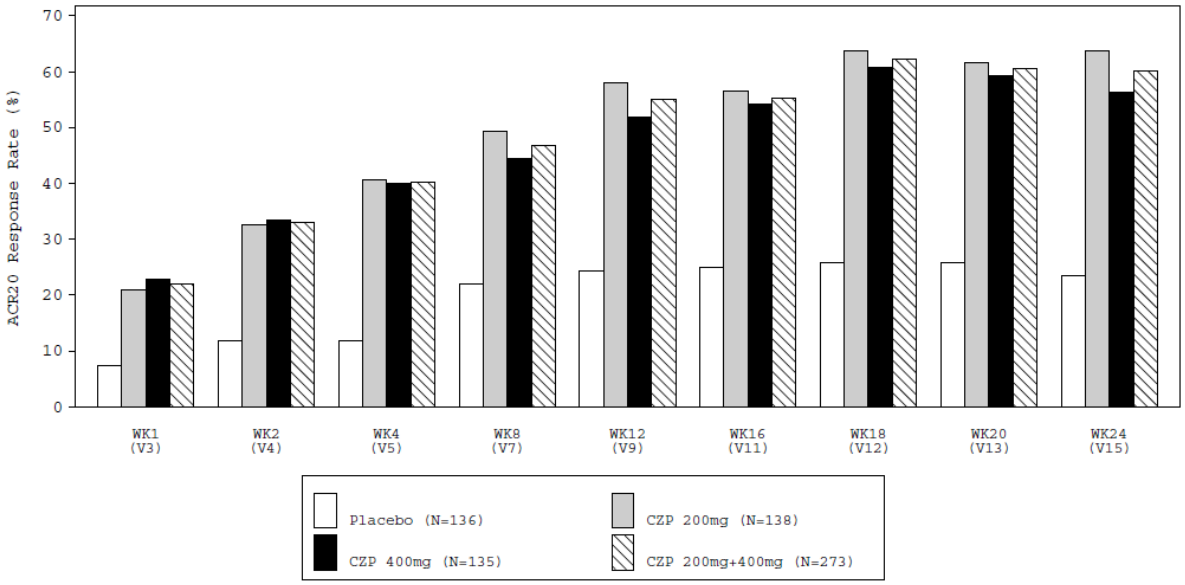
ACR20 改善率は、Week 1～24 のすべての評価時期で CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の方が PBO 群に比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.8.1］。CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の ACR20 改善率は Week 12 まで経時的に上昇し（Week 12 : 54.9%）、Week 24 まで維持された（Week 24 : 60.1%）［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.8.1、図 3-25］。ACR20 改善率の CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群の比較では、すべての評価時期で大きな違いは認められなかった。

ACR50 改善率は、Week 1～24 のすべての評価時期で CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の方が PBO 群に比べて高く、Week 2～24 の各評価時期で PBO 群に対する有意差が認められた（いずれも p≤0.012）。CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の ACR50 改善率は Week 16 までは経時的に上昇し（Week 16 : 38.1%）、Week 24 まで維持された（Week 24 : 42.1%）［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.8.1、図 3-25］。

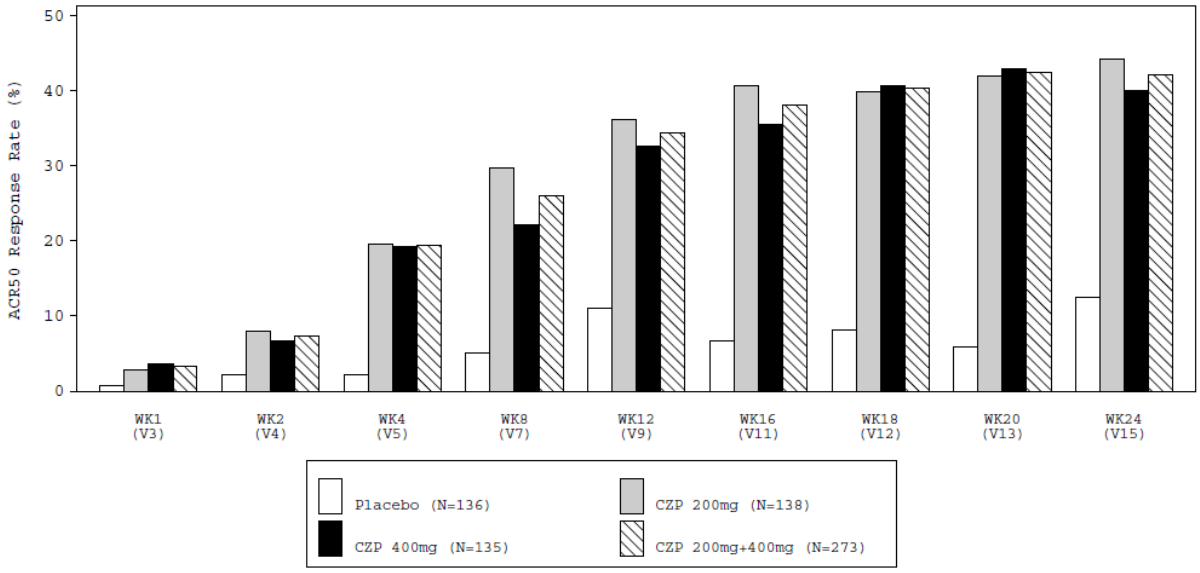
ACR70 改善率は、Week 2～24 のすべての評価時期で CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の方が PBO 群に比べて高く、Week 4～24 の各評価時期で PBO 群に対する有意差が認められた（いずれも p≤0.005）。CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の ACR70 改善率は Week 24 まで経時的に上昇した（Week 24：26.0%）［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.8.1、図 3-25］。

CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群の比較では、CZP 400mg Q4W 群で改善が遅く、特に ACR70 改善率で顕著であった。しかし、同一の用法・用量（CZP 400mg Q2W）であった Week 2 及び 4 で既に群間差が認められたことから、これは群間のランダム効果と考えられた。

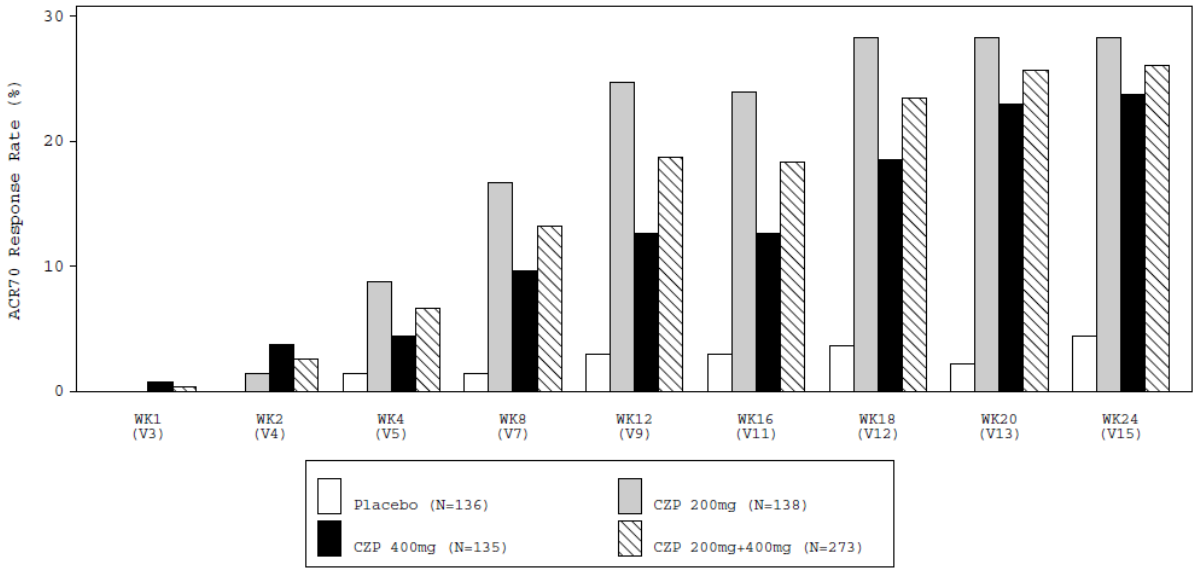
ACR20 responders



ACR50 responders



ACR70 responders



ACR20(50)(70)=American College of Rheumatology 20%(50%)(70%) response criteria; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; RS=Randomized Set; V=visit; Wk=week
Note: Nonresponder Imputation (NRI) was used: subjects who withdrew for any reason were considered as nonresponders from the time that they dropped out. Subjects who had missing data at a visit were counted as a nonresponder for the respective visit.
Note: The y-axis scale differs across the 3 graphs.
Data sources: PsA001 Week 24 Interim CSR Figure 6, Figure 7, Figure 8

図 3-25 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-NRI）

3.2.2.2.1.2 二重盲検期間+用量盲検期間

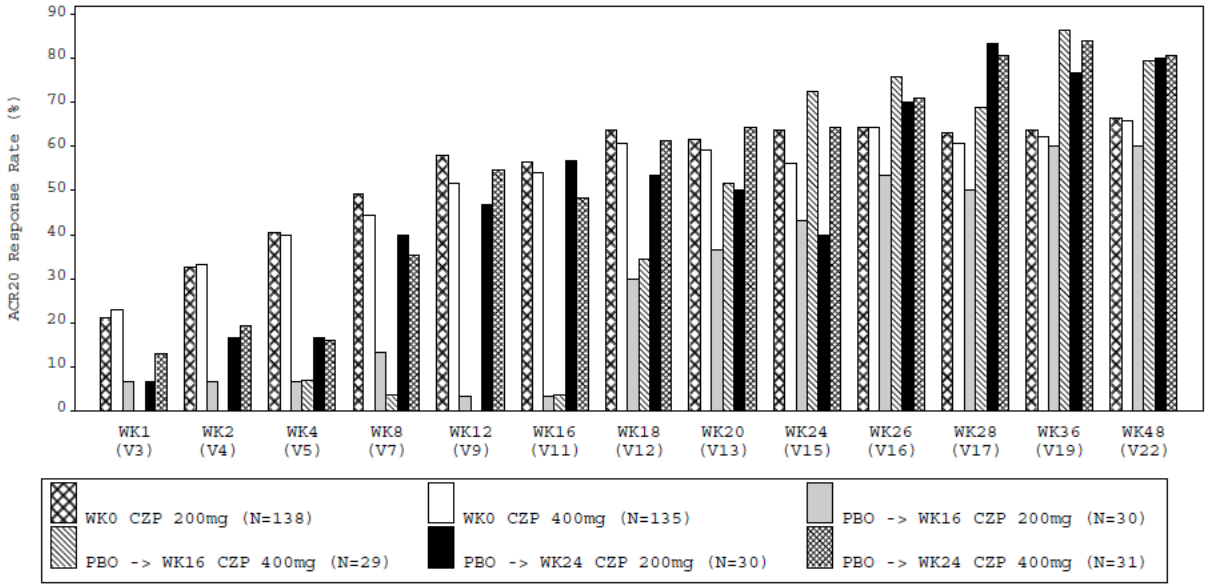
RS における二重盲検期間+用量盲検期間の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化を図 3-26 に示した。

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、その後は 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［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.1.1、図 3-26］。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。

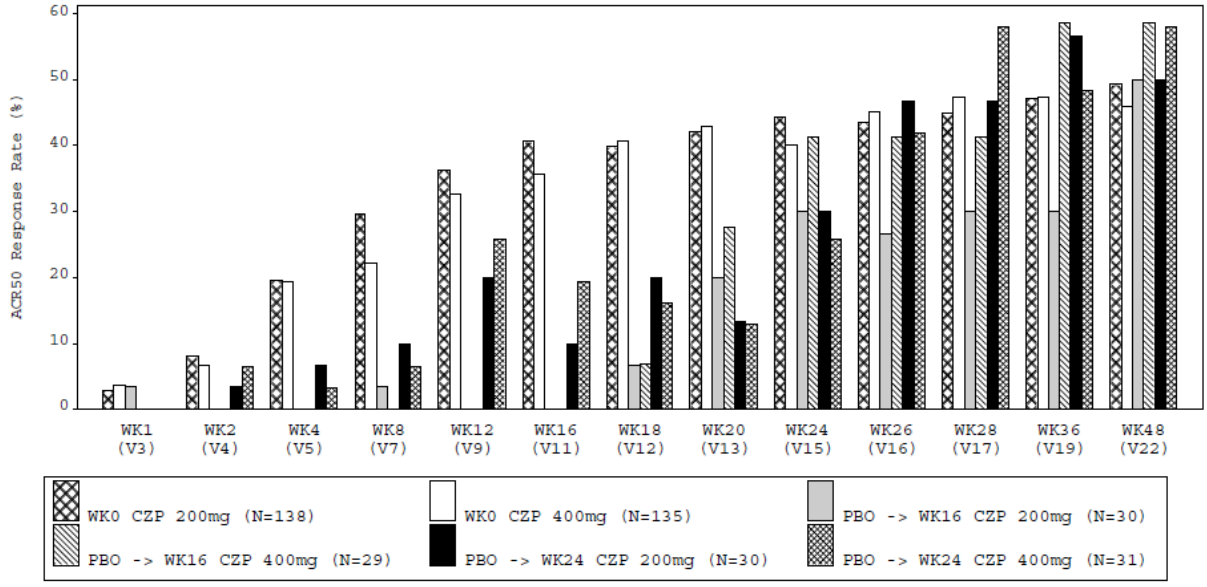
ACR50 改善率でも同様の傾向が認められ、Wk0 CZP 200mg Q2W 群と Wk0 CZP 400mg Q4W 群で同程度であった。Week 48 の ACR50 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群では 49.3%、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では 45.9%であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.1.1、図 3-26］。

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。しかし、Week 28 から Week 48 までの ACR70 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群と Wk0 CZP 400mg Q4W 群で同程度であった。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、図 3-26］。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。

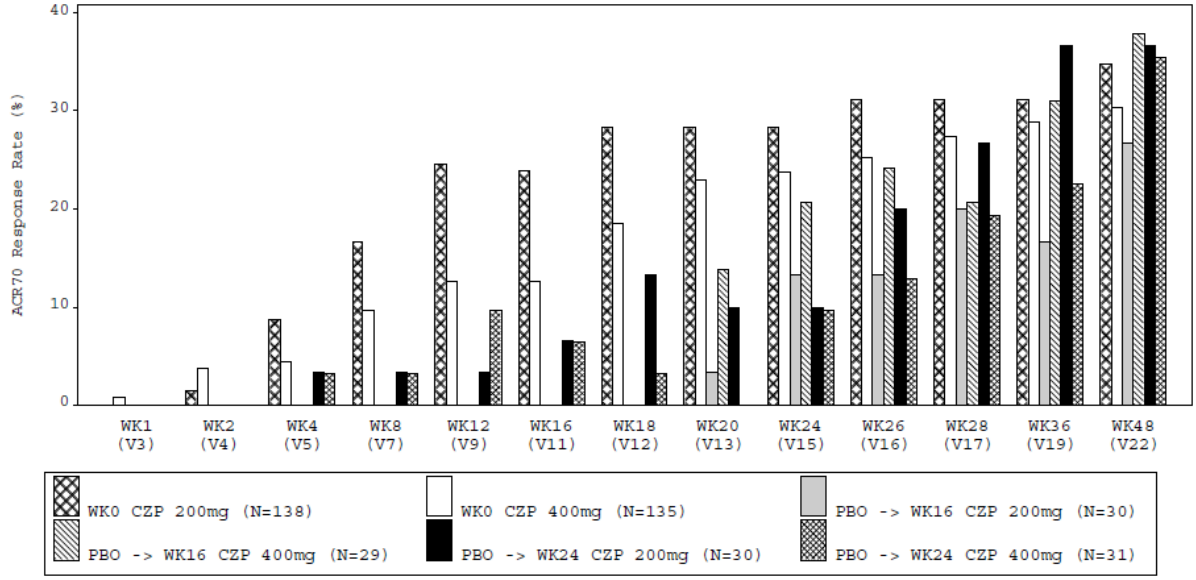
ACR20 responders



ACR50 responders



ACR70 responders



ACR20(50)(70)=American College of Rheumatology 20% (50%)(70%) response criteria; CZP=certolizumab pegol; DB2=Dose-Blind Treatment Period; PBO=placebo; RS=Randomized Set; V=visit; Wk=Week
Note: Non-Responder Imputation (NRI) was used: subjects who withdrew for any reason were considered as nonresponders from the time that they dropped out. Subjects who had missing data at a visit were counted as a nonresponder for the respective visit.
Data sources: PsA001 Week 48 Interim CSR Figure 3.1, Figure 3.2, Figure 3.3

図 3-26 ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時変化（DB2 投与群別） －PsA001 試験（RS-NRI）

3.2.2.2.2 HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

3.2.2.2.2.1 二重盲検期間

RS における Week 12 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を表 3-78 に示した。

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。

表 3-78 Week 12 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（DB1 投与群別） – PsA001 試験（RS-LOCF）

	PBO[a]	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q4W	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W
	N=136	N=138	N=135	N=273
Baseline, mean (SD)	1.30 (0.66)	1.33 (0.66)	1.29 (0.60)	1.31 (0.63)
Week 12, mean change from Baseline (SD)	−0.16 (0.36)	−0.45 (0.56)	−0.39 (0.47)	−0.42 (0.52)
Week 12, difference to PBO[b]				
LS mean (SE)	—	−0.30 (0.06)	−0.24 (0.06)	−0.27 (0.05)
95% CI	—	−0.40, −0.19	−0.35, −0.13	−0.36, −0.17
p-value	—	<0.001	<0.001	<0.001
Week 24, mean change from Baseline (SD)	−0.17 (0.43)	−0.52 (0.66)	−0.43 (0.54)	−0.48 (0.60)
Week 24, difference to PBO[b]				
LS mean (SE)	—	−0.35 (0.06)	−0.26 (0.06)	−0.31 (0.06)
95% CI	—	−0.47, −0.22	−0.39, −0.14	−0.42, −0.20
p-value	—	<0.001	<0.001	<0.001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire–Disability Index; LOCF=last observation carried forward; LS=least square; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation; SE=standard error; TNFα=tumor necrosis factor alpha

Note: Last Observation Carried Forward was used: for subjects who withdraw for any reason, subjects with a missing measurement, or placebo subjects who used escape medication, last observation prior to the early withdrawal or the missing measurement or before receiving CZP was carried forward.

a For the entire placebo group, last observation prior to escape was carried forward for subjects escaping to CZP.

b Analysis of covariance model with treatment, region, and prior TNFα-antagonist exposure (yes/no) as factors and Baseline score as a covariate.

Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.22.1

3.2.2.2.2 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］。

3.2.2.2.3 HAQ-DI 改善率

3.2.2.2.3.1 二重盲検期間

RS における Week 12 及び 24 の HAQ-DI 改善率を表 3-79 に示した。

Week 12 の HAQ-DI 改善率は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群では 47.3%であり、PBO 群（21.3%）に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。Week 24 の HAQ-DI 改善率は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群では 48.7%であり、PBO 群（15.4%）に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の HAQ-DI 改善率は、Week 4 から PBO 群に比べて有意に高くなった［それぞれ 39.2%及び 21.3%（p<0.001）］。CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の HAQ-DI 改善率は経時的な上昇傾向が認められ、一方、PBO 群では一定のままであった。CZP の投与群別では、HAQ-DI 改善率及びその経時的な傾向は、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群で同様であった［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.57］。

表 3-79 Week 12 及び 24 の HAQ-DI 改善率（DB1 投与群別） – PsA001 試験（RS-NRI）

	PBO[a]	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q4W	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W
MCID ≥0.3 points	N=136	N=138	N=135	N=273
Week 12				
Responders, n (%)	29 (21.3)	63 (45.7)	66 (48.9)	129 (47.3)
Difference to PBO[b], % (95% CI)	—	24.3 (13.5, 35.1)	27.6 (16.7, 38.5)	25.9 (16.8, 35.0)
p-value	—	<0.001	<0.001	<0.001
Week 24				
Responders, n (%)	21 (15.4)	68 (49.3)	65 (48.1)	133 (48.7)
Difference to PBO[b], % (95% CI)	—	33.8 (23.5, 44.2)	32.7 (22.3, 43.1)	33.3 (24.8, 41.8)
p-value	—	<0.001	<0.001	<0.001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MCID=minimal clinically important difference; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; "—"=not applicable

Note: Nonresponder Imputation (NRI) was used: subjects who withdrew for any reason or placebo subjects who used escape medication were considered as nonresponders (ie, not reaching MCID criteria) from the time that they dropped out or when escape therapy was initiated. Subjects who had missing data at a visit were counted as a nonresponder for the respective visit.

a For the entire placebo group, NRI was used for subjects escaping to CZP.

b Treatment difference: CZP 200mg Q2W–PBO, CZP 400mg Q4W–PBO and CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W–PBO (and corresponding 95% CI and p value) were estimated using a standard 2 sided Wald asymptotic test with a 5% alpha level. The corresponding 95% CI for the differences were constructed using their asymptotic standard errors (asymptotic Wald confidence limits).

Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.57

3.2.2.2.3.2 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 改善率は経時的に上昇した。Week 48 の HAQ-DI 改善率は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群では 51.4%、Wk0 CZP 400mg Q4W 群では 51.1%であった。HAQ-DI 改善率及びその経時的な傾向は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群と Wk0 CZP 400mg Q4W 群で同様であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.67.1］。

3.2.2.2.4 DAS28-CRP のベースラインからの変化量

3.2.2.2.4.1 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］。

3.2.2.2.4.2 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。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］。

3.2.2.2.5 DAS28-CRP の EULAR 改善率

3.2.2.2.5.1 二重盲検期間

RS における Week 12 及び 24 の DAS28-CRP の EULAR 改善率を表 3-80 に示した。

CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の EULAR 改善率は、Week 24 まで経時的に上昇した［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.46］。PBO 群でも経時的な上昇傾向が認められたが、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群に比べて上昇の程度は小さかった。Week 24 の EULAR 改善率は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群では 52.4%に対して、PBO 群では 13.2%であった。EULAR 改善率は、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群でおおむね同様であった［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.46］。

表 3-80 Week 12 及び 24 の DAS28-CRP の EULAR 改善率（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-補完あり）

	PBO[a] N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
EULAR response of “good,” n (%)				
Week 12	16 (11.8)	61 (44.2)	44 (32.6)	105 (38.5)
Week 24	18 (13.2)	73 (52.9)	70 (51.9)	143 (52.4)

CZP=certolizumab pegol; DAS28 (CRP)=Disease Activity Score-28 joint count (C-reactive protein); DB1=Double Blind Treatment Period; EULAR=European League Against Rheumatism; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set
a For the entire placebo group, missing was used for subjects escaping to CZP.
Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.46

3.2.2.2.5.2 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、EULAR 改善率は Week 48 まで経時的に上昇した。EULAR 改善率及びその経時的な傾向は、Wk0 CZP 200mg Q2W 群と Wk0 CZP 400mg Q4W 群で同様であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.58.1］。

3.2.2.2.6 LDI スコアのベースラインからの変化量

3.2.2.2.6.1 二重盲検期間

RS のうちベースラインで指炎を有していた被験者を対象にした Week 12 及び 24 の LDI スコアのベースラインからの変化量を表 3-81 に示した。

ベースラインで指炎を有する被験者の割合は全被験者の 34.0%であり、ベースラインの LDI スコアの平均値は 55.93 であった。ベースラインの LDI スコアの平均値は投与群間で同程度であった［PsA001 Week 24 Interim CSR Revised Table 2.6.1］。

CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群では、LDI スコアのベースラインからの平均変化量はおおむね経時的な減少（改善）を示し、Week 2～24 のすべての評価時期で PBO 群に比べて有意な減少が認められた（いずれも $p<0.05$）［PsA001 Week 24 Interim CSR Revised Table 4.32］。Week 24 の LDI 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−47.34、PBO 群では−22.04 であり、PBO 群との差の最小二乗平均は−32.83（$p<0.001$）であった。

表 3-81　ベースラインで指炎を有していた被験者を対象にした Week 12 及び 24 の LDI スコアのベースラインからの変化量（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-LOCF）

	PBO[a] N=35	CZP 200mg Q2W N=35	CZP 400mg Q4W N=38	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=73
Baseline, mean (SD)	65.60 (90.41)	45.30 (36.00)	56.82 (75.86)	51.30 (60.02)
Week 12, mean change from Baseline (SD)	−16.79 (34.27)	−30.40 (42.66)	−45.46 (66.10)	−38.24 (56.23)
Week 12, difference to PBO				
LS mean (SE)[b]	—	−23.01 (9.61)	−32.71 (9.38)	−27.86 (8.28)
95% CI[b]	—	−42.08, −3.94	−51.33, −14.09	−44.29, −11.43
p-value[b]	—	0.019	<0.001	0.001
Week 24, mean change from Baseline (SD)	−22.04 (46.87)	−40.69 (34.62)	−53.47 (69.09)	−47.34 (55.32)
Week 24, difference to PBO				
LS mean (SE)[b]	—	−29.48 (9.08)	−36.17 (8.87)	−32.83 (7.82)
95% CI[b]	—	−47.50, −11.47	−53.76, −18.58	−48.35, −17.30
p-value[b]	—	0.002	<0.001	<0.001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; LDI=Leeds Dactylitis Index; LOCF=last observation carried forward; LS=least square; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation; SE=standard error; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable
Note: Last Observation Carried Forward was used: for subjects who withdraw for any reason, subjects with a missing measurement, or placebo subjects who used escape medication, last observation prior to the early withdrawal or the missing measurement or before receiving CZP was carried forward.
a For the entire placebo group, last observation prior to escape was carried forward for subjects escaping to CZP.
b Analysis of covariance model with treatment, region, and prior TNFα-antagonist exposure (yes/no) as factors and Baseline score as a covariate.
Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Revised Table 4.32

3.2.2.2.6.2　二重盲検期間+用量盲検期間

ベースラインで指炎を有していた被験者を対象にした、ベースラインの LDI スコアの平均値は Wk0 CZP 200mg Q2W 群では 45.30 及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群では 56.82 であった。Week 24 の LDI 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、Week 48 まで維持した。LDI スコアのベースラインからの減少は Week 2 から認められた。すべての評価時期で、ベースラインからの平均変化量は、Wk0 CZP 400mg Q4W 群の方が Wk0 CZP 200mg Q2W 群と比べて大きかった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.48.5］。

3.2.2.2.7　LEI スコアのベースラインからの変化量

3.2.2.2.7.1　二重盲検期間

RS のうちベースラインで付着部炎を有する被験者を対象にした Week 12 及び 24 の LEI スコアのベースラインからの変化量を表 3-82 に示した。

ベースラインで付着部炎を有する被験者の割合は全被験者の 64.3%であり、ベースラインの LEI スコアの平均値は 3.0 であった。ベースラインの LEI スコアの平均値は投与群間で同程度であった［PsA001 Week 24 Interim CSR Revised Table 2.6.1］。

CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群では、LEI スコアのベースラインからの平均変化量は経時的な減少（改善）又は維持を示し、Week 8～24 のすべての評価時期で PBO 群に比べて有意な減少が認められた（いずれも p<0.05）［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.33］。Week 24 の LEI 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−1.9、PBO 群では−1.1 であり、PBO 群との差の最小二乗平均は−0.8 であった（p<0.001）。

表 3-82　ベースラインで付着部炎を有する被験者を対象にした Week 12 及び 24 の LEI スコアのベースラインからの変化量（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-LOCF）

	PBO[a] N=91	CZP 200mg Q2W N=88	CZP 400mg Q4W N=84	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=172
Baseline, mean (SD)	2.9 (1.6)	3.1 (1.7)	2.9 (1.6)	3.0 (1.6)
Week 12, mean change from Baseline (SD)	−0.9 (2.0)	−1.8 (1.8)	−1.7 (1.8)	−1.8 (1.8)
Week 12, difference to PBO				
LS mean (SE)[b]	—	−0.9 (0.2)	−0.8 (0.2)	−0.8 (0.2)
95% CI[b]	—	−1.4, −0.4	−1.3, −0.3	−1.2, −0.4
p-value[b]	—	<0.001	0.002	<0.001
Week 24, mean change from Baseline (SD)	−1.1 (1.8)	−2.0 (1.8)	−1.8 (1.9)	−1.9 (1.8)
Week 24, difference to PBO				
LS mean (SE)[b]	—	−0.9 (0.2)	−0.7 (0.2)	−0.8 (0.2)
95% CI[b]	—	−1.3, −0.4	−1.2, −0.3	−1.2, −0.4
p-value[b]	—	<0.001	0.003	<0.001

CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; LEI=Leeds Enthesitis Index; LOCF=last observation carried forward; LS=least square; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SD=standard deviation; SE=standard error; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable
Note: Last Observation Carried Forward was used: for subjects who withdraw for any reason, subjects with a missing measurement, or placebo subjects who used escape medication, last observation prior to the early withdrawal or the missing measurement or before receiving CZP was carried forward.
a For the entire placebo group, last observation prior to escape was carried forward for subjects escaping to CZP.
b Analysis of covariance model with treatment, region, and prior TNFα-antagonist exposure (yes/no) as factors and Baseline score as a covariate.
Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.33

3.2.2.2.7.2　二重盲検期間+用量盲検期間

ベースラインで付着部炎を有する被験者の割合は Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群でそれぞれ 63.8%及び 62.2%であり［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 2.3.4］、これらの被験者のベースラインの LEI スコアの平均値はそれぞれ 3.1 及び 2.9 であった［PsA001 Week 48 Interim CSR Table 4.49.1］。

Wk0 CZP 200mg Q2W 群及び Wk0 CZP 400mg Q4W 群共に、Week 12 の LEI 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、Week 48 まで維持した。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 4.49.1］。

3.2.2.2.8　mTSS

3.2.2.2.8.1　二重盲検期間

解析計画書で規定した補完ルール及び事後解析で規定した新補完ルールを表 3-83 に示した。また、それぞれの解析による Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の比較を表 3-84 に、その累積率プロットを図 3-27 に示した。

当初の解析計画書で規定した欠測値補完ルールを用いた解析結果では、mTSS のベースラインからの変化量は臨床的に考えにくい値（最小二乗平均：CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群：18.28、PBO 群：28.92）となったことから、補完ルールが適切ではない可能性が示唆された。

これまでに公表されている複数の TNF 阻害薬の臨床試験の結果と比較しても、本試験で当初規定した欠測値補完ルールで解析した mTSS のベースラインからの変化量は大幅に大きかった（最大 100 倍の差）［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 8–3］。

この解析結果を受けて、X 線検査間の許容期間を最小 8 週間とする等の変更を加えた新たな欠測値補完ルールを適用した事後解析を実施した。事後解析の結果、mTSS のベースラインからの変化量は現実的な値（最小二乗平均：0.01～0.28）となり、欠測値の補完を行わないデータ（OC）の結果とほぼ一致し、公表されている複数の TNF 阻害薬の臨床試験の結果に近づいた［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 8–3］。

事後解析における Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群（0.06）では PBO 群（0.28）に比べて小さく（すなわち、X 線画像上の関節の構造的損傷の進行が遅く）、PBO 群との差は−0.22 であった（p=0.007）。Week 24 の mTSS 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（0.01）では CZP 400mg Q4W 群（0.11）に比べて小さく、更に両投与群共に PBO 群に比べて小さかった（PBO 群との差：それぞれ−0.27 及び−0.17）。

表 3-83　解析計画書で規定した補完ルール及び事後解析で規定した新補完ルール

解析計画書で規定した補完ルール	事後解析で規定した新補完ルール
欠測値は線形外挿法で補完。ただし、X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、ベースラインの mTSS は試験集団の最も低いベースライン値（この場合は 0）を、Week 24 の mTSS は試験集団の最も高い Week 24 の値（この場合は 356.5）を用いた	欠測値は線形外挿法で補完。ただし、X 線検査の結果が 0 又は 1 つの場合は、試験集団の Week 24 のベースラインからの変化量の中央値（この場合は 0）を用いた

注：事後解析では、補完ルールの変更に加えて、X 線検査間の許容期間（最小 8 週間）を新たに設定した

表 3-84 Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の比較（DB1 投与群別） – PsA001 試験（RS-線形外挿法）

	Placebo[a] N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mgQ2W+ CZP 400mg Q4W N=273
SAP-predefined primary analysis				
Change from Baseline[b]				
LS mean (SE)	28.92 (7.73)	11.52 (7.59)	25.05 (7.92)	18.28 (6.07)
95% CI	(13.73, 44.11)	(−3.40, 26.45)	(9.48, 40.61)	(6.34, 30.23)
Difference to placebo[b]				
LS mean (SE)	—	−17.40 (9.63)	−3.88 (9.65)	−10.64 (8.35)
95% CI		(−36.32, 1.52)	(−22.86, 15.10)	(−27.05, 5.77)
p-value	—	0.071	0.688	0.203
Post-hoc primary analysis with ANCOVA				
Change from Baseline[b]				
LS mean (SE)	0.28 (0.07)	0.01 (0.07)	0.11 (0.08)	0.06 (0.06)
95% CI	(0.13, 0.42)	(−0.14, 0.15)	(−0.04, 0.26)	(−0.06, 0.17)
Difference to placebo[b]				
LS mean (SE)	—	−0.27 (0.09)	−0.17 (0.09)	−0.22 (0.08)
95% CI		(−0.45, −0.08)	(−0.35, 0.02)	(−0.38, −0.06)
p-value	—	0.004	0.072	0.007

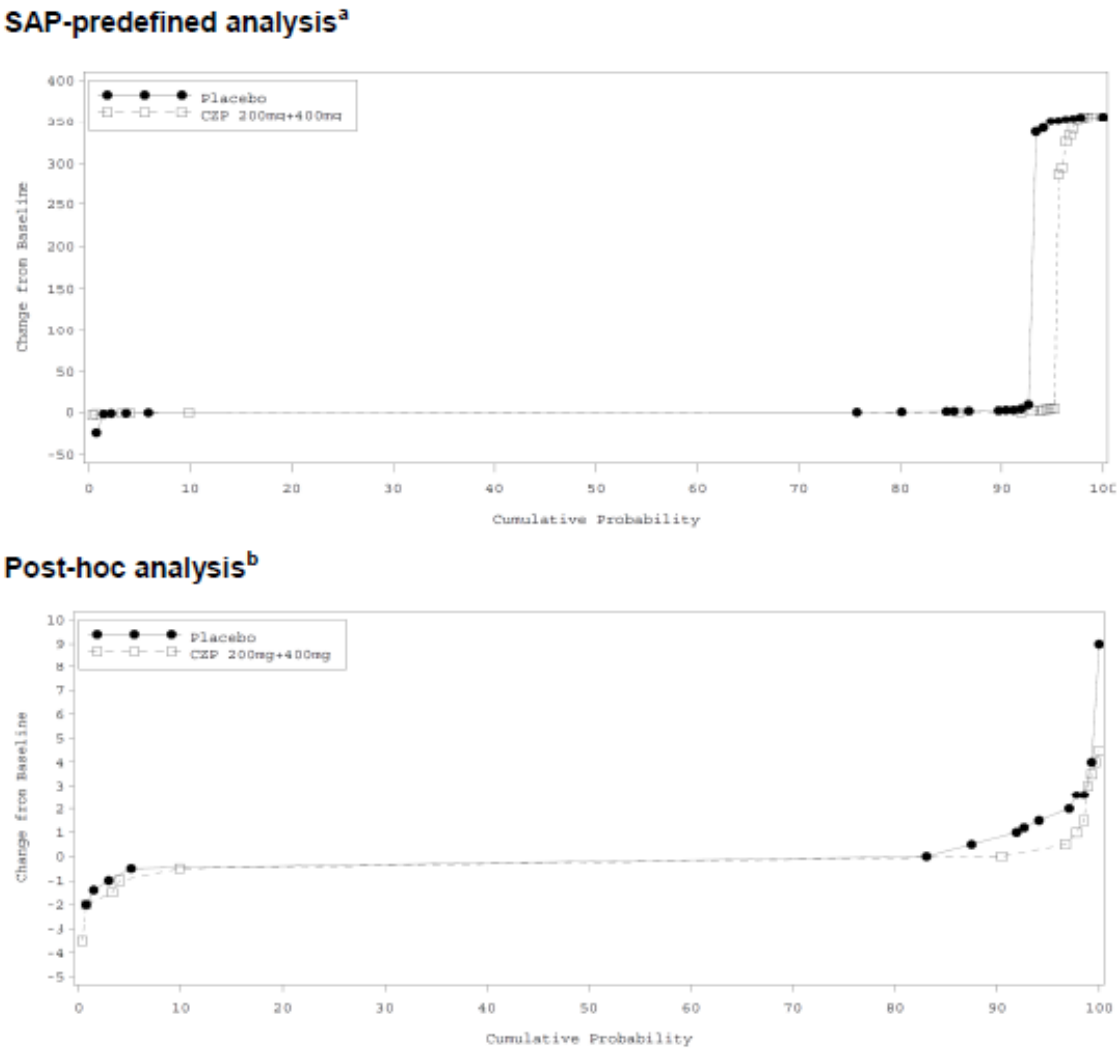
ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; LS=least square; mTSS=modified total Sharp score; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SAP=statistical analysis plan; SE=standard error; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable

Note: Linear extrapolation was used: subjects who withdrew for any reason, subjects with a missing Week 24 measurement, or placebo subjects who used escape medication, the scores were linearly extrapolated from the last 2 radiographs before Week 24, from the early withdrawal visit, or before receiving CZP.

a For the entire placebo group, linear extrapolations were used for subjects escaping to CZP.

b The change from Baseline data represent an ANCOVA model with treatment, region, and prior TNFα-antagonist exposure (yes/no) as factors and Baseline score as covariate.

Data sources: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.9.1, Post-hoc Table 4.9.1.1



CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; mTSS=modified total Sharp score; RS=Randomized Set; SAP=statistical analysis plan
Note: For subjects who withdrew for any reason, or subjects with a missing Week 24 measurement, or placebo subjects who used escape medication, the scores were linearly extrapolated from the last 2 radiographs before Week 24 or the early withdrawal or before receiving CZP.
Note: The y-axis scale differs between the 2 graphs.
a Imputation included linear extrapolation and slotting approach without a specified minimum window between radiograph time points. For subjects with 1 or 0 radiographs, 0 was used for Baseline and 365.5 was used for Week 24.
b Imputation for subjects with less than 2 radiographs was performed using the median change from Baseline to Week 24 in mTSS in the entire PsA001 study population and a specified minimum of 8 weeks between radiographs.
Data sources: PsA001 Week 24 Interim CSR Figure 2, Post-hoc Figure 2.1

図 3-27　Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の累積率プロットの比較（DB1 投与群別）　－PsA001 試験（RS-線形外挿法）

3.2.2.2.8.2　　二重盲検期間+用量盲検期間

Week 48 の mTSS のベースラインからの変化量について、ベースラインの関節の構造的損傷の有無による事後解析を実施した。関節リウマチにおいてベースラインでの関節の構造的損傷を定義する mTSS のカットオフ値の定義を確立する取り組みはなされているが、現時点では広く受け入れられているカットオフ値はない（Knevel et al, 2013）。外部専門家からの意見も踏まえ、ベースラインでの関節の構造的損傷の定義に妥当なカットオフ値は、mTSS=6 と設定することとした。mTSS=6 は、関節面の半分を超える大きなびらん（びらんスコア=3）が 2 ヵ所、中間の大きさのびらん（びらんスコア=2）が 3 ヵ所、小さなびらん（びらんスコア=1）が 6 ヵ所、75%超の関節裂隙狭小化（関

節裂隙狭小化スコア=3）が 2 ヵ所、50%超の関節裂隙狭小化（関節裂隙狭小化スコア=2）が 3 ヵ所、25%超の関節裂隙狭小化（関節裂隙狭小化スコア=1）が 6 ヵ所、又はこれらの組合せの状態を示す。

RS における Week 48 の mTSS のベースラインからの変化量をベースラインの mTSS 別に表 3-85 に示した。

ベースラインで関節の構造的損傷を有する被験者（mTSS>6）を対象にした Week 48 の mTSS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群（0.26）の方が PBO 群（0.78）に比べて小さく（すなわち、X 線画像上の関節の構造的損傷の進行が遅く）、PBO 群との差は−0.52 であった（p=0.048）。

ベースラインで関節の構造的損傷のなかった被験者（mTSS≤6）では、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群及び PBO 群共に、ベースラインから Week 48 までに X 線画像上の関節の構造的損傷の進行はほとんどなかった。

表 3-85　ベースラインの mTSS 別の Week 48 における mTSS のベースラインからの変化量（DB1 投与群別）　－PsA001 試験（RS-線形外挿法）

	PBO[a]	CZP 200mg Q2W	CZP 400mg Q4W	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W
Baseline mTSS ≤6	N=75	N=73	N=70	N=143
Change from Baseline[b]				
LS mean (SE)	−0.04 (0.06)	−0.03 (0.06)	−0.01 (0.06)	−0.02 (0.05)
95% CI	−0.15, 0.07	−0.14, 0.08	−0.13, 0.11	−0.11, 0.07
Difference to placebo[b]				
LS mean (SE)	—	0.01 (0.07)	0.03 (0.07)	0.02 (0.06)
95% CI	—	−0.13, 0.15	−0.11, 0.18	−0.10, 0.14
p-value	—	0.904	0.665	0.747
Baseline mTSS >6	N=61	N=65	N=65	N=130
Change from Baseline[b]				
LS mean (SE)	0.78 (0.24)	0.31 (0.23)	0.22 (0.23)	0.26 (0.18)
95% CI	0.31, 1.25	−0.15, 0.77	−0.24, 0.67	−0.09, 0.62
Difference to placebo[b]				
LS mean (SE)	—	−0.47 (0.30)	−0.57 (0.30)	−0.52 (0.26)
95% CI	—	−1.07, 0.12	−1.15, 0.02	−1.04, −0.01
p-value	—	0.116	0.058	0.048

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double-Blind Treatment Period; LS=least square; mTSS=modified total Sharp score; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SE=standard error; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable
Note: Linear extrapolation was used: for subjects who withdrew for any reason before Week 48, subjects with a missing Week 48 measurement, and for all placebo subjects after the switch to CZP, the Week 48 scores were linearly extrapolated from the last 2 radiographs (before the date of first CZP dose+14 days in case of placebo subjects).
a For the entire placebo group, linear extrapolations were used to predict Week 48 mTSS based on the last 2 available radiographs before the date of switch to CZP +14 days.
b The change from Baseline data represent an ANCOVA model with treatment, region, and prior TNFα antagonist exposure (yes/no) as factors and Baseline score as a covariate.
Data source: PsA001 Week 48 Interim CSR Post-hoc Table 4.16.1.1

3.2.3　乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬

3.2.3.1　国内試験（PS0017 試験の非盲検コホート）

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対して、有効性の主要評価項目は設定しなかった。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性の探索的評価項目として、両疾患に共通の評価項目（CFAS、3.2.3.1.1 項）、乾癬性紅皮症に対する評価項目（3.2.3.1.2 項）及び膿疱性乾癬に対する評価項目（3.2.3.1.33.2.3.1.3 項）が含まれた。

3.2.3.1.1 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に共通の評価項目

3.2.3.1.1.1 CGI-I

3.2.3.1.1.1.1 導入期間

CFAS における導入期間の CGI-I の経時変化を表 3-86 に示した。

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。

表 3-86 CGI-I の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（CFAS-NRI）

Remission + Improved	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7 n (%)	CZP 400mg Q2W N=8 n (%)	CZP 200mg Q2W N=4 n (%)	CZP 400mg Q2W N=3 n (%)
Week 2	4 (57.1)	5 (62.5)	3 (75.0)	3 (100)
Week 4	6 (85.7)	7 (87.5)	4 (100)	3 (100)
Week 8	5 (71.4)	7 (87.5)	4 (100)	3 (100)
Week 12	6 (85.7)	7 (87.5)	4 (100)	3 (100)
Week 16	6 (85.7)	8 (100)	4 (100)	3 (100)

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CGI-I=Clinical Global Impression of Improvement; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks
Note: Percentages were based on the number of observations at a visit.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.26.3FA

3.2.3.1.1.1.2 維持期間

CFAS における維持期間の CGI-I の経時変化を表 3-87 に示した。

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。

表 3-87 CGI-I の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（CFAS-NRI）

Remission + Improved	EP			GPP		
	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4 n (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3 n (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3 n (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1 n (%)
Week 16	4 (100)	8 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 20	3 (75.0)	7 (87.5)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 24	4 (100)	8 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 28	4 (100)	7 (87.5)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 32	3 (75.0)	7 (87.5)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 36	3 (75.0)	6 (75.0)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 40	3 (75.0)	7 (87.5)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 44	3 (75.0)	7 (87.5)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 48	3 (75.0)	7 (87.5)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
Week 52	3 (75.0)	7 (87.5)	2 (100)	3 (100)	2 (66.7)	1 (100)

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CGI-I=Clinical Global Impression of Improvement; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks
Note: Percentages were based on the number of observations available at a visit.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.26.4FA

3.2.3.1.1.1.3 導入期間+維持期間

CFAS における導入期間+維持期間の CGI-I の経時変化を表 3-88 に示した。

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。

表 3-88 CGI-I の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52） －PS0017 試験（CFAS-NRI）

Remission + Improved	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7 (%)	CZP 400mg Q2W N=8 (%)	CZP 200mg Q2W N=4 (%)	CZP 400mg Q2W N=3 (%)
Week 2	57.1	62.5	75.0	100
Week 4	85.7	87.5	100	100
Week 8	71.4	87.5	100	100
Week 12	85.7	87.5	100	100
Week 16	85.7	100	100	100
Week 20	71.4	87.5	100	100
Week 24	85.7	100	100	100
Week 28	85.7	87.5	100	100
Week 32	71.4	87.5	100	100
Week 36	71.4	75.0	100	100
Week 40	71.4	87.5	100	100
Week 44	71.4	87.5	100	100
Week 48	71.4	87.5	100	100
Week 52	71.4	87.5	100	66.7

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CGI-I=Clinical Global Impression of Improvement; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 5.1FA

3.2.3.1.1.2 DLQI スコア

3.2.3.1.1.2.1 導入期間

CFAS 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 3-89 に示した。

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。

表 3-89 Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（CFAS-LOCF）

	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8	CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W N=3
Baseline				
n	7	8	4	3
Mean (SD)	8.3 (6.4)	9.6 (10.4)	11.0 (8.0)	5.7 (1.2)
Change from Baseline at Week 16				
n	7	8	4	3
Mean (SD)	−3.1 (7.9)	−5.6 (9.2)	−7.5 (9.8)	−2.7 (2.1)

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; LOCF=Last Observation Carried Forward; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.12.9FA

CFAS における Week 16 の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率を表 3-90 に示した。

Week 16 の DLQI MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 28.6%（2/7 例）、CZP 400mg Q2W 群で 50.0%（4/8 例）であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 50.0%（2/4 例）、CZP 400mg Q2W 群で 33.3%（1/3 例）であった。

Week 16 の DLQI 寛解率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 57.1%（4/7 例）、CZP 400mg Q2W 群で 25.0%（2/8 例）であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 25.0%（1/4 例）、CZP 400mg Q2W 群で 33.3%（1/3 例）であった。

表 3-90　Week 16 の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率 －PS0017 試験（CFAS-NRI）

	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=8 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W N=4 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=3 n/Nobs (%)
Achieved MCID [a]	2/7 (28.6)	4/8 (50.0)	2/4 (50.0)	1/3 (33.3)
Achieved remission [b]	4/7 (57.1)	2/8 (25.0)	1/4 (25.0)	1/3 (33.3)

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with non-missing values; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks

a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.

b At each visit, a subject was considered to have achieved remission if their absolute DLQI score was ≤1.

Data source: PS0017 Final CSR Table 4.13.9FA

3.2.3.1.1.2.2　維持期間

CFAS における DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-91 に示す。

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 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。

表 3-91 DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52） – PS0017 試験（CFAS-LOCF）

	EP			GPP		
	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1
Baseline						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	8.5 (6.9)	9.6 (10.4)	9.0 (9.9)	11.0 (9.8)	5.7 (1.2)	11.0
Change from Baseline at Week 16						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−6.8 (6.9)	−5.6 (9.2)	−2.5 (0.7)	−9.3 (11.2)	−2.7 (2.1)	−2.0
Change from Baseline at Week 24						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−6.5 (7.0)	−4.4 (11.4)	−4.0 (2.8)	−8.7 (11.6)	−2.3 (2.5)	−1.0
Change from Baseline at Week 32						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−7.3 (7.4)	−5.0 (9.9)	−4.0 (2.8)	−10.3 (10.4)	−1.3 (4.7)	−4.0
Change from Baseline at Week 40						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−6.8 (6.9)	−5.4 (10.0)	−5.0 (4.2)	−10.3 (9.5)	1.3 (8.5)	−2.0
Change from Baseline at Week 48						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−6.8 (6.9)	−5.3 (10.7)	−4.0 (2.8)	−9.7 (10.3)	−1.7 (3.5)	−6.0
Change from Baseline at Week 52						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−4.8 (8.6)	−5.4 (10.4)	−6.0 (5.7)	−10.3 (9.5)	−0.3 (5.7)	−4.0

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; LOCF=Last Observation Carried Forward; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.12.10FA

CFAS における維持期間の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化を表 3-92 に示した。

DLQI MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群を除き、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 Week 16 から Week 52 までおおむね維持された。Week 16 の DLQI MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群共に 50.0%であり、膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 66.7%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 33.3%であった。Week 52 の DLQI MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 25.0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群共に 50.0%であった。膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 66.7%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 33.3%及び CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 100%であった。

DLQI 寛解率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群を除き、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 Week 16 から Week 52 までおおむね維持された。Week 16 の DLQI 寛解率は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 75.0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 25.0%であり、膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP

200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群共に 33.3%であった。Week 52 の DLQI 寛解率は、乾癬性紅皮症患者ではいずれの投与群も 50.0%であり、膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 100%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 33.3%であった。

表 3-92 DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（CFAS-NRI）

	EP			GPP		
	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1 n/Nobs (%)
Week 16						
Achieved MCID [a]	2/4 (50.0)	4/8 (50.0)	0/2	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	0/1
Achieved remission [b]	3/4 (75.0)	2/8 (25.0)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1
Week 24						
Achieved MCID [a]	2/4 (50.0)	2/8 (25.0)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	0/1
Achieved remission [b]	3/4 (75.0)	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	0/1
Week 32						
Achieved MCID [a]	2/4 (50.0)	3/8 (37.5)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)
Achieved remission [b]	3/4 (75.0)	2/8 (25.0)	1/2 (50.0)	3/3 (100.0)	1/3 (33.3)	0/1
Week 40						
Achieved MCID [a]	2/4 (50.0)	4/8 (50.0)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	0/1
Achieved remission [b]	2/4 (50.0)	5/8 (62.5)	1/2 (50.0)	3/3 (100.0)	1/3 (33.3)	0/1
Week 48						
Achieved MCID [a]	3/4 (75.0)	4/8 (50.0)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)
Achieved remission [b]	2/4 (50.0)	3/8 (37.5)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	0/1
Week 52						
Achieved MCID [a]	1/4 (25.0)	4/8 (50.0)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)
Achieved remission [b]	2/4 (50.0)	4/8 (50.0)	1/2 (50.0)	3/3 (100.0)	1/3 (33.3)	0/1

CFAS=Cohort Full Analysis Set; DLQI=Dermatology Life Quality Index; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with non-missing values; NRI=non-response imputation; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation

a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.

b At each visit, a subject was considered to have achieved remission if their absolute DLQI score was ≤1.

Data source: PS0017 Final CSR Table 4.13.10FA

3.2.3.1.1.2.3 導入期間+維持期間

CFAS における導入期間+維持期間の DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率を表 3-93 に示した。

DLQI MCID 達成率は、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、導入期間+維持期間を通しておおむね維持又は上昇した。Week 2 の DLQI MCID 達成率は乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に低く、乾癬性紅皮症で 25.0%以下、膿疱性乾癬患者で 0%であった。Week 52 の DLQI MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 28.6%、CZP 400mg Q2W 群で 50.0%であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 75.0%、CZP 400mg Q2W 群で 33.3%であった。

DLQI 寛解率は、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に、導入期間+維持期間を通しておおむね維持又は上昇した。Week 2 の DLQI 寛解率は乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に低く、乾癬性紅皮症で 14.3%以下、膿疱性乾癬患者で 0%であった。Week 52 の DLQI 寛解率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 42.9%、CZP 400mg Q2W 群で 50.0%であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 75.0%、CZP 400mg Q2W 群で 33.3%であった。

表 3-93 DLQI MCID 達成率及び DLQI 寛解率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52）－ PS0017 試験（CFAS-NRI）

	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7 (%)	CZP 400mg Q2W N=8 (%)	CZP 200mg Q2W N=4 (%)	CZP 400mg Q2W N=3 (%)
Week 2				
Achieved MCID [a]	14.3	25.0	0	0
Achieved remission [b]	14.3	12.5	0	0
Week 8				
Achieved MCID [a]	42.9	25.0	50.0	0
Achieved remission [b]	42.9	25.0	25.0	0
Week 12				
Achieved MCID [a]	28.6	50.0	50.0	66.7
Achieved remission [b]	42.9	37.5	25.0	33.3
Week 16				
Achieved MCID [a]	28.6	50.0	50.0	33.3
Achieved remission [b]	57.1	25.0	25.0	33.3
Week 24				
Achieved MCID [a]	42.9	25.0	50.0	33.3
Achieved remission [b]	57.1	12.5	50.0	33.3
Week 32				
Achieved MCID [a]	42.9	37.5	75.0	33.3
Achieved remission [b]	57.1	25.0	75.0	33.3
Week 40				
Achieved MCID [a]	42.9	50.0	50.0	33.3
Achieved remission [b]	42.9	62.5	75.0	33.3
Week 48				
Achieved MCID [a]	57.1	50.0	75.0	33.3
Achieved remission [b]	42.9	37.5	50.0	33.3
Week 52				
Achieved MCID [a]	28.6	50.0	75.0	33.3
Achieved remission [b]	42.9	50.0	75.0	33.3

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; DLQI=Dermatology Life Quality Index; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; MCID=Minimal Clinically Important Difference; Nobs=Number of Subjects with Non-Missing Values; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks

a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.

b At each visit, a subject was considered to have achieved remission if their absolute DLQI score was ≤1.

Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 1.2FA

3.2.3.1.1.3 INRS スコア

3.2.3.1.1.3.1 導入期間

CFAS における Week 16 の INRS スコアのベースラインからの変化量を表 3-94 に示した。

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。

表 3-94　Week 16 の INRS スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（CFAS-LOCF）

	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8	CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W N=3
Baseline				
n	7	8	4	3
Mean (SD)	4.1 (3.1)	4.5 (3.3)	4.3 (3.0)	6.3 (2.9)
Change from Baseline at Week 16				
n	7	8	4	3
Mean (SD)	−1.4 (1.3)	−2.4 (3.5)	−2.3 (3.0)	−2.0 (0.0)

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; INRS=Itch Numeric Rating Scale; LOCF=Last Observation Carried Forward; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.14.9FA

CFAS における Week 16 の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率を表 3-95 に示した。

Week 16 の INRS MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 0%（0/7 例）、CZP 400mg Q2W 群で 37.5%（3/8 例）であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 25.0%（1/4 例）、CZP 400mg Q2W 群で 0%（0/3 例）であった。

Week 16 の INRS スコアゼロ達成率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 28.6%（2/7 例）、CZP 400mg Q2W 群で 12.5%（1/8 例）であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 25.0%（1/4 例）、CZP 400mg Q2W 群で 0%（0/3 例）であった。

表 3-95　Week 16 の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率 －PS0017 試験（CFAS-NRI）

	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=8 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W N=4 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=3 n/Nobs (%)
Achieved MCID [a]	0/7	3/8 (37.5)	1/4 (25.0)	0/3
Score zero [b]	2/7 (28.6)	1/8 (12.5)	1/4 (25.0)	0/3

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; INRS=Itch Numeric Rating Scale; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=non-response imputation; Q2W=every 2 weeks
a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score was ≥4.
b At each visit, a subject was considered to have achieved Score zero if their absolute Itch Numeric Rating Scale was zero.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.15.9FA

3.2.3.1.1.3.2　維持期間

CFAS における維持期間の INRS スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-96 に示した。

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。

表 3-96　INRS スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16～52）－ PS0017 試験（CFAS-LOCF）

	EP			GPP		
	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1
Baseline						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	3.5 (1.9)	4.5 (3.3)	3.0 (4.2)	4.0 (3.6)	6.3 (2.9)	5.0
Change from Baseline at Week 16						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.3 (1.0)	−2.4 (3.5)	−0.5 (0.7)	−2.0 (3.6)	−2.0 (0.0)	−3.0
Change from Baseline at Week 20						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−1.8 (1.0)	−1.5 (4.8)	−1.5 (2.1)	−0.7 (5.7)	−2.3 (0.6)	−1.0
Change from Baseline at Week 24						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.3 (1.7)	−2.5 (3.0)	−1.5 (2.1)	−2.7 (3.8)	−2.7 (0.6)	−1.0
Change from Baseline at Week 28						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.3 (1.3)	−2.9 (3.3)	−1.5 (2.1)	−2.0 (4.6)	−4.0 (1.0)	−2.0
Change from Baseline at Week 32						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.5 (1.3)	−2.8 (2.7)	−2.0 (2.8)	−1.7 (5.0)	−4.7 (2.1)	−3.0
Change from Baseline at Week 36						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.3 (1.3)	−2.5 (2.5)	−0.5 (0.7)	−1.3 (5.5)	−4.3 (1.2)	−2.0
Change from Baseline at Week 40						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.3 (1.5)	−2.6 (2.9)	−2.0 (2.8)	−3.3 (3.2)	−5.0 (1.7)	−2.0
Change from Baseline at Week 44						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.3 (1.5)	−2.9 (3.0)	−1.5 (2.1)	−3.0 (3.5)	−5.3 (2.1)	−2.0
Change from Baseline at Week 48						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.5 (1.3)	−2.6 (2.9)	−1.0 (1.4)	−3.0 (3.6)	−5.0 (1.7)	−2.0
Change from Baseline at Week 52						
n	4	8	2	3	3	1
Mean (SD)	−2.3 (1.5)	−2.3 (3.0)	−1.5 (2.1)	−3.3 (3.2)	−5.0 (2.0)	−2.0

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; LOCF=Last Observation Carried Forward; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.14.10FA

CFAS における維持期間の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化を表 3-97 に示した。

INRS MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者では維持期間におおむね維持された。膿疱性乾癬患者では、いずれの投与群でも INRS MCID を達成した被験者が少なかった。Week 16 の INRS MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 37.5%であり、膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 33.3%、

CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 0%であった。Week 52 の INRS MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 25.0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 37.5%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 0%であった。膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 33.3%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 66.7%であった。

INRS スコアゼロ達成率は、乾癬性紅皮症患者では維持期間におおむね維持された。膿疱性乾癬患者では、いずれの投与群でも INRS スコアゼロを達成した被験者が少なかった。Week 16 の INRS スコアゼロ達成率は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 25.0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 12.5%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 50.0%であった。膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 33.3%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 0%であった。Week 52 の INRS スコアゼロ達成率は、乾癬性紅皮症患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 0%、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 12.5%、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群で 50.0%であった。膿疱性乾癬患者では CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群でいずれも 33.3%であった。

表 3-97 INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化（維持期間：Week 16～52） －PS0017 試験（CFAS-NRI）

	EP			GPP		
	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1 n/Nobs (%)
Week 16						
Achieved MCID[a]	0/4	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	0/3	0/1
Score zero[b]	1/4 (25.0)	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	0/3	0/1
Week 20						
Achieved MCID[a]	0/4	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	0/3	0/1
Score zero[b]	1/4 (25.0)	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	0/3	0/3	0/1
Week 24						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	0/3	0/1
Score zero[b]	0/4	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	0/3	1/3 (33.3)	0/1
Week 28						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/1
Score zero[b]	1/4 (25.0)	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	0/3	1/3 (33.3)	0/1
Week 32						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	3/8 (37.5)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/1
Score zero[b]	0/4	2/8 (25.0)	1/2 (50.0)	0/3	1/3 (33.3)	0/1
Week 36						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/1
Score zero[b]	0/4	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	0/3	1/3 (33.3)	0/1
Week 40						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	2/8 (25.0)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/1
Score zero[b]	0/4	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1
Week 44						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/1
Score zero[b]	0/4	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1
Week 48						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/1
Score zero[b]	0/4	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	0/3	1/3 (33.3)	0/1
Week 52						
Achieved MCID[a]	1/4 (25.0)	3/8 (37.5)	0/2	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/1
Score zero[b]	0/4	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; INRS=Itch Numeric Rating Scale; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks
a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score is ≥4.
b At each visit, a subject was considered to have achieved Score zero if their absolute Itch Numeric Rating Scale was zero.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.15.10FA

3.2.3.1.1.3.3 導入期間+維持期間

CFAS における導入期間+維持期間の INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化を表 3-98 に示した。

INRS MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者では導入期間+維持期間を通しておおむね維持された。膿疱性乾癬患者では、いずれの投与群でも INRS MCID を達成した被験者が少なかった。Week 2 の INRS MCID 達成率は乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に低く、乾癬性紅皮症で 12.5%以下、膿疱性乾癬患者で 0%であった。Week 52 の INRS MCID 達成率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 14.3%、CZP 400mg Q2W 群で 37.5%であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 25.0%、CZP 400mg Q2W 群で 66.7%であった。

INRS スコアゼロ達成率は、乾癬性紅皮症患者では導入期間+維持期間を通しておおむね維持された。膿疱性乾癬患者では、いずれの投与群でも INRS スコアゼロを達成した被験者が少なかった。Week 2 の INRS スコアゼロ達成率は乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者共に低く、乾癬性紅皮症で 14.3%以下、膿疱性乾癬患者で 0%であった。Week 52 の INRS スコアゼロ達成率は、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 14.3%、CZP 400mg Q2W 群で 12.5%であり、膿疱性乾癬患者の CZP 200mg Q2W 群で 25.0%、CZP 400mg Q2W 群で 33.3%であった。

表 3-98 INRS MCID 達成率及び INRS スコアゼロ達成率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52） －PS0017 試験（CFAS-NRI）

	EP		GPP	
	CZP 200mg Q2W N=7 (%)	CZP 400mg Q2W N=8 (%)	CZP 200mg Q2W N=4 (%)	CZP 400mg Q2W N=3 (%)
Week 2				
Achieved MCID [a]	0	12.5	0	0
Score zero [b]	14.3	12.5	0	0
Week 4				
Achieved MCID [a]	14.3	12.5	0	33.3
Score zero [b]	28.6	12.5	0	0
Week 8				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	0	33.3
Score zero [b]	14.3	12.5	0	0
Week 12				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	25.0	33.3
Score zero [b]	28.6	12.5	25.0	0
Week 16				
Achieved MCID [a]	0	37.5	25.0	0
Score zero [b]	28.6	12.5	25.0	0
Week 20				
Achieved MCID [a]	0	37.5	25.0	0
Score zero [b]	28.6	12.5	0	0
Week 24				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	25.0	0
Score zero [b]	14.3	12.5	0	33.3
Week 28				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	25.0	66.7
Score zero [b]	28.6	12.5	0	33.3
Week 32				
Achieved MCID [a]	28.6	37.5	25.0	66.7
Score zero [b]	14.3	25.0	0	33.3
Week 36				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	25.0	66.7
Score zero [b]	14.3	12.5	0	33.3
Week 40				
Achieved MCID [a]	28.6	25.0	25.0	66.7
Score zero [b]	14.3	12.5	25.0	33.3
Week 44				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	25.0	66.7
Score zero [b]	14.3	12.5	25.0	33.3
Week 48				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	25.0	66.7
Score zero [b]	14.3	12.5	0	33.3
Week 52				
Achieved MCID [a]	14.3	37.5	25.0	66.7
Score zero [b]	14.3	12.5	25.0	33.3

CFAS=Cohort Full Analysis Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; INRS=Itch Numeric Rating Scale; MCID=minimal clinically important difference; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks

a At each visit, a subject was considered to have achieved the MCID if their individual improvement from Baseline score is ≥4.

b At each visit, a subject was considered to have achieved Score zero if their absolute Itch Numeric Rating Scale was zero.

Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 2.2FA

3.2.3.1.2 乾癬性紅皮症患者を対象とする評価項目

3.2.3.1.2.1 PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率

3.2.3.1.2.1.1 導入期間

EPS における導入期間の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化を表 3-99 に示した。

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。

表 3-99　PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化（導入期間 : Week 0～16）－PS0017 試験（EPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8
PASI75 responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	28.6	25.0
Week 8	57.1	50.0
Week 12	57.1	62.5
Week 16	57.1	62.5
PASI90 responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	0.0	0.0
Week 8	14.3	25.0
Week 12	28.6	62.5
Week 16	57.1	62.5
PASI100 responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	0.0	0.0
Week 8	0.0	12.5
Week 12	0.0	25.0
Week 16	0.0	12.5

CZP=certolizumab pegol; EPS=Erythrodermic Psoriasis Set; NRI=nonresponder imputation; PASI=Psoriasis Area Severity Index; PASIXX=at least XX% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects with missing PASIXX response were considered to be non-responders.
Note: PASI75/PASI90/PASI100 response was based on at least 75%/90%/100% improvement from Baseline in the PASI score.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.6.3FA

3.2.3.1.2.1.2　維持期間

EPS における維持期間の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化を表 3-100 に示した。

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。

表 3-100 PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（EPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2
PASI75 responder rate (%)			
Week 16	75.0	62.5	50.0
Week 20	100	62.5	100
Week 24	100	75.0	100
Week 28	100	75.0	100
Week 32	50.0	75.0	100
Week 36	50.0	75.0	100
Week 40	50.0	75.0	100
Week 44	75.0	75.0	100
Week 48	75.0	75.0	100
Week 52	50.0	75.0	100
PASI90 responder rate (%)			
Week 16	75.0	62.5	50.0
Week 20	50.0	62.5	50.0
Week 24	50.0	62.5	50.0
Week 28	50.0	62.5	100
Week 32	50.0	62.5	100
Week 36	25.0	62.5	100
Week 40	25.0	75.0	100
Week 44	25.0	75.0	100
Week 48	25.0	75.0	100
Week 52	25.0	75.0	100
PASI100 responder rate (%)			
Week 16	0.0	12.5	0.0
Week 20	0.0	25.0	0.0
Week 24	25.0	25.0	0.0
Week 28	0.0	25.0	0.0
Week 32	0.0	25.0	0.0
Week 36	0.0	25.0	0.0
Week 40	0.0	37.5	0.0
Week 44	0.0	37.5	0.0
Week 48	0.0	12.5	0.0
Week 52	0.0	0.0	0.0

CZP=certolizumab pegol; EPS=Erythrodermic Psoriasis Set; NRI=nonresponder imputation; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASIXX=at least XX% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects with missing PASIXX response at Week 16 were considered to be non-responders.
Note: PASI75/PASI90/PASI100 response was based on at least 75%/90%/100% improvement from Baseline in the PASI score.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.6.4FA

3.2.3.1.2.1.3 導入期間+維持期間

EPS における導入期間+維持期間の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化を表 3-101 に示した。

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。

表 3-101 PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52） – PS0017 試験（EPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8
PASI75 responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	28.6	25.0
Week 8	57.1	50.0
Week 12	57.1	62.5
Week 16	57.1	62.5
Week 20	85.7	62.5
Week 24	85.7	75.0
Week 28	85.7	75.0
Week 32	57.1	75.0
Week 36	57.1	75.0
Week 40	57.1	75.0
Week 44	71.4	75.0
Week 48	71.4	75.0
Week 52	57.1	75.0
PASI90 responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	0.0	0.0
Week 8	14.3	25.0
Week 12	28.6	62.5
Week 16	57.1	62.5
Week 20	42.9	62.5
Week 24	42.9	62.5
Week 28	57.1	62.5
Week 32	57.1	62.5
Week 36	42.9	62.5
Week 40	42.9	75.0
Week 44	42.9	75.0
Week 48	42.9	75.0
Week 52	42.9	75.0

	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8
PASI100 responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	0.0	0.0
Week 8	0.0	12.5
Week 12	0.0	25.0
Week 16	0.0	12.5
Week 20	0.0	25.0
Week 24	14.3	25.0
Week 28	0.0	25.0
Week 32	0.0	25.0
Week 36	0.0	25.0
Week 40	0.0	37.5
Week 44	0.0	37.5
Week 48	0.0	12.5
Week 52	0.0	0.0

CZP=certolizumab pegol; EPS=Erythrodermic Psoriasis Set; NRI=nonresponder imputation; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASIXX=at least XX% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects with missing PASIXX response were considered to be non-responders.
Note: PASI75/PASI90/PASI100 response was based on at least 75%/90%/100% improvement from Baseline in the PASI score.
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 6.1FA

3.2.3.1.2.2 PGA 改善率

3.2.3.1.2.2.1 導入期間

EPS における導入期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-102 に示した。

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。

表 3-102 PGA 改善率の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（EPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8
PGA responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	0.0	0.0
Week 8	0.0	25.0
Week 12	28.6	37.5
Week 16	28.6	25.0

CZP=certolizumab pegol; EPS=Erythrodermic Psoriasis Set; NRI=nonresponder imputation; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects with missing PGA response were considered to be non-responders.
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) by visit.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.7.3FA

3.2.3.1.2.2.2 維持期間

EPS における維持期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-103 に示した。

PGA 改善率は、Week 16 に 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 にそれぞれ 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 で 25.0%、Week 40 で 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。

表 3-103　PGA 改善率の経時変化（維持期間：Week 16～52）－PS0017 試験（EPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=8	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=2
PGA responder rate (%)			
Week 16	50.0	25.0	0.0
Week 20	75.0	37.5	0.0
Week 24	75.0	37.5	0.0
Week 28	75.0	37.5	0.0
Week 32	75.0	50.0	50.0
Week 36	50.0	50.0	50.0
Week 40	25.0	62.5	50.0
Week 44	50.0	62.5	50.0
Week 48	50.0	50.0	50.0
Week 52	25.0	37.5	50.0

CZP=certolizumab pegol; EPS=Erythrodermic Psoriasis Set; NRI=nonresponder imputation; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects with missing PGA response were considered to be non-responders.
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) by visit.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.7.4FA

3.2.3.1.2.2.3　導入期間+維持期間

EPS における導入期間+維持期間の PGA 改善率の経時変化を表 3-104 に示した。

導入期間に PGA 改善率は、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。

表 3-104　PGA 改善率の経時変化（導入期間+維持期間：Week 2～52）－PS0017 試験（EPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8
PGA responder rate (%)		
Week 2	0.0	0.0
Week 4	0.0	0.0
Week 8	0.0	25.0
Week 12	28.6	37.5
Week 16	28.6	25.0
Week 20	42.9	37.5
Week 24	42.9	37.5
Week 28	42.9	37.5
Week 32	57.1	50.0
Week 36	42.9	50.0
Week 40	28.6	62.5
Week 44	42.9	62.5
Week 48	42.9	50.0
Week 52	28.6	37.5

	CZP 200mg Q2W N=7	CZP 400mg Q2W N=8

CZP=certolizumab pegol; EPS=Erythrodermic Psoriasis Set; NRI=nonresponder imputation; PGA=Physician's Global Assessment; Q2W=every 2 weeks
Note: Subjects with missing PGA response were considered to be non-responders.
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) by visit.
Data source: PS0017 Final CSR Post-hoc Table 7.1FA

3.2.3.1.3 膿疱性乾癬患者を対象とする評価項目

3.2.3.1.3.1 膿疱性乾癬の全般改善度

3.2.3.1.3.1.1 導入期間

GPPS における導入期間の全般改善度の経時変化を表 3-105 に示した。

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。

表 3-105 全般改善度の経時変化（導入期間：Week 0～16） －PS0017 試験（GPPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W N=4 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W N=3 n/Nobs (%)
Very much improved + Much Improved + Minimally Improved		
Week 2	4/4 (100)	3/3 (100)
Week 4	4/4 (100)	3/3 (100)
Week 8	4/4 (100)	3/3 (100)
Week 12	4/4 (100)	3/3 (100)
Week 16	4/4 (100)	3/3 (100)

CZP=certolizumab pegol; GPPS=Generalized Pustular Psoriasis Set; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks
Note: Percentages were based on the number of observations at the visit.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.27.3FA

3.2.3.1.3.1.2 維持期間

GPPS における維持期間の全般改善度の経時変化を表 3-106 に示した。

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。

表 3-106　全般改善度の経時変化（維持期間：Week 16～52）　－PS0017 試験（GPPS-NRI）

	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3 n/Nobs (%)	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3 n/Nobs (%)	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1 n/Nobs (%)
Very much improved + Much Improved + Minimally Improved			
Week 16	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 20	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 24	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 28	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 32	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 36	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 40	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 44	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 48	3/3 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)
Week 52	3/3 (100)	2/3 (66.7)	1/1 (100)

CZP=certolizumab pegol; GPPS=Generalized Pustular Psoriasis Set; Nobs=number of subjects with nonmissing values; NRI=nonresponse imputation; Q2W=every 2 weeks
Note: Percentages were based on the number of observations at the visit.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.27.4FA

3.2.3.1.3.1.3　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+維持期間中に継続して「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］。

3.2.3.1.3.2　JDA 重症度分類スコア

3.2.3.1.3.2.1　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変化量を表 3-107 に示した。

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。

表 3-107　Week 16 の JDA 重症度分類スコアのベースラインからの変化量 －PS0017 試験（GPPS-LOCF）

	CZP 200mg Q2W N=4	CZP 400mg Q2W N=3
Baseline		
n	4	3
Mean (SD)	5.5 (2.4)	6.3 (4.0)
Change from Baseline at Week 16		
n	4	3
Mean (SD)	−3.0 (2.9)	−4.3 (4.5)

CZP=certolizumab pegol; GPPS=Generalized Pustular Psoriasis Set; JDA=Japanese Dermatological Association; LOCF=last observation carried forward; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.28.7FA

3.2.3.1.3.2.2 維持期間

GPPS における維持期間の JDA 重症度分類スコアのベースラインからの変化量の経時変化を表 3-108 に示した。

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。

表 3-108 JDA 重症度分類スコアのベースラインからの変化量の経時変化（維持期間：Week 16 ～52） －PS0017 試験（GPPS-LOCF）

	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=3	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=3	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=1
Baseline			
n	3	3	1
Mean (SD)	6.3 (2.1)	6.3 (4.0)	3.0
Change from Baseline at Week 16			
n	3	3	1
Mean (SD)	−4.0 (2.6)	−4.3 (4.5)	0.0
Change from Baseline at Week 20			
n	3	3	1
Mean (SD)	−5.0 (1.7)	−5.0 (3.6)	−1.0
Change from Baseline at Week 24			
n	3	3	1
Mean (SD)	−5.3 (2.1)	−4.3 (4.5)	−1.0
Change from Baseline at Week 28			
n	3	3	1
Mean (SD)	−4.7 (2.5)	−4.3 (4.5)	−1.0
Change from Baseline at Week 32			
n	3	3	1
Mean (SD)	−4.7 (3.2)	−4.7 (4.0)	−1.0
Change from Baseline at Week 36			
n	3	3	1
Mean (SD)	−4.3 (3.1)	−5.3 (3.5)	−1.0
Change from Baseline at Week 40			
n	3	3	1
Mean (SD)	−5.0 (2.6)	−4.0 (3.0)	−2.0
Change from Baseline at Week 44			
n	3	3	1
Mean (SD)	−5.0 (2.6)	−4.7 (4.2)	−2.0
Change from Baseline at Week 48			
n	3	3	1
Mean (SD)	−4.0 (2.6)	−5.0 (2.6)	−2.0
Change from Baseline at Week 52			
n	3	3	1
Mean (SD)	−4.7 (2.3)	−4.7 (5.1)	−1.0

CZP=certolizumab pegol; GPPS=Generalized Pustular Psoriasis Set; JDA=Japanese Dermatological Association; LOCF=last observation carried forward; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.28.8FA

3.3 部分集団の結果の比較

3.3.1 尋常性乾癬

3.3.1.1 国内試験（PS0017 試験）

部分集団のカテゴリーの多くは被験者数が少ないため、部分集団解析の結果の解釈には注意が必要であった。

3.3.1.1.1 Week 16 の PASI75 改善率

FAS における Week 16 の PASI75 改善率の部分集団解析を表 3-109 に示した。

事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団と同様の結果が得られた。すべての部分集団において Week 16 の PASI75 改善率は CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の方が PBO 群に比べて一貫して高かった。

多くの部分集団において、PASI75 改善率のわずかな差がカテゴリー間で認められた。これは、各部分集団の被験者数の少ないカテゴリーの結果が影響している可能性が考えられた。

表 3-109 Week 16 の PASI75 改善率の部分集団解析 －PS0017 試験（FAS-NRI）

	PBO N=26 n/Nsub (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n/Nsub (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n/Nsub (%)
Age (years)			
<40	0/7	9/14 (64.3)	7/7 (100)
40 to <65	2/17 (11.8)	19/26 (73.1)	35/42 (83.3)
≥65	0/2	6/8 (75.0)	4/4 (100)
Gender			
Female	0/5	10/12 (83.3)	9/11 (81.8)
Male	2/21 (9.5)	24/36 (66.7)	37/42 (88.1)
PSO disease duration (years)			
≤Median (≤10.67)	2/13 (15.4)	17/25 (68.0)	22/26 (84.6)
>Median (>10.67)	0/13	17/23 (73.9)	24/27 (88.9)
BMI (kg/m^2)			
Min to 33.3%tile (15.0 to 23.7)	1/6 (16.7)	12/18 (66.7)	15/19 (78.9)
>33.3%tile to 66.6%tile (>23.7 to 27.4)	1/11 (9.1)	13/17 (76.5)	13/14 (92.9)
>66.6%tile to Max (>27.4 to 47.0)	0/9	9/13 (69.2)	18/20 (90.0)
Weight (kg)			
Min to 33.3%tile (37.9 to 65.4)	1/8 (12.5)	11/15 (73.3)	16/20 (80.0)
>33.3%tile to 66.6%tile (>65.4 to 76.5)	1/7 (14.3)	14/20 (70.0)	14/15 (93.3)
>66.6%tile to Max (>76.5 to 118.3)	0/11	9/13 (69.2)	16/18 (88.9)
PASI Score			
Min to 33.3%tile (12.0 to 18.0)	0/10	16/20 (80.0)	12/14 (85.7)
>33.3%tile to 66.6%tile (>18.0 to 27.0)	2/9 (22.2)	7/12 (58.3)	18/20 (90.0)
>66.6%tile to Max (>27.0 to 67.2)	0/7	11/16 (68.8)	16/19 (84.2)
PGA Score			
3 (moderate)	1/17 (5.9)	22/31 (71.0)	25/31 (80.6)
4 (severe)	1/9 (11.1)	12/17 (70.6)	21/22 (95.5)
Prior chemophototherapy or phototherapy used			
Yes	0/13	22/27 (81.5)	16/17 (94.1)
No	2/13 (15.4)	12/21 (57.1)	30/36 (83.3)
Previous systemic nonbiologic therapy used			
Yes	0/14	18/28 (64.3)	22/25 (88.0)
No	2/12 (16.7)	16/20 (80.0)	24/28 (85.7)
Previous biologic therapy used			
Yes	0/8	9/14 (64.3)	18/19 (94.7)
No	2/18 (11.1)	25/34 (73.5)	28/34 (82.4)
Prior anti-TNF therapy used			

	PBO N=26 n/Nsub (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n/Nsub (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n/Nsub (%)
Yes	0/1	1/3 (33.3)	3/3 (100)
No	2/25 (8.0)	33/45 (73.3)	43/50 (86.0)
Concomitant PsA			
Yes	0/5	2/6 (33.3)	8/10 (80.0)
No	2/21 (9.5)	32/42 (76.2)	38/43 (88.4)
Concomitant NAPSIS			
Yes	1/17 (5.9)	19/24 (79.2)	27/32 (84.4)
No	1/ 9 (11.1)	15/24 (62.5)	19/21 (90.5)
TE-ADA status [a]			
Positive	0	31/45 (68.9)	43/49 (87.8)
Negative	2/26 (7.7)	3/ 3 (100)	3/ 4 (75.0)

ADA=anti-drug (CZP) antibody; BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; Max=maximum; Min=minimum; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Set; NRI=nonresponse imputation; Nsub=number of subjects in the given subgroup for that treatment group; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; TE-ADA=treatment-emergent anti-drug (CZP) antibody; TNF=tumor necrosis factor
Note: PASI75 response was based on at least 75% improvement from Baseline in the PASI score.
a A TE-ADA positive subject was defined as either 1) pre-ADA negative subjects having at least one ADA confirmed positive sample or 2) pre-ADA positive subjects with at least one sample with ≥1.67-fold increase from Baseline on CZP treatment. A treatment-emergent ADA negative subject was defined as having no samples either ADA positive or with values ≥1.67-fold increase from Baseline while on CZP treatment.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.1.3FA

3.3.1.1.2 Week 16 の PGA 改善率

FAS における Week 16 の PGA 改善率の部分集団解析を表 3-110 に示す。

事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団と同様の結果が得られた。すべての部分集団において Week 16 の PGA 改善率は CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の方が PBO 群に比べて一貫して高かった。

多くの部分集団において、PGA 改善率のわずかな差がカテゴリー間で認められた。これは、各部分集団の被験者数の少ないカテゴリーの結果が影響している可能性が考えられた。Week 16 の PASI75 改善率及び PASI90 改善率の部分集団解析の結果と同様の傾向であった。

表 3-110 Week 16 の PGA 改善率の部分集団解析 – PS0017 試験（FAS-NRI）

	PBO N=26 n/Nsub (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n/Nsub (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n/Nsub (%)
Age (years)			
<40	0/7	7/14 (50.0)	6/7 (85.7)
40 to <65	0/17	13/26 (50.0)	27/42 (64.3)
≥65	0/2	4/8 (50.0)	2/4 (50.0)
Gender			
Female	0/5	6/12 (50.0)	7/11 (63.6)
Male	0/21	18/36 (50.0)	28/42 (66.7)
PSO disease duration (years)			
≤Median (≤10.67)	0/13	12/25 (48.0)	18/26 (69.2)
>Median (>10.67)	0/13	12/23 (52.2)	17/27 (63.0)
BMI (kg/m^2)			
Min to 33.3%tile (15.0 to 23.7)	0/6	10/18 (55.6)	10/19 (52.6)
>33.3%tile to 66.6%tile (>23.7 to 27.4)	0/11	9/17 (52.9)	10/14 (71.4)
>66.6%tile to Max (>27.4 to 47.0)	0/9	5/13 (38.5)	15/20 (75.0)
Weight (kg)			
Min to 33.3%tile (37.9 to 65.4)	0/8	9/15 (60.0)	10/20 (50.0)
>33.3%tile to 66.6%tile (>65.4 to 76.5)	0/7	9/20 (45.0)	10/15 (66.7)

	PBO N=26 n/Nsub (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n/Nsub (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n/Nsub (%)
>66.6%tile to Max (>76.5 to 118.3)	0/11	6/13 (46.2)	15/18 (83.3)
PASI Score			
Min to 33.3%tile (12.0 to 18.0)	0/10	13/20 (65.0)	9/14 (64.3)
>33.3%tile to 66.6%tile (>18.0 to 27.0)	0/9	4/12 (33.3)	14/20 (70.0)
>66.6%tile to Max (>27.0 to 67.2)	0/7	7/16 (43.8)	12/19 (63.2)
PGA Score			
3 (moderate)	0/17	15/31 (48.4)	18/31 (58.1)
4 (severe)	0/9	9/17 (52.9)	17/22 (77.3)
Prior chemophototherapy or phototherapy used			
Yes	0/13	16/27 (59.3)	11/17 (64.7)
No	0/13	8/21 (38.1)	24/36 (66.7)
Previous systemic nonbiologic therapy used			
Yes	0/14	13/28 (46.4)	15/25 (60.0)
No	0/12	11/20 (55.0)	20/28 (71.4)
Previous biologic therapy used			
Yes	0/8	6/14 (42.9)	12/19 (63.2)
No	0/18	18/34 (52.9)	23/34 (67.6)
Prior anti-TNF therapy used			
Yes	0/1	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)
No	0/25	23/45 (51.1)	34/50 (68.0)
Concomitant PsA			
Yes	0/5	1/6 (16.7)	8/10 (80.0)
No	0/21	23/42 (54.8)	27/43 (62.8)
Concomitant NAPSIS			
Yes	0/17	14/24 (58.3)	19/32 (59.4)
No	0/ 9	10/24 (41.7)	16/21 (76.2)
TE-ADA status [a]			
Positive	0	21/45 (46.7)	34/49 (69.4)
Negative	0/26	3/ 3 (100)	1/ 4 (25.0)

ADA=anti-drug (CZP) antibody; BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; Max=maximum; Min=minimum; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Set; NRI=nonresponse imputation; Nsub=number of subjects in the given subgroup for that treatment group; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; TE-ADA=treatment-emergent anti-drug (CZP) antibody; TNF=tumor necrosis factor
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline) by visit.
a A TE-ADA positive subject was defined as either 1) pre-ADA negative subjects having at least one ADA confirmed positive sample or 2) pre-ADA positive subjects with at least one sample with ≥1.67-fold increase from Baseline on CZP treatment. A treatment-emergent ADA negative subject was defined as having no samples either ADA positive or with values ≥1.67-fold increase from Baseline while on CZP treatment.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.2.2FA

3.3.1.1.3 Week 16 の PASI90 改善率

FAS における Week 16 の PASI90 改善率の部分集団解析を表 3-111 に示した。

事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団と同様の結果が得られた。すべての部分集団において Week 16 の PASI90 改善率は CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の方が PBO 群に比べて一貫して高かった。

多くの部分集団において、PASI90 改善率のわずかな差がカテゴリー間で認められた。これは、各部分集団の被験者数の少ないカテゴリーの結果が影響している可能性が考えられた。Week 16 の PASI75 改善率及び PGA 改善率の部分集団解析の結果と同様の傾向であった。

表 3-111 Week 16 の PASI90 改善率の部分集団解析 －PS0017 試験（FAS-NRI）

	PBO N=26 n/Nsub (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n/Nsub (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n/Nsub (%)
Age (years)			
<40	0/7	6/14 (42.9)	7/7 (100)
40 to <65	0/17	16/26 (61.5)	30/42 (71.4)
≥65	0/2	3/8 (37.5)	3/4 (75.0)
Gender			
Female	0/5	8/12 (66.7)	8/11 (72.7)
Male	0/21	17/36 (47.2)	32/42 (76.2)
PSO disease duration (years)			
≤Median (≤10.67)	0/13	12/25 (48.0)	19/26 (73.1)
>Median (>10.67)	0/13	13/23 (56.5)	21/27 (77.8)
BMI (kg/m^2)			
Min to 33.3%tile (15.0 to 23.7)	0/6	8/18 (44.4)	13/19 (68.4)
>33.3%tile to 66.6%tile (>23.7 to 27.4)	0/11	9/17 (52.9)	11/14 (78.6)
>66.6%tile to Max (>27.4 to 47.0)	0/9	8/13 (61.5)	16/20 (80.0)
Weight (kg)			
Min to 33.3%tile (37.9 to 65.4)	0/8	8/15 (53.3)	16/20 (80.0)
>33.3%tile to 66.6%tile (>65.4 to 76.5)	0/7	10/20 (50.0)	9/15 (60.0)
>66.6%tile to Max (>76.5 to 118.3)	0/11	7/13 (53.8)	15/18 (83.3)
PASI Score			
Min to 33.3%tile (12.0 to 18.0)	0/10	10/20 (50.0)	8/14 (57.1)
>33.3%tile to 66.6%tile (>18.0 to 27.0)	0/9	5/12 (41.7)	16/20 (80.0)
>66.6%tile to Max (>27.0 to 67.2)	0/7	10/16 (62.5)	16/19 (84.2)
PGA Score			
3 (moderate)	0/17	14/31 (45.2)	19/31 (61.3)
4 (severe)	0/9	11/17 (64.7)	21/22 (95.5)
Prior chemophototherapy or phototherapy used			
Yes	0/13	18/27 (66.7)	14/17 (82.4)
No	0/13	7/21 (33.3)	26/36 (72.2)
Previous systemic nonbiologic therapy used			
Yes	0/14	14/28 (50.0)	21/25 (84.0)
No	0/12	11/20 (55.0)	19/28 (67.9)
Previous biologic therapy used			
Yes	0/8	6/14 (42.9)	15/19 (78.9)
No	0/18	19/34 (55.9)	25/34 (73.5)
Prior anti-TNF therapy used			
Yes	0/1	1/3 (33.3)	3/3 (100)
No	0/25	24/45 (53.3)	37/50 (74.0)
Concomitant PsA			
Yes	0/5	2/6 (33.3)	7/10 (70.0)
No	0/21	23/42 (54.8)	33/43 (76.7)
Concomitant NAPSIS			
Yes	0/17	16/24 (66.7)	24/32 (75.0)
No	0/ 9	9/24 (37.5)	16/21 (76.2)
TE-ADA status [a]			
Positive	0	22/45 (48.9)	38/49 (77.6)
Negative	0/26	3/ 3 (100)	2/ 4 (50.0)

ADA=anti-drug (CZP) antibody; BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; FAS=Full Analysis Set; Max=maximum; Min=minimum; NAPSIS=Nail Psoriasis Severity Index Set; NRI=nonresponse imputation; Nsub=number of subjects in the given subgroup for that treatment group; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PGA=Physician's Global Assessment; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; TE-ADA=treatment-emergent anti-drug (CZP) antibody; TNF=tumor necrosis factor
Note: PASI90 response is based on at least 90% improvement from Baseline in the PASI score.
a A TE-ADA positive subject was defined as either 1) pre-ADA negative subjects having at least one ADA confirmed positive sample or 2) pre-ADA positive subjects with at least one sample with ≥1.67-fold increase from Baseline on CZP treatment. A treatment-emergent ADA negative subject was defined as having no samples either ADA positive or with values ≥1.67-fold increase from Baseline while on CZP treatment.
Data source: PS0017 Final CSR Table 4.3.2FA

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

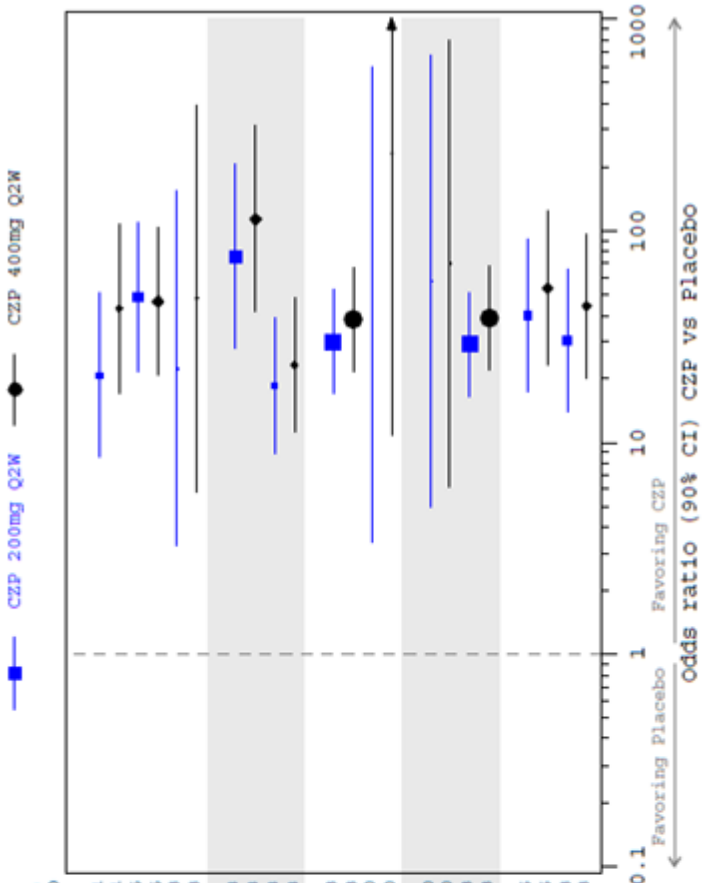
海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）の部分集団解析は、Week 16 の結果ではこれら 3 試験の併合データ（Pool E1）、Week 48 の結果では CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の併合データ（Pool E3）を用いて実施した。

3.3.1.2.1 Week 16 の PASI75 改善率

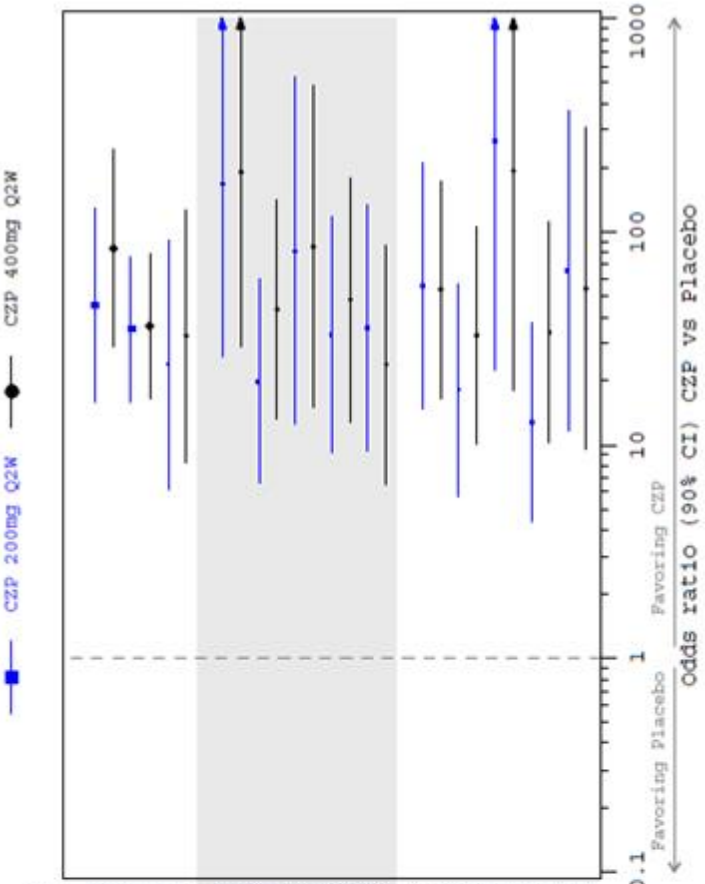
Pool E1 における部分集団別での Week 16 の PASI75 改善率のフォレストプロットを図 3-28 に示した。

Pool E1 を用いて事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団と同様の結果が得られた。すべての部分集団において Week 16 の PASI75 改善率は CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の方が PBO 群に比べて一貫して高く、特に被験者数が最も多い部分集団で顕著であった。投与群と部分集団の交互作用が有意（p<0.10）となるものはなかった。

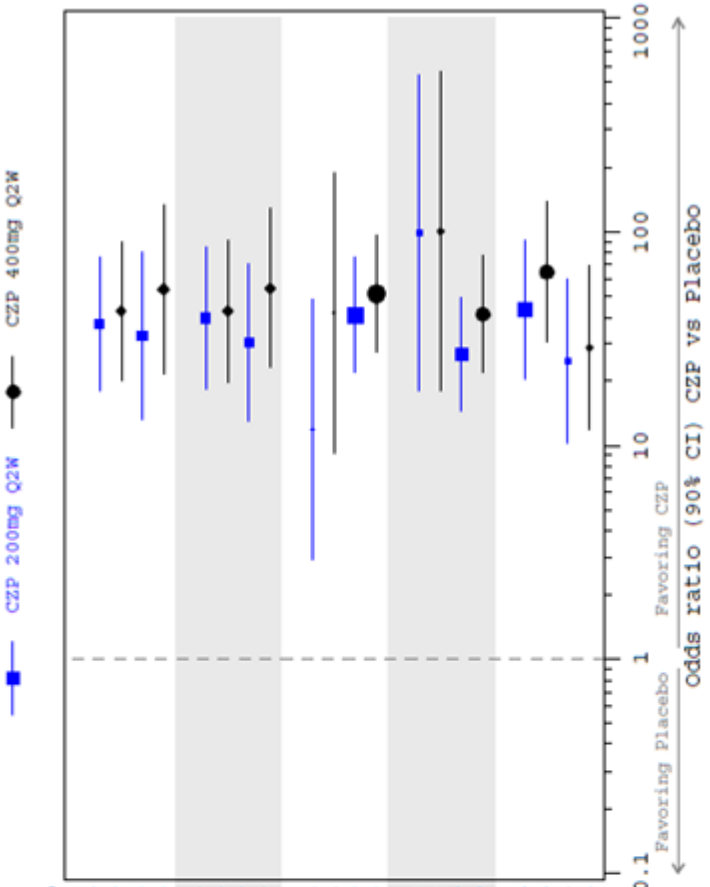
すべての部分集団における Week 16 の PASI75 改善率を CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で比較した結果、全体集団と同様の結果が得られ、ほとんどの部分集団の Week 16 の PASI75 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった［ISE Figure 2.1.3］。



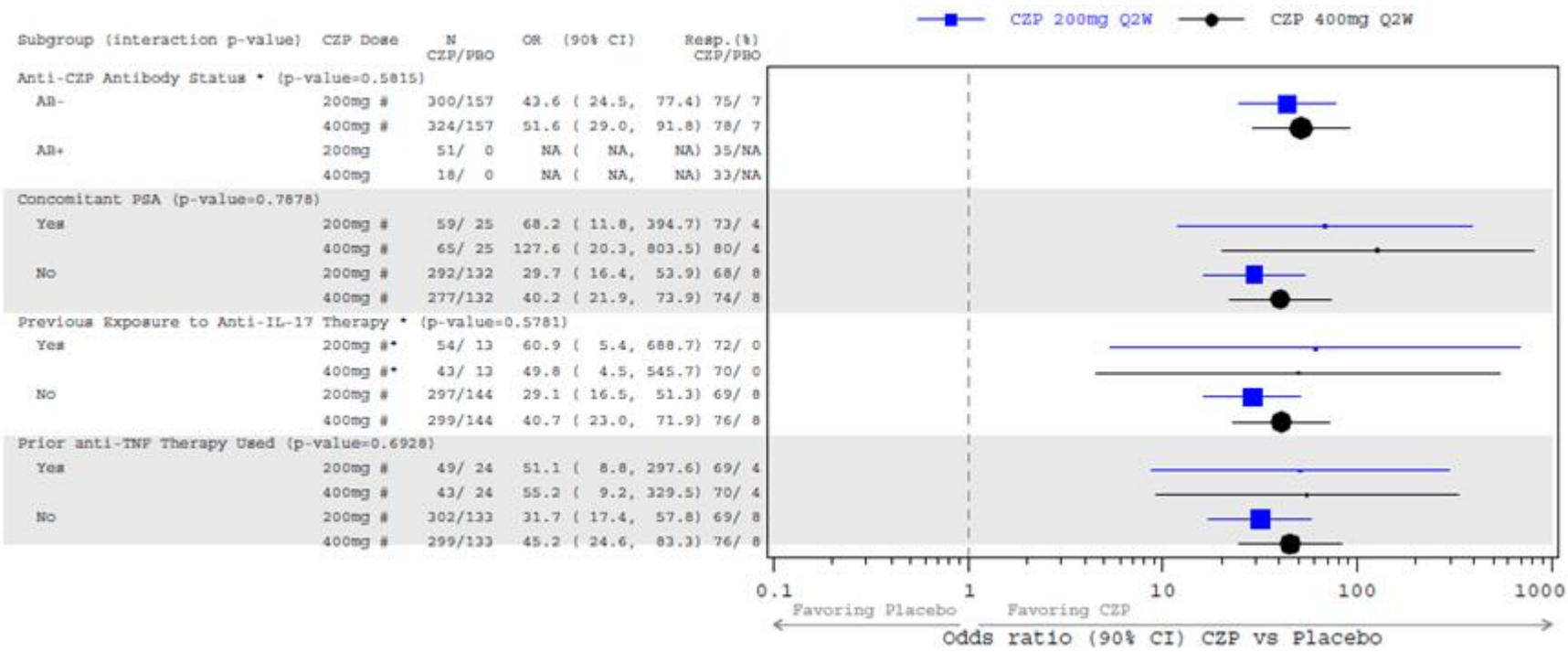
Subgroup (interaction p-value)	CZP Dose	N CZP/PBO	OR (90% CI)	Resp.(%) CZP/PBO
Age (years) (p-value=0.2318)				
<40 yrs	200mg #	118/ 44	20.9 (8.6, 51.3)	69/11
	400mg #	118/ 44	43.1 (17.1, 108.5)	83/11
>=40 - 64 yrs	200mg #	209/100	48.9 (21.8, 109.7)	70/ 5
	400mg #	200/100	46.5 (20.8, 103.7)	71/ 5
>=65 yrs	200mg #	24/ 13	22.3 (3.2, 153.6)	63/ 0
	400mg #	24/ 13	48.1 (5.9, 393.7)	79/ 0
Gender (p-value=0.1077)				
Male	200mg	238/ 95	75.8 (27.9, 206.3)	69/ 3
	400mg	210/ 95	113.8 (41.4, 313.2)	76/ 3
Female	200mg	113/ 62	18.7 (9.0, 39.0)	69/13
	400mg	132/ 62	23.2 (11.2, 48.1)	74/13
Race * (p-value=0.5740)				
White	200mg #	331/146	30.0 (17.1, 52.6)	69/ 8
	400mg #	322/146	38.3 (21.7, 67.4)	75/ 8
Non-White	200mg #*	20/ 11	44.7 (3.4, 593.9)	65/ 0
	400mg #*	20/ 11	232.8 (10.8,>999.9)	85/ 0
Ethnic origin * (p-value=0.8272)				
Hispanic or Latino	200mg #*	22/ 13	57.9 (4.9, 679.7)	73/ 0
	400mg #*	30/ 13	70.2 (6.2, 796.3)	77/ 0
Not Hispanic or Latino	200mg #	329/144	29.1 (16.6, 51.1)	69/ 8
	400mg #	312/144	38.9 (22.0, 68.6)	75/ 8
PSO disease duration (years) (p-value=0.9098)				
<=Median (15.63)	200mg	176/ 79	40.1 (17.5, 91.8)	70/ 6
	400mg	170/ 79	53.6 (23.2, 123.9)	75/ 6
>Median (15.63)	200mg	175/ 78	30.4 (14.1, 65.7)	69/ 8
	400mg	172/ 78	44.2 (20.2, 96.6)	76/ 8



Subgroup (interaction p-value)	CZP Dose	N CZP/PBO	OR	(90% CI)	Resp.(%) CZP/PBO
Geographical Region (p-value=0.5940)					
Central/Eastern Europe	200mg	150/ 57	45.5	(16.0, 129.5)	68/ 5
	400mg	145/ 57	83.5	(28.8, 241.7)	79/ 5
North America	200mg	136/ 71	34.9	(15.9, 76.5)	74/ 8
	400mg	133/ 71	36.2	(16.5, 79.7)	75/ 8
Western Europe	200mg	65/ 29	23.8	(6.2, 91.5)	62/ 7
	400mg	64/ 29	32.5	(8.4, 126.6)	67/ 7
Baseline BMI (kg/m2) (p-value=0.3384)					
<=1st (24.96)	200mg #	65/ 30	168.6	(26.1,>999.9)	82/ 3
	400mg #	75/ 30	190.8	(28.8,>999.9)	81/ 3
>1st (24.96) - <=2nd (27.78)	200mg #	69/ 28	19.8	(6.6, 59.5)	72/18
	400mg #	74/ 28	43.3	(13.3, 140.7)	86/18
>2nd (27.78) - <=3rd (30.93)	200mg #	62/ 32	81.6	(12.6, 529.6)	63/ 3
	400mg #	75/ 32	85.1	(15.0, 482.5)	73/ 3
>3rd (30.93) - <=4th (35.81)	200mg #	82/ 34	22.8	(9.2, 117.2)	66/ 6
	400mg #	54/ 34	47.9	(12.8, 179.4)	74/ 6
>4th (35.81)	200mg #	73/ 33	35.6	(9.4, 134.6)	64/ 6
	400mg #	64/ 33	23.9	(6.6, 87.2)	59/ 6
Baseline Weight (kg) * (p-value=0.5782)					
<=1st (73.10)	200mg #	62/ 33	55.6	(14.6, 211.2)	81/12
	400mg #	75/ 33	53.7	(16.6, 173.6)	84/12
>1st (73.10) - <=2nd (83.20)	200mg #	64/ 30	16.2	(5.8, 57.3)	69/10
	400mg #	77/ 30	32.6	(10.1, 104.7)	78/10
>2nd (83.20) - <=3rd (92.60)	200mg #*	72/ 29	266.0	(22.5,>999.9)	75/ 0
	400mg #*	68/ 29	193.5	(18.0,>999.9)	76/ 0
>3rd (92.60) - <=4th (107.35)	200mg #	74/ 33	12.8	(4.4, 37.6)	57/ 9
	400mg #	63/ 33	33.7	(10.2, 111.7)	71/ 9
>4th (107.35)	200mg #	79/ 32	65.8	(11.7, 370.6)	67/ 3
	400mg #	59/ 32	54.1	(9.5, 307.2)	64/ 3



Subgroup (interaction p-value)	CZP Dose	N CZP/PBO	OR (90% CI)	Resp.(%) CZP/PBO
Baseline PASI Score (p-value=0.5961)				
<=Median (17.60)	200mg	176/ 94	36.8 (17.9, 76.0)	71/ 7
	400mg	157/ 94	42.6 (20.4, 89.0)	73/ 7
>Median (17.60)	200mg	175/ 63	32.7 (13.3, 80.6)	67/ 6
	400mg	185/ 63	53.8 (21.7, 133.5)	77/ 6
Baseline BSA (%) (p-value=0.3418)				
<=Median (20.0)	200mg	180/ 89	39.4 (18.4, 84.4)	72/ 7
	400mg	169/ 89	42.6 (19.8, 91.9)	72/ 7
>Median (20.0)	200mg	171/ 68	30.2 (13.1, 70.0)	67/ 7
	400mg	173/ 68	54.6 (23.2, 128.1)	79/ 7
Prior exp to >=2 systemic tx (p-value=0.1511)				
Yes	200mg	36/ 18	11.9 (2.9, 48.3)	56/11
	400mg	31/ 18	41.8 (9.3, 187.7)	81/11
No	200mg	315/139	40.8 (22.0, 75.9)	71/ 6
	400mg	311/139	51.3 (27.4, 95.9)	75/ 6
Prior biologic exposure (p-value=0.2557)				
Yes	200mg #	106/ 40	98.5 (17.9, 542.4)	72/ 3
	400mg #	107/ 40	100.9 (18.3, 557.2)	72/ 3
No	200mg #	245/117	26.8 (14.5, 49.6)	68/ 9
	400mg #	235/117	41.2 (22.0, 77.3)	77/ 9
Any prior systemic tx for PSO (p-value=0.4784)				
Yes	200mg	249/111	43.4 (20.5, 92.0)	67/ 5
	400mg	247/111	65.0 (30.4, 138.9)	75/ 5
No	200mg	102/ 46	24.9 (10.4, 59.7)	74/11
	400mg	95/ 46	28.7 (11.8, 69.4)	76/11



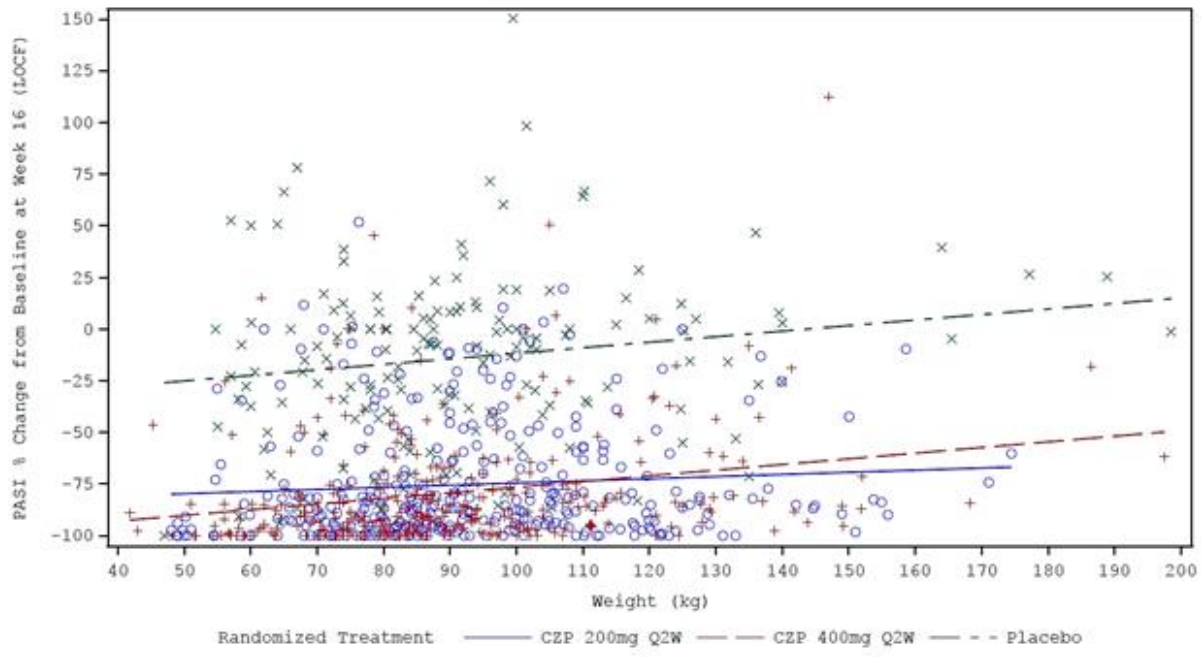
AB=antibody; BMI=body mass index; BSA=body surface area; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; NRI=nonresponse imputation; OR=odds ratio; PASI=psoriasis area and severity index; PASI75=response is based on at least 75% improvement from Baseline in the PASI score; PSA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Treatment by subgroup interaction p-values were from a logistic regression model with factors for treatment group, region, prior biologic exposure (yes/no), study, study*region, study*prior biologic exposure (yes/no), subgroup, and the treatment by subgroup interaction term.
* Performed Firth's penalized maximum likelihood estimation to reduce bias in the parameter estimates.
# OR and CI were from a logistic regression model with factors for treatment group and study.
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2-category improvement from Baseline).
Data source: ISE Figure 2.1.2

図 3-28　部分集団別での Week 16 の PASI75 改善率のフォレストプロット －Pool E1（NRI）

Pool E1 におけるベースライン時の体重別での Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率の散布図を図 3-29 に示した。また、投与群ごとに、PASI スコアのベースラインからの変化率とベースライン時の体重の関係を示す最小二乗回帰直線を示した。

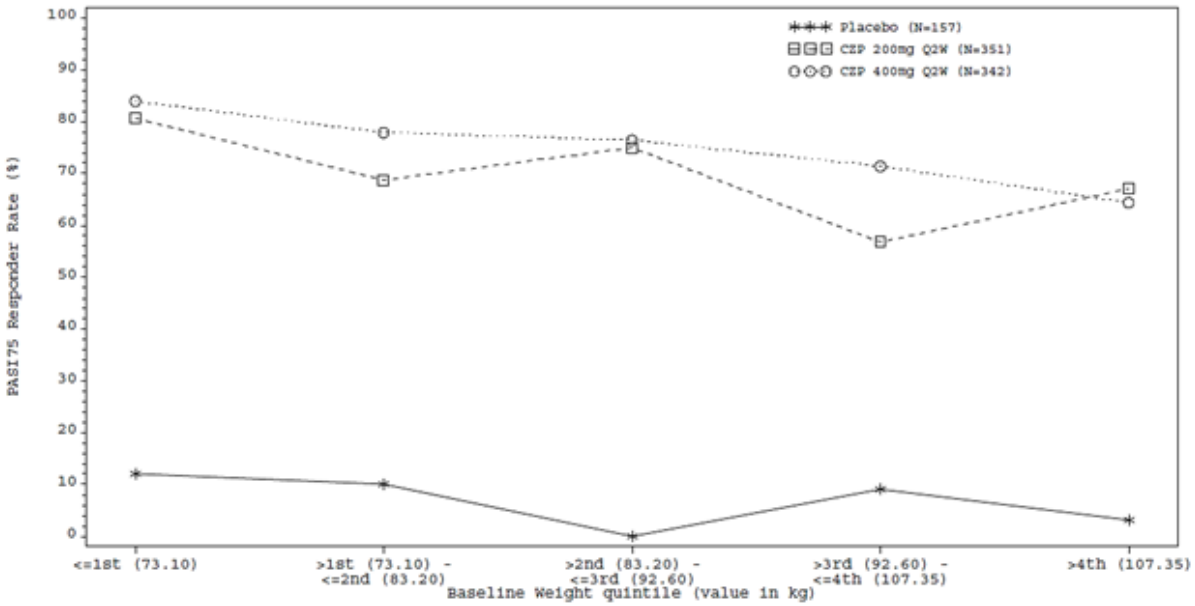
3 つの投与群のいずれも、ベースライン時の体重が重いほど Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率は小さくなる（すなわち、効果が低下する）傾向が認められた。この体重増加に伴う効果の低下の程度（回帰直線の傾きで評価）は、CZP 400mg Q2W 群と PBO 群で同程度であったが、CZP 200mg Q2W 群では体重増加に伴う効果の低下はほとんどみられなかった。

Pool E1 におけるベースライン時の体重別（五分位数で区分）での PASI75 改善率を図 3-30 に示した。CZP 400mg Q2W 群では、体重のすべてのカテゴリーを通して小さいが一貫した効果の低下が認められた。CZP 200mg Q2W 群でも、体重の重いカテゴリーでは効果の低下が認められたが、体重の中間のカテゴリーではばらつきが認められた。特に、体重の最も重いカテゴリーでは、PASI75 改善率は CZP 200mg Q2W 群の方が CZP 400mg Q2W 群に比べてわずかに高かった。以上のことから、図 3-29 の回帰直線の傾きが CZP 200mg Q2W 群で小さいのは、最小二乗回帰直線が外れ値による影響を強く受けたためと考えられた。



CZP=certolizumab pegol; LOCF=last observation carried forward; PASI=psoriasis area and severity index; Q2W=every 2 weeks
Data source: ISE Figure 2.5.3

図 3-29　ベースライン時の体重別での PASI スコアのベースラインからの変化率 －Pool E1（LOCF）



CZP=certolizumab pegol; NRI=nonresponder imputation; PASI75=at least 75% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q2W=every 2 weeks
Data source: ISE Figure 2.1.1

図 3-30　ベースライン時の体重（五分位数）別での Week 16 の PASI75 改善率 －Pool E1（NRI）

Week 16 の PASI75 改善率に関して、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、Week 16 の PASI75 改善例と非改善例との間に大きな違いは認められなかった［ISE Table 2.1.1］。なお、体重及び BMI では、PASI75 改善例と非改善例との間に差が認められ、体重の平均値は PASI75 非改善例（94.84kg）の方が改善例（88.74kg）に比べて高く、同様に、BMI の平均値も PASI75 非改善例（31.85kg/m^2）の方が改善例（29.82kg/m^2）に比べて高かった。

CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験でも、それぞれ PASI75 改善率の部分集団解析を実施した。具体的には、CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験では Week 16 の PASI75 改善率の部分集団解析を、CIMPACT 試験では Week 12 の PASI75 改善率の部分集団解析を実施した。PASI75 改善率に数値的な差がある程度認められたが、部分集団の多くのカテゴリーで被験者数が比較的少なかったため、試験ごとの結果の解釈に注意が必要であった。しかし、3 試験のいずれも、部分集団内で PASI75 改善率が低かったカテゴリーにおいても、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PASI75 改善率は、同じカテゴリーの PBO 群と比較して高く、臨床的に意義のある差が認められた。

3.3.1.2.2　Week 16 の PGA 改善率

Pool E1 における部分集団別での Week 16 の PGA 改善率のフォレストプロットを図 3-31 に示した。

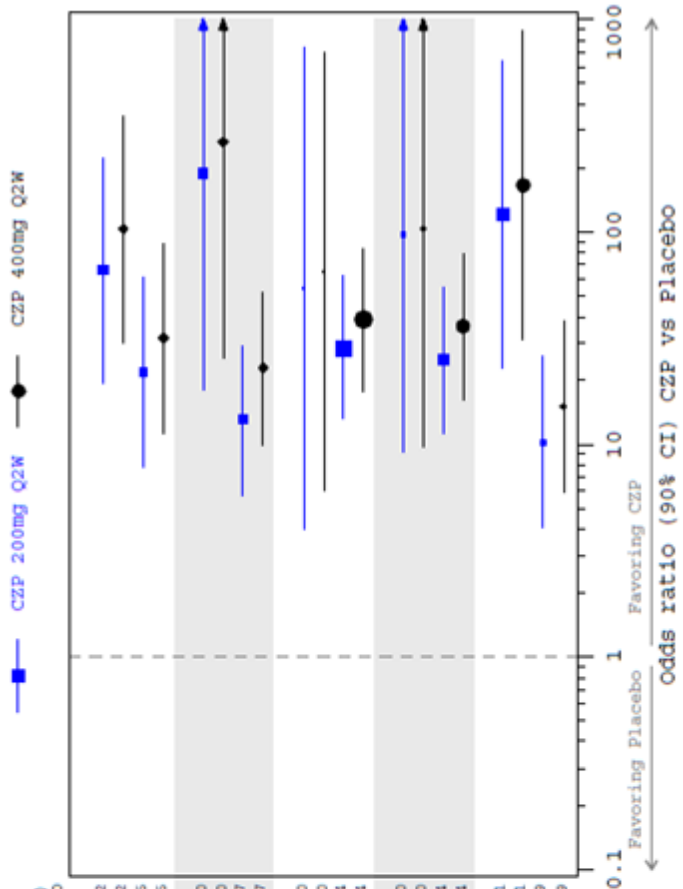
Pool E1 を用いて事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団と同様の結果が得られた。すべての部分集団において Week 16 の PGA 改善率は CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の方が PBO 群に比べて一貫して高く、特に被験者数が最も多い部分集団で顕著であった。

投与群と部分集団の交互作用が有意（p<0.10）となったのは、乾癬の罹病期間（p=0.0626）及び乾癬に対する過去の全身療法の経験（p=0.0697）であった。

すべての部分集団における Week 16 の PGA 改善率を CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で比較した結果［ISE Figure 1.1.3］、全体集団と同様の結果が得られ、ほとんどの部分集団の 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。

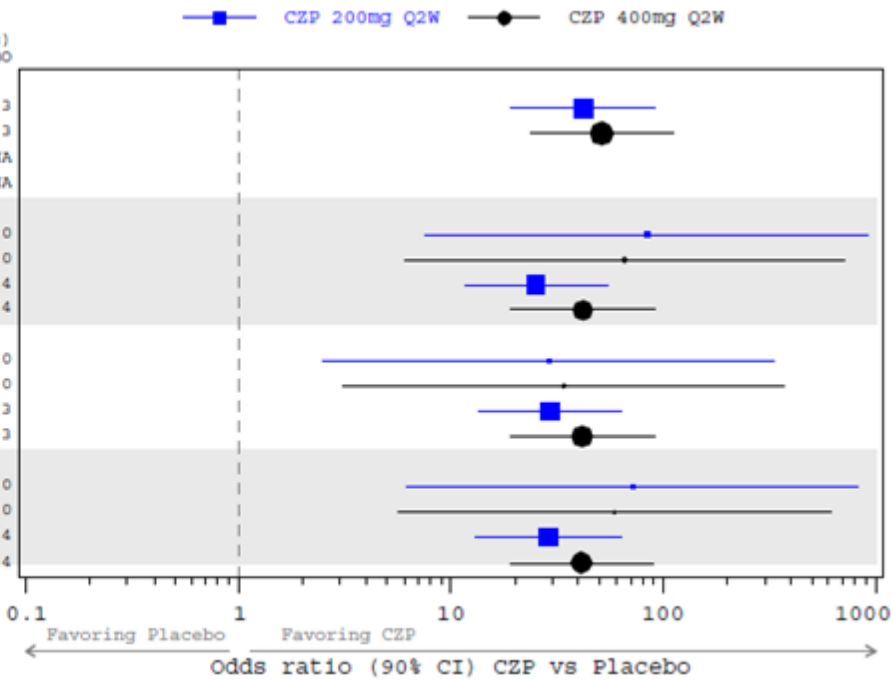
Subgroup (interaction p-value)	CZP Dose	N CZP/PBO	OR (90% CI)	Resp.(%) CZP/PBO
Age (years) (p-value=0.6856)				
<40 yrs	200mg #	118/ 44	25.4 (7.2, 89.6)	49/ 5
	400mg #	118/ 44	38.8 (11.1, 135.1)	63/ 5
>=40 - 64 yrs	200mg #	209/100	53.5 (16.1, 177.2)	52/ 2
	400mg #	200/100	68.7 (20.7, 228.1)	59/ 2
>=65 yrs	200mg #	24/ 13	18.1 (2.5, 132.5)	50/ 8
	400mg #	24/ 13	24.6 (2.9, 209.1)	58/ 8
Gender (p-value=0.3304)				
Male	200mg	238/ 95	52.3 (15.6, 175.5)	49/ 2
	400mg	210/ 95	90.6 (26.8, 305.5)	61/ 2
Female	200mg	113/ 62	31.2 (10.8, 89.8)	55/ 5
	400mg	132/ 62	35.1 (12.3, 100.2)	58/ 5
Race * (p-value=0.6629)				
White	200mg #	331/146	29.4 (13.6, 63.7)	51/ 3
	400mg #	322/146	43.5 (20.1, 94.3)	61/ 3
Non-white	200mg #*	20/ 11	35.4 (2.3, 553.1)	55/ 0
	400mg #*	20/ 11	19.2 (1.5, 246.0)	50/ 0
Ethnic origin * (p-value=0.9059)				
Hispanic or Latino	200mg #*	22/ 13	23.0 (1.7, 305.8)	45/ 0
	400mg #*	30/ 13	33.0 (2.9, 374.9)	60/ 0
Not Hispanic or Latino	200mg #	329/144	30.3 (14.0, 65.7)	51/ 3
	400mg #	312/144	41.5 (19.1, 89.9)	60/ 3
PSO disease duration (years) (p-value=0.0626)				
<=Median (15.63)	200mg #	176/ 79	22.7 (9.2, 55.7)	51/ 5
	400mg #	170/ 79	20.2 (8.3, 48.8)	52/ 5
>Median (15.63)	200mg #	175/ 78	79.3 (14.9, 423.3)	51/ 1
	400mg #	172/ 78	166.5 (31.0, 893.2)	68/ 1

Subgroup (interaction p-value)	CZP Dose	N CZP/PBO	OR (90% CI)	Resp.(%) CZP/PBO
Geographical Region • (p-value=0.3080)				
Central/Eastern Europe	200mg #	150/ 57	28.1 (9.7, 81.3)	55/ 5
	400mg #	145/ 57	57.4 (19.7, 167.4)	72/ 5
North America	200mg #	136/ 71	36.3 (10.8, 122.3)	51/ 3
	400mg #	133/ 71	43.7 (12.9, 147.4)	56/ 3
Western Europe	200mg #•	65/ 29	38.4 (3.6, 411.2)	42/ 0
	400mg #•	64/ 29	41.6 (4.0, 427.2)	41/ 0
Baseline BMI (kg/m2) • (p-value=0.4095)				
<=1st (24.96)	200mg #	65/ 30	60.5 (10.6, 346.6)	65/ 3
	400mg #	75/ 30	103.3 (16.3, 655.4)	68/ 3
>1st (24.96) - <=2nd (27.78)	200mg #	69/ 28	27.6 (7.1, 108.3)	59/ 7
	400mg #	74/ 28	27.4 (7.6, 99.3)	70/ 7
>2nd (27.78) - <=3rd (30.93)	200mg #•	62/ 32	93.1 (7.8,>999.9)	47/ 0
	400mg #•	75/ 32	128.3 (11.9,>999.9)	64/ 0
>3rd (30.93) - <=4th (35.81)	200mg #	82/ 34	23.7 (4.3, 131.7)	41/ 3
	400mg #	54/ 34	47.1 (8.2, 268.8)	57/ 3
>4th (35.81)	200mg #	73/ 33	29.6 (5.2, 167.7)	45/ 3
	400mg #	64/ 33	17.3 (3.1, 97.7)	36/ 3
Baseline Weight (kg) • (p-value=0.2027)				
<=1st (73.10)	200mg #	62/ 33	34.7 (9.4, 128.2)	68/ 6
	400mg #	75/ 33	42.7 (11.2, 162.3)	68/ 6
>1st (73.10) - <=2nd (83.20)	200mg #	64/ 30	36.2 (6.2, 211.4)	55/ 3
	400mg #	77/ 30	55.0 (9.6, 314.5)	68/ 3
>2nd (83.20) - <=3rd (92.60)	200mg #	72/ 29	39.8 (6.8, 230.9)	54/ 3
	400mg #	68/ 29	79.8 (13.2, 480.4)	68/ 3
>3rd (92.60) - <=4th (107.35)	200mg #•	74/ 33	35.1 (3.3, 373.8)	35/ 0
	400mg #•	63/ 33	87.3 (8.1, 935.5)	56/ 0
>4th (107.35)	200mg #	79/ 32	28.4 (5.1, 158.2)	47/ 3
	400mg #	59/ 32	16.1 (2.8, 91.4)	36/ 3



Subgroup (interaction p-value)	CZP Dose	N CZP/PBO	OR	(90% CI)	Resp.(%) CZP/PBO
Baseline PASI Score (p-value=0.4739)					
<=Median (17.60)	200mg	176/ 94	66.0	(19.5, 223.7)	53/ 2
	400mg	157/ 94	103.1	(30.2, 352.2)	63/ 2
>Median (17.60)	200mg	175/ 63	21.9	(7.8, 61.3)	49/ 5
	400mg	185/ 63	31.7	(11.3, 88.7)	57/ 5
Baseline BSA (%) * (p-value=0.2099)					
<=Median (20.0)	200mg #*	180/ 89	188.9	(18.3,>999.9)	51/ 0
	400mg #*	169/ 89	265.8	(25.6,>999.9)	57/ 0
>Median (20.0)	200mg #	171/ 68	13.1	(5.0, 29.4)	51/ 7
	400mg #	173/ 68	22.9	(10.0, 52.4)	62/ 7
Prior exp to >=2 systemic tx * (p-value=0.3712)					
Yes	200mg #*	36/ 18	54.5	(4.0, 746.8)	44/ 0
	400mg #*	31/ 18	65.0	(6.0, 700.1)	68/ 0
No	200mg #	315/139	28.5	(13.2, 61.8)	52/ 4
	400mg #	311/139	38.6	(17.8, 83.8)	59/ 4
Prior biologic exposure * (p-value=0.4121)					
Yes	200mg #*	106/ 40	96.9	(9.1,>999.9)	54/ 0
	400mg #*	107/ 40	103.6	(9.9,>999.9)	58/ 0
No	200mg #	245/117	24.9	(11.3, 55.2)	50/ 4
	400mg #	235/117	36.1	(16.4, 79.5)	61/ 4
Any prior systemic tx for PSO (p-value=0.0697)					
Yes	200mg #	249/111	121.5	(22.9, 643.4)	52/ 1
	400mg #	247/111	166.3	(31.4, 880.8)	60/ 1
No	200mg #	102/ 46	10.2	(4.1, 25.9)	49/ 9
	400mg #	95/ 46	15.1	(6.0, 38.1)	59/ 9

Subgroup (interaction p-value)	CZP Dose	N CZP/PBO	OR (90% CI)	Resp.(%) CZP/PBO
Anti-CZP Antibody Status * (p-value=0.8889)				
AB-	200mg #	300/157	41.8 (19.3, 90.8)	57/ 3
	400mg #	324/157	51.2 (23.6, 111.1)	62/ 3
AB+	200mg	51/ 0	NA (NA, NA)	14/NA
	400mg	18/ 0	NA (NA, NA)	17/NA
Concomitant PSA * (p-value=0.2865)				
Yes	200mg #*	59/ 25	83.9 (7.6, 923.2)	61/ 0
	400mg #*	65/ 25	65.6 (6.0, 713.8)	55/ 0
No	200mg #	292/132	25.3 (11.6, 55.1)	49/ 4
	400mg #	277/132	41.9 (19.1, 92.0)	61/ 4
Previous Exposure to Anti-IL-17 Therapy * (p-value=0.9842)				
Yes	200mg #*	54/ 13	29.0 (2.5, 332.8)	54/ 0
	400mg #*	43/ 13	34.1 (3.1, 374.3)	60/ 0
No	200mg #	297/144	29.3 (13.5, 63.5)	51/ 3
	400mg #	299/144	41.5 (19.1, 90.1)	60/ 3
Prior anti-TNF Therapy Used * (p-value=0.4821)				
Yes	200mg #*	49/ 24	71.6 (6.2, 822.2)	53/ 0
	400mg #*	43/ 24	58.9 (5.6, 616.6)	53/ 0
No	200mg #	302/133	28.6 (13.1, 62.7)	51/ 4
	400mg #	299/133	41.2 (18.9, 89.9)	61/ 4



AB=antibody; BMI=body mass index; BSA=body surface area; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; NRI=nonresponse imputation; OR=odds ratio; PASI=psoriasis area and severity index; PGA=Physician's Global Assessment; PSA= psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Treatment by subgroup interaction p-values were from a logistic regression model with factors for treatment group, region, prior biologic exposure (yes/no), study, study*region, study*prior biologic exposure (yes/no), subgroup, and the treatment by subgroup interaction term.
* Performed Firth's penalized maximum likelihood estimation to reduce bias in the parameter estimates.
# OR and CI were from a logistic regression model with factors for treatment group and study.
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2 category improvement from Baseline).
Data source: ISE Figure 1.1.2

図 3-31　部分集団別での Week 16 の PGA 改善率のフォレストプロット －Pool E1（NRI）

PGA に関して、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、Week 16 の PGA 改善例と非改善例との間に大きな違いは認められなかった［ISE Table 2.1.2］。なお、体重、BMI、ベースライン時の PGA スコアが 4 の被験者の割合及び地域では、PGA 改善例と非改善例との間に差が認められた。体重の平均値は PGA 非改善例（94.84kg）の方が改善例（86.81kg）に比べて高く、BMI の平均値も PGA 非改善例（31.78kg/m^2）の方が改善例（29.26kg/m^2）に比べて高かった。同様に、ベースライン時の PGA スコアが 4 の被験者の割合は PGA 非改善例（35.7%）の方が改善例（24.4%）に比べて高かった。中央／東ヨーロッパからの登録された被験者の割合は、PGA 改善例（48.8%）の方が非改善例（35.7%）に比べて高かった。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験でも、Week 16 の PGA 改善率の部分集団解析を実施した。PGA 改善率にある程度の数値的な差が認められ、試験ごとに考察したが、部分集団の多くのカテゴリーで被験者数が比較的少なかったため、試験ごとの結果の解釈に注意が必要であった。しかし、2 試験のいずれも、部分集団内で PGA 改善率が低かった方のカテゴリーにおいても、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の PGA 改善率は同じカテゴリーの PBO 群に比べて高く、臨床的に意義のある差が認められた。

3.3.1.2.3 Week 16 の PASI90 改善率

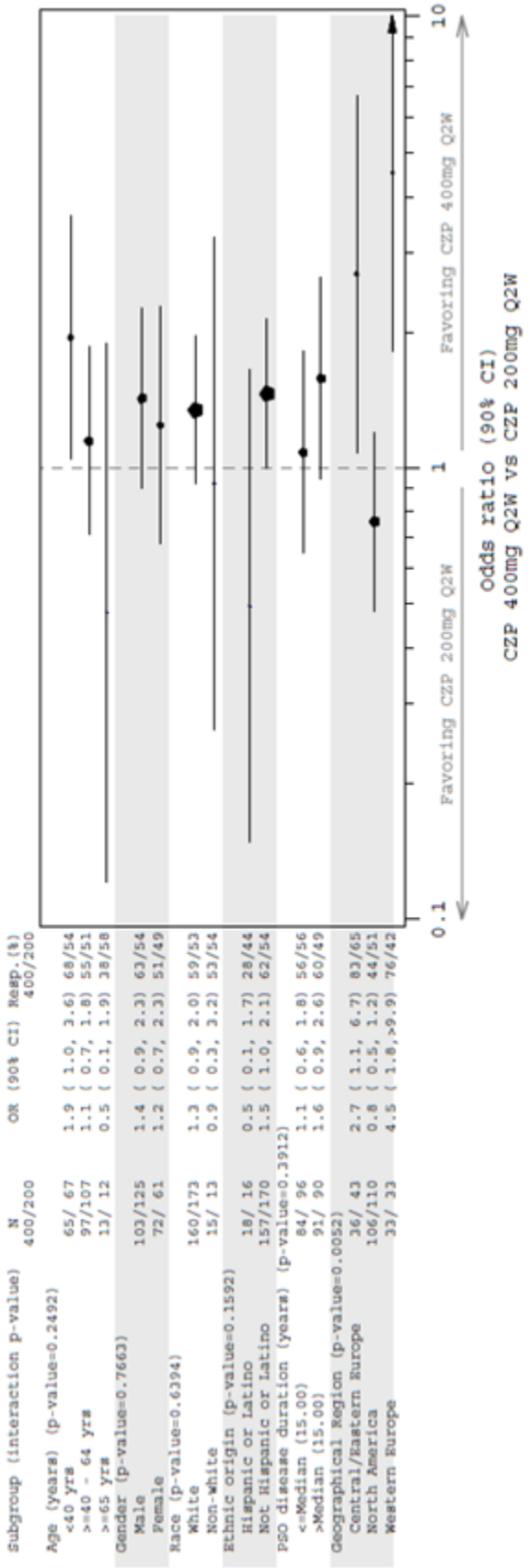
Pool E1 を用いて事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団及び Week 16 の PASI75 改善率の部分集団解析と同様の結果が得られた。すべての部分集団において Week 16 の PASI90 改善率は CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の方が PBO 群に比べて一貫して高く、特に被験者数が最も多い部分集団で顕著であった［ISE Figure 3.1.2］。投与群と部分集団の交互作用が有意（$p<0.10$）となったものはなかった。

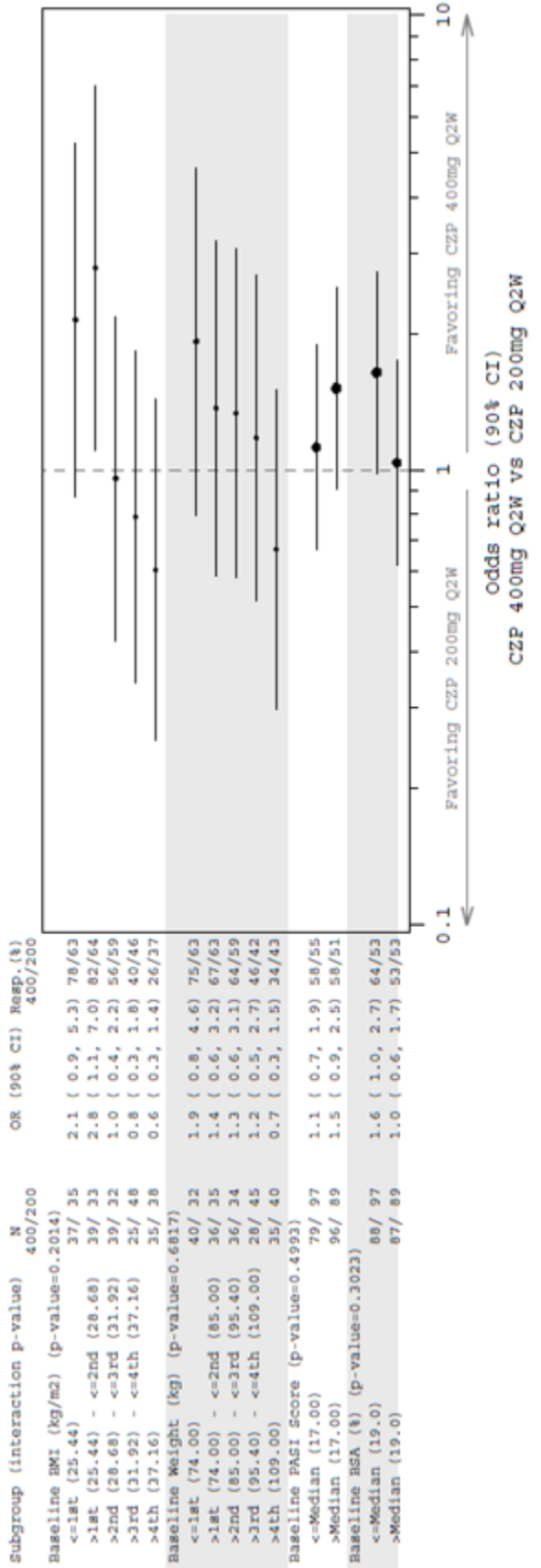
すべての部分集団における Week 16 の PASI90 改善率を CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で比較した結果［ISE Figure 3.1.3］、全体集団と同様の結果が得られ、ほとんどの部分集団の Week 16 の PASI90 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

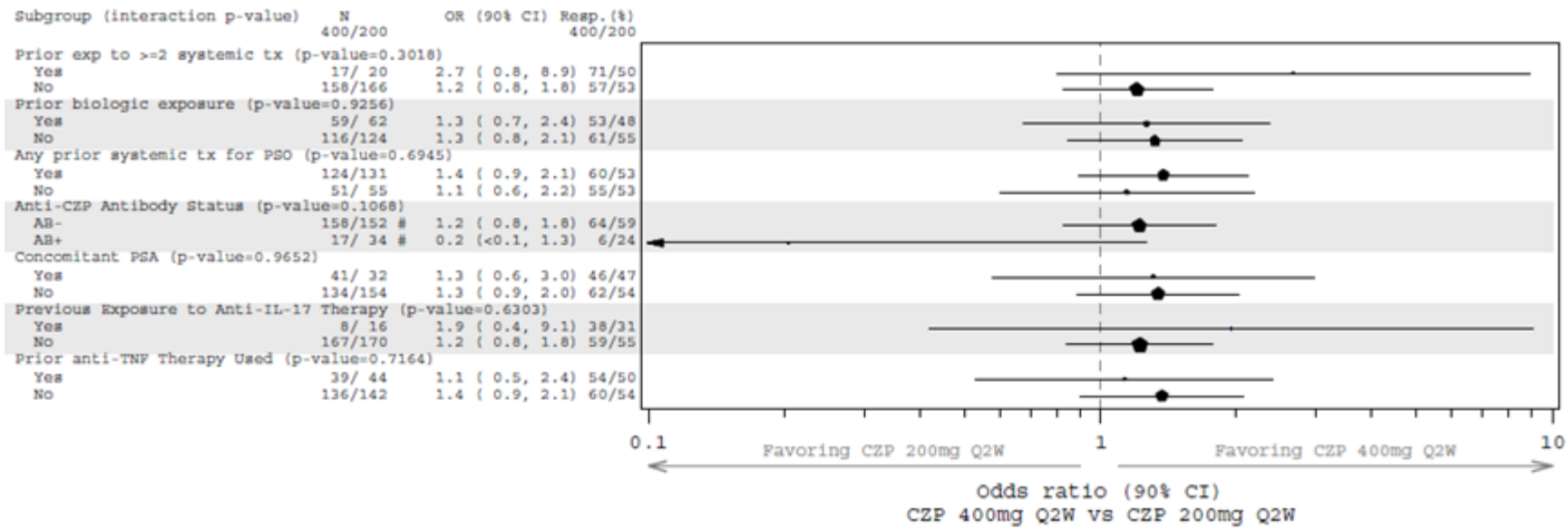
3.3.1.2.4 Week 48 の PGA 改善率

Pool E3 における部分集団別での Week 48 の PGA 改善率のフォレストプロットを図 3-32 に示した。

Pool E3 を用いて事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団と同様の結果が得られた。ほとんどの部分集団において Week 48 の PGA 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高く、特に被験者数が最も多い部分集団で顕著であった。投与群と部分集団の交互作用が有意（$p<0.10$）となったのは、地域（$p=0.0052$）であった。


Subgroup (interaction p-value) N 400/200 OR (90% CI) Resp.(%) 400/200
Age (years) (p-value=0.2492)
<40 yrs 65/ 67 1.9 (1.0, 3.6) 68/54
>=40 - 64 yrs 97/107 1.1 (0.7, 1.8) 55/51
>=65 yrs 13/ 12 0.5 (0.1, 1.9) 38/58
Gender (p-value=0.7663)
Male 103/125 1.4 (0.9, 2.3) 63/54
Female 72/ 61 1.2 (0.7, 2.3) 51/49
Race (p-value=0.6394)
White 160/173 1.3 (0.9, 2.0) 59/53
Non-White 15/ 13 0.9 (0.3, 3.2) 53/54
Ethnic origin (p-value=0.1592)
Hispanic or Latino 18/ 16 0.5 (0.1, 1.7) 28/44
Not Hispanic or Latino 157/170 1.5 (1.0, 2.1) 62/54
PSO disease duration (years) (p-value=0.3912)
<=Median (15.00) 84/ 96 1.1 (0.6, 1.8) 56/56
>Median (15.00) 91/ 90 1.6 (0.9, 2.6) 60/49
Geographical Region (p-value=0.0052)
Central/Eastern Europe 36/ 43 2.7 (1.1, 6.7) 83/65
North America 106/110 0.8 (0.5, 1.2) 44/51
Western Europe 33/ 33 4.5 (1.0,>9.9) 76/42
0.1
1
10
Favoring CZP 200mg Q2W
Favoring CZP 400mg Q2W
Odds ratio (90% CI)
CZP 400mg Q2W vs CZP 200mg Q2W


Subgroup (interaction p-value) N 400/200
OR (90% CI) Rasp.(%) 400/200
Baseline BMI (kg/m2) (p-value=0.2014)
<=1st (25.44) 37/ 35 2.1 (0.9, 5.3) 78/63
>1st (25.44) - <=2nd (28.68) 39/ 33 2.8 (1.1, 7.0) 82/64
>2nd (28.68) - <=3rd (31.92) 39/ 32 1.0 (0.4, 2.2) 56/59
>3rd (31.92) - <=4th (37.16) 25/ 48 0.8 (0.3, 1.8) 40/46
>4th (37.16) 35/ 38 0.6 (0.3, 1.4) 26/37
Baseline Weight (kg) (p-value=0.6817)
<=1st (74.00) 40/ 32 1.9 (0.8, 4.6) 75/63
>1st (74.00) - <=2nd (85.00) 36/ 35 1.4 (0.6, 3.2) 67/63
>2nd (85.00) - <=3rd (95.40) 36/ 34 1.3 (0.6, 3.1) 64/59
>3rd (95.40) - <=4th (109.00) 28/ 45 1.2 (0.5, 2.7) 46/42
>4th (109.00) 35/ 40 0.7 (0.3, 1.5) 34/43
Baseline PASI Score (p-value=0.4993)
<=Median (17.00) 79/ 97 1.1 (0.7, 1.9) 58/55
>Median (17.00) 96/ 89 1.5 (0.9, 2.5) 58/51
Baseline BSA (%) (p-value=0.3023)
<=Median (19.0) 88/ 97 1.6 (1.0, 2.7) 64/53
>Median (19.0) 87/ 89 1.0 (0.6, 1.7) 53/53
0.1
1
10
Favoring CZP 200mg Q2W
Favoring CZP 400mg Q2W
Odds ratio (90% CI)
CZP 400mg Q2W vs CZP 200mg Q2W



AB=antibody; BMI=body mass index; BSA=body surface area; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; NRI=nonresponse imputation; OR=odds ratio; PASI=psoriasis area and severity index; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment; PSA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks
Note: Treatment by subgroup interaction p-values were from a logistic regression model with factors for treatment group, region, prior biologic exposure (yes/no), study, study*region, study*prior biologic exposure (yes/no), subgroup, and the treatment by subgroup interaction term.
OR and CI were from a logistic regression model with factors for treatment group and study.
Note: PGA responders=Clear or Almost Clear (with at least 2-category improvement from Baseline).
Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at Week 48. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16 but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 carried forward). All other missing data were imputed using NRI methodology.
Data source: ISE Figure 1.3.1

図 3-32　部分集団別での Week 48 の PGA 改善率のフォレストプロット －Pool E3（NRI）

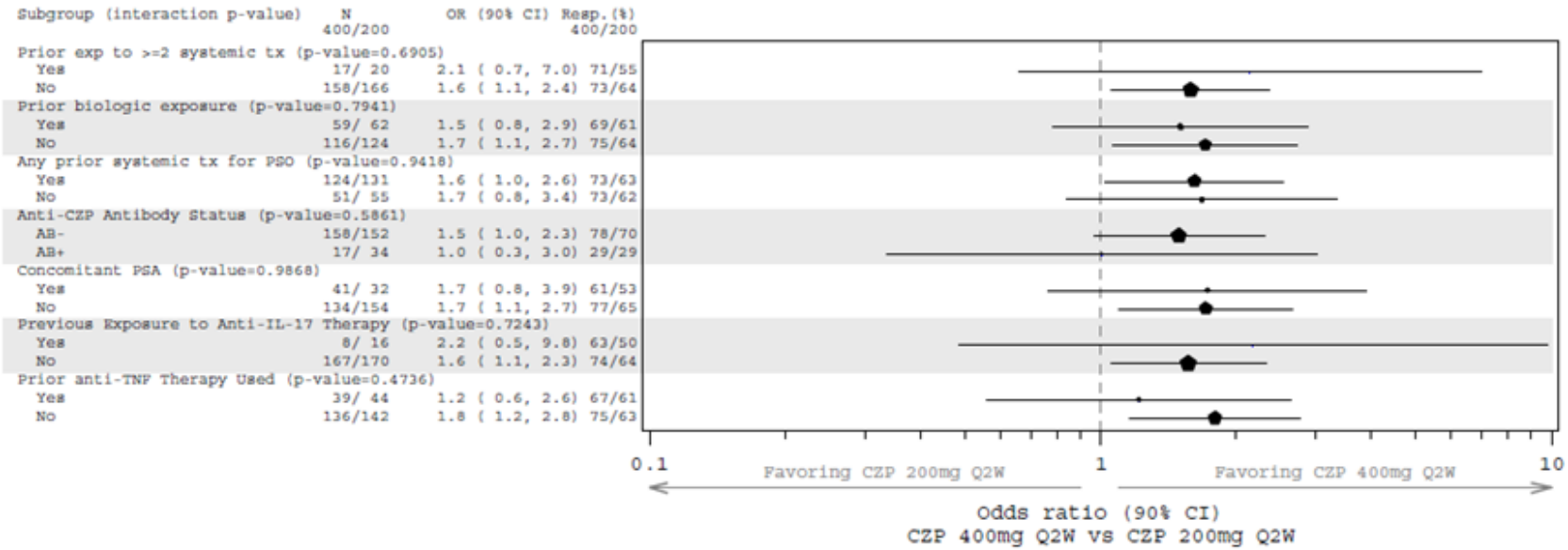
3.3.1.2.5 Week 48 の PASI75 改善率

Pool E3 における部分集団別での Week 48 の PASI75 改善率のフォレストプロットを図 3-33 に示した。

Pool E3 を用いて事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団と同様の結果が得られた。ほとんどの部分集団において Week 48 の PASI75 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高く、特に被験者数が最も多い部分集団で顕著であった。投与群と部分集団の交互作用が有意（p<0.10）となったのは、地域（p=0.0338）であった。

Subgroup (interaction p-value)	N 400/200	OR (90% CI)	Resp.(%) 400/200
Age (years) (p-value=0.5166)			
<40 yrs	65/ 67	2.4 (1.2, 4.9)	83/67
>=40 - 64 yrs	97/107	1.4 (0.8, 2.2)	68/61
>=65 yrs	13/ 12	1.2 (0.3, 4.9)	62/58
Gender (p-value=0.6156)			
Male	103/125	1.9 (1.1, 3.2)	79/66
Female	72/ 61	1.5 (0.8, 2.8)	65/57
Race (p-value=0.9820)			
White	160/173	1.6 (1.1, 2.4)	73/63
Non-white	15/ 13	1.7 (0.4, 6.4)	73/62
Ethnic origin (p-value=0.6376)			
Hispanic or Latino	18/ 16	1.2 (0.4, 3.8)	61/56
Not Hispanic or Latino	157/170	1.7 (1.1, 2.6)	75/64
PSO disease duration (years) (p-value=0.4764)			
<=Median (15.00)	84/ 96	1.4 (0.8, 2.4)	73/67
>Median (15.00)	91/ 90	1.9 (1.1, 3.3)	74/59
Geographical Region (p-value=0.0338)			
Central/Eastern Europe	36/ 43	2.2 (0.9, 5.4)	83/70
North America	106/110	1.1 (0.7, 1.8)	64/62
Western Europe	33/ 33	7.5 (2.4,>9.9)	91/58

Subgroup (interaction p-value)	N 400/200	OR (90% CI)	Resp.(%) 400/200
Baseline BMI (kg/m2) (p-value=0.6577)			
<=1st (25.44)	37/ 35	1.6 (0.6, 4.2)	81/71
>1st (25.44) - <=2nd (28.68)	39/ 33	4.0 (1.2,>9.9)	92/76
>2nd (28.68) - <=3rd (31.92)	39/ 32	1.3 (0.5, 2.9)	67/63
>3rd (31.92) - <=4th (37.16)	25/ 48	1.1 (0.5, 2.5)	64/63
>4th (37.16)	35/ 38	1.7 (0.8, 3.8)	57/45
Baseline Weight (kg) (p-value=0.9746)			
<=1st (74.00)	40/ 32	1.5 (0.6, 3.9)	80/72
>1st (74.00) - <=2nd (85.00)	36/ 35	1.8 (0.7, 4.5)	78/69
>2nd (85.00) - <=3rd (95.40)	36/ 34	1.3 (0.5, 3.2)	72/68
>3rd (95.40) - <=4th (109.00)	28/ 45	1.3 (0.6, 3.0)	64/58
>4th (109.00)	35/ 40	1.9 (0.9, 4.3)	69/53
Baseline PASI Score (p-value=0.6432)			
<=Median (17.00)	79/ 97	1.4 (0.8, 2.5)	70/61
>Median (17.00)	96/ 89	1.8 (1.0, 3.1)	76/65
Baseline BSA (%) (p-value=0.4663)			
<=Median (19.0)	88/ 97	1.9 (1.1, 3.4)	76/62
>Median (19.0)	87/ 89	1.4 (0.8, 2.4)	70/64



AB=antibody; BMI=body mass index; BSA=body surface area; CZP=certolizumab pegol; NRI=nonresponse imputation; OR=odds ratio; PASI=psoriasis area and severity index; PASI50=at least 50% reduction from Baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI75=response is based on at least 75% improvement from Baseline in the PASI score; PSA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks

Note: Treatment by subgroup interaction p-values were from a logistic regression model with factors for treatment group, region, prior biologic exposure (yes/no), study, study*region, study*prior biologic exposure (yes/no), subgroup, and the treatment by subgroup interaction term.

Note: Subjects who met escape criteria at Week 16 (ie, did not achieve a PASI50) or who met criteria for mandatory withdrawal due to not achieving PASI50 response at Week 32 or Week 40 were treated as nonresponders at Week 48. For subjects who achieved a PASI50 response at Week 16 but were mistakenly put into the CZP 400mg Q2W escape arm, all visits after Week 16 were imputed with the value observed at Week 16 (ie, Week 16 carried forward). All other missing data were imputed using NRI methodology.

Data source: ISE Figure 2.3.1

図 3-33　部分集団別での Week 48 の PASI75 改善率のフォレストプロット －Pool E3（NRI）

3.3.1.2.6 Week 48 の PASI90 改善率

Pool E3 を用いて事前に規定した部分集団の解析を実施した結果、全体集団及び Week 48 の PASI75 改善率の部分集団解析と同様の結果が得られ、ほとんどの部分集団において Week 48 の PASI90 改善率は CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて一貫して高かった［ISE Figure 3.3.1］。投与群と部分集団の交互作用が有意（p<0.10）となったのは、地域（p=0.0188）、年齢（p=0.0942）、人種（p=0.0656）及び過去の TNF 阻害薬の使用経験（p=0.0974）であった。

3.3.1.3 国内試験及び海外第 III 相試験の部分集団の結果の比較

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

Pool E1 でも、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 群の方が PBO 群に比べて一貫して高かった。

3.3.2 関節症性乾癬

3.3.2.1 海外第 III 相試験（PsA001 試験）

3.3.2.1.1 Week 12 及び 24 の ACR20 改善率

RS における Week 12 の ACR20 改善率の部分集団解析の結果を表 3-112 に示した。

ラテンアメリカ及び西ヨーロッパの各投与群の被験者数が少なかったものの、地域によって ACR20 改善率に違いが認められた。ラテンアメリカでは、CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群と PBO 群との間の ACR20 改善率の差が 12.5%であり、他の地域に比べて小さかった。これは、他の地域に比べて PBO 群の ACR20 改善率が予想以上に高かったことが主な原因であった。一方、他の地域では CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群と PBO 群との差は約 30%であった。

性別では、Week 12 の ACR20 改善率は男性の方が女性に比べて高い傾向が認められた。これは関節症性乾癬患者で典型的な傾向であった（Saad et al, 2010; Saber et al, 2010; van den Bosch et al, 2010）。

ADA の発現状況、人種及び罹病期間については、1 つ以上のカテゴリーで被験者数が少なかったため、意味のある結論を導くことはできなかった。

Week 24 の ACR20 改善率の部分集団の結果は［PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.7.1（RS）、Table 4.7.2（FAS）］、Week 12 の ACR20 改善率と同様の傾向を示した。

表 3-112　Week 12 の ACR20 改善率の部分集団解析 − PsA001 試験（RS-NRI）

Percentage of responders	PBO N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
Age at Baseline				
<45 years, n (%)	18/56 (32.1)	38/55 (69.1)	25/52 (48.1)	63/107 (58.9)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	36.9 (19.7, 54.2)	15.9 (−2.3, 34.2)	26.7 (11.4, 42.1)
p-value [a]	—	<0.001	0.092	0.001
≥45 years, n (%)	15/80 (18.8)	42/83 (50.6)	45/83 (54.2)	87/166 (52.4)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	31.9 (18.1, 45.6)	35.5 (21.8, 49.2)	33.7 (22.2, 45.1)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Gender				
Female, n (%)	18/79 (22.8)	38/74 (51.4)	30/73 (41.1)	68/147 (46.3)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	28.6 (13.9, 43.2)	18.3 (3.7, 32.9)	23.5 (11.2, 35.7)
p-value [a]	—	<0.001	0.015	<0.001
Male, n (%)	15/57 (26.3)	42/64 (65.6)	40/62 (64.5)	82/126 (65.1)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	39.3 (23.0, 55.6)	38.2 (21.7, 54.7)	38.8 (24.6, 52.9)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Race				
Nonwhite, n (%)	1/4 (25.0)	2/3 (66.7)	2/2 (100.0)	4/5 (80.0)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	41.7 (−26.5, 100.0)	75.0 (32.6, 100.0)	55.0 (−0.0, 100.0)
p-value [a]	—	0.314	NC	0.105
White, n (%)	32/132 (24.2)	78/135 (57.8)	68/133 (51.1)	146/268 (54.5)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	33.5 (22.5, 44.6)	26.9 (15.7, 38.1)	30.2 (20.8, 39.7)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Duration of disease				
<2 years, n (%)	6/25 (24.0)	8/20 (40.0)	15/37 (40.5)	23/57 (40.4)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	16.0 (−11.2, 43.2)	16.5 (−6.5, 39.6)	16.4 (−4.7, 37.4)
p-value [a]	—	0.261	0.169	0.138
≥2 years, n (%)	27/111 (24.3)	72/118 (61.0)	55/98 (56.1)	127/216 (58.8)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	36.7 (24.8, 48.6)	31.8 (19.1, 44.5)	34.5 (24.1, 44.8)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Region				
North America, n (%)	7/32 (21.9)	16/31 (51.6)	22/35 (62.9)	38/66 (57.6)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	29.7 (7.1, 52.4)	41.0 (19.5, 62.5)	35.7 (17.1, 54.3)
p-value [a]	—	0.013	<0.001	<0.001
Latin America, n (%)	12/19 (63.2)	18/21 (85.7)	13/20 (65.0)	31/41 (75.6)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	22.6 (−3.8, 48.9)	1.8 (−28.3, 32.0)	12.5 (−12.9, 37.8)
p-value [a]	—	0.106	0.906	0.346
West Europe, n (%)	6/22 (27.3)	11/17 (64.7)	10/16 (62.5)	21/33 (63.6)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	37.4 (8.1, 66.8)	35.2 (5.1, 65.4)	36.4 (11.6, 61.2)
p-value [a]	—	0.019	0.031	0.007
East Europe, n (%)	8/63 (12.7)	35/69 (50.7)	25/64 (39.1)	60/133 (45.1)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	38.0 (23.6, 52.4)	26.4 (11.9, 40.9)	32.4 (20.6, 44.2)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Concomitant use of allowed DMARDs at Baseline				
No, n (%)	8/52 (15.4)	26/44 (59.1)	17/44 (38.6)	43/88 (48.9)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	43.7 (26.2, 61.2)	23.3 (5.8, 40.7)	33.5 (19.2, 47.8)
p-value [a]	—	<0.001	0.011	<0.001
Yes, n (%)	25/84 (29.8)	54/94 (57.4)	53/91 (58.2)	107/185 (57.8)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	27.7 (13.7, 41.7)	28.5 (14.4, 42.6)	28.1 (16.0, 40.2)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Prior use of sDMARDs				
1, n (%)	22/74 (29.7)	42/61 (68.9)	42/72 (58.3)	84/133 (63.2)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	39.1 (23.5, 54.7)	28.6 (13.2, 44.0)	33.4 (20.2, 46.7)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
≥2, n (%)	11/60 (18.3)	38/73 (52.1)	28/60 (46.7)	66/133 (49.6)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	33.7 (18.6, 48.8)	28.3 (12.4, 44.3)	31.3 (18.3, 44.3)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001

Percentage of responders	PBO N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
ADA status[b]				
Negative, n (%)	32/129 (24.8)	71/122 (58.2)	61/119 (51.3)	132/241 (54.8)
Difference to PBO, % (95% CI)[a]	—	33.4 (21.9, 44.9)	26.5 (14.8, 38.1)	30.0 (20.2, 39.7)
p-value[a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Positive, n (%)	1/7 (14.3)	9/16 (56.3)	9/16 (56.3)	18/32 (56.3)
Difference to PBO, % (95% CI)[a]	—	42.0 (6.4, 77.5)	42.0 (6.4, 77.5)	42.0 (10.9, 73.1)
p-value[a]	—	0.048	0.048	0.040

ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; ADA=anti-drug (CZP) antibody; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; (s)DMARD=(synthetic) disease-modifying rheumatic drug; NC=not calculated; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable

Note: Nonresponder Imputation (NRI) was used: subjects who withdrew for any reason or placebo subjects who used escape medication were considered as nonresponders from the time that they dropped out or when escape therapy was initiated. Subjects who had missing data at a visit were counted as a nonresponder for the respective visit.

a Treatment difference: CZP 200mg Q2W–PBO, CZP 400mg Q4W–PBO and CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W–PBO (and corresponding 95% CI and p-value) were estimated using a standard 2-sided Wald asymptotic test with a 5% alpha level. The corresponding 95% CI for the differences were constructed using their asymptotic standard errors (asymptotic Wald confidence limits).

b Subjects who were positive for anti-CZP antibodies at any time during the study were counted in the positive subgroup. In the placebo group, subjects who escaped to CZP and became anti-CZP positive were counted in the placebo group as positive.

Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.4.1

3.3.2.1.2 過去の TNF 阻害薬の使用の有無別での Week 12 及び 24 での ACR20 改善率

RS における Week 12 及び 24 の ACR20 改善率を過去の TNF 阻害薬の使用の有無別に表 3-113 に示した。

過去の TNF 阻害薬の使用の有無によって、Week 12 及び 24 の ACR20 改善率に差は認められなかった。特に、過去の TNF 阻害薬の使用経験がある被験者では、Week 12 及び 24 の ACR20 改善率は CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W 群の方が PBO 群に比べて高かったことから、過去の TNF 阻害薬の使用経験がある被験者（被験者の約 20%）でも、使用経験がない被験者と同様に、CZP 投与により ACR20 を達成することが示された。CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群の比較では、ACR20 改善率に一部ばらつきがあった。

Week 12 の ACR20 改善率と Week 24 の ACR20 改善率では同様の傾向が認められた。

表 3-113 過去の TNF 阻害薬の使用の有無別での Week 12 及び 24 の ACR20 改善率（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-NRI）

Percentage of responders by prior anti-TNFα therapy	PBO N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
Week 12				
No, n (%)	29/110 (26.4)	66/107 (61.7)	55/112 (49.1)	121/219 (55.3)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	35.3 (23.0, 47.7)	22.7 (10.4, 35.1)	28.9 (18.3, 39.4)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Yes, n (%)	4/26 (15.4)	14/31 (45.2)	15/23 (65.2)	29/54 (53.7)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	29.8 (7.4, 52.1)	49.8 (25.9, 73.7)	38.3 (19.1, 57.5)
p-value [a]	—	0.012	<0.001	<0.001
Week 24				
No, n (%)	29/110 (26.4)	69/107 (64.5)	63/112 (56.3)	132/219 (60.3)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	38.1 (25.9, 50.4)	29.9 (17.5, 42.2)	33.9 (23.4, 44.4)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001
Yes, n (%)	3/26 (11.5)	19/31 (61.3)	13/23 (56.5)	32/54 (59.3)
Difference to PBO, % (95% CI) [a]	—	49.8 (28.7, 70.8)	45.0 (21.3, 68.7)	47.7 (29.8, 65.7)
p-value [a]	—	<0.001	<0.001	<0.001

ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable
Note: Nonresponder Imputation (NRI) was used: subjects who withdrew for any reason or placebo subjects who used escape medication were considered as nonresponders from the time that they dropped out or when escape therapy was initiated. Subjects who had missing data at a visit were counted as a nonresponder for the respective visit.
a Treatment difference: CZP 200mg Q2W–PBO, CZP 400mg Q4W–PBO and CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W–PBO (and corresponding 95% CI and p-value) were estimated using a standard 2-sided Wald asymptotic test with a 5% alpha level. The corresponding 95% CI for the differences were constructed using their asymptotic standard errors (asymptotic Wald confidence limits).
Data sources: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 4.4.1, Table 4.7.1

3.3.2.1.3 Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量

3.3.2.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別での Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量

RS における Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の部分集団解析を表 3-114 に示した。

Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量について、年齢、性別、人種、罹病期間、地域、ベースライン時の DMARD の併用、過去の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARD）の使用及び ADA の発現状況に関する部分集団解析を実施した。年齢の高い被験者（45 歳以上）、男性、過去に使用した sDMARD 薬剤数が少ない被験者（0 又は 1 剤）では、CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W 群と PBO 群との差は大きかった（すなわち、CZP 投与では X 線画像上の関節の構造的損傷の進行が遅かった）。

ADA の発現状況、人種、地域及び罹病期間については、1 つ以上のカテゴリーで被験者数が少なかったため、結論を導くことはできなかった。

表 3-114 Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量の部分集団解析（事後解析）（DB1 投与群別） －PsA001 試験（RS-線形外挿法）

Change from Baseline	PBO[a] N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
Age at Baseline				
<45 years, n	56	55	52	107
LS mean (SE)	0.21 (0.10)	−0.03 (0.11)	0.12 (0.12)	0.05 (0.09)

Change from Baseline	PBO[a] N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.24 (0.13)	−0.09 (0.13)	−0.17 (0.11)
p-value[a]	—	0.066	0.490	0.144
≥45 years, n	80	83	83	166
LS mean (SE)	0.34 (0.11)	0.04 (0.10)	0.10 (0.10)	0.07 (0.08)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.30 (0.13)	−0.24 (0.13)	−0.27 (0.11)
p-value[a]	—	0.022	0.068	0.018
Gender				
Female, n	79	74	73	147
LS mean (SE)	0.18 (0.09)	0.04 (0.09)	0.15 (0.10)	0.10 (0.07)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.14 (0.11)	−0.03 (0.11)	−0.08 (0.09)
p-value[a]	—	0.195	0.805	0.369
Male, n	57	64	62	126
LS mean (SE)	0.37 (0.12)	0.00 (0.12)	0.07 (0.12)	0.03 (0.09)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.37 (0.16)	−0.31 (0.16)	−0.34 (0.14)
p-value[a]	—	0.018	0.053	0.014
Race				
Nonwhite, n	4	3	2	5
LS mean (SE)	—	—	—	—
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	—	—	—
p-value[a]	—	—	—	—
White, n	132	135	133	268
LS mean (SE)	0.28 (0.08)	0.01 (0.08)	0.11 (0.08)	0.06 (0.06)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.28 (0.10)	−0.18 (0.10)	−0.23 (0.08)
p-value[a]	—	0.004	0.068	0.007
Duration of disease				
<2 years, n	25	20	37	57
LS mean (SE)	−0.04 (0.18)	−0.07 (0.19)	0.03 (0.16)	−0.02 (0.15)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.03 (0.17)	0.07 (0.15)	0.02 (0.14)
p-value[a]	—	0.884	0.618	0.863
≥2 years, n	111	118	98	216
LS mean (SE)	0.32 (0.09)	0.01 (0.08)	0.09 (0.09)	0.05 (0.07)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.30 (0.11)	−0.23 (0.11)	−0.27 (0.10)
p-value[a]	—	0.005	0.043	0.005
Region				
North America, n	32	31	35	66
LS mean (SE)	0.02 (0.09)	−0.12 (0.10)	0.02 (0.09)	−0.05 (0.07)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.14 (0.13)	−0.00 (0.13)	−0.07 (0.11)
p-value[a]	—	0.300	0.989	0.538
Latin America, n	19	21	20	41
LS mean (SE)	0.34 (0.19)	0.18 (0.18)	0.21 (0.18)	0.20 (0.15)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.16 (0.21)	−0.13 (0.22)	−0.15 (0.19)
p-value[a]	—	0.449	0.550	0.437
Western Europe, n	22	17	16	33
LS mean (SE)	0.26 (0.13)	−0.12 (0.15)	−0.03 (0.17)	−0.08 (0.12)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.38 (0.19)	−0.29 (0.19)	−0.34 (0.16)
p-value[a]	—	0.044	0.129	0.037
Central/Eastern Europe, n	63	69	64	133
LS mean (SE)	0.56 (0.14)	0.25 (0.14)	0.39 (0.15)	0.32 (0.12)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.32 (0.16)	−0.18 (0.16)	−0.25 (0.14)
p-value[a]	—	0.046	0.272	0.076
Concomitant use of allowed DMARDs at Baseline				
No, n	52	44	44	88
LS mean (SE)	0.14 (0.08)	−0.02 (0.08)	−0.01 (0.08)	−0.01 (0.06)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.16 (0.10)	−0.15 (0.10)	−0.15 (0.09)
p-value[a]	—	0.132	0.153	0.086
Yes, n	84	94	91	185
LS mean (SE)	0.34 (0.11)	0.06 (0.10)	0.24 (0.11)	0.15 (0.09)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.28 (0.13)	−0.10 (0.13)	−0.19 (0.11)
p-value[a]	—	0.034	0.466	0.104
Prior use of sDMARDs				

Change from Baseline	PBO[a] N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
1, n	74	61	72	133
LS mean (SE)	0.27 (0.07)	−0.05 (0.07)	0.10 (0.07)	0.03 (0.05)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.32 (0.09)	−0.17 (0.08)	−0.24 (0.07)
p-value[a]	—	<0.001	0.046	0.001
≥2, n	60	73	60	133
LS mean (SE)	0.36 (0.15)	0.05 (0.14)	0.18 (0.15)	0.12 (0.12)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.30 (0.18)	−0.18 (0.18)	−0.24 (0.16)
p-value[a]	—	0.090	0.327	0.128
Anti-CZP antibody status[b]				
Negative, n	129	122	119	241
LS mean (SE)	0.30 (0.08)	0.03 (0.08)	0.10 (0.08)	0.06 (0.06)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.27 (0.10)	−0.20 (0.10)	−0.24 (0.09)
p-value[a]	—	0.007	0.043	0.006
Positive, n	7	16	16	32
LS mean (SE)	−0.15 (0.21)	−0.09 (0.13)	0.13 (0.15)	0.02 (0.12)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	0.06 (0.22)	0.28 (0.21)	0.17 (0.20)
p-value[a]	—	0.782	0.207	0.405

ANCOVA=analysis of covariance; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; (s)DMARD=(synthetic) disease-modifying rheumatic drug; LS=least square; mTSS=modified total Sharp score; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SE=standard error; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable
Note: Linear extrapolation was used. Subjects who withdrew for any reason, subjects with a missing Week 24 measurement, or placebo subjects who used escape medication, the scores were linearly extrapolated from the last 2 radiographs before Week 24, from the early withdrawal visit, or before receiving CZP. For subjects with less than 2 x-rays, median change from Baseline to Week 24 in mTSS was utilized.
a For the entire placebo group, linear extrapolations were used for subjects escaping to CZP.
b The change from Baseline data represent an ANCOVA model with treatment, region, and prior TNFα-antagonist exposure (yes/no) as factors and Baseline score as covariate except for the subgroup analysis by region and prior TNFα-antagonist exposure. For the subgroup analysis by region and prior TNFα-antagonist exposure, treatment and prior TNFα-antagonist exposure or treatment and region are the factors for the ANCOVA model.
Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Post-hoc Table 4.14.1.1

3.3.2.1.4 過去の TNF 阻害薬の使用の有無別での Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量

RS における Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量を過去の TNF 阻害薬の使用経験の有無別に表 3-115 に示した。

Week 12 及び 24 の ACR20 改善率と同様の結果が、過去の TNF 阻害薬の使用経験の有無を問わず、CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W 群における Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量でも得られた。過去の TNF 阻害薬の使用経験のある被験者及び使用経験のない被験者共に、mTSS のベースラインからの変化量の最小二乗平均は CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の方が PBO 群に比べて小さかった（すなわち、関節の構造的損傷の進行が遅かった）。PBO 群では、過去の TNF 阻害薬の使用経験がある被験者では関節の構造的損傷の進行がより速くなった。CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q4W 群の比較では、mTSS のベースラインからの変化量の最小二乗平均に一部ばらつきがあった。

表 3-115　過去の TNF 阻害薬の使用の有無別での Week 24 の mTSS のベースラインからの変化量（事後解析）（DB1 投与群別）－PsA001 試験（RS-線形外挿法）

Change from Baseline	PBO[a] N=136	CZP 200mg Q2W N=138	CZP 400mg Q4W N=135	CZP 200mg Q2W+ CZP 400mg Q4W N=273
Prior TNFα-antagonist exposure				
No, n	110	107	112	219
LS mean (SE)	0.12 (0.06)	−0.03 (0.06)	0.05 (0.06)	0.01 (0.05)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.15 (0.08)	−0.07 (0.08)	−0.11 (0.07)
p-value[a]	—	0.074	0.381	0.123
Yes, n	26	31	23	54
LS mean (SE)	0.61 (0.25)	0.01 (0.23)	0.08 (0.27)	0.05 (0.19)
Difference to PBO, LS mean (SE)	—	−0.60 (0.31)	−0.53 (0.34)	−0.56 (0.28)
p-value[a]	—	0.059	0.124	0.049

ANCOVA=analysis of covariance; CZP=certolizumab pegol; DB1=Double Blind Treatment Period; (s)DMARD=(synthetic) disease-modifying rheumatic drug; LS=least square; mTSS=modified total Sharp score; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set; SE=standard error; TNFα=tumor necrosis factor alpha; "—"=not applicable
Note: Linear extrapolation was used. Subjects who withdrew for any reason, subjects with a missing Week 24 measurement, or placebo subjects who used escape medication, the scores were linearly extrapolated from the last 2 radiographs before Week 24, from the early withdrawal visit, or before receiving CZP. For subjects with less than 2 x-rays, median change from Baseline to Week 24 in mTSS was utilized.
a For the entire placebo group, linear extrapolations were used for subjects escaping to CZP.
b The change from Baseline data represent an ANCOVA model with treatment, region, and prior TNFα-antagonist exposure (yes/no) as factors and Baseline score as covariate except for the subgroup analysis by region and prior TNFα-antagonist exposure. For the subgroup analysis by region and prior TNFα-antagonist exposure, treatment and prior TNFα-antagonist exposure or treatment and region are the factors for the ANCOVA model.
Data source: PsA001 Week 24 Interim CSR Post-hoc Table 4.14.1.1

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

海外では、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）において中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬に対する有効性が認められたこと、及び関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験（PsA001 試験）において関節症状に加え乾癬の症状の改善が認められたことを踏まえ、有効性を検証する 3 つの第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）を実施した。

3 つの海外第 III 相試験で検討する CZP 投与群は、海外第 II 相試験（C87040 試験、C87044 試験）の結果（CZP を初期用量 400mg で 1 回投与後に 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与の 2 用量で共に PBO 投与に対して有意な有効性を示したこと、CZP の 2 つの用量間で安全性に大きな違いはみられなかった）、及び他の効能（関節リウマチや関節症性乾癬）では CZP 200mg Q2W 投与に先立ち「初期用量として 1 回 400mg を Week 0、2 及び 4 に投与する」用法での有用性が示されていることを勘案し、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 400mg Q2W 投与の 2 用量群を設定した。また、導入期間に有効性が認められた被験者では維持期間で 200mg Q2W 又は 400mg Q2W の投与を継続して長期投与時の有効性及び安全性を検討した。また、CIMPACT 試験の維持期間においては 400mg Q4W 投与についても検討した。

本邦での乾癬に対する開発にあたっては、生物学的製剤の治療対象となる 4 つの乾癬病型（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を対象とした。乾癬に対する推奨用量は日本人と外国人で同様になると想定し、国内試験（PS0017 試験）では、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験）との比較可能性を考慮し、CZP 投与群として、200mg Q2W 投与及び 400mg

Q2W 投与の 2 用量群を設定した。また海外第 III 相試験（CIMPACT 試験）の維持期間で 400mg Q4W 投与に係る検討がなされていること、及び関節リウマチでは承認されている用法・用量であることを踏まえ、国内試験の維持期間でも 400mg Q4W 投与について検討した。

上記の開発計画に基づき、局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する日本人の CZP の推奨用量は、国内試験（PS0017 試験）の結果を主な根拠とし、海外第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験）の結果も踏まえて設定した。関節症性乾癬に対しては、PS0017 試験の中で関節症状を併発する部分集団での結果と合わせて、海外第 III 相試験（PsA001 試験）の結果も参考とした。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については、海外で開発を実施しておらず、国内試験（PS0017 試験）の結果を設定根拠とした。

4.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する国内臨床試験成績

PS0017 試験において、日本人の中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）に盲検下で 52 週間 CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q2W を投与した結果、Week 16 の時点で、乾癬の面積及び重症度の改善（PASI 改善）、乾癬に対する医師の包括的評価の改善（PGA 改善）並びに健康関連 QOL の改善において、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、CZP と PBO との間に統計学的に有意な差が認められた。また、これらの効果は CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれにおいても Week 52 まで上昇又は維持された。

更に、CZP 200mg Q2W を投与され Week 16 の時点で PASI50 を達成した被験者に CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W を投与した結果、乾癬の面積及び重症度の改善（PASI 改善）、乾癬に対する医師の包括的評価の改善（PGA 改善）並びに健康関連 QOL の改善において、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q4W 投与のいずれにおいても Week 52 まで効果が維持された。

CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与の比較については、両用量を統計解析により比較するには検出力が不十分であったが、Week 16 及び 52 に評価した一連の有効性評価項目の多くで CZP 400mg Q2W 投与は CZP 200mg Q2W 投与に比べて高い有効性を示した。

なお、関節症状を併発する部分集団については、ACR 改善率で評価可能な Active な被験者（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）の組み入れが少数（CZP 200mg Q2W 投与に 3 例、CZP 400mg Q2W 投与に 5 例、PBO 投与に 0 例）であったため PBO 投与との比較はできなかったが、CZP 400mg Q2W 投与の 4 例が Week 16 の時点で ACR20 及び ACR50 改善を達成した。また、これらの効果は Week 52 まで維持された。

安全性評価では、全試験期間における有害事象の発現率は CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与との間で同程度であり、安全性のプロファイルに用量間の差は認められなかった。

4.2 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する国内臨床試験成績

PS0017 試験において、日本人の乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者に非盲検下で CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q2W を投与した結果、Week 16 の時点で、CGI-I、DLQI スコア及び INRS スコアの各項目、並びに疾患別の評価項目で改善が認められた。また、これらの効果は CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれにおいても Week 52 まで維持された。

安全性評価では、全試験期間における有害事象の発現率は CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与との間で同程度であり、安全性のプロファイルに用量間の差は認められなかった。

4.3 局面型皮疹を有する乾癬に対する海外臨床試験成績

海外第 III 相試験 3 試験の試験ごとのデータ、並びにこれら試験を併合した Pool E1（CIMPASI-1 試験､CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の 3 試験の Week 16 までの併合）及び Pool E2（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の 2 試験の Week 16 までの併合）のデータすべてにおいて、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、導入期間終了時（Week 16）で高い有効性をもたらすことが示された。Week 16 における乾癬の面積及び重症度の改善（PASI 改善）並びに乾癬に対する医師の包括的評価の改善（PGA 改善）において、PBO 投与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。また、健康関連 QOL においても、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、PBO 投与に対して臨床的に意味のある改善を示した。

長期投与時の CZP の有効性については、CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与のいずれも、48 週間にわたる継続的な有効性を示した。維持期間で PBO 投与に再割付けされる可能性のあった CIMPACT 試験では、導入期間で CZP を投与された後に維持期間で CZP 200mg Q2W、CZP 400mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W を投与されたいずれの群でも、Week 16 以降の改善は、導入期間で CZP を投与された後に維持期間で PBO 投与を受けた群を大きく上回った。

CZP 200mg Q2W 投与及び CZP 400mg Q2W 投与の比較については、いずれの試験も、両用量を統計解析により比較するには検出力が不十分であったが、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。

CIMPASI-1 試験、CIMPACT 試験、Pool E1 及び Pool E2 では、Week 16 の CZP 400mg Q2W 投与での改善が CZP 200mg Q2W 投与よりも大きく、この差はすべての有効性評価項目に一貫して認められた。CIMPASI-2 試験でも、CZP の両用量の有効性の結果は同様に頑健であった。

Pool E3（CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の Week 48 までの併合）では、Week 16 で PASI75 を達成した被験者から成る部分集団における有効性の維持に関する解析結果によると、CZP のいずれの用量でも､多くの被験者が Week 48 で PASI75 改善率を維持していた｡ただし､Week 48 の PASI75 改善率は CZP 400mg Q2W 投与（98.0%）の方が CZP 200mg Q2W 投与（87.5%）よりも高かった。Week 16 で PGA 改善を達成した被験者における Week 48 の PGA 改善率でも同様な傾向が認められたが、CZP の用量間の差はわずかであった（CZP 400mg Q2W 投与：85.9%、CZP 200mg Q2W 投与：84.3%）。

維持期間での CZP 400mg Q4W 投与について、CIMPACT 試験では、導入期間で CZP 200mg Q2W を投与された被験者のうち、PASI75 改善を達成した被験者に対して、引き続き CZP 200mg Q2W を継続投与又は 1 ヵ月あたりの累積用量が同じである CZP 400mg Q4W を投与した時の有効性を評価した結果、Week 48 の PASI75 改善率は、CZP 400mg Q4W 投与で 88.6%、CZP 200mg Q2W 投与で 79.5%であった。全体的に、CZP の両用量において同様の効果の維持をもたらした。（3.2.1.2.1.2 項参照）

安全性評価では、有害事象の発現率は CZP 200mg Q2W 投与と CZP 400mg Q2W 投与との間で同程度であり、また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。

4.4 関節症性乾癬に対する海外臨床試験成績

PsA001 試験において、進行性の活動性関節症性乾癬患者に盲検下で 24 週間 CZP 200mg Q2W（初期用量として 400mg を Week 0、2 及び 4 に投与）及び CZP 400mg Q4W を投与した結果、Week 12 の ACR20 改善率は、CZP 200mg Q2W 投与、CZP 400mg Q4W 投与及び CZP 200mg Q2W+400mg Q4W 投与のいずれも、CZP と PBO との間に統計学的に有意な差が認められた。また、これらの効果は少なくとも Week 24 まで維持された（3.2.2.2.1.1 項参照）。

4.5 乾癬に対する本薬の推奨用法・用量に関する総括

4.1 項～4.4 項に示した各試験成績を踏まえ、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。
- 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て、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患者共に一貫して 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. 効果の持続、耐薬性

5.1 効果の持続

5.1.1 尋常性乾癬

PS0017 試験では、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率は速やかかつ経時的に上昇し、Week 52 まで維持又は更に上昇した。導入期間では、PASI75 改善率及び PGA 改善率は、Week 12 以降で CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高くなり、PASI90 改善率は Week 16 で CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高くなった。維持期間では、Week 16～52 の PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて高かった。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の併合データ（Pool E2/E3）を用いて、48 週間投与による効果の持続を評価した。

CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群共に、PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率は CZP 投与開始後に速やかに上昇し、PBO 群に対する統計学的に有意な差が 4～8 週間以内に認められた。その後は維持期間の Week 48 まで更に上昇又は維持された。より厳密な評価項目である PASI90 改善率は、CZP の両投与群で Week 28 まで経時的に上昇し、その後は維持期間の Week 48 まで維持された。PASI75 改善率、PGA 改善率及び PASI90 改善率は、CZP 400mg Q2W 群の方が CZP 200mg Q2W 群に比べて一貫して高く、CZP の投与群間の差は Week 16 よりも Week 48 で大きかった。

これらのデータは 3.3.1.2.4 項（PGA 改善率）、3.3.1.2.5 項（PASI75 改善率）、及び 3.3.1.2.6 項（PASI90 改善率）に記載した。

5.1.2 関節症性乾癬

PsA001 試験では、全 CZP 群[注4)]の ACR20 改善率は、Week 48 まで経時的に上昇し（Week 48：77.9%）、Week 216 まで維持された（Week 216：83.1%）［PsA001 Final CSR Table 4.1.2］。ACR50 改善率及び ACR70 改善率でも同様の傾向が認められた。ACR のコアセットのすべての項目で改善が認められ、Week 48 までに最大に達し、Week 216 まで維持した［PsA001 Final CSR Table 4.23.1, Table 4.24.1, Table 4.25.1, Table 4.26.1, Table 4.27.1, and Table 4.28.1］。

関節症性乾癬の徴候及び症状に対する CZP の評価として、更に LDI、LEI 及び DAS28-CRP を評価項目に含めた。全 CZP 群では、LDI スコア及び LEI スコア共に Week 48 で改善が認められ、Week 216 まで維持された［PsA001 Final CSR Table 4.30.1、Table 4.31.1］。Week 48 の DAS28-CRP のベー

注4) 非盲検期間の投与群（DB3投与群）の1つ。CZPを1回以上投与された被験者が含まれた（詳細はM2.7.6項参照）。

スラインからの平均変化量は減少（改善）を示し、Week 216 まで維持された（Week 48：−2.18、Week 216：−2.58）［PsA001 Final CSR Table 4.38.2］。Week 48 の DAS28-CRP の EULAR 改善率は Week 216 まで維持された（Week 48：64.1%、Week 216：74.6%）［PsA001 Final CSR Table 4.40.2］。

以上より、活動性関節症性乾癬患者の徴候及び症状を軽減する CZP の有効性が、長期間（216 週間まで）にわたり維持することが示された。

5.2 リバウンド

国内試験及び尋常性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験では、事前に計画された評価項目にリバウンド効果の判定はなかった。しかし、このうち CIMPACT 試験では、導入期間で CZP を投与された後に維持期間で PBO を投与された被験者が含まれていたため、限定的ではあるがリバウンド効果の評価が可能であった。

乾癬治療を適応とする医薬品の臨床試験に関するガイドライン（EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004）では、リバウンドの定義は治療中止後 2 ヵ月以内に PASI スコアのベースラインから 125%を超える増加であった。CIMPACT 試験のデータを用いてリバウンド効果を検討するために、リバウンドの定義を、CZP の投与終了後 14 週以内（すなわち、Week 28）の PASI スコアのベースラインから 125%を超える増加とした。CZP 200mg Q2W/PBO 群（22 例）及び CZP 400mg Q2W/PBO 群（25 例）で、このリバウンドの定義を満たした被験者はいなかった。Week 16 から Week 28 までのベースラインからの最大変化率は CZP の両投与群合わせて−26.05%であり、依然としてベースラインからの改善が認められた［PS0003 Interim CSR Table 4.2m］。

海外第 II 相試験である C87040 試験でも、リバウンドを治験薬の投与終了後 2 ヵ月以内の PASI スコアのベースラインから 125%を超える増加と定義して評価した。PASI75 を達成した被験者のうち、リバウンドの定義を満たした被験者はいなかった。

5.3 再投与

海外第 II 相試験である C87044 試験では、C87040 試験の初回の 12 週間投与で治療効果が認められた被験者を対象に、投与中止後の再投与に対する効果を評価するために計画された。具体的には、C87040 試験で CZP の治療効果が認められ、投与中止後 24 週間以内に再燃した被験者を C87044 試験に組み入れた。C87044 試験では、C87040 試験と同じ用法・用量を 12 週間再投与した。C87044 試験では、投与群を比較した推論的な解析は実施しなかった。初回治療 Week 12 と再治療 Week 12 の PASI スコアの差の中央値は、CZP 200mg Q2W 群では 1.25（95%信頼区間：0.10～4.40）、CZP 400mg Q2W 群では 0.20（95%信頼区間：0.00～0.70）であり、いずれも臨床的に意味のある差ではなかった［C87044 CSR Table 14.2.1:1］。

6. 付録

6.1 試験の概要

臨床的有効性に関する国内及び海外の臨床試験の概要を表 6-1 に示した。

表 6-1　臨床的有効性に関する国内外臨床試験

試験の種類 実施国	試験番号	CTD No.	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬：投与方法・投与経路	被験者数	被験者の種類	投与期間	試験の進行状況 添付資料
申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
第 II/III 相試験 日本	PS0017 (評価資料)	5.3.5.1.1	有効性及び安全性の評価	二重盲検パート 多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較 非盲検コホート 多施設共同、 非盲検	CZP、PBO： 導入期間 ・CZP 400mg (Week 0、2、4) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 (二重盲検パートのみ) 維持期間 ・CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q4W で皮下投与 (二重盲検パートのみ) ・PBO を Q2W で皮下投与 (二重盲検パートのみ)	二重盲検パート 127 例 無作為化例数 非盲検コホート 22 例 無作為化例数	二重盲検パート 中等度～重度の尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬患者を含む) 非盲検コホート 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者	導入期間 16 週 維持期間 36 週	完了 治験総括報告書 [PS0017 Final CSR]
第 III 相試験 米国、カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー	CIMPASI-1 (PS0005) (参考資料)	5.3.5.1.2	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	CZP、PBO： 導入期間 ・CZP 400mg (Week 0、2、4) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 維持期間 ・CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg (Week 16、18、20) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 非盲検期間 ・CZP 200mg 又は 400mg を Q2W で皮下投与	234 例 無作為化例数	中等度～重度の尋常性乾癬患者	導入期間 16 週 維持期間 32 週 非盲検期間 96 週	継続中 48 週時中間報告書 [PS0005 Interim CSR]

試験の種類 実施国	試験番号	CTD No.	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬：投与方法・投与経路	被験者数	被験者の種類	投与期間	試験の進行状況 添付資料
第 III 相試験 米国、カナダ、オーストリア、ポーランド	CIMPASI-2 (PS0002) (参考資料)	5.3.5.1.3	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	CZP、PBO： 導入期間 ・CZP 400mg(Week 0、2、4) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 維持期間 ・CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg (Week 16、18、20) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 非盲検期間 ・CZP 200mg 又は 400mg を Q2W で皮下投与	227 例 無作為化例数	中等度～重度の尋常性乾癬患者	導入期間 16 週 維持期間 32 週 非盲検期間 96 週	継続中 48 週時中間報告書 [PS0002 Interim CSR]
第 III 相試験 米国、西ヨーロッパ、中央／東ヨーロッパ	CIMPACT (PS0003) (評価資料)	5.3.5.1.4	有効性及び安全性の評価	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	CZP、ETN、PBO： 導入期間 ・CZP 400mg(Week 0、2、4) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・ETN 50mg を週 2 回で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 維持期間 ・CZP 400mg(Week 16、18、20) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q4W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 非盲検期間 ・CZP 200mg 又は 400mg を Q2W で皮下投与	559 例 無作為化例数	中等度～重度の尋常性乾癬患者	導入期間 16 週 維持期間 32 週 非盲検期間 96 週	継続中 48 週時中間報告書 [PS0003 Interim CSR]
第 IIb 相試験 フランス、ドイツ	C87040 (参考資料)	5.3.5.1.5	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	CZP、PBO： ・CZP 400mg (Week 0) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与	176 例 無作為化例数	中等度～重度の尋常性乾癬患者	治療期間 12 週	完了 治験総括報告書 [C87040 CSR]

試験の種類 実施国	試験番号	CTD No.	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬：投与方法・投与経路	被験者数	被験者の種類	投与期間	試験の進行状況 添付資料
第 II 相試験 フランス、ドイツ	C87044 (参考資料)	5.3.5.1.6	再燃患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同、 二重盲検、 C87040 試験の継続試験	CZP： ・CZP 400mg (Week 0) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q2W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与	71 例 登録例数	C87040 試験で治療効果が認められ、かつ追跡調査期間に再燃が認められた被験者	治療期間 12 週	完了 治験総括報告書 [C87044 CSR]
第 III 相試験 北アメリカ、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、中央／東ヨーロッパ	PsA001 (評価資料)	5.3.5.1.7	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	CZP、PBO： 二重盲検期間 ・CZP 400mg (Week 0、2、4) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg (Week 0、2、4) + CZP 400mg を Q4W で皮下投与 ・PBO を Q2W で皮下投与 用量盲検期間 ・CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg を Q4W で皮下投与 ・CZP 400mg(Week 24、26、28) + CZP 200mg を Q2W で皮下投与 ・CZP 400mg (Week 24、26、28) + CZP 400mg を Q4W で皮下投与 非盲検期間 ・CZP 200mg を Q2W 又は CZP 400mg を Q4W で皮下投与	409 例 無作為化例数	関節症性乾癬患者	二重盲検期間 24 週 用量盲検期間 24 週 非盲検期間 168 週	完了 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] 治験総括報告書 [PsA001 Final CSR]

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