

目次

臨床的安全性（要旨）	10
1. 医薬品への曝露	11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	11
1.1.1 開発プログラムの概要	11
1.1.2 試験の概要	14
1.1.2.1 国内試験	14
1.1.2.2 海外試験	15
1.1.3 安全性データ	19
1.1.3.1 国内試験	19
1.1.3.2 海外試験	20
1.1.3.3 試験データの併合	21
1.1.4 安全性評価	23
1.1.4.1 有害事象	24
1.1.4.2 臨床検査データ	27
1.1.4.3 心電図データ	28
1.1.4.4 バイタルサイン	28
1.1.4.5 ADA	28
1.1.4.6 身体所見	29
1.1.4.7 結核の評価及び管理	29
1.1.4.8 妊娠検査	31
1.1.4.9 薬物動態及び免疫学的評価項目	31
1.1.5 臨床的安全性の解析	31
1.1.5.1 被験者の内訳	31
1.1.5.2 被験者背景及びベースライン特性	32
1.1.5.3 曝露状況	32
1.1.5.4 有害事象	33
1.1.5.5 臨床検査データ	34
1.1.5.6 バイタルサイン	35
1.1.6 データの提示	36
1.2 全体での曝露状況	36
1.2.1 国内試験	36
1.2.1.1 導入期間（Week 0～16）	36
1.2.1.2 導入期間+維持期間（Week 0～52）	39
1.2.1.3 維持期間（Week 16～52）	41
1.2.2 海外試験	41
1.2.2.1 導入期間（Pool S1）	41
1.2.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間（Pool S3）	42
1.2.3 曝露状況のまとめ	43
1.3 被験者の内訳	44
1.3.1 国内試験	44
1.3.1.1 導入期間（Week 0～16）	44

1.3.1.2	維持期間 (Week 16~52)	46
1.3.2	海外試験	48
1.3.2.1	導入期間 (Pool S1)	48
1.3.2.2	導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)	48
1.3.3	被験者の内訳のまとめ	49
1.4	人口統計学的特性及びベースライン特性	49
1.4.1	国内試験	49
1.4.2	海外試験	53
1.4.2.1	導入期間 (Pool S1)	53
1.4.2.2	導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)	53
1.4.3	人口統計学的特性及びベースライン特性のまとめ	55
1.5	既往歴及び合併症	55
1.5.1	国内試験	55
1.5.2	海外試験	55
2.	有害事象	56
2.1	有害事象の解析	56
2.1.1	有害事象の発現例数の概要	56
2.1.1.1	国内試験	56
2.1.1.2	海外試験	61
2.1.2	比較的好くみられる有害事象	64
2.1.2.1	国内試験	64
2.1.2.2	海外試験	73
2.1.3	重症度別の有害事象	80
2.1.3.1	国内試験	80
2.1.3.2	海外試験	80
2.1.4	「治験薬との関連あり」の有害事象	81
2.1.4.1	国内試験	81
2.1.4.2	海外試験	85
2.1.5	死亡	86
2.1.5.1	国内試験	86
2.1.5.2	海外試験	86
2.1.6	その他の重篤な有害事象	87
2.1.6.1	国内試験	87
2.1.6.2	海外試験	91
2.1.7	治験薬の投与中止に至った有害事象	97
2.1.7.1	国内試験	97
2.1.7.2	海外試験	101
2.1.8	注目すべき有害事象	102
2.1.8.1	日和見感染症を含む重篤な感染症	103
2.1.8.2	悪性腫瘍	106
2.1.8.3	うっ血性心不全及び MACE	107
2.1.8.4	脱髄疾患	108
2.1.8.5	造血障害による血球減少症	109

2.1.8.6	重篤な出血事象.....	109
2.1.8.7	ループス及びびループス様疾患.....	111
2.1.8.8	重篤な皮膚反応.....	111
2.1.9	その他の有害事象及び追加的解析.....	111
2.1.9.1	肝臓系事象.....	111
2.1.9.2	過敏反応／アナフィラキシー反応.....	115
2.1.9.3	注射部位反応.....	116
2.1.9.4	乾癬の悪化.....	119
2.1.9.5	その他の事象.....	120
2.1.10	ADA 発現別の有害事象.....	120
2.1.10.1	国内試験.....	120
2.1.10.2	海外試験.....	122
2.1.11	曝露期間別の有害事象.....	122
2.1.11.1	国内試験.....	122
2.1.11.2	海外試験.....	123
2.1.12	有害事象のまとめ（国内試験と海外試験の比較）.....	126
2.2	有害事象の叙述.....	127
3.	臨床検査値の評価.....	128
3.1	血液学的検査.....	128
3.1.1	臨床検査値の経時変化.....	128
3.1.1.1	国内試験.....	128
3.1.1.2	海外試験.....	128
3.1.2	個々の被験者での変化.....	129
3.1.2.1	国内試験.....	129
3.1.2.2	海外試験.....	131
3.1.3	個々の臨床的に意味のある異常.....	134
3.1.3.1	国内試験.....	134
3.1.3.2	海外試験.....	134
3.2	血液生化学検査.....	135
3.2.1	臨床検査値の経時変化.....	135
3.2.1.1	国内試験.....	135
3.2.1.2	海外試験.....	136
3.2.2	個々の被験者での変化.....	136
3.2.2.1	国内試験.....	136
3.2.2.2	海外試験.....	139
3.2.3	個々の臨床的に意味のある異常.....	143
3.2.3.1	国内試験.....	143
3.2.3.2	海外試験.....	143
3.3	臨床検査のまとめ.....	146
4.	バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	147
4.1	バイタルサイン.....	147
4.1.1	国内試験.....	147
4.1.1.1	導入期間（Week 0～16）.....	147

4.1.1.2	導入期間+維持期間 (Week 0~52)	147
4.1.2	海外試験	148
4.1.3	バイタルサインのまとめ	149
4.2	安全性に関連する他の観察項目 (心電図検査)	149
5.	特別な患者集団及び状況下における安全性	150
5.1	関節症性乾癬患者での安全性	150
5.1.1	国内試験 (PS0017 試験の部分集団)	150
5.1.2	海外第 III 相試験 (PsA001 試験)	151
5.2	PS0017 試験の escape 投与群における安全性	153
5.3	日本人尋常性乾癬患者及び関節リウマチ患者に対する安全性の比較	154
5.4	内因性要因	160
5.4.1	国内試験	160
5.4.2	海外試験	160
5.4.3	日本人及び外国人尋常性乾癬患者に対する安全性の比較	160
5.5	外因性要因	161
5.6	薬物相互作用	161
5.7	妊婦及び授乳婦への使用	161
5.7.1	国内試験	161
5.7.2	海外試験	161
5.8	過量投与	162
5.9	薬物乱用	162
5.10	離脱症状及びリバウンド	162
5.11	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	162
6.	市販後データ	163
6.1	推定曝露患者数	163
6.2	世界各国での安全性に関する措置	163
6.3	市販後に報告された有害事象	163
6.3.1	乾癬関連の適応症と関節リウマチとの比較	164
6.3.1.1	重篤な感染症 (日和見感染症を含む)	166
6.3.1.2	悪性腫瘍 (リンパ腫を含む)	166
6.3.1.3	うっ血性心不全	167
6.3.1.4	脱髄疾患	167
6.3.1.5	再生不良性貧血、汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症 ..	167
6.3.1.6	重篤な出血事象	169
6.3.1.7	ループス及びループス様疾患	170
6.3.1.8	重篤な皮膚反応 (スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形 紅斑等)	170
6.3.1.9	肝臓系事象	170
6.3.1.10	過敏反応/アナフィラキシー反応	171
6.3.1.11	注射部位反応	172
6.3.1.12	乾癬の悪化	172
6.3.2	国内での市販後の使用経験	173
7.	付録	174

表

表 1-1	安全性評価に用いた国内外臨床試験.....	13
表 1-2	安全性評価に用いたその他の臨床試験（関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験）.....	14
表 1-3	解析対象集団の概要（国内試験）.....	20
表 1-4	併合安全性データの概要.....	21
表 1-5	尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の安全性評価の概要.....	24
表 1-6	尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験で収集した臨床検査項目.....	27
表 1-7	血液学的検査の顕著な異常値の定義.....	34
表 1-8	血液生化学検査の顕著な異常値の定義.....	35
表 1-9	治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（SS 及び CSS）.....	38
表 1-10	治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS 及び CSS）.....	40
表 1-11	治験薬の曝露期間及び曝露量（維持期間：Week 16～52） - PS0017 試験（BM SS IA）.....	41
表 1-12	治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16） - Pool S1.....	42
表 1-13	治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間+非盲検期間） - Pool S3.....	43
表 1-14	被験者の内訳（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（RS 及び CRS）.....	45
表 1-15	被験者の内訳（維持期間：Week 16～52） - PS0017 試験（BM RS IA 及び CRS）.....	47
表 1-16	被験者の内訳（導入期間：Week 0～16） - Pool S1.....	48
表 1-17	被験者の内訳（導入期間+維持期間+非盲検期間） - Pool S3.....	49
表 1-18	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - PS0017 試験（SS 及び CSS）.....	51
表 1-19	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - Pool S3.....	53
表 2-1	有害事象発現状況（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（SS 及び CSS）.....	58
表 2-2	有害事象発現状況（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS 及び CSS）.....	60
表 2-3	有害事象発現状況（維持期間：Week 16～52） - PS0017 試験（BM SS IA）.....	61
表 2-4	有害事象発現状況（導入期間：Week 0～16） - Pool S1.....	63
表 2-5	有害事象発現状況（導入期間+維持期間+非盲検期間） - Pool S3.....	64
表 2-6	有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT \geq 5%）（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（SS）.....	66
表 2-7	有害事象（全 SOC、並びに全体で \geq 5%の HLT 及び PT）（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（CSS）.....	67
表 2-8	有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT \geq 5%）（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS）.....	70
表 2-9	有害事象（全 SOC、並びに全体で \geq 5%の HLT 及び PT）（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（CSS）.....	72
表 2-10	有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT $>$ 5%）（導入期間：Week 0～16） - Pool S1.....	75
表 2-11	有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT $>$ 5%）（導入期間+維持期間+非盲検期間） - Pool S3.....	79
表 2-12	「治験薬との関連あり」の有害事象（全 SOC 及び PT \geq 2 例）（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（SS）.....	82

表 2-13 「治験薬との関連あり」の有害事象 (全 SOC 及び PT) (導入期間: Week 0~16) - PS0017 試験 (CSS)	83
表 2-14 「治験薬との関連あり」の有害事象 (全 SOC 及び PT \geq 2 例) (導入期間+維持期間: Week 0~52) - PS0017 試験 (SS)	84
表 2-15 「治験薬との関連あり」の有害事象 (全 SOC 及び PT) (導入期間+維持期間: Week 0~52) - PS0017 試験 (CSS)	85
表 2-16 重篤な有害事象 (全 SOC 及び PT) (導入期間: Week 0~16) - PS0017 試験 (SS)	89
表 2-17 重篤な有害事象 (全 SOC 及び PT) (導入期間+維持期間: Week 0~52) - PS0017 試験 (SS 及び CSS)	90
表 2-18 重篤な有害事象 (全 SOC 及び PT \geq 2 例) (導入期間: Week 0~16) - Pool S1	92
表 2-19 重篤な有害事象 (全 SOC 及び PT \geq 2 例) (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	94
表 2-20 併合データに含まれない試験期間に報告された重篤な有害事象及び注目すべき有害事象	96
表 2-21 治験薬の投与中止に至った有害事象 (全 SOC 及び PT) (導入期間: Week 0~16) - PS0017 試験 (SS 及び CSS)	98
表 2-22 治験薬の投与中止に至った有害事象 (全 SOC 及び PT) (導入期間+維持期間: Week 0~52) - PS0017 試験 (SS 及び CSS)	100
表 2-23 治験薬の投与中止に至った有害事象 (全 SOC 及び PT \geq 2 例) (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	102
表 2-24 「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象 (PT) (導入期間: Week 0~16/導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S1 及び Pool S3	105
表 2-25 悪性腫瘍 (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	107
表 2-26 重篤な出血事象 (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	110
表 2-27 肝臓系事象 (HLT 及び PT \geq 2 例) (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	114
表 2-28 ベースライン後の肝機能検査値上昇及び Hy's law 基準該当例 (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	115
表 2-29 HLT 「注射部位反応」の有害事象 (導入期間: Week 0~16/導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S1 及び Pool S3	118
表 2-30 TE-ADA 発現別の有害事象の発現状況 (導入期間: Week 0~16) - PS0017 試験	121
表 2-31 曝露期間別の有害事象の発現率 (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	124
表 2-32 曝露期間別の重篤な有害事象の発現率 (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	125
表 3-1 血液学的検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間: Week 0~16) - PS0017 試験 (SS)	130
表 3-2 血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間+維持期間: Week 0~52) - PS0017 試験 (SS)	131
表 3-3 血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間: Week 0~16) - Pool S1	132
表 3-4 血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	133
表 3-5 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間: Week 0~16) - PS0017 試験 (SS)	138

表 3-6 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間+維持期間: Week 0~52) - PS0017 試験 (SS)	139
表 3-7 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間: Week 0~16) - Pool S1	141
表 3-8 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	142
表 3-9 血液生化学検査に関連する有害事象 (導入期間: Week 0~16) - Pool S1	145
表 3-10 ベースライン後の血液生化学検査の顕著な異常値 (導入期間+維持期間+非盲検期間) - Pool S3	146
表 5-1 有害事象 (SOC 及び PT \geq 3%) - CDP870-041 試験 (安全性解析対象集団)	156
表 5-2 有害事象 (SOC 及び PT \geq 3%) - RA0006 試験 (安全性解析対象集団)	157
表 5-3 有害事象 (全 SOC、並びに HLT 及び PT \geq 5%) (導入期間+維持期間: Week 0~24) - PS0017 試験 (SS)	158
表 6-1 PSUR の概要.....	163
表 6-2 海外市販後データにおける適応症別の有害事象 (SOC)	165
表 6-3 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 10 件以上報告された SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象	166
表 6-4 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 3 件以上報告された SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」の有害事象.....	167
表 6-5 海外市販後データにおける脱髄に関連する有害事象.....	167
表 6-6 海外市販後データにおける造血障害による血球減少症の有害事象.....	169
表 6-7 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 3 件以上報告された 出血に関連する有害事象.....	169
表 6-8 海外市販後データにおけるループスに関連する有害事象.....	170
表 6-9 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 3 件以上報告された肝臓系事象.....	170
表 6-10 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 3 件以上報告された過敏反応.....	171
表 6-11 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 3 件以上報告された 注射部位反応.....	172
表 6-12 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 3 件以上報告された HLT「乾癬状態」の有害事象	173
表 6-13 国内で 10 件以上報告された副作用.....	173

☒

図 2-1 有害事象 (PT \geq 1%) の相対リスク順のドットプロット (導入期間: Week 0~16) - Pool S1	78
---	----

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BM	Blinded Maintenance	盲検下維持期間
BMI	body mass index	体格指数
BM SS IA	Blinded Maintenance Safety Set defined for the interim analysis (IA definition)	中間解析用盲検下維持期間安全性解析対象集団
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CRS	Cohort Randomized Set	非盲検コホート無作為化解析対象集団
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CSS	Cohort Safety Set	非盲検コホート安全性解析対象集団
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
ETN	etanercept	エタネルセプト
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全症ウイルス
HLT	high level term	高位語
HTLV	human T-lymphotropic virus	ヒト T リンパ球向性ウイルス
IBD	international birth date	国際誕生日
IGRA	interferon-gamma release assay	インターフェロン- γ 遊離検査
IL	interleukin	インターロイキン
ISS	Integrated Summary of Safety	—
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MACE	major adverse cardiovascular event	主要な心血管系事象
MCH	mean corpuscular haemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	methotrexate	メトトレキサート
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

略語 (略称)	内容	
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
PsAS	Psoriatic Arthritis Set	関節症性乾癬解析対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
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
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
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抗体
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Wk	Week	—

臨床的安全性（要旨）

今回の承認申請は、本邦で「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。

乾癬患者におけるセルトリズマブ ペゴル（CZP）の安全性プロファイルの妥当性を示すデータが得られた国内試験及び海外試験の概要を 1.1.1 項に示した。国内試験（PS0017 試験）で得られた安全性データの概要を 1.1.3.1 項に示した。海外試験については、安全性併合解析を実施しており、当該データを 1.1.3.2 項に記載し、各海外併合データに含めた試験の概要を表 1-4 に示した。

国内第 II/III 相試験（PS0017 試験）の被験者には、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）を組み入れた。全体的に、各投与群の人口統計学的特性に大きな違いはなかった。全 CZP 群の被験者の平均年齢は、50.53 歳（範囲：21.3～79.2 歳）であった。被験者の多くは男性であった（77.2%）。平均体格指数（BMI）は、25.98kg/m²であった。

PS0017 試験では、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者も参加可能とした。

CZP の安全性プロファイルを以下に要約した。

- 有害事象の発現率

Week 16 までの有害事象の発現率は、国内試験では全 CZP 群よりプラセボ（PBO）群で高く、海外試験ではほぼ同程度であった。

試験期間を通じて、国内試験（試験終了まで）及び海外試験（安全性データカットオフまで）のいずれにおいても、有害事象の発現率は CZP の投与群間でおおむね同程度であった。高度の有害事象の発現率も CZP の投与群間でおおむね同程度であった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現傾向も、各投与群でおおむね同様であった。国内試験の尋常性乾癬患者において、CZP の各用法・用量間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、CZP の長期投与によるリスクの上昇は認められなかった。

- 重篤な有害事象の発現率

国内試験の尋常性乾癬患者では、試験期間を通じて 8 例 9 件の重篤な有害事象が認められた。なお、重篤な有害事象の発現率は CZP 400mg Q2W 群より CZP 200mg Q2W 群でわずかに低かった。海外長期投与データでは 120 例 157 件の重篤な有害事象が認められたが、投与群間で発現率に差が認められた器官別大分類（SOC）はなく、特定の傾向は確認されなかった。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率

国内試験の尋常性乾癬患者では、試験期間を通じて 9 例 9 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。海外試験においても治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、CZP の長期投与によるリスクの上昇は認められなかった。

- 注目すべき有害事象

国内試験では、悪性腫瘍、うっ血性心不全及び主要な心血管系事象（MACE）、脱髄疾患、並びにループス及びループス様疾患は報告されなかった。全試験期間において尋常性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 2 例 3 件の重篤な感染症が認められた。維持期間に尋常性乾癬患者で CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の各 1 例に造血障害による血球減少症である好中球減少症及び血小板減少症が、膿疱性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例に好中

球減少症が認められた。維持期間（治験薬投与終了後）に関節症性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例に重篤な出血事象であるヘノッホ・シェーンライン紫斑病が認められた。維持期間に乾癬性紅皮症患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例に重篤な皮膚反応である多形紅斑が認められた。

海外試験では、ループス及びループス様疾患、並びに重篤な皮膚反応は認められなかった。重篤な感染症、悪性腫瘍、うっ血性心不全及び MACE、脱髄疾患、造血障害による血球減少症、並びに重篤な出血事象の発現率は低く、長期投与によるリスクの上昇も認められなかった。

- 国内試験及び海外試験の併合安全性データのいずれにおいても血液学的検査及び血液生化学検査の平均値の経時的変化に、臨床的に意味のある差はなかった。また、明らかな肝毒性のリスクも認められなかった。国内試験では、Hy's law 基準を満たす被験者はいなかった。海外試験では、Hy's law 基準を満たした被験者が 1 例認められたが、薬剤性ではないと考えられた。
- バイタルサインの平均変化量に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

乾癬を対象とした国内試験及び海外試験のいずれにおいても、CZP の安全性プロファイルは許容可能であり、長期投与によるリスクの上昇は認められなかった。また、国内試験及び海外試験における CZP の安全性プロファイルは、関節リウマチ患者を対象とした過去の CZP の臨床試験結果及び他の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬の安全性データから予想されるものであった。

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 開発プログラムの概要

国内では乾癬に関わる CZP の開発プログラムとして、中等度～重度の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした以下の 1 試験を実施した。

- 第 II/III 相、二重盲検、PBO 対照試験（PS0017 試験）

海外では、局面型皮疹を有する乾癬を対象とした開発プログラムを実施しており、以下の海外臨床試験が含まれる。

- 第 II 相試験（C87040 試験及び C87044 試験）
- 第 III 相、二重盲検、PBO 対照試験 [PS0005 試験（CIMPASI-1 試験）及び PS0002 試験（CIMPASI-2 試験）]：両試験とも Week 48 まで完了しており、非盲検期間を実施中である
- 第 III 相、二重盲検、PBO・実薬対照試験 [PS0003 試験（CIMPACT 試験）]：本試験は、Week 48 まで完了しており、非盲検期間を実施中である

このほかに、海外では関節症性乾癬を対象とした開発プログラムとして、成人発症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした、24 週間の二重盲検期間、24 週間の用量盲検期間及び 168 週間の非盲検期間の 3 パートで構成された PsA001 試験を実施している。

上記試験の結果に基づき、乾癬に対する CZP の安全性評価を行った。なお、PsA001 試験については、関節症性乾癬に対する安全性として 5.1.2 項に要約し、M2.7.6 項に詳細を示した。

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 1-1 及び表 1-2 に示した。

表 1-1 安全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 (CZP 群) 男性/女性	被験者数 (PBO 群) 男性/女性	最長 投与期間
国内試験 (第 II/III 相)			
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)	導入期間 (Week 0~16)		52 週間
	尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬 の合併例を含む) CZP 200mg Q2W 群 ^a = 36/12 CZP 400mg Q2W 群 = 42/11	尋常性乾癬患者 (関節症性乾 癬の合併例を含む) 21/5	
	関節症性乾癬患者 (部分集団) CZP 200mg Q2W 群 ^a = 4/2 CZP 400mg Q2W 群 = 7/3	関節症性乾癬患者 (部分集団) 5/0	
	膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患 者 (非盲検) CZP 200mg Q2W 群 ^a = 9/2 CZP 400mg Q2W 群 = 7/4	膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 患者 (非盲検) 該当せず	
維持期間 (Week 16~52)			
尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬 の合併例を含む) CZP 200mg Q2W 群 = 13/7 CZP 400mg Q4W 群 = 17/3 CZP 400mg Q2W 群 = 40/9	尋常性乾癬患者 (関節症性乾 癬の合併例を含む) 3/1		
関節症性乾癬患者 (部分集団) CZP 200mg Q2W 群 = 2/1 CZP 400mg Q4W 群 = 0/0 CZP 400mg Q2W 群 = 6/3	関節症性乾癬患者 (部分集団) 0/0		
膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患 者 (非盲検) CZP 200mg Q2W 群 = 8/2 CZP 400mg Q2W 群 = 7/4	膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 患者 (非盲検) 該当せず		
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 ^b = 44/15 CZP 400mg Q2W 群 = 42/16	37/22	12 週間
C87044 : 多施設共同、二重盲検、 C87040 試験の継続試験。 (完了)	CZP 200mg Q2W 群 = 23/11 CZP 400mg Q2W 群 = 27/10	0	12 週間
海外試験 (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)		144 週間 ^d
	CZP 200mg Q2W 群 ^a = 67/28 CZP 400mg Q2W 群 = 60/28	35/16	
維持期間 (Week 16~48)			
CZP 200mg Q2W 群 = 60/19 CZP 400mg Q2W 群 = 94/47	2/1		
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)		144 週間 ^d
	CZP 200mg Q2W 群 ^a = 58/33 CZP 400mg Q2W 群 = 43/44	26/23	
維持期間 (Week 16~48)			
CZP 200mg Q2W 群 = 50/31 CZP 400mg Q2W 群 = 64/59	1/5		
CIMPACT (PS0003) : 多施設共同、二重盲検、無 作為化、PBO 及び実薬対	導入期間 (Week 0~16)		144 週間 ^d
	CZP 200mg Q2W 群 ^a = 113/52 CZP 400mg Q2W 群 = 107/60	34/23	

試験番号/試験デザイン	被験者数 (CZP 群)	被験者数 (PBO 群)	最長 投与期間
	男性/女性	男性/女性	
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)	維持期間 (Week 16~48)		
	CZP 200mg Q2W 群 = 99/45	47/26	
	CZP 400mg Q2W 群 = 188/84 CZP 400mg Q4W 群 = 30/14		

CTD=common technical document; CZP=certolizumab pegol; OLE=open-label extension; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; 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 at Week 0

c In C87044, only subjects who responded after 12 weeks of treatment in C87040 (ie, showed an improvement $\geq 75\%$ 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 in C87040 was defined as a reduction by more than 50% of the maximal improvement in PASI score from Baseline during the Treatment Period.

d This Summary of Clinical Safety includes data from the completed Initial Treatment Period and Maintenance Treatment Period (ie, through Week 48) for the overseas studies. The ongoing OLE portions of the overseas Phase 3 studies are included through a data cut date of [REDACTED]

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, PS0017 Final CSR Table 2.1.1FA, Table 2.1.3.0FA, Table 2.1.5FA, Table 2.1.6.0FA, Table 2.1.9FA, Table 2.1.11FA

表 1-2 安全性評価に用いたその他の臨床試験
(関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験)

試験番号/試験デザイン	被験者数 (CZP 群)	被験者数 (PBO 群)	最長投与期間
	男性/女性	男性/女性	
海外試験 (第 III 相)			
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)		216 週
	CZP 200mg Q2W 群 ^a = 64/74	57/79	
	CZP 400mg Q4W 群 ^a = 62/73		
	用量盲検期間 (Week 24~48)		
	全 CZP 200mg Q2W 群 ^b = 88/110	該当せず	
全 CZP 400mg Q4W 群 ^b = 87/108			
非盲検期間 (Week 48~216)			
全 CZP 200mg Q2W 群 ^b = 88/110	該当せず		
全 CZP 400mg Q4W 群 ^b = 87/108			

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo

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

b All subjects who received CZP at the specified dose at some point during the study, including subjects who were originally randomized to PBO and switched to CZP at Week 16 or Week 24.

Data sources: PsA001 Week 24 Interim CSR Table 2.1.1, PsA001 Week 48 Interim CSR Table 2.1.4, PsA001 Final CSR Table 2.1.2

1.1.2 試験の概要

1.1.2.1 国内試験

1.1.2.1.1 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。

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 2 週間隔 (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 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、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 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 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 への増量を可能とし、CZP 400mg Q2W 群の被験者は治験責任医師の判断で CZP 400mg Q2W 投与を継続可能とした。なお、CZP 400mg Q2W では治療効果がないと治験責任医師が判断した場合、当該被験者は試験を中止した。

安全性は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び結核検査により評価した。更に、抗薬物（CZP）抗体（ADA）も測定した。

1.1.2.2 海外試験

1.1.2.2.1 CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験

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。

導入期間で、CIMPASI-1 試験では合計 234 例及び CIMPASI-2 試験では合計 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

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、40 又は 48 で PASI50 が未達成となった被験者は、試験を中止した。

盲検下の維持期間を完了し、Week 48 で PASI50 を達成した被験者は、非盲検期間に移行し、Week 144 まで（最長 96 週間）CZP 200mg Q2W を投与された。escape 投与で Week 48 まで試験を完了した被験者は、非盲検期間に移行し、CZP 400mg Q2W を投与された。非盲検期間では、PASI の結果及び治験責任医師の判断に基づく用量の調整を可能とした。

安全性は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び結核検査により評価した。更に、ADA も測定した。

1.1.2.2.2 CIMPACT 試験

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。

導入期間で、合計 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

海外において承認されている ETN の用法・用量は 50mg を週 2 回 12 週間投与であるため、Week 12 で CZP と ETN を比較した。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、ETN 投与は単盲検下で実施した [治験依頼者及び治験実施医療機関の盲検担当スタッフ（皮膚の評価者を含む）に対しては盲検を維持し、被験者及び非盲検

担当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]。試験の盲検性を確実に維持できるように、特に注意を払った。

CZP 群及び PBO 群の被験者は、Week 16 まで二重盲検下で調査された。

Week 16 で PASI75 を達成した被験者は、盲検下の維持期間（二重盲検、PBO 対照）に移行した。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。

- CZP 200mg Q2W 群の被験者は、CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q4W 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
- 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

なお、各投与群の被験者は、維持期間中の来院時に PASI50 が未達成の場合、再燃とみなした。再燃した場合、被験者は非盲検期間に移行し、CZP 400mg Q2W を投与された。Week 16 で PASI75 を達成し、かつ再燃なく維持期間を完了し、非盲検期間に移行した被験者は、CZP 200mg Q2W を投与された。

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、CZP 400mg Q2W を投与された。その後、Week 32、36、40、44 又は 48 に PASI50 が未達成となった場合は、試験を中止した。

安全性は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び結核検査により評価した。更に、ADA も測定した。

1.1.2.2.3 C87040 試験

C87040 試験は、第 II 相、多施設共同、用量反応、二重盲検、無作為化、PBO 対照、3 群並行比較試験であった。1 週間のスクリーニング期間の後、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 : Week 0 に初回用量 CZP 400mg を投与後、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

本試験の治療期間は 12 週間、追跡調査期間は最長 24 週間であった。治療効果が認められなかった（Week 12 の PASI75 が未達成）被験者は、C87044 試験への移行は不可とした。治療効果が認められ（Week 12 の PASI75 を達成）、追跡調査期間で再燃が認められた被験者は、C87044 試験への移行を可能とし、C87040 試験で割り付けられた用量で、12 週間再投与した。

再燃は、PASI スコアが、C87040 試験の治療期間におけるベースラインからの最大改善幅から 50% 超失われた場合と定義した。

安全性は、有害事象、臨床検査、ADA 及び自己抗体の濃度、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見により評価した。

1.1.2.2.4 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 試験の継続試験である。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。C87040 試験の Week 12 で PASI75 を達成し、その後の C87040 試験の追跡調査期間（最長 24 週間）で再燃した被験者のみが、C87044 試験での再投与を可能とした。

1 週間のスクリーニング期間の後、被験者は 12 週間の治療期間を開始した。治験薬の最終投与 14 週後に安全性追跡調査来院を実施した。

安全性は、有害事象、臨床検査、ADA 及び自己抗体の濃度、バイタルサイン、12 誘導心電図、並びに身体所見により評価した。

1.1.2.2.5 PsA001 試験

PsA001 試験は、進行性の活動性関節症性乾癬の成人患者を対象に、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った。

二重盲検期間（Week 0～24）では、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（又は Wk 0 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 Q4W 群（又は Wk 0 CZP 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（Week 24～48）では、最初に PBO に割り付けられ、Week 16 で escape 投与へ移行しなかった被験者は、CZP 200mg Q2W 群（開始用量 CZP 400mg を Week 24、26 及び 28 に 3 回投与後、Week 30 から CZP 200mg Q2W 投与）又は CZP 400mg Q4W 群（開始用量 CZP 400mg を Week 24、26 及び 28 に 3 回投与後、Week 32 から CZP 400mg Q4W 投与）のいずれかの群に 1 : 1 の割合で再度無作為に割り付けられた。最初に CZP 群に割り付けられた被験者は、割り付けられた用法・用量（CZP 200mg Q2W 又は CZP 400mg Q4W）での投与を継続した。

非盲検期間（Week 48～216）では、用量盲検期間と同一の用法・用量で投与を継続した。安全性追跡調査期間では、治験薬の最終投与 10 週後に安全性追跡調査来院を実施した。

安全性は、有害事象、臨床検査、ADA 及び自己抗体の濃度、バイタルサイン、並びに身体所見により評価した。

1.1.3 安全性データ

1.1.3.1 国内試験

本臨床的安全性では、試験治療下で発現した有害事象は治験薬の投与開始後から治験薬最終投与 70 日後までに発現した有害事象と定義し、安全性データを示した。（導入期間の中止症例での治験薬最終投与後 70 日以内の有害事象は Week 0～16 の解析に、維持期間完了症例あるいは維持期間の中止症例での治験薬最終投与後 70 日以内の有害事象は Week 0～52 の解析に含めた）。すべての安全性データは、無作為化解析対象集団（RS）、安全性解析対象集団（SS）、治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）、関節症性乾癬解析対象集団（PsAS）、非盲検コホート無作為化解析対象集団（CRS）又は非盲検コホート安全性解析対象集団（CSS）を用いて要約した。RS は、無作為に割り付けられた局面型皮疹を有する乾癬 [尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併例を含む）] 被験者で構成された。SS は、RS のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成された。PK-PPS は、RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に定量可能な血漿中 CZP 濃度試料を 1 回以上測定された被験者で構成された。PsAS は、SS の部分集団であり、ベースライン時に関節症性乾癬を有する被験者で構成された。CRS は、非盲検コホートにおいて無作為割付けされた膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症を有する被験者で構成された。CSS は、CRS のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成された。各解析対象集団の概要を表 1-3 に示した。

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

表 1-3 解析対象集団の概要 (国内試験)

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

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo

Note: Subjects who do not achieve a PASI50 response at the Week 16, 24, 32, or 40 visit will escape from double-blind treatment and enter the open-label arm of the study.

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

b Dosage could be changed to CZP 400mg Q2W at the discretion of the investigator

c CZP 400mg Q2W as 3 loading doses followed by CZP 200mg Q2W from the visit the response criterion is not met

d After Week 16, dosage could be changed to CZP 400mg Q2W at the discretion of the investigator.

1.1.3.2 海外試験

海外試験については、尋常性乾癬患者を対象とした2つの第II相試験 (C87040 試験、C87044 試験、いずれも完了) 及び3つの第III相試験 [CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験 (進行中、いずれの試験も導入期間及び維持期間が完了)] の5試験から、4つの異なる併合安全性データを作成し、欧米での承認申請に使用した。本概要では、これらの併合データを提示して、海外試験の結果を要約した。

海外併合安全性データの概要を表 1-4 に示した。

併合安全性データベース（Pool S1、Pool S2、Pool S3 及び Pool S4）に含めるデータの臨床データカットオフ日は、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験でそれぞれ 20■■年■■月■■日、20■■年■■月■■日及び 20■■年■■月■■日であった。Pool S3 は、第 II 相及び第 III 相試験で CZP の投与を受けた全被験者で長期投与及び安全性のデータを検討するために、20■■年■■月■■日を臨床データカットオフ日として更新し、臨床データカットオフ日までの Pool S3 のデータを今回の申請資料に示した。また、20■■年■■月■■日に安全性データカットオフ日を設定し、各第 III 相試験の臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間に発現した死亡、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象についてデータを示した（これらのデータは併合安全性データベースには含まれていない）。

表 1-4 併合安全性データの概要

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

CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo

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

1.1.3.3 試験データの併合

Pool S1 は、本申請の適応症及び対象集団での CZP の安全性を裏付けるための海外試験の主要な併合データであり、尋常性乾癬患者を対象とした PBO 対照、第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）の導入期間中に治験薬を投与された被験者を含めた。

Pool S2、Pool S3 及び Pool S4 は、Pool S1 を補うデータである。Pool S2 には、尋常性乾癬患者を対象とした PBO 対照試験である第 II 相 C87040 試験及び第 III 相試験 3 試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）の PBO 対照の導入期間中に治験薬を投与された被験者を含めた。Pool S3 には、第 II 相及び第 III 相試験（C87040 試験、C87044 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）の導入期間、維持期間又は非盲検期間に CZP の投与を受けた被験者を含めた。Pool S4 には、第 III 相試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）で維持期間（Week 16~48）に治験薬の投与を受けた被験者を含めた。

海外試験における導入期間の安全性の要約として、Pool S1 及び Pool S2 があるが、Pool S2 は試験デザインの異なる C87040 試験^{注1)}のデータを含むため、本概要における国内外の安全性の比較には主に Pool S1 を用いた。海外試験における長期投与時の安全性の要約としては、本概要では維持期間のデータのみを含む Pool S4 に比べてより包括的で長期間の安全性評価が可能な Pool S3 を主として使用した。

以下に、海外試験の併合安全性データの詳細を示す。

1.1.3.3.1 Pool S1

安全性の主要な併合データである Pool S1 には、第 III 相試験 [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 (Week 0~16) に治験薬を投与された被験者を含めた。

CIMPASI-1 試験及び CIMPASI-2 試験の試験デザイン及び選択基準は同一である。CIMPACT 試験の試験デザインは CIMPASI 試験と異なる (1.1.2.2.2 項に記載したとおり、導入期間の Week 12 まで実薬対照群が含まれ、これらの被験者は Week 16 に再割付けされた) が、16 週間の導入期間の CZP 群と PBO 群との比較については同一であった。また、CIMPACT 試験の選択基準は、ETN 使用歴のある患者を除外したことを除き、CIMPASI 試験と同一であった。3 試験とも、Week 0 から Week 16 まで同一の用量、剤形及び投与スケジュールであった。

ETN を使用した試験が CIMPACT 試験のみであったため、CIMPACT 試験で ETN に割り付けられた被験者は Pool S1 から除外した。C87040 試験及び C87044 試験は第 III 相試験ではないため、Pool S1 から除外した。

1.1.3.3.2 Pool S2

Pool S1 と同様に、Pool S2 にも CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験 (CZP 群及び PBO 群のみ) の導入期間に治験薬の投与を受けた被験者を含めた。更に、C87040 試験で 12 週間の治療期間に CZP 又は PBO の投与を受けた被験者も Pool S2 に含めた。C87044 試験は、PBO 対照試験でないため、Pool S2 から除外した。なお、Pool S2 の解析結果は本概要には含めず、[\[ISS\]](#) に示した。

1.1.3.3.3 Pool S3

CZP 投与を受けた中等度～重度の尋常性乾癬の全被験者で、CZP 長期投与時の安全性データを検討するため、C87040 試験、C87044 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験のデータを併合し、Pool S3 とした。これらの 5 試験のいずれかで CZP の投与を受けた全被験者を Pool S3 に含めた。20██年██月██日の臨床データカットオフ日までの CZP 投与中に収集されたすべての安全性データを含めた (すなわち、導入期間、維持期間及び非盲検期間のデータを併合した)。

^{注1)} C87040試験は、投与期間が短く (第III相試験の16週間に対し12週間)、開始用量の投与スケジュールも異なっていた (第III相試験のWeek 0、2及び4にCZP 400mgを3回投与に対し、Week 0にCZP 400mgを単回投与)。また継続試験 (C87044試験) での投与は断続的であった。

Pool S3 の長期安全性は4つの投与群で検討し、CZP 投与を受けた被験者のみを含めた。投与群は、「第 III 相 CZP 200mg Q2W 群」、「第 III 相 CZP 400mg Q2W 群」、「第 III 相全 CZP 群」及び「第 II/III 相全 CZP 群」と設定した。第 III 相投与群は、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験又は CIMPACT 試験で CZP 投与を受けた全被験者のデータを含めた。第 II/III 相投与群は、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験、CIMPACT 試験、C87040 試験及び C87044 試験で CZP 投与を受けた全被験者のデータを含めた。CIMPACT 試験で CZP 400mg Q4W 投与中に収集したデータは、1 ヶ月あたりの累積投与量が CZP 200mg Q2W と等しいため、要約表内では第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の欄に要約した。M2.7.6 項では、CIMPACT 試験での CZP 400mg Q4W を CZP 200mg Q2W とは別に要約した。

Pool S3 に基づく主要な安全性解析では、直前に投与された用量に基づいて被験者を CZP 群に含めた。複数の用量で CZP を投与された被験者は、各投与群に含まれたため、各投与群の被験者数は、CZP 投与を受けた合計被験者数を上回った。PBO 対照試験/期間の PBO 投与中及び CIMPACT 試験の ETN 投与中に収集された安全性データは、これらの要約から除外した。CZP 投与中に収集したその他すべての安全性データを含めた。

Pool S3 の安全性解析の一部（有害事象発現状況の概要、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率及び曝露量で補正した事象発現率を含む有害事象発現状況、並びに曝露量で補正した重篤な有害事象の 100 患者・年あたりの有害事象発現率及び曝露量で補正した事象発現率を含む重篤な有害事象の発現状況）では、盲検下の CZP データのみを使用した。これらの一連の副次的安全性解析では、非盲検期間中又は非盲検 escape 投与へ移行後の CZP 投与中に収集した安全性データを除外した。

1.1.3.3.4 Pool S4

第 III 相試験の維持期間（Week 16～48）に収集した安全性データを要約するため、Pool S4 には、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の維持期間中に治験薬の投与を受けた被験者を含めた。

C87040 試験及び C87044 試験は、維持期間がないため、Pool S4 から除外した。

Pool S4 に基づく一連の安全性解析では、Week 16 に CZP 400mg Q2W の escape 投与に移行した被験者を含め、Week 16 の時点で割り付けられている用量に基づいて被験者を分類した。CIMPACT 試験で CZP 400mg Q4W 投与中に収集されたデータは、1 ヶ月あたりの累積投与量が CZP 200mg Q2W と等しいため、CZP 200mg Q2W のデータと統合して取り扱った。なお、Pool S4 の解析結果は臨床検査値に関する解析結果の一部を除き、本概要には含めず、[ISS] に示した。

1.1.4 安全性評価

尋常性乾癬患者を対象とした各試験の安全性評価の概要を表 1-5 に示した。心電図を除き、国内試験と海外第 III 相試験で安全性評価の項目は同一であった。

尋常性乾癬患者を対象とした試験での有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び心電図（PS0017 試験及び海外第 II 相試験のみ）の評価の詳細を、本概要に記載した。各試験で実施された安全性評価及びその結果についての詳細は、M2.7.6 項に記載した。

海外試験については併合安全性データを対象に安全性を評価した。併合安全性データベースには完了した第 II 相試験 2 試験のデータのほか、実施中の第 III 相試験 3 試験（CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験）における 20■■年■■月■■日までの治験来院のデータを含めた。

また、海外第 III 相試験では、20■■年■■月■■日を別途安全性データカットオフ日として設定し、併合安全性データカットオフ日（20■■年■■月■■日）から安全性データカットオフ日までの間に発生した死亡、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象についても本概要にデータを提示した（死亡：2.1.5 項、重篤な有害事象：2.1.6 項）。

表 1-5 尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の安全性評価の概要

	国内試験	海外試験			
	PS0017	C87040	C87044	CIMPASI-1, CIMPASI-2	CIMPACT
バイタルサイン	X	X	X	X	X
心電図	X	X	X	—	—
胸部 X 線検査	X	—	—	X	X
身体所見	X	X	X	X	X
結核検査 ^a	X	X	X	X	X
妊娠検査 ^b	X	X	X	X	X
血液学的検査	X	X	X	X	X
血液生化学検査	X	X	X	X	X
尿検査	X	X	X	X	X
抗薬物抗体、自己抗体 ^c	X	X	X	X	X

ANA=antinuclear antibody; anti-dsDNA=anti-double stranded deoxyribonucleic acid; CZP=certolizumab pegol;

IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; IGRA=interferon-gamma release assay; PPD=purified protein derivative

a In the Phase 2 studies, a PPD test was performed. In the Phase 3 studies, an IGRA test was performed.

b Pregnancy tests were either serum or urine.

c In all of the studies, anti-CZP antibodies were assessed. In the Phase 2 studies, ANA, anti-dsDNA antibody, anti-cardiolipin IgG, and anti-cardiolipin IgM antibodies were also assessed. Neutralizing antibodies were assessed in the Phase 2 studies as well as in CIMPASI-1 and CIMPASI-2.

1.1.4.1 有害事象

治験薬投与開始後の有害事象のデータのみを要約した。有害事象データは、観察及び間接的質問により収集した。

有害事象とは、医薬品を投与された患者又は臨床試験被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしもこの治療との因果関係があるとは限らない。したがって、有害事象は、医薬品（被験薬）の使用と時間的に関連する、あらゆる好ましくない意図せぬ徴候（異常な臨床検査所見を含む）、症状又は疾患を含み、当該医薬品（被験薬）との関連を問わない。

治験薬が治療対象としている状態／疾患の徴候又は症状は、各被験者の既往又はベースライン期間からその性質が大きく変化した場合や頻度又は重症度が臨床的に有意に増大した場合に有害事象として報告した。

1.1.4.1.1 重篤な有害事象の定義

被験者に有害事象の発現が確認された場合、有害事象の重篤度を決定した。重篤な有害事象は以下の基準の 1 つ以上に該当するものと定義した。

- 死亡
- 生命を脅かすもの（生命を脅かすものは、より重症であったなら死に至っていたかもしれない反応は含まない）
- 顕著な又は永続的障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常／出生時奇形を来すもの（胎児に発生したものを含む）
- 患者又は被験者を危険に曝すかもしれない、又は重篤の定義に記載されている他の結果に至らないよう内科的若しくは外科的介入が必要となるかもしれないと医学的に判断される重要な医学的事象（重要な医学的事象は潜在的Hy's Law、救急外来若しくは自宅での集中治療を要するアレルギー性気管支痙攣、入院に至らない血液疾患、又は薬物依存若しくは薬物乱用の発現を含むが、これらに限らない）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
病院に入院した患者は、たとえ同日中に退院しても、「入院を要する」の基準に該当する。入院に至った救急外来受診も、「入院を要する」の基準に該当する。入院に至らない救急外来受診はこの基準には該当しないが、重篤の定義に記載されている他の基準（例、生命を脅かす有害事象、重要な医学的事象）について評価する必要がある。有害事象の発生とは関連のない理由（例、異常な又は非典型的な形で悪化又は発現していない先在の状態のために事前に計画されていた手術又は待機的手術）のための入院は、報告の条件を満たさない。例えば、被験者がある状態を病歴に記録されており、その後、その状態に対して事前に手術を計画された場合には、重篤度基準を評価すべき有害事象がないことから、その手術又は入院を重篤な有害事象として記録するのは適当ではない。先在の状態が異常な又は非典型的な形で悪化又は発現している場合には、これは有害事象の条件を満たし、必要に応じて、当該事象の重篤性を決定する必要があるということに注意する。

1.1.4.1.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象とは、欧州の医薬品リスク管理計画に記載されている、又は「重篤な」、「予期しない」及び「治験薬との因果関係が疑われる」の緊急報告基準は満たさないが、基準外の緊急報告を要するその他の義務に該当するあらゆる有害事象とした。以下の注目すべき有害事象は、1.1.4.1.1 項に記載された定義を満たさない場合も、重篤な有害事象と同一の緊急報告基準に基づいて報告した。

- 日和見感染症を含む重篤な感染症
- リンパ腫を含む悪性腫瘍
- うっ血性心不全
- 重篤な心血管系事象
- 脱髄疾患
- 再生不良性貧血、汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症
- 重篤な出血事象
- ループス及びループス様疾患

- 重篤な皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等）

1.1.4.1.3 その他の有害事象

緊急報告の義務に該当しないが、肝臓系事象、過敏反応／アナフィラキシー反応及び乾癬の悪化も分析のために収集した。更に、MACE も重篤な心血管系事象として収集し、異なる分類とはみなさなかった。

1.1.4.1.4 有害事象の重症度及び因果関係の評価

すべての試験で、治験責任医師が個々の有害事象の重症度を評価し、有害事象の重症度別（軽度、中等度、高度）の発現状況を要約し、各試験の治験総括報告書で報告した。解析及び報告では、治験責任医師により重症度が判定されなかった有害事象は、高度の有害事象として取り扱った。

更に、すべての試験で、有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師による因果関係評価に基づいて決定した。治験責任医師が因果関係の評価しなかった有害事象は、保守的に治験薬との関連ありとして取り扱った。

1.1.4.1.5 有害事象収集のスケジュール

すべての試験で、有害事象は自己申告又は治験責任医師の観察により各来院時に収集した。各来院では、有害事象を検出するために「（前回の来院以降）あなたの健康に何か異常を感じましたか」等の一般的な問いかけを行った。

治験責任医師は、試験参加中のすべての期間に被験者が経験したすべての有害事象を報告し、その有害事象が消失するか安定化するまで追跡するよう指導された。更に、治験責任医師は、治験薬投与を中止してから 10 週間、すべての有害事象について追跡するよう指導された。

各治験実施医療機関及び各試験の間で、治験責任医師の安全性評価を標準化するため、各試験の治験実施計画書及び症例報告書に評価項目である重篤度、重症度及び因果関係について標準的評価法を記載した。

安全性データを確実に収集するため、治験薬を投与していない場合でも、具体的な治験手順が実施されていれば、治験実施計画書に規定された治験薬投与開始前及び治験薬投与中止後の期間を含む試験期間中（同意書への署名後）に発生したすべての有害事象を症例報告書に記載した。これには、初回来院前に認められなかったすべての有害事象及び初回来院後に再発又は悪化したすべての有害事象が含まれた。

有害事象は、消失、後遺症の安定、治験責任医師が臨床的に重要ではなくなったと判断した時点又は被験者が追跡不能となる時点まで追跡調査することとし、被験者が試験を終了した時点で有害事象が未回復の場合も同様とした。追跡調査を行わない場合、治験責任医師はその妥当性を説明する必要があった。継続中の海外第 III 相試験では、治験薬投与を中止してから追跡調査を 10 週間継続することとした。

1.1.4.1.6 有害事象のコーディング

尋常性乾癬患者を対象とした各試験の有害事象用語を併合し、要約するため、MedDRA バージョン 18.1 を使用してすべての用語をコーディングした（完了した試験については、必要に応じて再コーディングした）。完了した試験で報告された有害事象が、プログラムにより再コーディングできない場合、最初にコーディングされた用語を適用した（完了した第 II 相試験では MedDRA バージョン 9.0 が使用された）。PsA001 試験の有害事象は、MedDRA バージョン 14.1 を使用してコーディングした。

1.1.4.2 臨床検査データ

尋常性乾癬患者を対象とした国内外臨床試験では、個々の治験実施計画書に規定された検体採取来院時に通常の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査用の血液検体及び尿検体を定期的に採取し、治験総括報告書に記載した。各試験では、中央検査施設で検体を分析した。

尋常性乾癬患者を対象とした国内外臨床試験で収集した臨床検査項目の要約を表 1-6 に示した。

表 1-6 尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験で収集した臨床検査項目

	国内試験	海外試験			
	PS0017	C87040	C87044	CIMPASI-1, CIMPASI-2	CIMPACT
血液学的検査					
好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数	X ^a	X	X	X ^a	X ^a
MCH、MCHC、MCV	X	—	—	X	X
血液生化学検査					
ALT、AST、カルシウム、カリウム、総ビリルビン、ナトリウム、GGT	X	X	X	X	X
アルカリホスファターゼ、アルブミン、クレアチニン、CRP	X	X	X	—	—
BUN、クロール、総コレステロール、グルコース、LDH、マグネシウム	X	—	—	X	X
β-D-グルカン、シアル化糖鎖抗原 KL-6、B 型肝炎スクリーニング、C 型肝炎スクリーニング、HIV スクリーニング、HTLV-1 型抗体、血清妊娠検査	X ^b	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c
総蛋白、尿素	—	X	X	—	—
クレアチンキナーゼ	—	—	—	X	X
尿検査					
アルブミン、細菌、結晶、グルコース、pH、赤血球、白血球	X ^d	X ^d	X ^d	X	X
妊娠検査用尿ディップスティック	X	—	—	—	—

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BUN=blood urea nitrogen; CRP=C-reactive protein; GGT=gamma glutamyltransferase; HIV=human immunodeficiency virus; HTLV=human T-lymphotropic virus; LDH=lactate dehydrogenase; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume
a Including atypical lymphocytes
b Serum pregnancy testing at Screening only
c Excluded β -D-glucan, sialylated carbohydrate antigen KL-6, and human T-lymphotropic virus-1 antibody (These items were measured in PS0017 only.)
d If an abnormality was detected with the urine dipstick test, a microscopy urinary analysis was performed.

1.1.4.3 心電図データ

PS0017 試験では、標準 12 誘導心電図を記録した。海外第 III 相試験では、心電図データを収集しなかった。

1.1.4.4 バイタルサイン

治験薬の投与前に血圧を測定した。血圧測定の 5 分前から血圧測定中は、被験者の姿勢は座位とした。収縮期血圧及び拡張期血圧を mmHg 単位で記録した。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された異常所見を有害事象として記録した。バイタルサインの測定値を電子症例報告書に記録した。

体重は、キログラム (kg) 単位で記録した。体重の測定値は、電子症例報告書に記録した。

1.1.4.5 ADA

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、新規の測定法は国内第 II/III 相試験 (PS0017 試験) で用いられた。

1.1.4.5.1 海外試験 (従来の ADA 測定法)

C87040 試験、C87044 試験、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験では、ELISA を用いてスクリーニングを実施し、ADA を測定した (PsA001 試験も同様の方法を用いた)。

検体を採取した各来院時に、ELISA を用いたスクリーニングアッセイにより ADA の発現状況を確認した。各来院で、以下の定義を適用した。

- 2.4units/mL 以下の場合を ADA 陰性と定義した
- 2.4units/mL 超の場合を ADA 陽性と定義した

また、各試験期間 (海外第 III 相試験 : CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験の導入期間及び導入期間+維持期間、並びに PsA001 試験の二重盲検期間及び二重盲検期間+用量盲検期間、第 II 相試験 : C87040 試験の治療期間、C87040 試験の追跡調査期間、並びに C87040 試験及び C87044 試験の治療期間) ですべての ADA を測定し、要約した。すべての試験期間に以下の定義を適用した。

- 当該試験期間中の CZP 投与中のいずれの測定値も 2.4units/mL 超でない場合を ADA 陰性と定義した
- 当該試験期間中の CZP 投与中の測定値が 2.4units/mL 超の場合を ADA 陽性と定義した

ベースライン、10 週間の追跡調査期間及び最終投与の 71 日以上後に得られた測定値は、これらの ADA の発現状況の定義から除外した。

ADA の発現状況は、Pool S3 で来院別及び投与群別に要約した。C87040 試験及び C87044 試験では、CIMPASI 試験や CIMPACT 試験とは異なる時点で ADA の状態を評価したため、これらの第 II 相試験は海外第 III 相試験とは別に要約した。詳細は、M2.7.2 項及び 2.1.10 項に記載した。

1.1.4.5.2 国内試験（新規の ADA 測定法）

PS0017 試験では、血漿中 ADA を測定するために多段階アプローチを採用した。

この多段階アプローチでは、スクリーニングアッセイのカットポイント以上の検体に、確認アッセイを行った。確認アッセイのカットポイント以下の検体（ADA 陽性検体）は、更にタイターアッセイを行った。スクリーニングアッセイのカットポイント未満又は確認アッセイのカットポイント超の検体（ADA 陰性検体）は、それ以上分析しなかった。

治験薬投与開始後に発現した抗薬物（CZP）抗体（TE-ADA）についての被験者の分類は以下のとおり。

- TE-ADA 陰性：（1）いずれの時点の検体も ADA 陽性ではない被験者。（2）ベースラインで ADA 陽性であるが、その後の検体はすべて ADA 陰性又は ADA 陽性でもタイターのベースライン値からの増加倍率が 1.67 より低い被験者
- TE-ADA 陽性：（1）ベースラインで ADA 陰性で、その後に 1 つ以上の検体が ADA 陽性の被験者。（2）ベースラインで ADA 陽性で、その後に 1 つ以上の検体が ADA 陽性であり、タイターのベースライン値からの増加倍率が 1.67 以上の被験者

また、試験期間（導入期間及び導入期間+維持期間）のすべての TE-ADA の発現状況を確認し、要約した。

なお、分析方法の特性が異なるため、ELISA を用いたスクリーニングアッセイと多段階アプローチとの間で ADA の発現状況を比較することはできない。

1.1.4.6 身体所見

治験責任医師は、全被験者に身体的検査を実施した。身体的検査の対象は、全身の外観、頭部、耳、眼、鼻、喉、頭髪、皮膚、呼吸器、循環器、消化管、筋骨格系、肝臓、神経及び精神の状態であった。試験中におけるスクリーニング時からの臨床的に意味のある変化を有害事象として記録した。更に、結核の徴候及び症状を治験実施計画書に従って評価した。

1.1.4.7 結核の評価及び管理

PS0017 試験及び海外第 III 相試験では、すべての被験者で、身体的検査での結核の徴候及び症状の確認、胸部 X 線検査、臨床検査、並びに質問票による結核の評価を行った。スクリーニング

時、すべての被験者は、インターフェロン- γ 遊離検査 (IGRA)、胸部 X 線検査 (スクリーニング前の 3 ヶ月間に実施していない場合)、並びに結核の徴候及び症状の検査を受けた。更に、各被験者は結核の症状及び結核に曝露した可能性について結核質問票に記入した。胸部 X 線画像の読影は、資格を持つ放射線科医/呼吸器専門医が行い、活動性又は潜伏結核の所見の有無を確認した。

第 II 相試験の被験者には、スクリーニング時に精製ツベルクリン皮膚テストが実施された。

PS0017 試験及び海外第 III 相試験のスクリーニングでは、潜伏結核を有する被験者は、治験薬の初回投与の 4 週間以上前に潜伏結核治療を開始し、治療を完了することとした。スクリーニング期間に 4 週間以上の結核治療を完了できなかった潜伏結核を有する被験者には、再スクリーニングを 1 回実施することが認められた。この場合、すべてのスクリーニング評価を再度実施することとした。

抗体陽転 [最新の結果が陽性 (IGRA) であるが、前回の検査結果が陰性 (IGRA) であることと定義] が認められた場合、被験者は新たな潜伏結核又は活動性結核のいずれかの疑いがあると考えられた。陽転が認められ、新たな潜伏結核又は新たな活動性結核のいずれかが示唆された場合、治験薬の投与を直ちに中断し、適切な専門医 (呼吸器科医、感染症専門医) を受診して更なる検査を受けることとした。適切な専門医により、被験者が潜伏結核にも活動性結核にも感染していないと確認される場合もあった (偽陽性)。更なる評価 [血液検査 (IGRA 陽性の場合)、胸部 X 線検査等] も行う必要があった。

潜伏結核感染が認められた被験者は、予防的治療を開始しない場合、試験を中止する必要があった。更に、治験責任医師又は治験依頼者の判断で、被験者の抗結核療法非遵守が認められた場合、治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

1.1.4.7.1 胸部 X 線による結核検査

スクリーニング来院前の一定期間内に単純後前胸部 X 線検査を実施していない場合、スクリーニング期間中に本検査を実施しなければならなかった。治験薬の初回投与前に、胸部 X 線像に (過去又は現在の) 結核感染の徴候が認められないこととした。胸部 X 線検査 (又は実施している場合、胸部コンピュータ断層撮影) では、資格を持つ放射線科医/呼吸器専門医による判定で、結核感染陰性である必要があった。身体的検査又は胸部 X 線検査で、新規の臨床的に重要な所見が認められた場合、有害事象として記録する必要があった。

1.1.4.7.2 インターフェロン- γ 遊離検査

PS0017 試験及び海外第 III 相試験では、すべての被験者でスクリーニング時に IGRA を実施し、更に PS0017 試験では Week 24 及び 52 に、海外試験では前回胸部 X 線検査陰性であった被験者に年 1 回 (48 週ごとに)、IGRA を実施した。IGRA の結果は、陽性、陰性又は判定不能として記録した。

1.1.4.7.3 結核質問票

PS0017 試験及び海外第 III 相試験では、質問票「結核の徴候及び症状の評価」を使用し、結核の治療を必要とする被験者の特定を支援した。スクリーニング時に「活動性結核患者又は最近結核治療を受けた者と濃厚な接触を持ったことがありますか?」という質問に「はい」と回答した被験者

は、治験に登録することができなかった。スクリーニング時に、質問票のその他のいずれかの質問に「はい」と回答した場合、追加の評価が必要であった。潜伏結核に感染した被験者は、予防的治療を受けた後に、治験薬の投与を継続した（治験実施計画書で規定した予防治療が可能な場合）。活動性結核に感染した被験者は、試験を中止した。

1.1.4.8 妊娠検査

（妊娠可能な女性の）妊娠検査は、スクリーニング時の血清検査により行った。また、血清検査及び尿検査を、第 III 相試験の治験実施計画書に規定されたその他の来院時に実施した。

1.1.4.9 薬物動態及び免疫学的評価項目

薬物動態及び免疫学的評価項目の要約及び解析には、国内試験では PS0017 試験の部分集団、海外試験では Pool S3 のデータを使用した。薬物動態及び免疫学的評価項目の評価は、M2.7.2 項に詳述した。

1.1.5 臨床的安全性の解析

PS0017 試験の解析及び海外試験の併合データの解析について、以下の項に記載した。

1.1.5.1 被験者の内訳

PS0017 試験について、被験者の内訳を投与群別に要約し、以下の被験者数及び割合を求めた。

- 導入期間を開始した被験者
- 導入期間を完了した被験者（Week 16 来院を実施した被験者と定義）
- 導入期間を中止した被験者及び主な中止理由
- 導入期間を完了したが維持期間を開始しなかった被験者
- 維持期間を開始した被験者
- 維持期間を中止した被験者及び主な中止理由

Pool S1 について、被験者の内訳を投与群別に要約し、以下の被験者数及び割合を求めた。

- 導入期間を開始した被験者
- 導入期間を完了した被験者（Week 16 来院を実施した被験者と定義）
- 導入期間を中止した被験者及び主な中止理由

Pool S3 の被験者の内訳の要約では、以下を示した。

- CZP 投与を受けた被験者
- 各試験の臨床データカットオフ日に試験を継続中の被験者
- 各試験の臨床データカットオフ日に既に試験を完了している被験者
- 各試験で臨床データカットオフ日までに試験を中止した被験者及び主な中止理由

1.1.5.2 被験者背景及びベースライン特性

以下の被験者背景及びベースライン特性の項目を要約し、PS0017 試験及び海外試験の Pools S1 及び S3 の投与群ごとに示した。

- 年齢 (歳)
- 性別 (男性、女性)
- 人種 (海外試験)
- 民族 (海外試験)
- ベースライン身長 (cm)
- ベースライン体重 (kg)
- BMI (kg/m^2)
- 罹病期間 (年) — 尋常性乾癬の発現日に基づく分類 (罹病期間の中央値以下、中央値超)
- 光線療法又は光化学療法の経験 (あり/なし)
- 光線療法、メトトレキサート (MTX) 及びシクロスポリンのうち2種類以上の全身療法の経験 (かつ生物学的製剤の使用経験なし) (あり/なし) (海外試験)
- 非生物学的製剤による全身療法の経験 (経験なし、1種類、2種類、3種類以上)
- 過去の生物学的製剤の使用
- 過去の TNF 阻害薬の使用 (あり/なし)
- 乾癬に対する全身療法の経験 (あり/なし)
- 関節症性乾癬の全身療法 (あり/なし) (PS0017 試験の PsAS のみ)
- 関節症性乾癬の合併 (あり/なし)
- 過去の抗インターロイキン (IL) -17 製剤の使用 (海外試験)
- 過去の抗 IL-12/IL-23 製剤の使用 (海外試験)
- 爪乾癬の有無 (あり/なし) (PS0017 試験のみ)

PS0017 試験及び Pool S1 について、MedDRA の SOC 及び基本語 (PT) 別に既往歴及び合併症の状況を示した。

1.1.5.3 曝露状況

PS0017 試験及び海外試験の Pool S1 について、導入期間の曝露期間を投与群別に要約した。Pool S3 の曝露期間は、併合した全 CZP 群及び CZP 投与群別に示した。CZP 200mg Q2W 及び CZP 400mg Q2W の両方の投与を受けた被験者については、CZP 200mg Q2W のみを投与された期間は CZP 200mg Q2W に、CZP 400mg Q2W のみを投与された期間は CZP 400mg Q2W に集計した。

PS0017 試験及び海外試験併合データについて、曝露期間（日）の記述統計量を要約した。各投与群の全被験者の曝露量の合計である総曝露期間（患者・年）も、これらの要約の一部として表に示した。曝露状況の区分ごとに被験者数及び被験者の割合を、投与群別に要約した。Pool S3 に関しては、全 CZP 群及び CZP 投与群別に、曝露状況の区分ごとに示した。

Pool S1 及び Pool S3 については、年齢区分（40 歳未満、40～64 歳以下、65 歳以上）及び性別による部分集団についても曝露量を要約した。

1.1.5.4 有害事象

ベースライン当日に発現した有害事象は、治験薬投与開始後に発現した有害事象とみなした。治験薬の投与期間中（初回投与日から最終投与日までの期間+70 日間）に被験者が死亡した場合、有害事象の期間は死亡日までとした。同様に、臨床データカットオフの時点で被験者が試験を継続している場合又は治験薬の最終投与日の 70 日後が臨床データカットオフ日の後である場合、有害事象の期間は臨床データカットオフ日までとした。

治験薬投与前及び治験薬の最終投与日の 70 日後より後に発現した有害事象は、治験薬投与開始後に発現した有害事象とみなさなかった。

すべての要約には、発現日が各試験の臨床データカットオフ日前である有害事象のみを含めた。

PS0017 試験、並びに CIMPASI 及び CIMPACT 試験では、有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり (Related)」及び「関連なし (Not related)」の 2 段階で評価した。C87040 及び C87044 試験では、有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし (None)」、「おそらく関連なし (Unlikely)」、「関連あるかもしれない (Possible)」、「おそらく関連あり (Probable)」及び「関連あり (Highly probable)」の 5 段階で評価した。併合データの要約で、「治験薬との関連あり」と取り扱う有害事象の判断は、各試験の解析で使用した規定に従った。因果関係が「関連あり (Related, Highly probable)」、「関連あるかもしれない (Possible)」及び「おそらく関連あり (Probable)」の有害事象を「治験薬との関連あり」の有害事象と定義し、治験薬との因果関係が「関連なし (Not related, None)」及び「おそらく関連なし (Unlikely)」と判断された有害事象は、治験薬との関連なしの有害事象として要約した。因果関係の判定が不明の有害事象は、「治験薬との関連あり」の有害事象として取り扱った。

重症度が判定されなかった有害事象は、高度の有害事象として取り扱った。

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約には、症例報告書で治験薬に対して取られた措置が「投与中止」である又は症例報告書の「本有害事象により試験中止に至ったか？」に対する回答が「はい」である有害事象を含めた。

以下の分類を用いて、有害事象を ADA の発現別に要約した。

- 最初に ADA が陽転する前に発現した有害事象
- 最初に ADA が陽転した後に発現した有害事象
- ADA が常に陰性の被験者で発現した有害事象

比較的良好にみられる有害事象は、PS0017 試験ではいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象、海外試験の併合データではいずれかの投与群で発現率 5%超の有害事象と定義した。更に併合データ解析では、発現率 1%以上の有害事象も示した。

一部の有害事象の要約では、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率とその 95%信頼区間及び曝露量で補正した事象発現率を求めた。

有害事象は、MedDRA でコーディングされた用語 [SOC、高位語 (HLT) 及び PT] に基づいて要約した。乾癬を対象とした、過去及び現在の試験間で有害事象用語を併合し、要約するため、共通する単一の辞書である MedDRA バージョン 18.1 を使用してすべての有害事象をコーディングした (完了した試験については、必要に応じて再コーディングした)。完了した試験で報告された有害事象がプログラムで再コーディングできない場合、最初にコーディングされた用語を適用した (完了した第 II 相試験では MedDRA バージョン 9.0 を使用した)。

1.1.5.5 臨床検査データ

第 III 相試験で定期的実施された一連の血液生化学検査及び血液学的検査の検査項目を含めた。臨床検査を受けるための絶食は不要とした。以下の検査項目を要約した。

- 血液生化学検査：カルシウム、クロール、CRP*、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、グルコース、BUN、クレアチニン*、ALP*、AST、ALT、GGT、総ビリルビン、LDH、総コレステロール、アルブミン*、β-D-グルカン*、KL-6*及びクレアチンキナーゼ**

* PS0017 試験でのみ測定 ** 海外第 III 相試験でのみ測定

- 血液学的検査：好塩基球 (絶対数)、好酸球 (絶対数)、リンパ球 (絶対数)、単球 (絶対数)、好中球 (絶対数)、ヘマトクリット、ヘモグロビン、MCH、MCHC、MCV、血小板数、赤血球数及び白血球数

C87040 試験及び C87044 試験では以下の検査項目を評価しなかったため、海外第 III 相試験のデータと併合しなかった。

- 血液生化学検査：BUN、クロール、マグネシウム、グルコース、クレアチンキナーゼ、LDH 及び総コレステロール
- 血液学的検査：MCH、MCHC 及び MCV

リウマチ共通毒性基準 v2.0 (Woodworth et al, 2007) に基づき、Grade 3 以上に分類された臨床検査値の異常を顕著な臨床検査値の異常と定義した。これらの試験で顕著な異常値を定義するためにリウマチ共通毒性基準を選択した理由は、有害事象共通用語規準より厳密な基準であり [リンパ球以外 (表 1-7 参照)]、CZP の以前の臨床試験でもリウマチ共通毒性基準を使用したためである。顕著な異常値の定義を表 1-7 (血液学的検査) 及び表 1-8 (血液生化学検査) に示した。

表 1-7 血液学的検査の顕著な異常値の定義

検査項目 (SI 単位)	顕著な低値	顕著な高値
ヘモグロビン (g/L)	<基準値下限かつベースラインからの減少>20 又は絶対値 <80	該当せず
白血球 (総数×1000)	<2.0	該当せず
リンパ球 (×1000)	<0.5 ^a	該当せず
好中球 (×1000)	<1.0	該当せず
血小板 (×1000)	<50	該当せず

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN=lower limit of normal;RCTC=Rheumatology Common Toxicity Criteria

^a For lymphocytes, the Grade 3 CTCAE cut point was used, as the RCTC Grade 3 cut point (<1.0) is higher than the LLN (0.8) specified by the lab.

表 1-8 血液生化学検査の顕著な異常値の定義

検査項目 (SI 単位)	顕著な低値	顕著な高値
ALT	該当せず	>3×ULN
AST	該当せず	>3×ULN
カルシウム (mmol/L)	<1.75	>3.125
CPK	該当せず	>4×ULN
グルコース (mmol/L)	<2.22	>13.89
カリウム (mmol/L)	<3.0	>6.4
ナトリウム (mmol/L)	<125	該当せず
総ビリルビン	該当せず	≥2×ULN

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CPK=creatin phosphokinase; ULN=upper limit of normal

Hy's law 基準の定義は以下のとおり。

- ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、かつ AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上

1 回の来院でビリルビン増加と、ALT 又は AST 増加の両方を示した場合に、Hy's law 基準に該当した。例えば、ある来院でビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示し、次の来院で ALT (又は AST) が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者は、Hy's law 基準に該当しなかった。

Hy's law 基準に該当する症例及びその他の肝機能検査値上昇の症例の特定には、ベースライン後の評価のみを検討した。治験薬投与前、安全性追跡調査期間中及び治験薬の最終投与日の 70 日後より後の評価は除外した。

ベースラインは、治験薬の初回投与日及びそれ以前の直近の測定値と定義した。C87040 試験及び C87044 試験の両方に参加した被験者では、ベースラインは、C87040 試験での治験薬の初回投与日及びそれ以前の直近の測定値と定義した。ベースライン値が欠測で、スクリーニング値が利用可能であった場合、スクリーニング値をベースラインとして利用した。

ベースライン後の最小値及び最大値への推移の要約は、特定の時点までの推移ではなく、導入期間 (PS0017 試験及び Pool S1) 又は CZP 投与期間 (PS0017 試験及び Pool S3) のすべての規定来院、規定外来院及び再測定での、各被験者の欠測値でない実測値の最小値及び最大値での推移とした。

PS0017 試験及び Pool S1 では、導入期間に収集した臨床検査データのみを来院別及び投与群別に要約した。

PS0017 試験については、CZP 投与中のすべての評価時点に収集したデータを CZP 投与群別に要約した。Pool S3 については、CIMPASI 試験及び CIMPACT 試験 (CZP 群のみ) の導入期間+維持期間+非盲検期間、並びに C87040 試験及び C87044 試験の治療期間の CZP 投与中のすべての評価時点に収集した臨床検査データを、CZP 投与群別に要約した。CZP 200mg Q2W から CZP 400mg Q2W の escape 投与へ移行した被験者では、両投与群でカウントされた可能性もあった。PBO 投与中に得られた臨床検査データは除外した。

1.1.5.6 バイタルサイン

PS0017 試験及び Pool S1 について、収縮期血圧及び拡張期血圧の Week 16 までのベースラインからの経時変化を投与群別に示した。

Pool S1 では、体重についても同様に要約した。

PS0017 試験及び Pool S1 について、基準範囲に基づく低値、正常値及び高値の分類による、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからベースライン後の最大値までの推移を示した。ベースラインからベースライン後の最小値までの推移を検討する際にも、同様の解析を行った。Week 16 までの、ベースラインから最大値/最小値までの推移を示した。

バイタルサインの顕著な異常値の基準は、標準的診療に基づき設定した。

PS0017 試験及び Pool S1 について、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからすべての顕著な異常低値までの推移を要約した。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからすべての顕著な異常高値までの推移を検討する際にも、同様の解析を行った。

1.1.6 データの提示

PS0017 試験については、主として導入期間 (Week 0~16) 及び導入期間+維持期間 (Week 0~52) のデータを示した [一部では維持期間 (Week 16~52) のデータを示した]。尋常性乾癬を対象とした海外試験については、主として第 III 相試験の導入期間 (Week 0~16, Pool S1) 及び導入期間+維持期間+非盲検期間 (Week 0 から臨床データカットオフ日まで、Pool S3 の第 III 相試験併合集団) のデータを示した。なお、注目すべき有害事象については、第 III 相 PBO 対照試験の導入期間 (Pool S1)、並びに第 II 相及び第 III 相試験の併合データ (Pool S3 の第 II/III 相試験併合集団) に基づき検討した。

Pool S3 には、CZP 投与中に収集されたすべての安全性データを含め、直前に投与された CZP 用量に従って分類した。Pool S3 では、CZP を 1 回のみ投与された被験者は、投与された用量での投与期間が安全性データの評価に十分であるかどうかに関わらず、当該用量の被験者集団に含めた。なお、海外第 III 相試験における非盲検期間移行時の用量は、各治験実施計画書に規定されており、Week 48 の PASI 改善、並びに維持期間又は Week 16 に CZP 400mg Q2W に被験者が escape したか否かに依存した。非盲検期間中、被験者は 3 ヶ月ごとに臨床検査及び有害事象の評価を受けた。

Pool S3 とその他の併合データとの数値の差については、有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び臨床検査に関する本文に記載した。一覧表を [120-Day SU] に示した。

1.2 全体での曝露状況

尋常性乾癬患者を対象とした CZP の臨床開発プログラムで実施した試験の概要を 1.1.1 項に要約した。

PS0017 試験については、導入期間 (Week 0~16)、導入期間+維持期間 (Week 0~52) 及び維持期間 (Week 16~52) の曝露データを示した。海外試験については、完了した導入期間 (Week 0~16) のデータ及び導入期間+維持期間+非盲検期間中の臨床データカットオフ日である 20■■年■■月■■日までに得られたデータを要約した。

1.2.1 国内試験

1.2.1.1 導入期間 (Week 0~16)

PS0017 試験の SS 及び CSS における、導入期間の治験薬の曝露状況を表 1-9 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間（Week 0～16）における曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群では 109.5 日、CZP 200mg Q2W 群では 110.2 日及び PBO 群では 100.8 日であった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。全 CZP 群の総曝露期間は 31.0 患者・年であったのに対し、PBO 群では 7.6 患者・年であり、この差は全 CZP 群と PBO 群の被験者数の違いによるものであった。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった（それぞれ 16.2 及び 14.8 患者・年）。

CSS では、乾癬性紅皮症患者の Week 0～16 の曝露期間の平均値は 106.5 日、中央値は 112.0 日であった。総曝露期間は 4.5 患者・年であった。膿疱性乾癬患者の Week 0～16 の曝露期間の平均値は 112.1 日、中央値は 112.0 日であった。総曝露期間は 2.1 患者・年であった。

表 1-9 治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（SS 及び CSS）

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

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo;

PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SS=Safety Set

a Treated under double-blind conditions.

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

Data sources: [PS0017 Final CSR Table 7.1.1FA](#), [Table 7.4FA](#)

1.2.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

PS0017 試験の SS 及び CSS における、導入期間+維持期間の治験薬の曝露状況を表 1-10 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間+維持期間 (Week 0~52) における曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群で 304.9 日、CZP 200mg Q2W 群では 276.4 日であった。曝露期間の中央値は、CZP 400mg Q2W 群で 364.0 日、CZP 200mg Q2W 群では 355.5 日であった。総曝露期間は、全 CZP 群で 126.5 患者・年であった。CZP の各投与群では同程度であった。

CSS では、乾癬性紅皮症患者の Week 0~52 の曝露期間の平均値は 314.7 日、中央値は 364.0 日であった。総曝露期間は、15.2 患者・年であった。膿疱性乾癬患者の Week 0~52 の曝露期間の平均値 364.1 及び中央値は 364.0 日であった。総曝露期間は 8.1 患者・年であった。

表 1-10 治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間：Week 0～52） – PS0017 試験（SS 及び CSS）

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

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo;

PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; SS=Safety Set

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

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

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

c CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

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

1.2.1.3 維持期間 (Week 16~52)

PS0017 試験の BM SS IA における維持期間の治験薬の曝露状況を表 1-11 に示した。

BM SS IA では、尋常性乾癬患者の維持期間 (Week 16~52) の曝露期間は、全 CZP 群で平均値が 240.2 日、中央値が 252.0 日であった。CZP の投与群別では、CZP 200mg Q2W/CZP 200mg Q2W 群で 16.2 患者・年、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群で 15.1 患者・年、CZP 400mg Q2W 群で 40.1 患者・年であった。

表 1-11 治験薬の曝露期間及び曝露量 (維持期間 : Week 16~52)
- PS0017 試験 (BM SS IA)

Variable	Statistic	PSO (incl PsA) ^a				
		PBO N=4	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49	All CZP N=89
Duration of exposure (days)						
	Mean (SD)	144.3 (83.7)	242.3 (32.3)	228.2 (59.1)	244.3 (27.6)	240.2 (37.9)
	Median	135.5	252.0	252.0	252.0	252.0
	Min, max	54, 252	112, 255	56, 255	112, 255	56, 255
Number of days dose was received						
	Mean (SD)	10.0 (5.9)	17.1 (2.3)	16.3 (4.2)	17.1 (2.3)	16.9 (2.8)
	Median	9.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	Min, max	4, 18	8, 18	4, 18	6, 18	4, 18
Subject exposure days at risk						
	Mean (SD)	172.3 (112.4)	295.5 (44.4)	275.8 (79.3)	299.2 (31.7)	293.1 (49.2)
	Median	163.5	308.0	308.0	308.0	308.0
	Min, max	54, 308	112, 311	56, 311	168, 311	56, 311
	Subject exposure years at risk	1.9	16.2	15.1	40.1	71.4

BM=Blinded Maintenance, CZP=certolizumab pegol; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Only data for subjects with PSO, including PsA, are presented in this table.

Note: Only includes events from maintenance period.

^a Treated under double-blind conditions.

Data source: PS0017 Final CSR Table 7.2.1.0FA

1.2.2 海外試験

1.2.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 の治験薬曝露状況を、導入期間 (Week 0~16) について投与群別に表 1-12 に示した。

Pool S1 では、曝露期間の平均値は、PBO 群 (107.8 日) が CZP 400mg Q2W 群 (110.7 日) 及び CZP 200mg Q2W 群 (110.0 日) よりわずかに短かった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。総曝露期間は、全 CZP 群で 211.0 患者・年であったのに対し、PBO 群では 46.9 患者・年であり、この差は被験者数及び Week 16 以前の試験中止によるものであった。総曝露期間は、CZP 400mg Q2W 群 (104.5 患者・年) が CZP 200mg Q2W 群 (106.5 患者・年) よりわずかに短かったが、これは CZP 400mg Q2W 群の被験者数が CZP 200mg Q2W 群に比べて 8 例少ないためであった。曝露期間が 3 ヶ月以上の被験者の割合は、全 CZP 群 (97.0%) が PBO 群 (93.6%) よりわずかに高かった。

表 1-12 治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間：Week 0～16） - Pool S1

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

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

1.2.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間（Pool S3）

Pool S3 の第 III 相試験併合集団における曝露状況を投与群別に表 1-13 に示した。

20 年 月 日の臨床データカットオフ時点で、第 III 相全 CZP 群で 995 例が CZP の投与を受け、総曝露期間は 1412.8 患者・年であった。第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群での総曝露期間は、それぞれ 671.5 及び 741.3 患者・年であった。投与群別の曝露期間の中央値は、第 III 相全 CZP 群で 563.0 日、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群でそれぞれ 336.0 日及び 338.0 日であった。

20 年 月 日の臨床データカットオフ時点で、第 III 相全 CZP 群の合計 905 例（91.0%）が 6 ヶ月以上、779 例（78.3%）が 12 ヶ月以上、551 例（55.4%）が 18 ヶ月以上、66 例（6.6%）が 24 ヶ月以上 CZP の投与を受けていた。第 III 相 CZP 400mg Q2W 群では、合計 542 例（76.4%）が 6 ヶ月以上、273 例（38.5%）が 12 ヶ月以上、95 例（13.4%）が 18 ヶ月以上、9 例（1.3%）が 24 ヶ月以上 CZP の投与を受けていた。第 III 相 CZP 200mg Q2W 群では、合計 558 例（76.5%）が 6 ヶ月以上、334 例（45.8%）が 12 ヶ月以上、184 例（25.2%）が 18 ヶ月以上、23 例（3.2%）が 24 ヶ月以上 CZP の投与を受けていた。曝露期間は、累積期間であることに注意が必要である。

表 1-13 治験薬の曝露期間及び曝露量（導入期間+維持期間+非盲検期間） – Pool S3

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

CZP=certolizumab pegol; max=maximum; Min=minimum; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.

Note: Data collected during treatment with the CZP 400mg Q4W dose in CIMPACT has been summarized under the Phase 3 CZP 200mg Q2W treatment group as they are the same cumulative monthly dose.

^a Duration of exposure (weeks) in the >64 weeks category in the original submission included subjects with durations of exposure >64 to 80 weeks and >80 weeks.

Data source: 120-Day SU Table 4.3

1.2.3 曝露状況のまとめ

国内試験では、導入期間の曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群（109.3 日）及び CZP 200mg Q2W 群（110.0 日）で同程度であり、PBO 群（100.7 日）でわずかに短かった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。総曝露期間は、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であり（それぞれ 16.2 及び 14.7 患者・年）、PBO 群では 7.6 患者・年であった。

導入期間+維持期間では、曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群で 304.9 日、CZP 200mg Q2W 群で 276.4 日であった。曝露期間の中央値は、CZP 400mg Q2W 群で 364.0 日、CZP 200mg Q2W 群で 355.5 日であった。総曝露期間は、全 CZP 群で 126.5 患者・年であり、CZP の各投与群では同程度であった。

Pool S1 では、曝露期間の平均値は、CZP 200mg Q2W 群（110.0 日）及び CZP 400mg Q2W 群（110.7 日）より PBO 群（107.8 日）でわずかに短かった。総曝露期間は、CZP の各投与群より

PBO 群で短く、この差は被験者数及び Week 16 以前の試験中止によるものであった。総曝露期間は、CZP 400mg Q2W 群 (104.5 患者・年) が CZP 200mg Q2W 群 (106.5 患者・年) よりわずかに短かったが、これは CZP 400mg Q2W 群の被験者数が CZP 200mg Q2W 群に比べて 8 例少ないためであった。

Pool S3 の第 III 相試験併合集団では、合計 779 例が 12 ヶ月以上の CZP 投与を受けた。CZP 400mg Q2W 及び CZP 200mg Q2W を 12 ヶ月以上投与された被験者数は、それぞれ 273 例及び 334 例であった。

CZP のその他の効能・効果での安全性データの量及び確立された安全性プロファイル、並びに本申請効能・効果である乾癬について得られた安全性データに基づき、尋常性乾癬患者における CZP への曝露量は、本効能・効果での安全性を評価するのに十分であると考えられた。

1.3 被験者の内訳

1.3.1 国内試験

1.3.1.1 導入期間 (Week 0~16)

PS0017 試験の導入期間の被験者の内訳を表 1-14 に示した。

RS では、尋常性乾癬患者の合計 127 例が無作為に割り付けられ (CZP 400mg Q2W 群 53 例、CZP 200mg Q2W 群 48 例、PBO 群 26 例)、導入期間を開始した。導入期間を開始した 127 例のうち、120 例が導入期間を完了した。導入期間を完了した被験者の割合は、両 CZP 群で同程度であり (CZP 400mg Q2W 群 96.2%、CZP 200mg Q2W 群 95.8%)、PBO 群 (88.5%) よりわずかに高かった。全 CZP 群では、4 例 (4.0%) が導入期間に試験を中止した。全 CZP 群で最も多い中止理由は同意撤回 [2 例 (2.0%)、CZP 400mg Q2W 群で 1 例 (1.9%)、CZP 200mg Q2W 群で 1 例 (2.1%)] であった。全 CZP 群の 1 例 (1.0%) が有害事象により試験を中止し [CZP 400mg Q2W 群で 1 例 (1.9%)]、CZP 200mg Q2W 群で有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。PBO 群では、全 CZP 群に比べて試験を中止した被験者の割合がわずかに高く (3 例、11.5%)、最も多い中止理由は有害事象であった (2 例、7.7%)。

CRS では、乾癬性紅皮症患者 15 例及び膿疱性乾癬患者 7 例に CZP が投与された。導入期間を開始した乾癬性紅皮症患者 15 例のうち、14 例 (93.3%) が導入期間を完了した。1 例 (6.7%) が導入期間に試験を中止し、中止理由は有害事象であった。導入期間を開始した膿疱性乾癬患者 7 例全例が導入期間を完了した。

表 1-14 被験者の内訳（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（RS 及び CRS）

	RS					CRS		
	PSO (incl PsA) ^a					EP ^b	GPP ^b	All Cohort N=22
	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All Subjects N=127	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
n (%)								
Started Initial Period (Baseline to Week 16)	26 (100)	48 (100)	53 (100)	101 (100)	127 (100)	15 (100)	7 (100)	22 (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)	14 (93.3)	7 (100)	21 (95.5)
Discontinued prior to Week 16	3 (11.5)	2 (4.2)	2 (3.8)	4 (4.0)	7 (5.5)	1 (6.7)	0	1 (4.5)
Primary reason for discontinuation prior to Week 16								
Adverse event	2 (7.7)	0	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (2.4)	1 (6.7)	0	1 (4.5)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	1 (0.8)	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	1 (3.8)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	3 (2.4)	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

CRS=Cohort Randomized Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set

a Treated under double-blind conditions.

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

Data sources: PS0017 Final CSR Table 1.3.1FA, Table 1.3.3FA

1.3.1.2 維持期間 (Week 16~52)

PS0017 試験の維持期間の被験者の内訳を表 1-15 に示した。

BM RS IA では、導入期間を完了した尋常性乾癬患者 120 例のうち、93 例が引き続き盲検下で治験薬を投与され (CZP 200mg Q2W 群 20 例、CZP 400mg Q2W 群 49 例、CZP 400mg Q4W 群 20 例、PBO 群 4 例)、27 例が非盲検の escape 投与に移行した。盲検下で投与を継続した 93 例のうち 88 例 (94.6%) が維持期間を完了した [PS0017 Final CSR Table 1.3.2.0FA]。

CRS では、導入期間を完了した乾癬性紅皮症患者 14 例全例が維持期間で CZP の投与を継続し、このうち 12 例 (85.7%) が維持期間を完了した。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) のため治験薬投与を中止した。導入期間を完了した膿疱性乾癬患者 7 例全例が維持期間で CZP の投与を継続し、維持期間を完了した [PS0017 Final CSR Table 1.3.4FA]。

表 1-15 被験者の内訳（維持期間：Week 16～52） - PS0017 試験（BM RS IA 及び CRS）

	BM RS IA						CRS		All Cohort N=21
	PSO (incl PsA) ^a						EP ^b	GPP ^b	
	PBO N=4	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W N=40	CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49	CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20	CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20	All Subjects N=93	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=14	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
n (%)									
Started Maintenance Period (Week 16 to Week 52)	4 (100)	40 (100)	49 (100)	20 (100)	20 (100)	93 (100)	14 (100)	7 (100)	21 (100)
Completed Week 52	2 (50.0)	39 (97.5)	47 (95.9)	20 (100)	19 (95.0)	88 (94.6)	12 (85.7)	7 (100)	19 (90.5)
Discontinued prior to Week 52	2 (50.0)	1 (2.5)	2 (4.1)	0	1 (5.0)	5 (5.4)	2 (14.3)	0	2 (9.5)
Primary reason for discontinuation									
Adverse event	1 (25.0)	1 (2.5)	2 (4.1)	0	1 (5.0)	4 (4.3)	2 (14.3)	0	2 (9.5)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (1.1)	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

BM=Blinded Maintenance; CRS=Cohort Randomized Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PBO=placebo;

PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; RS=Randomized Set

a Treated under double-blind conditions.

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

Data sources: [PS0017 Final CSR Table 1.3.2.0FA](#), [Table 1.3.4FA](#)

1.3.2 海外試験

本項では、海外試験の併合安全性データ全体での被験者の内訳を要約した。Pool S1 及び Pool S3 の第 III 相試験併合集団について被験者の内訳を要約した。部分集団別の被験者の内訳を 5.4.2 項（年齢、性別及び人種別）及び 5.5 項（地域別）に示した。

1.3.2.1 導入期間（Pool S1）

Pool S1 の被験者の内訳を投与群別に表 1-16 に示した。

Pool S1 では、692 例に CZP が投与され、全 CZP 群に含まれた。このうち CZP 400mg Q2W 群は 342 例、CZP 200mg Q2W 群は 350 例であった。導入期間を開始した全 CZP 群の被験者 692 例のうち、669 例（96.7%）が導入期間（Week 0～16）を完了した。完了した被験者の割合は、両 CZP 群で同程度であり（CZP 400mg Q2W 群で 97.4%及び CZP 200mg Q2W 群で 96.0%）、PBO 群（93.0%）よりわずかに高かった。

全 CZP 群では、23 例（3.3%）が導入期間に試験を中止した。全 CZP 群で最も多い中止理由は同意撤回 [9 例（1.3%）、CZP 400mg Q2W 群で 2 例（0.6%）、CZP 200mg Q2W 群で 7 例（2.0%）] であり、これは CZP 200mg Q2W 群で最も多い中止理由であった。CZP 400mg Q2W 群では、最も多い中止理由はその他であった。全 CZP 群の 4 例（0.6%）が有害事象により試験を中止した（CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群で各 2 例）。

PBO 群では、全 CZP 群に比べて試験を中止した被験者の割合がわずかに高く [11 例（7.0%）]、最も多い中止理由は同意撤回 [7 例（4.5%）] であった。導入期間に有害事象により試験を中止した PBO 群の被験者はいなかった。

表 1-16 被験者の内訳（導入期間：Week 0～16） - Pool S1

Variable	PBO N=157	CZP 200mg Q2W N=350	CZP 400mg Q2W N=342	All CZP N=692	All subjects N=849
	n (%)				
Started Initial Treatment Period	157 (100)	350 (100)	342 (100)	692 (100)	849 (100)
Completed Initial Treatment Period	146 (93.0)	336 (96.0)	333 (97.4)	669 (96.7)	815 (96.0)
Discontinued Initial Treatment Period	11 (7.0)	14 (4.0)	9 (2.6)	23 (3.3)	34 (4.0)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	4 (0.5)
Lack of efficacy	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)
Protocol violation	0	0	0	0	0
Lost to follow up	3 (1.9)	4 (1.1)	2 (0.6)	6 (0.9)	9 (1.1)
Consent withdrawn	7 (4.5)	7 (2.0)	2 (0.6)	9 (1.3)	16 (1.9)
Other	0	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)	4 (0.5)

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

Data source: ISS Table 1.1

1.3.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間（Pool S3）

合計 995 例の被験者が第 III 相試験で無作為割付けされ、CZP の投与を 1 回以上受けて Pool S3 の第 III 相全 CZP 群に組み入れられた。臨床データカットオフ日（20██年██月██日）時点で、試

験を完了した被験者はなく、757例（76.1%）が非盲検期間を継続しており、238例（23.9%）が試験を中止した（表 1-17）。

第 III 相試験の全 CZP 群全体で、最も多い中止理由は、有害事象及びその他であり（各 66 例、6.6%）、次いで同意撤回（59 例、5.9%）であった。

試験を中止した被験者の割合は、CIMPASI-1 試験（22.7%）及び CIMPACT 試験（20.4%）と比べて CIMPASI-2 試験（33.9%）で高かった。いずれの試験でも、主な中止理由は有害事象を除き、おおむね同様であった。有害事象により試験を中止した被験者は、CIMPASI-2 試験では 12.2%であったのに対し、CIMPASI-1 試験及び CIMPACT 試験では、それぞれ 3.5%及び 5.7%であった [120-Day SU Table 1.3.2]。

表 1-17 被験者の内訳（導入期間+維持期間+非盲検期間） – Pool S3

Disposition	Phase 3 All CZP N=995 n (%)
Subject exposure years at risk	1412.8
Subjects treated with CZP	995 (100)
Ongoing as of the clinical cut date	757 (76.1)
Completed as of the clinical cut date	0
Discontinued as of the clinical cut date	238 (23.9)
Primary reason for discontinuation	
Adverse event	66 (6.6)
Lack of efficacy	23 (2.3)
Protocol violation	0
Lost to follow up	24 (2.4)
Consent withdrawn	59 (5.9)
Other	66 (6.6)
Mandatory withdrawal due to lack of PASI50 response during Maintenance or OLE	41 (4.1)

CZP=certolizumab pegol; OLE=open-label extension; PASI=Psoriasis Area and Severity Index

Note: The clinical cut was [REDACTED]

Note: If a subject participated in both C87040 and C87044, then disposition in C87044 was summarized; if a subject participated in only C87040, then disposition in C87040 was summarized.

Data source: 120-Day SU Table 1.3, Table 4.3

1.3.3 被験者の内訳のまとめ

PS0017 試験では、試験を中止した被験者の割合は低かった。

海外試験では、全体的に試験を中止した被験者の割合は低かった。ほとんどの被験者が非盲検期間に移行し、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日時点で試験を継続していた [120-Day SU Table 1.3]。

1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性

1.4.1 国内試験

PS0017 試験の SS 及び CSS 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 1-18 に示した。

SS における尋常性乾癬患者の平均年齢は 50.00 歳（範囲：21.3～79.2 歳）であり、被験者の多く（66.9%）が 40～65 歳未満のカテゴリに含まれた。40 歳未満の被験者の割合は、CZP 200mg Q2W 群（29.2%）及び PBO 群（26.9%）に比べて CZP 400mg Q2W 群（13.2%）で低かった。被験

者の多く（78.0%）は男性であり、CZP 200mg Q2W 群（75.0%）、CZP 400mg Q2W 群（79.2%）及びPBO 群（80.8%）で同程度であった。BMI の平均値は 26.25kg/m²であった。

CSS では、乾癬性紅皮症患者の平均年齢は 51.65 歳（範囲：24.1～64.9 歳）であり、多く（93.3%）が 40～65 歳未満のカテゴリーに含まれた。40 歳未満の被験者の割合は 6.7%であった。被験者の多く（86.7%）は男性であった。BMI の平均値は 25.91kg/m²であった。膿疱性乾癬患者の平均年齢は 48.28 歳（範囲：32.2～67.5 歳）であり、多く（57.1%）が 40～65 歳未満のカテゴリーに含まれた。40 歳未満の被験者の割合は 28.6%であった。被験者の半数以上（57.1%）は女性であった。BMI の平均値は 24.14kg/m²であった。

表 1-18 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - PS0017 試験 (SS 及び CSS)

Characteristic	SS					CSS		
	PSO (incl PsA) ^a					EP ^b	GPP ^b	All Cohort N=22
	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All Subjects N=127	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
Age (years)								
Mean (SD)	47.93 (11.37)	48.43 (13.47)	52.43 (11.59)	50.53 (12.61)	50.00 (12.37)	51.65 (10.64)	48.28 (11.83)	50.58 (10.87)
Median	48.41	46.62	53.97	49.43	48.99	52.03	50.17	50.21
Min, max	27.5, 70.5	21.3, 72.6	22.7, 79.2	21.3, 79.2	21.3, 79.2	24.1, 64.9	32.2, 67.5	24.1, 67.5
Age category (years), n (%)								
<40	7 (26.9)	14 (29.2)	7 (13.2)	21 (20.8)	28 (22.0)	1 (6.7)	2 (28.6)	3 (13.6)
≥40 to <65	17 (65.4)	26 (54.2)	42 (79.2)	68 (67.3)	85 (66.9)	14 (93.3)	4 (57.1)	18 (81.8)
≥65	2 (7.7)	8 (16.7)	4 (7.5)	12 (11.9)	14 (11.0)	0	1 (14.3)	1 (4.5)
Gender, n (%)								
Male	21 (80.8)	36 (75.0)	42 (79.2)	78 (77.2)	99 (78.0)	13 (86.7)	3 (42.9)	16 (72.7)
Female	5 (19.2)	12 (25.0)	11 (20.8)	23 (22.8)	28 (22.0)	2 (13.3)	4 (57.1)	6 (27.3)
Weight (kg)								
Mean (SD)	75.11 (15.81)	72.62 (14.27)	71.60 (14.32)	72.09 (14.23)	72.71 (14.56)	71.46 (13.67)	61.86 (13.61)	68.41 (14.08)
Median	71.80	72.15	71.60	71.80	71.80	71.40	62.30	68.75
Min, max	48.0, 118.3	46.5, 110.9	37.9, 116.0	37.9, 116.0	37.9, 118.3	49.3, 101.2	40.5, 82.7	40.5, 101.2
Height (cm)								
Mean (SD)	165.70 (7.14)	167.47 (7.53)	165.64 (7.51)	166.51 (7.54)	166.35 (7.44)	166.01 (7.61)	160.64 (6.21)	164.30 (7.50)
Median	167.05	167.30	165.50	166.30	166.50	167.00	162.50	165.70
Min, max	151.2, 178.2	153.6, 189.2	149.2, 180.6	149.2, 189.2	149.2, 189.2	146.6, 178.0	152.1, 167.0	146.6, 178.0
BMI (kg/m²)								
Mean (SD)	27.28 (5.06)	25.97 (5.45)	25.99 (4.29)	25.98 (4.85)	26.25 (4.90)	25.91 (4.47)	24.14 (6.20)	25.35 (5.00)
Median	26.36	24.87	26.20	25.56	25.83	25.69	24.06	25.45
Min, max	19.5, 38.8	17.2, 47.0	15.0, 37.9	15.0, 47.0	15.0, 47.0	18.6, 34.9	15.3, 35.7	15.3, 35.7
PSO disease duration (years)								
Mean (SD)	12.65 (8.57)	12.68 (10.08)	13.17 (9.32)	12.94 (9.64)	12.88 (9.40)	6.69 (8.23)	4.44 (6.63)	5.98 (7.67)
Median	10.92	10.52	10.86	10.57	10.67	3.30	0.31	2.92
Min, max	0.9, 27.6	0.6, 42.2	0.8, 38.8	0.6, 42.2	0.6, 42.2	0.1, 29.2	0.1, 18.1	0.1, 29.2
≤Median	13 (50.0)	25 (52.1)	26 (49.1)	51 (50.5)	64 (50.4)	7 (46.7)	4 (57.1)	11 (50.0)
>Median	13 (50.0)	23 (47.9)	27 (50.9)	50 (49.5)	63 (49.6)	8 (53.3)	3 (42.9)	11 (50.0)
Previous biologic therapy used, n (%)								
Never used	18 (69.2)	34 (70.8)	34 (64.2)	68 (67.3)	86 (67.7)	9 (60.0)	4 (57.1)	13 (59.1)
1 therapy	8 (30.8)	14 (29.2)	16 (30.2)	30 (29.7)	38 (29.9)	4 (26.7)	3 (42.9)	7 (31.8)

Characteristic	SS					CSS		
	PSO (incl PsA) ^a					EP ^b	GPP ^b	All Cohort N=22
	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All Subjects N=127	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
2 therapies	0	0	3 (5.7)	3 (3.0)	3 (2.4)	2 (13.3)	0	2 (9.1)
Prior anti-TNF therapy used, n (%)								
Yes	1 (3.8)	3 (6.3)	3 (5.7)	6 (5.9)	7 (5.5)	1 (6.7)	1 (14.3)	2 (9.1)
No	25 (96.2)	45 (93.8)	50 (94.3)	95 (94.1)	120 (94.5)	14 (93.3)	6 (85.7)	20 (90.9)
Previous systemic nonbiologic therapy used, n (%)								
Never used	12 (46.2)	20 (41.7)	28 (52.8)	48 (47.5)	60 (47.2)	4 (26.7)	1 (14.3)	5 (22.7)
1 therapy	10 (38.5)	20 (41.7)	17 (32.1)	37 (36.6)	47 (37.0)	6 (40.0)	5 (71.4)	11 (50.0)
2 therapies	4 (15.4)	7 (14.6)	6 (11.3)	13 (12.9)	17 (13.4)	3 (20.0)	0	3 (13.6)
≥3 therapies	0	1 (2.1)	2 (3.8)	3 (3.0)	3 (2.4)	2 (13.3)	1 (14.3)	3 (13.6)
Prior chemophototherapy or phototherapy used, n (%)								
Yes	13 (50.0)	27 (56.3)	17 (32.1)	44 (43.6)	57 (44.9)	10 (66.7)	2 (28.6)	12 (54.5)
No	13 (50.0)	21 (43.8)	36 (67.9)	57 (56.4)	70 (55.1)	5 (33.3)	5 (71.4)	10 (45.5)
Concomitant PsA, n (%)								
Yes	5 (19.2)	6 (12.5)	10 (18.9)	16 (15.8)	21 (16.5)	4 (26.7)	3 (42.9)	7 (31.8)
No	21 (80.8)	42 (87.5)	43 (81.1)	85 (84.2)	106 (83.5)	11 (73.3)	4 (57.1)	15 (68.2)

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

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 Treated under double-blind conditions

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

Data sources: [PS0017 Final CSR](#) Table 2.1.1FA, Table 2.1.9FA

1.4.2 海外試験

1.4.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 全体で、人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかった。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（59.8%）が 40～64 歳以下のカテゴリーに含まれた。40 歳未満の被験者の割合は、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群（それぞれ 33.7% 及び 34.5%）に比べて PBO 群（28.0%）で低かった。被験者の多く（63.8%）は男性であり、CZP 400mg Q2W 群（61.4%）及び PBO 群（60.5%）と比べて CZP 200mg Q2W 群（67.7%）の男性の割合が高かった。被験者の人種はほとんどが白人（94.0%）であった。BMI の平均値は 30.63kg/m² であった [ISS Table 2.1]。

1.4.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

Pool S3 の第 III 相試験併合集団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 1-19 に示した。

第 III 相全 CZP 群では、被験者の平均年齢は 45.6 歳（範囲：18～80 歳）であり、被験者の半数以上（58.9%）が 40～64 歳以下のカテゴリーに含まれた。被験者の多く（65.5%）は男性であった。被験者の人種はほとんどが白人（94.4%）であった。BMI の平均値は 30.41kg/m² であった。地域別では、中央/東ヨーロッパ（45.6%）及び米国（36.2%）の被験者が、西ヨーロッパ（18.2%）に比べて多かった。

表 1-19 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 – Pool S3

Variable	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709	Phase 3 All CZP N=995
Age (years)			
n	729	709	995
Mean (SD)	45.3 (13.1)	45.7 (13.0)	45.6 (13.2)
Median	45.0	46.0	46.0
Min, max	18, 80	18, 80	18, 80
Age category (years), n (%)			
18 to <65	679 (93.1)	655 (92.4)	922 (92.7)
65 to <85	50 (6.9)	54 (7.6)	73 (7.3)
≥85	0	0	0
Age category (years), n (%)			
<40	255 (35.0)	237 (33.4)	336 (33.8)
≥40 to <65	424 (58.2)	418 (59.0)	586 (58.9)
≥65	50 (6.9)	54 (7.6)	73 (7.3)
Gender, n (%)			
Male	488 (66.9)	461 (65.0)	652 (65.5)
Female	241 (33.1)	248 (35.0)	343 (34.5)
Racial group, n (%)			
White	692 (94.9)	665 (93.8)	939 (94.4)
Black	13 (1.8)	17 (2.4)	22 (2.2)
Other	24 (3.3)	27 (3.8)	34 (3.4)
Weight (kg)			
n	729	709	995
Mean (SD)	90.33 (21.61)	91.40 (23.40)	90.68 (22.66)
Median	87.20	88.00	87.00
Min, max	41.8, 174.5	41.8, 198.5	41.8, 198.5
Height (cm)			
n	729	709	995
Mean (SD)	172.77 (10.15)	172.65 (10.15)	172.56 (10.13)
Median	173.00	173.00	173.00

Variable	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709	Phase 3 All CZP N=995
Min, max	135.5, 199.0	142.0, 200.7	135.5, 200.7
BMI (kg/m²)			
n	729	709	995
Mean (SD)	30.23 (6.73)	30.61 (7.20)	30.41 (7.01)
Median	29.09	29.41	29.30
Min, max	15.4, 59.7	15.4, 66.1	15.4, 66.1
PSO disease duration (years)			
n	729	709	995
Mean (SD)	18.34 (12.55)	18.37 (12.38)	18.24 (12.52)
Median	15.94	16.32	15.78
Min, max	0.5, 63.7	0.5, 63.8	0.5, 63.8
PSO disease duration (years), n (%)			
≤Median (16.27)	373 (51.2)	354 (49.9)	510 (51.3)
>Median (16.27)	356 (48.8)	355 (50.1)	485 (48.7)
Previous biologic therapy used, n (%)			
Never used	509 (69.8)	492 (69.4)	696 (69.9)
1 therapy	169 (23.2)	163 (23.0)	228 (22.9)
2 therapies	51 (7.0)	53 (7.5)	70 (7.0)
≥ 3 therapies	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Prior anti-TNF therapy used, n (%)			
Yes	93 (12.8)	86 (12.1)	122 (12.3)
No	636 (87.2)	623 (87.9)	873 (87.7)
Previous systemic non-biologic therapy used, n (%)			
Never used	436 (59.8)	424 (59.8)	600 (60.3)
1 therapy	220 (30.2)	212 (29.9)	294 (29.5)
2 therapies	56 (7.7)	56 (7.9)	81 (8.1)
≥3 therapies	17 (2.3)	17 (2.4)	20 (2.0)
Prior chemophototherapy or phototherapy used, n (%)			
Yes	351 (48.1)	347 (48.9)	475 (47.7)
No	378 (51.9)	362 (51.1)	520 (52.3)
Previous exposure to at least 2 systemic treatments out of phototherapy, methotrexate, and cyclosporine (with no previous biologic exposure), n (%)			
Yes	73 (10.0)	72 (10.2)	97 (9.7)
No	656 (90.0)	637 (89.8)	898 (90.3)
Any prior systemic therapy used for psoriasis, n (%)			
Yes	526 (72.2)	516 (72.8)	714 (71.8)
No	203 (27.8)	193 (27.2)	281 (28.2)
Geographical region, n (%)			
Central/Eastern Europe	336 (46.1)	316 (44.6)	454 (45.6)
North America	259 (35.5)	246 (34.7)	360 (36.2)
Western Europe	134 (18.4)	147 (20.7)	181 (18.2)
Concomitant PsA, n (%)			
Yes	126 (17.3)	124 (17.5)	173 (17.4)
No	603 (82.7)	585 (82.5)	822 (82.6)
Previous exposure to anti-IL-17, n (%)			
Yes	108 (14.8)	105 (14.8)	149 (15.0)
No	621 (85.2)	604 (85.2)	846 (85.0)
Previous exposure to anti-IL-12/IL-23, n (%)			
Yes	30 (4.1)	42 (5.9)	49 (4.9)
No	699 (95.9)	667 (94.1)	946 (95.1)

BMI=body mass index; CZP=certolizumab pegol; IL=interleukin; Max=maximum; Min=minimum; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SD=standard deviation; TNF=tumor necrosis factor

Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.

Note: Data collected during treatment with the CZP 400mg Q4W dose in CIMPACT has been summarized under the Phase 3 CZP 200mg Q2W treatment group as they are the same cumulative monthly dose.

Data source: [120-Day SU Table 2.3](#)

1.4.3 人口統計学的特性及びベースライン特性のまとめ

PS0017 試験の SS では、人口統計学的特性及びベースライン特性は、各投与群でおおむね同様であった。CSS では、被験者数が少ないため一部の項目でばらつきが認められた。

海外第 III 相試験併合集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、中等度～重度の乾癬を有する患者集団を反映していた [ISS Table 2.1、Table 2.3]。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で大きな違いはなかった。

1.5 既往歴及び合併症

1.5.1 国内試験

SS では、大半の尋常性乾癬患者 (92.9%) 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ベースライン時の既往歴又は合併症の SOC 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ベースライン時の既往歴又は合併症の PT 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]。ベースライン時に多く報告された既往歴又は合併症は、一般の中等度～重度の尋常性乾癬患者集団で代表的なものであった。

CSS では、すべての被験者 (100%) 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ベースライン時の既往歴又は合併症の SOC は「皮膚および皮下組織障害」(72.7%) であり、次いで「代謝および栄養障害」(54.5%)、並びに「血管障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」(各 31.8%) であった。最も多く報告されたベースライン時の既往歴又は合併症の PT は乾癬 (68.2%) であり、次いで高血圧 (31.8%)、高脂血症 (27.3%)、並びに糖尿病、季節性アレルギー及び脂肪肝 (各 18.2%) であった [PS0017 Final CSR Table 2.2.2FA]。ベースライン時に多く報告された既往歴又は合併症は、一般の乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者集団で代表的なものであった。

1.5.2 海外試験

Pool S1 全体で、被験者の多く (86.1%) でベースライン時に既往歴又は合併症が報告され、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 [ISS Table 3]。最も多く報告されたベースライン時の既往歴又は合併症の SOC 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%)、「血管障害」(31.6%)、「胃腸障害」(19.7%)、「免疫系障害」(19.3%) 及び「感染症および寄生虫症」(18.0%) であった。

SOC の発現率は、わずかな例外を除き、投与群間で同程度であった。「免疫系障害」では、PBO 群の発現率 (22.3%) が CZP 200mg Q2W 群 (20.6%) に比べてやや高く、CZP 400mg Q2W 群 (16.7%) に比べて高かった。これらの群間差は、HLT「食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー」によるものであった。「代謝および栄養障害」では、PBO 群の発現率 (35.7%) が CZP 200mg Q2W 群 (32.9%) に比べてやや高く、CZP 400mg Q2W 群 (28.9%) に比べて高かった。これらの差は、特定の PT によるものではなかった。

ベースライン時に最も多く報告された既往歴又は合併症の PT は高血圧 (29.4%) であり、次いで乾癬性関節症 (17.6%) 及び肥満 (11.9%) であった。高血圧は、CZP 200mg Q2W 群 (31.1%) 及び CZP 400mg Q2W 群 (26.0%) に比べて PBO 群 (33.1%) で多かった。肥満及び乾癬性関節症の発現率は、投与群間で同程度であった。

国内試験及び海外試験の併合解析の被験者集団でみられる既往歴及び合併症は、尋常性乾癬患者集団を表すものであった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

尋常性乾癬患者を対象とした CZP の国内及び海外臨床試験プログラムの安全性解析では、すべての第 II 相及び第 III 相試験の安全性データ及び併合安全性データを対象とした。併合安全性データの詳細は、1.1.3.3 項に記載した。

本項は、1) 比較的良好にみられる有害事象、2) 重症度別の有害事象、3) 治験責任医師の評価による「治験薬との関連あり」の有害事象、4) 死亡、5) その他の重篤な有害事象、6) 治験薬の投与中止に至った有害事象、7) 注目すべき有害事象及び 8) その他の有害事象で構成した。

PS0017 試験では、被験者数が少なく、5%の発現率の違いを差とみなすには不十分と考えられるため、PS0017 試験の群間比較を行う場合、他に記載のない限り、10%超の発現率の違いを差とみなして考察した。一部の有害事象では、5%超 10%未満の違いについて、やや高い又はやや低いという考察を行った。なお、治験薬最終投与 70 日後までに発現した有害事象は、試験治療下で発現した有害事象と定義した。(導入期間の中止症例での治験薬最終投与後 70 日以内の有害事象は Week 0~16 の解析に、維持期間完了症例あるいは維持期間の中止症例での治験薬最終投与後 70 日以内の有害事象は Week 0~52 の解析に含めた)。

海外試験の群間比較では、他に記載のない限り、5%以上の発現率の違いを差とみなした。一部の事象では、2%~5%の差について、やや高い又はやや低いという考察を行った。

2.1.1 有害事象の発現例数の概要

2.1.1.1 国内試験

2.1.1.1.1 導入期間 (Week 0~16)

PS0017 試験の SS 及び CSS における導入期間の有害事象の発現状況を表 2-1 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間における有害事象の発現率は、全 CZP 群 (65.3%) の方が PBO 群 (80.8%) より低かった。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群 (62.3%) より CZP 200mg Q2W 群 (68.8%) でわずかに高かった。重篤な有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群及び PBO 群で各 3.8% であり、CZP 200mg Q2W 群では重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全 CZP 群で 4.0% (CZP 400mg Q2W 群 3.8%、CZP 200mg Q2W 群 4.2%)、PBO 群で 7.7% であり、投与群間で大きな違いはなかった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 16.8%、PBO 群で 23.1% であり、全 CZP 群でわずかに低かった。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群 (20.8%) より CZP 200mg Q2W 群 (12.5%) でわずかに低かった。高度の有害事象の発現率は、全 CZP 群 (3.0%) が PBO 群

(15.4%) より低く、CZP 400mg Q2W 群 (3.8%) と CZP 200mg Q2W 群 (2.1%) で同程度であった。導入期間では、死亡は報告されなかった。

CSS では、導入期間の有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 60.0% (9 例)、膿疱性乾癬患者で 71.4% (5 例) であった。重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 6.7% (1 例) であった。膿疱性乾癬患者に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、乾癬性紅皮症患者で 26.7% (4 例)、膿疱性乾癬患者で 14.3% (1 例) であった。導入期間では、高度の有害事象及び死亡は報告されなかった。

表 2-1 有害事象発現状況 (導入期間 : Week 0~16) - PS0017 試験 (SS 及び CSS)

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

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis;

Q2W=every 2 weeks; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

a Treated under double-blind conditions.

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

Data sources: [PS0017 Final CSR](#) Table 8.1.1.1FA, Table 8.1.4FA, Table 8.3.1.1FA, Table 8.3.4FA

2.1.1.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

PS0017 試験の SS 及び CSS における導入期間+維持期間の有害事象の発現状況を表 2-2 に示した。

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

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

表 2-2 有害事象発現状況（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS 及び CSS）

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

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; IA=interim analysis; incl=including; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis;

PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

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

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

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

c CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

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

2.1.1.1.3 維持期間 (Week 16~52)

PS0017 試験の BM SS IA における維持期間の有害事象の発現状況を表 2-3 に示した。

BM SS IA では、尋常性乾癬患者の維持期間における有害事象の発現率は、全 CZP 群で 77.5%、PBO 群で 75.0%であった。ただし、PBO 群で維持期間に PBO の投与を継続した被験者は 4 例のみであった。有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群 (75.5%) と CZP 200mg Q2W 群 (80.0%) で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、全 CZP 群で 4.5%であり、CZP 400mg Q2W 群 (8.2%) より 200mg Q2W 群 (0%) でわずかに低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全 CZP 群で 2.2%であり、CZP 400mg Q2W 群 (4.1%) と CZP 200mg Q2W 群 (0%) で同程度であった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 28.1%であり、CZP 400mg Q2W 群 (24.5%) より CZP 200mg Q2W 群 (32.5%) でわずかに高かった。高度の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 2.2%であり、CZP 400mg Q2W 群 (2.0%) と CZP 200mg Q2W 群 (2.5%) では同程度であった。維持期間では、死亡は報告されなかった。

表 2-3 有害事象発現状況 (維持期間 : Week 16~52) – PS0017 試験 (BM SS IA)

Category	PSO (incl PsA) ^a											
	PBO N=4		CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W N=20		CZP 200mg Q2W/ CZP 400mg Q4W N=20		CZP 200mg Q2W/ CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W N=40		CZP 400mg Q2W/ CZP 400mg Q2W N=49		All CZP N=89	
	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any TEAE	3 (75.0)	6	17 (85.0)	57	15 (75.0)	36	32 (80.0)	93	37 (75.5)	105	69 (77.5)	198
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (8.2)	4	4 (4.5)	4
Subject discontinuation due to TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	2	2 (2.2)	2
Drug-related TEAEs	1 (25.0)	2	8 (40.0)	11	5 (25.0)	7	13 (32.5)	18	12 (24.5)	20	25 (28.1)	38
Severe TEAEs	0	0	1 (5.0)	1	0	0	1 (2.5)	1	1 (2.0)	1	2 (2.2)	2
All Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BM=Blinded Maintenance; CZP=certolizumab pegol; IA=interim analysis; PBO=placebo; SS=Safety Set; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

a Treated under double-blind conditions.

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.1.6.0FA

2.1.1.2 海外試験

2.1.1.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 の有害事象の発現状況を表 2-4 に示した。

Pool S1 では、有害事象の発現率は CZP 400mg Q2W 群 (63.5%) で CZP 200mg Q2W 群 (56.3%) より高かった。PBO 群の発現率は 61.8%であった。重篤な有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群では 1.4%であったのに対し、PBO 群及び CZP 400mg Q2W 群ではそれぞれ 4.5%及び 4.7%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はほとんどおら

ず、CZP 400mg Q2W 群で 1.2% 及び CZP 200mg Q2W 群で 1.1% であった。PBO 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群 (12.9%) 及び PBO 群 (12.7%) より CZP 400mg Q2W 群 (15.8%) でやや高かった。高度の有害事象の発現率は、PBO 群 (5.1%) に比べて CZP 400mg Q2W 群 (3.8%) 及び CZP 200mg Q2W 群 (2.3%) でやや低かった。Pool S1 では、死亡は報告されなかった。

表 2-4 有害事象発現状況（導入期間：Week 0～16） – Pool S1

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

AE=adverse event; CZP=certolizumab pegol; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Data sources: ISS Table 5.1.1, Table 5.1.3

2.1.1.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

第 III 相全 CZP 群では、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、「治験薬との関連あり」の有害事象及び高度の有害事象の発現率は、それぞれ 81.7%、12.1%、6.2%、23.3%及び 9.8%であった (表 2-5)。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率では、CZP の長期投与による有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。

Pool S3 では、治験薬投与開始後に発現した死亡が 4 件報告された (2.1.5.2 項)。臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間 (20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日) に死亡は報告されなかった。

有害事象の発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群 (73.3%) で第 III 相 CZP 200mg Q2W 群 (69.1%) よりわずかに高かった。重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 9.4%及び 7.5%、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 5.2%及び 3.6%、「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率はそれぞれ 18.3%及び 16.9%、高度の有害事象の発現率はそれぞれ 7.8%及び 6.2%であり、投与群間で同程度であった。治験薬投与開始後に発現した死亡は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で各 2 例 (0.3%) 報告された [120-Day SU Table 5.3.1]。

[120-Day SU Listing 1.2.1.1] に記載された被験者 10 例で、未コーディングの有害事象が認められた。3 つの第 III 相試験は進行中であり、提示したデータは中間報告のためのデータカットオフ時点のものである。未コーディングの有害事象を医学的に検討したところ、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

表 2-5 有害事象発現状況 (導入期間+維持期間+非盲検期間) – Pool S3

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

AE=adverse event; CZP=certolizumab pegol; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.

Note: Data collected during treatment with the CZP 400mg Q4W dose in CIMPACT has been summarized under the Phase 3 CZP 200mg Q2W treatment group as they are the same cumulative monthly dose.

Note: The clinical cut date was ■■■■■■

Data sources: 120-Day SU Table 5.3.1, Table 5.3.3

2.1.2 比較的良好にみられる有害事象

2.1.2.1 国内試験

尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬の合併例を含む) では、いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を比較的良好にみられる有害事象と定義した。非盲検コホート (乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬) については、全体 (All Cohort) において発現率 5%以上の有害事象と定義した。

2.1.2.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SSにおける導入期間で認められた有害事象について、いずれかの投与群で発現率5%以上のPT及びHLTに加え、発現率に関わらずすべてのSOCを表2-6に示した。また、CSSについては全体(All Cohort)で発現率5%以上のPT及びHLTとすべてのSOCを表2-7に示した。

SSでは、尋常性乾癬患者の導入期間における有害事象の発現率は、全CZP群で65.3%、PBO群で80.8%であった。CZPの投与群別では、CZP 200mg Q2W群で68.8%及びCZP 400mg Q2W群で62.3%であった。曝露量で補正した100患者・年あたりの有害事象発現率は、全CZP群で361.25/100患者・年、PBO群で682.41/100患者・年であった。CZPの投与群別では、CZP 200mg Q2W群で404.88/100患者・年及びCZP 400mg Q2W群で326.12/100患者・年であった。

全CZP群で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」(39.6%)であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」(15.8%)、並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」(各6.9%)であった。

CZP 200mg Q2W群で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」(33.3%)であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」(20.8%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」(各10.4%)、並びに「筋骨格系および結合組織障害」(8.3%)であった。

CZP 400mg Q2W群で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」(45.3%)であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」(11.3%)、並びに「臨床検査」及び「神経系障害」(各7.5%)であった。

PBO群で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」(34.6%)であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」(26.9%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(19.2%)、並びに「傷害、中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」(各15.4%)であった。

CZP 200mg Q2W群での各SOCの発現率及び曝露量で補正した100患者・年あたりの有害事象発現率をCZP 400mg Q2W群と比較すると、「感染症および寄生虫症」(それぞれ33.3%及び125.92/100患者・年、45.3%及び185.60/100患者・年)を除き、おおむね同程度又はCZP 200mg Q2W群で高かった。「皮膚および皮下組織障害」の発現率はCZP 400mg Q2W群で最小、PBO群で最大であり、これはPTそう痒症及び乾癬の発現率の差によるものであった。

全CZP群及びPBO群で最も発現率の高かったPTは鼻咽頭炎(CZP 400mg Q2W群、CZP 200mg Q2W群及びPBO群でそれぞれ24.5%、16.7%及び19.2%)であった。

CSSでは、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者の導入期間における有害事象の発現率は、それぞれ60.0%及び71.4%、曝露量で補正した100患者・年あたりの有害事象発現率はそれぞれ313.07及び496.26/100患者・年であった。

乾癬性紅皮症患者で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」(33.3%)であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」(26.7%)及び「臨床検査」(20.0%)であった。膿疱性乾癬患者で最も発現率の高かったSOCは「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」(各42.9%)であり、次いで「感染症および寄生虫症」(28.6%)であった。

最も発現率が高かったPTは、いずれも鼻咽頭炎であり、乾癬性紅皮症患者3例(20.0%)及び膿疱性乾癬患者2例(28.6%)で発現した。

表 2-6 有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT \geq 5%）（導入期間：Week 0~16）
- PS0017 試験（SS）

SOC HLT PT	PSO (incl PsA) ^a							
	PBO N=26 100 subject-yrs =0.08		CZP 200mg Q2W N=48 100 subject-yrs =0.15		CZP 400mg Q2W N=53 100 subject-yrs =0.16		All CZP N=101 100 subject-yrs =0.31	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
すべての有害事象	21 (80.8)	682.41	33 (68.8)	404.88	33 (62.3)	326.12	66 (65.3)	361.25
血液およびリンパ系障害	0	—	2 (4.2)	13.92	0	—	2 (2.0)	6.55
心臓障害	0	—	1 (2.1)	6.87	0	—	1 (1.0)	3.25
耳および迷路障害	0	—	1 (2.1)	6.80	0	—	1 (1.0)	3.24
眼障害	1 (3.8)	13.51	2 (4.2)	13.90	1 (1.9)	6.23	3 (3.0)	9.86
胃腸障害	1 (3.8)	13.35	3 (6.3)	21.16	1 (1.9)	6.21	4 (4.0)	13.21
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	13.40	5 (10.4)	36.06	2 (3.8)	12.77	7 (6.9)	23.71
肝胆道系障害	0	—	1 (2.1)	6.85	0	—	1 (1.0)	3.25
感染症および寄生虫症	9 (34.6)	140.30	16 (33.3)	125.92	24 (45.3)	185.60	40 (39.6)	156.02
細菌感染 NEC	0	—	2 (4.2)	13.66	4 (7.5)	25.60	6 (5.9)	19.83
ヘルペスウイルス感染	0	—	3 (6.3)	21.02	2 (3.8)	12.71	5 (5.0)	16.66
インフルエンザウイルス感染	3 (11.5)	40.96	1 (2.1)	6.81	0	—	1 (1.0)	3.24
インフルエンザ	3 (11.5)	40.96	1 (2.1)	6.81	0	—	1 (1.0)	3.24
上気道感染	7 (26.9)	105.39	8 (16.7)	58.39	15 (28.3)	104.66	23 (22.8)	82.05
鼻咽頭炎	5 (19.2)	73.11	8 (16.7)	58.39	13 (24.5)	89.64	21 (20.8)	74.46
傷害、中毒および処置合併症	4 (15.4)	55.30	5 (10.4)	35.26	0	—	5 (5.0)	16.46
筋、腱および靭帯損傷	2 (7.7)	26.49	0	—	0	—	0	—
靭帯捻挫	2 (7.7)	26.49	0	—	0	—	0	—
臨床検査	2 (7.7)	28.13	3 (6.3)	21.22	4 (7.5)	25.54	7 (6.9)	23.49
代謝および栄養障害	1 (3.8)	13.41	2 (4.2)	13.76	0	—	2 (2.0)	6.51
筋骨格系および結合組織障害	4 (15.4)	57.23	4 (8.3)	27.89	3 (5.7)	18.99	7 (6.9)	23.23
関節関連徴候および症状	2 (7.7)	27.08	1 (2.1)	6.88	0	—	1 (1.0)	3.25
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (3.8)	13.44	1 (2.1)	6.76	3 (5.7)	18.99	4 (4.0)	13.08
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (11.5)	40.06	2 (4.2)	13.89	1 (1.9)	6.24	3 (3.0)	9.86
良性皮膚新生物	3 (11.5)	40.06	2 (4.2)	13.89	1 (1.9)	6.24	3 (3.0)	9.86
皮膚乳頭腫	2 (7.7)	26.71	1 (2.1)	6.89	1 (1.9)	6.24	2 (2.0)	6.55
神経系障害	3 (11.5)	43.26	2 (4.2)	13.70	4 (7.5)	25.98	6 (5.9)	20.00
意識障害 NEC	2 (7.7)	27.63	0	—	0	—	0	—
精神障害	0	—	0	—	1 (1.9)	6.28	1 (1.0)	3.26
腎および尿路障害	1 (3.8)	13.48	0	—	0	—	0	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (19.2)	71.67	2 (4.2)	13.82	3 (5.7)	18.92	5 (5.0)	16.49
咳嗽および関連症状	4 (15.4)	57.29	2 (4.2)	13.82	2 (3.8)	12.58	4 (4.0)	13.17
咳嗽	4 (15.4)	57.29	2 (4.2)	13.82	2 (3.8)	12.58	4 (4.0)	13.17
皮膚および皮下組織障害	7 (26.9)	109.68	10 (20.8)	76.19	6 (11.3)	40.27	16 (15.8)	57.09
皮膚炎および湿疹	0	—	3 (6.3)	20.55	1 (1.9)	6.27	4 (4.0)	13.09
そう痒症 NEC	2 (7.7)	27.71	1 (2.1)	6.90	0	—	1 (1.0)	3.26
そう痒症	2 (7.7)	27.71	1 (2.1)	6.90	0	—	1 (1.0)	3.26
乾癬状態	5 (19.2)	75.15	2 (4.2)	13.92	2 (3.8)	12.61	4 (4.0)	13.23
乾癬	5 (19.2)	75.15	2 (4.2)	13.92	2 (3.8)	12.61	4 (4.0)	13.23
血管障害	0	—	0	—	1 (1.9)	6.18	1 (1.0)	3.23

SOC HLT PT	PSO (incl PsA) ^a							
	PBO N=26 100 subject-yrs =0.08		CZP 200mg Q2W N=48 100 subject-yrs =0.15		CZP 400mg Q2W N=53 100 subject-yrs =0.16		All CZP N=101 100 subject-yrs =0.31	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR

CZP=certolizumab pegol; HLT=high level term; incl=including; IR=incidence rate; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the SOC/HLT/PT.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.

Note: Treatment-emergent adverse events; HLTs and PTs reported in $\geq 5\%$ of subjects in any treatment group were included.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

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

a Treated under double-blind conditions.

Data sources: PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA

表 2-7 有害事象（全 SOC、並びに全体で $\geq 5\%$ の HLT 及び PT）（導入期間：Week 0～16）
- PS0017 試験（CSS）

SOC HLT PT	EP ^a		GPP ^a		All Cohort N=22 100 subject-yrs =0.07	
	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15 100 subject-yrs =0.05		All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7 100 subject-yrs =0.02			
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
すべての有害事象	9 (60.0)	313.07	5 (71.4)	496.26	14 (63.6)	360.61
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	23.44	0	—	1 (4.5)	15.59
肝胆道系障害	2 (13.3)	46.41	0	—	2 (9.1)	30.97
肝酵素および肝機能障害	2 (13.3)	46.41	0	—	2 (9.1)	30.97
肝機能異常	2 (13.3)	46.41	0	—	2 (9.1)	30.97
感染症および寄生虫症	5 (33.3)	123.81	2 (28.6)	126.82	7 (31.8)	124.66
ヘルペスウイルス感染	2 (13.3)	47.10	0	—	2 (9.1)	31.27
皮膚組織および軟部組織感染	2 (13.3)	46.00	0	—	2 (9.1)	30.78
上気道感染	4 (26.7)	93.83	2 (28.6)	126.82	6 (27.3)	102.74
鼻咽頭炎	3 (20.0)	70.38	2 (28.6)	126.82	5 (22.7)	85.62
傷害、中毒および処置合併症	2 (13.3)	49.46	1 (14.3)	50.52	3 (13.6)	49.81
臨床検査	3 (20.0)	72.76	3 (42.9)	152.82	6 (27.3)	98.58
肝機能検査	1 (6.7)	23.44	1 (14.3)	50.03	2 (9.1)	31.93
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	23.44	1 (14.3)	50.03	2 (9.1)	31.93
身体的診察法および器官系の状態	0	—	2 (28.6)	94.75	2 (9.1)	30.14
白血球検査	1 (6.7)	22.81	1 (14.3)	47.31	2 (9.1)	30.78
好酸球数増加	1 (6.7)	22.81	1 (14.3)	47.31	2 (9.1)	30.78
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	22.31	0	—	1 (4.5)	15.08
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	—	1 (14.3)	52.10	1 (4.5)	15.52
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	23.16	0	—	1 (4.5)	15.46
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7)	102.31	3 (42.9)	189.90	7 (31.8)	127.52
そう痒症 NEC	2 (13.3)	49.03	0	—	2 (9.1)	32.11
そう痒症	2 (13.3)	49.03	0	—	2 (9.1)	32.11
乾癬状態	1 (6.7)	22.86	1 (14.3)	54.19	2 (9.1)	32.15
血管障害	1 (6.7)	22.22	0	—	1 (4.5)	15.04

SOC HLT PT	EP ^a		GPP ^a		All Cohort N=22 100 subject-yrs =0.07	
	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15 100 subject-yrs =0.05		All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7 100 subject-yrs =0.02			
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; HLT=high level term; IR=incidence rate; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the SOC/HLT/PT.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: Treatment-emergent adverse events HLTs and PTs reported in $\geq 5\%$ of subjects in all cohort were included.

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

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

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.3.4FA

2.1.2.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

SSにおける導入期間+維持期間で認められた有害事象について、いずれかの投与群で発現率5%以上のPT及びHLTに加え、発現率に関わらずすべてのSOCを表2-8に示した。また、CSSについては全体 (All Cohort) で発現率5%以上のPT及びHLTとすべてのSOCを表2-9に示した。

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

全CZP群で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」 (63.1%、104.29/100患者・年) であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」 (36.1%、44.31/100患者・年)、「筋骨格系および結合組織障害」 (18.9%、20.47/100患者・年)、及び「胃腸障害」 (16.4%、17.52/100患者・年) であった。

CZP 200mg Q2W群で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」 (54.2%、91.42/100患者・年) であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」 (40.3%、62.77/100患者・年)、「胃腸障害」 (18.1%、23.79/100患者・年)、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」 (各16.7%、それぞれ21.16/100及び21.17/100患者・年)、並びに「臨床検査」、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 (各13.9%、それぞれ17.42、17.08、及び17.24/100患者・年) であった。

CZP 400mg Q2W群で最も発現率の高かったSOCは「感染症および寄生虫症」 (60.9%、117.37/100患者・年) であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」 (26.6%、31.52/100患者・年)、「筋骨格系および結合組織障害」 (17.2%、19.62/100患者・年)、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 (各12.5%、それぞれ14.16/100及び13.73/100患者・年)、並びに「胃腸障害」 (10.9%、11.76/100患者・年) であった。

全 CZP 群で最も発現率の高かった PT は鼻咽頭炎（CZP 200mg Q2W 群：34.7%、CZP 400mg Q2W 群：43.8%）であった。

CSS では、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者の導入期間+維持期間における有害事象の発現率は、それぞれ 93.3% 及び 100% であった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、乾癬性紅皮症患者（導入期間：313.07/100 患者・年、導入期間+維持期間：270.99/100 患者・年）及び膿疱性乾癬患者（導入期間：496.26/100 患者・年、導入期間+維持期間：476.12/100 患者・年）で上昇はみられず、長期曝露によるリスクの上昇は認められなかった。

乾癬性紅皮症患者で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（66.7%、102.40/100 患者・年）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（53.3%、75.19/100 患者・年）、「臨床検査」（26.7%、32.08/100 患者・年）、並びに「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 20.0%、それぞれ 22.01、23.24、22.55、及び 22.52/100 患者・年）であった。

膿疱性乾癬患者で最も発現率の高かった SOC は「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 85.7%、それぞれ 135.78/100 及び 155.32/100 患者・年）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（57.1%、80.05/100 患者・年）、並びに「傷害、中毒および処置合併症」（42.9%、46.49/100 患者・年）であった。

導入期間+維持期間においても、最も発現率が高かった PT は、乾癬性紅皮症患者では鼻咽頭炎（46.7%、63.66/100 患者・年）であり、膿疱性乾癬患者では鼻咽頭炎及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 28.6%、それぞれ 34.51/100 及び 28.65/100 患者・年）であった。

発現率の高かった SOC（「感染症および寄生虫症」）及び PT（鼻咽頭炎）は、CZP の既知の安全性プロファイルと一致していた。

表 2-8 有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT \geq 5%）（導入期間+維持期間：Week 0~52） - PS0017 試験（SS）

SOC HLT PT	PSO (incl PsA) ^a								
	CZP 200mg Q2W ^b N=72 100 subject-yrs=0.64			CZP 400mg Q2W N=64 100 subject-yrs=0.63			All CZP N=122 100 subject-yrs=1.26		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
すべての有害事象	63 (87.5)	230	352.71	54 (84.4)	187	261.00	111 (91.0)	417	307.47
血液およびリンパ系障害	3 (4.2)	3	4.88	1 (1.6)	1	1.60	4 (3.3)	4	3.24
心臓障害	2 (2.8)	3	3.21	1 (1.6)	1	1.60	3 (2.5)	4	2.41
耳および迷路障害	1 (1.4)	1	1.60	0	0	--	1 (0.8)	1	0.80
眼障害	5 (6.9)	9	8.27	3 (4.7)	3	4.90	8 (6.6)	12	6.57
胃腸障害	13 (18.1)	15	23.79	7 (10.9)	7	11.76	20 (16.4)	22	17.52
歯牙および歯周の感染および炎症	4 (5.6)	4	6.56	1 (1.6)	1	1.59	5 (4.1)	5	4.04
齲歯	4 (5.6)	4	6.56	1 (1.6)	1	1.59	5 (4.1)	5	4.04
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (12.5)	11	15.64	5 (7.8)	5	8.43	14 (11.5)	16	12.05
肝胆道系障害	5 (6.9)	6	8.14	3 (4.7)	3	4.87	8 (6.6)	9	6.50
免疫系障害	2 (2.8)	2	3.19	1 (1.6)	1	1.60	3 (2.5)	3	2.40
感染症および寄生虫症	39 (54.2)	65	91.42	39 (60.9)	86	117.37	77 (63.1)	151	104.29
細菌感染 NEC	3 (4.2)	3	4.88	5 (7.8)	6	8.33	8 (6.6)	9	6.59
ヘルペスウイルス感染	4 (5.6)	4	6.54	3 (4.7)	3	4.99	7 (5.7)	7	5.79
皮膚組織および軟部組織感染	4 (5.6)	4	6.44	2 (3.1)	5	3.28	6 (4.9)	9	4.88
白癬感染	5 (6.9)	6	8.08	5 (7.8)	7	8.35	10 (8.2)	13	8.21
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.4)	1	1.60	4 (6.3)	4	6.60	5 (4.1)	5	4.06
上気道感染	25 (34.7)	32	49.57	29 (45.3)	52	68.89	54 (44.3)	84	59.09
鼻咽頭炎	25 (34.7)	30	49.12	28 (43.8)	48	64.08	53 (43.4)	78	56.72
傷害、中毒および処置合併症	12 (16.7)	12	21.17	5 (7.8)	6	8.27	17 (13.9)	18	14.51
皮膚損傷 NEC	4 (5.6)	4	6.56	3 (4.7)	3	4.89	7 (5.7)	7	5.72
臨床検査	10 (13.9)	12	17.42	6 (9.4)	10	10.22	16 (13.1)	22	13.78
代謝および栄養障害	2 (2.8)	3	3.25	3 (4.7)	3	4.88	5 (4.1)	6	4.06
筋骨格系および結合組織障害	12 (16.7)	15	21.16	11 (17.2)	12	19.62	23 (18.9)	27	20.47
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	5 (6.9)	7	8.28	6 (9.4)	7	10.20	11 (9.0)	14	9.26
背部痛	4 (5.6)	5	6.57	3 (4.7)	4	4.91	7 (5.7)	9	5.74
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (4.2)	3	4.87	3 (4.7)	3	4.91	6 (4.9)	6	4.91
皮膚乳頭腫	1 (1.4)	1	1.59	1 (1.6)	1	1.61	2 (1.6)	2	1.61
神経系障害	10 (13.9)	11	17.08	8 (12.5)	10	14.16	17 (13.9)	21	14.79

SOC HLT PT	PSO (incl PsA) ^a								
	CZP 200mg Q2W ^b N=72 100 subject-yrs=0.64			CZP 400mg Q2W N=64 100 subject-yrs=0.63			All CZP N=122 100 subject-yrs=1.26		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
頭痛 NEC	4 (5.6)	4	6.39	4 (6.3)	6	6.71	7 (5.7)	10	5.73
頭痛	4 (5.6)	4	6.39	4 (6.3)	6	6.71	7 (5.7)	10	5.73
精神障害	1 (1.4)	1	1.59	1 (1.6)	1	1.60	2 (1.6)	2	1.60
腎および尿路障害	1 (1.4)	1	1.59	0	0	—	1 (0.8)	1	0.79
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	1	1.58	0	0	—	1 (0.8)	1	0.79
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (13.9)	11	17.24	8 (12.5)	9	13.73	18 (14.8)	20	15.50
咳嗽および関連症状	5 (6.9)	6	8.32	3 (4.7)	4	4.91	8 (6.6)	10	6.60
咳嗽	4 (5.6)	5	6.61	3 (4.7)	4	4.91	7 (5.7)	9	5.75
上気道徴候および症状	4 (5.6)	4	6.49	3 (4.7)	3	4.90	7 (5.7)	7	5.71
皮膚および皮下組織障害	29 (40.3)	42	62.77	17 (26.6)	25	31.52	44 (36.1)	67	44.31
アポクリン腺およびエクリン腺障害	4 (5.6)	4	6.63	1 (1.6)	2	1.61	5 (4.1)	6	4.09
皮膚炎および湿疹	11 (15.3)	14	19.15	9 (14.1)	10	15.55	19 (15.6)	24	16.49
湿疹	5 (6.9)	7	8.28	4 (6.3)	4	6.62	9 (7.4)	11	7.45
接触性皮膚炎	2 (2.8)	2	3.22	4 (6.3)	4	6.59	6 (4.9)	6	4.88
乾癬状態	8 (11.1)	8	13.13	5 (7.8)	5	8.09	13 (10.7)	13	10.63
乾癬	8 (11.1)	8	13.13	5 (7.8)	5	8.09	13 (10.7)	13	10.63
血管障害	3 (4.2)	3	4.81	1 (1.6)	1	1.61	4 (3.3)	4	3.22

CZP=certolizumab pegol; HLT=high level term; incl=including; IR=incidence rate; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SOC=system organ class; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 18.1

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

Note: TEAE HLTs and PTs reported in $\geq 5\%$ of subjects in any treatment group were included.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

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

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

b CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA

表 2-9 有害事象（全 SOC、並びに全体で $\geq 5\%$ の HLT 及び PT）
（導入期間+維持期間：Week 0~52） - PS0017 試験（CSS）

SOC HLT PT	EP ^a			GPP ^a			All Cohort N=22 100 subject-yrs=0.23		
	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15 100 subject-yrs=0.15			All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7 100 subject-yrs=0.08					
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
すべての有害事象	14 (93.3)	63	270.99	7 (100)	37	476.12	21 (95.5)	100	316.43
血液およびリンパ系障害	0	0	—	2 (28.6)	2	26.76	2 (9.1)	2	8.81
眼障害	1 (6.7)	1	6.70	0	0	—	1 (4.5)	1	4.35
胃腸障害	2 (13.3)	2	13.91	2 (28.6)	2	28.67	4 (18.2)	4	18.73
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	1	6.79	0	0	—	1 (4.5)	1	4.39
肝胆道系障害	3 (20.0)	4	22.01	0	0	—	3 (13.6)	4	13.84
肝酵素および肝機能障害	2 (13.3)	2	14.35	0	0	—	2 (9.1)	2	9.09
肝機能異常	2 (13.3)	2	14.35	0	0	—	2 (9.1)	2	9.09
肝細胞障害および肝炎 NEC	2 (13.3)	2	14.15	0	0	—	2 (9.1)	2	9.01
脂肪肝	2 (13.3)	2	14.15	0	0	—	2 (9.1)	2	9.01
免疫系障害	0	0	—	1 (14.3)	1	13.37	1 (4.5)	1	4.40
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	20	102.40	4 (57.1)	10	80.05	14 (63.6)	30	94.83
ヘルペスウイルス感染	2 (13.3)	3	13.59	0	0	—	2 (9.1)	3	8.78
インフルエンザウイルス感染	2 (13.3)	2	14.00	0	0	—	2 (9.1)	2	8.95
インフルエンザ	2 (13.3)	2	14.00	0	0	—	2 (9.1)	2	8.95
皮膚組織および軟部組織感染	2 (13.3)	2	14.08	0	0	—	2 (9.1)	2	8.99
白癬感染	0	0	—	2 (28.6)	2	27.58	2 (9.1)	2	8.90
上気道感染	8 (53.3)	11	78.78	3 (42.9)	8	58.94	11 (50.0)	19	72.16
鼻咽頭炎	7 (46.7)	10	63.66	2 (28.6)	7	34.51	9 (40.9)	17	53.60
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0)	7	23.24	3 (42.9)	4	46.49	6 (27.3)	11	30.99
部位不明の損傷 NEC	1 (6.7)	1	6.91	1 (14.3)	1	12.86	2 (9.1)	2	8.99
創傷	1 (6.7)	1	6.91	1 (14.3)	1	12.86	2 (9.1)	2	8.99
皮膚損傷 NEC	2 (13.3)	2	14.17	2 (28.6)	2	29.57	4 (18.2)	4	19.16
皮膚擦過傷	1 (6.7)	1	6.90	1 (14.3)	1	14.21	2 (9.1)	2	9.29
臨床検査	4 (26.7)	5	32.08	6 (85.7)	10	135.78	10 (45.5)	15	59.22
肝機能検査	1 (6.7)	1	7.08	3 (42.9)	5	48.87	4 (18.2)	6	19.75
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1	7.08	1 (14.3)	1	14.17	2 (9.1)	2	9.44
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	—	2 (28.6)	2	28.65	2 (9.1)	2	9.01
身体的診察法および器官系の状態	1 (6.7)	1	6.76	2 (28.6)	2	31.60	3 (13.6)	3	14.20
体重増加	1 (6.7)	1	6.76	1 (14.3)	1	13.95	2 (9.1)	2	9.10
白血球検査	1 (6.7)	1	6.73	2 (28.6)	2	27.88	3 (13.6)	3	13.62
好酸球数増加	1 (6.7)	1	6.73	1 (14.3)	1	13.94	2 (9.1)	2	9.08
筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0)	4	22.55	0	0	—	3 (13.6)	4	14.05
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	2 (13.3)	2	13.84	0	0	—	2 (9.1)	2	8.89
背部痛	2 (13.3)	2	13.84	0	0	—	2 (9.1)	2	8.89
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	—	1 (14.3)	1	14.32	1 (4.5)	1	4.50
神経系障害	1 (6.7)	1	6.65	0	0	—	1 (4.5)	1	4.33
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0)	3	22.52	0	0	—	3 (13.6)	3	14.04
咳嗽および関連症状	3 (20.0)	3	22.52	0	0	—	3 (13.6)	3	14.04
咳嗽	3 (20.0)	3	22.52	0	0	—	3 (13.6)	3	14.04
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	14	75.19	6 (85.7)	7	155.32	14 (63.6)	21	96.54
皮膚炎および湿疹	2 (13.3)	2	14.23	0	0	—	2 (9.1)	2	9.05

SOC HLT PT	EP ^a			GPP ^a			All Cohort N=22 100 subject-yrs=0.23		
	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15 100 subject-yrs=0.15			All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7 100 subject-yrs=0.08					
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
湿疹	2 (13.3)	2	14.23	0	0	—	2 (9.1)	2	9.05
紅斑	1 (6.7)	1	6.80	1 (14.3)	1	14.10	2 (9.1)	2	9.17
紅斑	1 (6.7)	1	6.80	1 (14.3)	1	14.10	2 (9.1)	2	9.17
光過敏および光線性皮膚症状態	1 (6.7)	1	6.77	1 (14.3)	1	13.24	2 (9.1)	2	8.96
そう痒症NEC	2 (13.3)	2	15.26	1 (14.3)	1	13.26	3 (13.6)	3	14.53
そう痒症	2 (13.3)	2	15.26	1 (14.3)	1	13.26	3 (13.6)	3	14.53
乾癬状態	5 (33.3)	5	34.07	2 (28.6)	3	29.30	7 (31.8)	8	32.55
乾癬	4 (26.7)	4	27.19	1 (14.3)	1	12.54	5 (22.7)	5	22.04
血管障害	1 (6.7)	1	6.97	0	0	—	1 (4.5)	1	4.46

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; HLT=high level term; IR=incidence rate; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE within SOC/HLT/PT. #=number of individual occurrences of the TEAE.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: Treatment-emergent AE HLTs and PTs reported in ≥5% of subjects in all cohort were included.

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

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

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.3.5FA

2.1.2.2 海外試験

すべての併合安全性データについて、治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。比較的良好とみられる有害事象は、併合データのいずれかの投与群で発現率 5% 超の有害事象と定義した。

2.1.2.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 の導入期間に認められた有害事象について、いずれかの投与群で発現率 5% 超の PT 及び HLT に加え、発現率に関わらずすべての SOC を表 2-10 に示した。

Pool S1 では、有害事象の発現率は各投与群でおおむね同程度であった。一部の SOC (「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」) では、CZP 200mg Q2W 群の発現率が CZP 400mg Q2W 群及び PBO 群に比べて低く、CZP 400mg Q2W 群と PBO 群の発現率は同程度であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、用量反応性の傾向がわずかに認められた。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率は、注射部位反応 (HLT) によるものであったが、いずれの CZP 投与群でも発現率は低かった。注射部位反応については、2.1.9.3 項に記載した。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の差については、特定の原因は認められなかった。曝露で補正すると、おおむね同様の傾向が認められた。

Pool S1 で最も発現率の高かった PT は鼻咽頭炎 (CZP 400mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W 群及び PBO 群でそれぞれ 12.6%、12.0% 及び 12.1%) であり、次いで上気道感染 (CZP 400mg Q2W 群、CZP 200mg Q2W 群及び PBO 群でそれぞれ 6.7%、4.9% 及び 7.0%) であった。PBO 群では、発現率

5%超の PT にそう痒症（5.7%）が含まれたが、CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群では、そう痒症の発現率はいずれも 5%超に達しなかった（それぞれ 3.5%及び 1.4%）。

表 2-10 有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT>5%）（導入期間：Week 0～16） - Pool S1

SOC HLT PT	PBO N=157 100 subject-yrs=0.47			CZP 200mg Q2W N=350 100 subject-yrs=1.07			CZP 400mg Q2W N=342 100 subject-yrs=1.05			All CZP N=692 100 subject-yrs=2.11		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
すべての有害事象	97 (61.8)	214	342.58	197 (56.3)	426	292.12	217 (63.5)	571	348.30	414 (59.8)	997	319.10
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1	2.13	6 (1.7)	6	5.68	6 (1.8)	6	5.79	12 (1.7)	12	5.73
心臓障害	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	4 (1.2)	5	3.84	5 (0.7)	6	2.37
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	—	0	0	—	3 (0.9)	3	2.87	3 (0.4)	3	1.42
耳および迷路障害	1 (0.6)	2	2.14	4 (1.1)	4	3.79	0	0	—	4 (0.6)	4	1.90
内分泌障害	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	1 (0.3)	1	0.96	2 (0.3)	2	0.95
眼障害	2 (1.3)	2	4.28	4 (1.1)	5	3.79	9 (2.6)	9	8.70	13 (1.9)	14	6.22
胃腸障害	12 (7.6)	18	26.95	28 (8.0)	36	27.55	33 (9.6)	47	33.39	61 (8.8)	83	30.43
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.7)	10	19.87	21 (6.0)	28	20.66	30 (8.8)	41	30.64	51 (7.4)	69	25.56
肝胆道系障害	1 (0.6)	1	2.14	3 (0.9)	4	2.82	2 (0.6)	2	1.92	5 (0.7)	6	2.37
免疫系障害	1 (0.6)	1	2.14	4 (1.1)	4	3.78	1 (0.3)	1	0.96	5 (0.7)	5	2.38
感染症および寄生虫症	53 (33.8)	63	136.19	108 (30.9)	140	121.61	124 (36.3)	164	146.59	232 (33.5)	304	133.80
上気道感染	33 (21.0)	36	78.07	72 (20.6)	83	75.93	78 (22.8)	93	85.41	150 (21.7)	176	80.58
鼻咽頭炎	19 (12.1)	21	43.10	42 (12.0)	47	42.20	43 (12.6)	50	44.08	85 (12.3)	97	43.13
上気道感染	11 (7.0)	12	24.26	17 (4.9)	17	16.40	23 (6.7)	26	22.91	40 (5.8)	43	19.60
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.5)	8	15.35	18 (5.1)	20	17.38	19 (5.6)	25	18.83	37 (5.3)	45	18.10
臨床検査	11 (7.0)	14	24.05	22 (6.3)	40	21.16	30 (8.8)	43	29.70	52 (7.5)	83	25.37
代謝および栄養障害	5 (3.2)	6	10.89	8 (2.3)	9	7.60	9 (2.6)	9	8.68	17 (2.5)	18	8.14
筋骨格系および結合組織障害	17 (10.8)	21	38.47	24 (6.9)	30	23.36	27 (7.9)	31	26.63	51 (7.4)	61	24.99
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	2	4.30	2 (0.6)	3	1.89	5 (1.5)	5	4.80	7 (1.0)	8	3.33
神経系障害	13 (8.3)	16	29.01	18 (5.1)	21	17.56	32 (9.4)	52	32.29	50 (7.2)	73	24.80
精神障害	2 (1.3)	2	4.30	4 (1.1)	5	3.78	8 (2.3)	10	7.75	12 (1.7)	15	5.74
腎および尿路障害	2 (1.3)	2	4.27	2 (0.6)	2	1.88	6 (1.8)	6	5.78	8 (1.2)	8	3.80
生殖系および乳房障害	4 (2.5)	6	8.70	2 (0.6)	2	1.88	5 (1.5)	7	4.81	7 (1.0)	9	3.33
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.2)	5	10.87	13 (3.7)	16	12.44	26 (7.6)	31	25.68	39 (5.6)	47	18.96
皮膚および皮下組織障害	22 (14.0)	25	52.42	34 (9.7)	39	33.83	43 (12.6)	55	44.77	77 (11.1)	94	39.18
そう痒症NEC	10 (6.4)	11	22.58	7 (2.0)	7	6.67	15 (4.4)	16	14.83	22 (3.2)	23	10.67
そう痒症	9 (5.7)	10	20.19	5 (1.4)	5	4.75	12 (3.5)	13	11.77	17 (2.5)	18	8.20

SOC HLT PT	PBO N=157 100 subject-yrs=0.47			CZP 200mg Q2W N=350 100 subject-yrs=1.07			CZP 400mg Q2W N=342 100 subject-yrs=1.05			All CZP N=692 100 subject-yrs=2.11		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
外科および内科処置	1 (0.6)	1	2.14	1 (0.3)	1	0.94	1 (0.3)	1	0.96	2 (0.3)	2	0.95
血管障害	6 (3.8)	8	13.09	9 (2.6)	9	8.60	16 (4.7)	17	15.69	25 (3.6)	26	12.10

CZP=certolizumab pegol; HLT=high level term; incl=including; IR=incidence rate; NEC=not elsewhere classified; PBO=placebo; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the SOC/HLT/PT. #=number of individual occurrences of the TEAE.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Data sources: [ISS](#) Table 5.1.3, Table 5.1.9.1

2.1.2.2.1.1 発現率 1%以上の有害事象

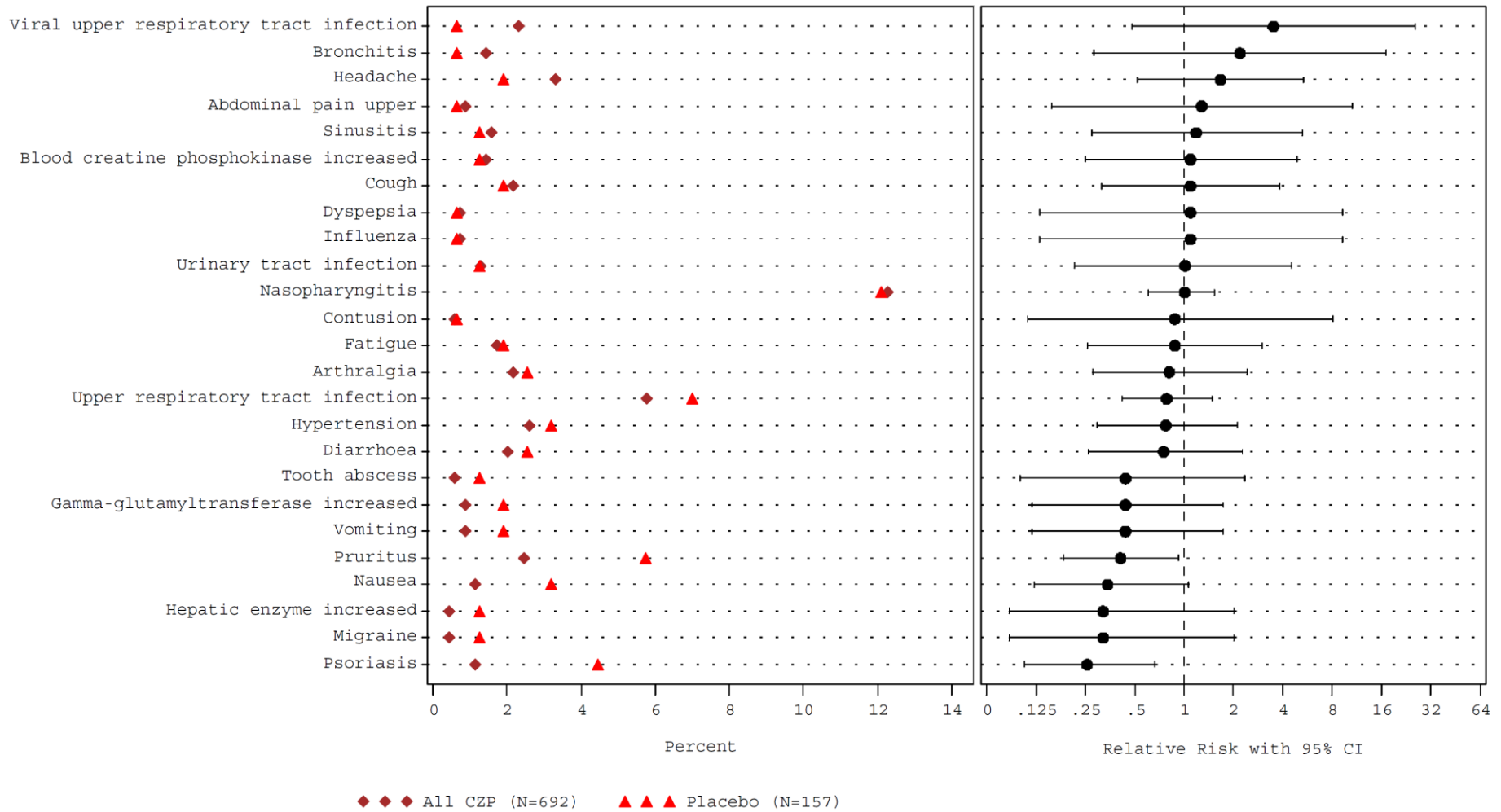
Pool S1 の導入期間に 1%以上の被験者で認められた有害事象を [ISS Table 5.1.9.2] に示した。1%以上の被験者で認められた有害事象の発現率は、全 CZP 群と PBO 群で同程度であった（それぞれ 44.1%及び 43.3%）。1%以上の被験者で認められた有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群（40.9%）より CZP 400mg Q2W 群（47.4%）で高かった。

有害事象（PT）の発現率は、わずかな例外を除き、投与群間で同程度であった。悪心、背部痛及び乾癬の発現率は PBO 群でやや高く、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群では同程度であった。鼻炎の発現率は CZP 400mg Q2W 群で 2.3%、CZP 200mg Q2W 群で 0.6%であったが、PBO 群では導入期間に鼻炎を発現した被験者はいなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群でそれぞれ 0.9%及び 2.9%であり、PBO 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した被験者はいなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、CZP 400mg Q2W 群で 0.6%、CZP 200mg Q2W 群で 2.3%であり、PBO 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した被験者はいなかった。そう痒症の発現率は、CZP 400mg Q2W 群で 3.5%、CZP 200mg Q2W 群で 1.4%であったのに対し、PBO 群では 5.7%であった。咳嗽の発現率は、CZP 400mg Q2W 群と PBO 群で同程度であり（それぞれ 3.2%及び 1.9%）、CZP 200mg Q2W 群（1.1%）よりわずかに高かった [ISS Table 5.1.9.2]。

Pool S1 の全 CZP 群及び PBO 群について、1%以上の被験者で認められた有害事象を相対リスク順に図 2-1 に示した。その他の有害事象の全 CZP 群と PBO 群、CZP 200mg Q2W 群と PBO 群及び CZP 400mg Q2W 群と PBO 群の比較については、[ISS Figure 1.1] に示した。Pool S1 について、最も多く認められた有害事象を相対リスク順に [ISS Figure 1.2] に示した。

Pool S1 では、比較的好くみられる有害事象である鼻咽頭炎及び上気道感染の相対リスクは、全 CZP 群と PBO 群で同程度であった。そう痒症は、PBO 群で相対リスクが高かった [ISS Figure 1.1]。

78



CI=confidence interval; CZP=certolizumab pegol

Data source: ISS Figure 1.1

図 2-1 有害事象 (PT≥1%) の相対リスク順のドットプロット (導入期間 : Week 0~16) - Pool S1

2.1.2.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

すべての有害事象の曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、Pool S3 では第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群でそれぞれ 185.27 及び 160.90/100 患者・年であり (表 2-11)、Pool S1 の CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群 (それぞれ 348.30 及び 292.12/100 患者・年) [ISS Table 5.1.3] より低く、CZP の長期投与による有害事象の発現リスクの上昇はなかった。更に、いずれの投与群でも、各 SOC 及び多く認められた (被験者の 5% 超で報告された) HLT の 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、おおむね CZP 曝露期間が長いほど又は曝露量が高いほど低いか、同程度であった。

第 III 相全 CZP 群で最も発現率が高かった PT は鼻咽頭炎 (22.8%) であり、次いで上気道感染 (13.4%) 及び頭痛 (5.4%) であった。更に 2 つの PT [高血圧 (5.7%) 及び関節痛 (5.1%)] が 5% 超の被験者で認められたが、いずれの事象も第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で発現率が 5% 以下であった。各 SOC に投与群間の発現率の差 (5% 超) はみられず、いかなる傾向も認められなかった。

表 2-11 有害事象 (全 SOC、並びに HLT 及び PT>5%) (導入期間+維持期間+非盲検期間)
- Pool S3

SOC HLT PT	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
すべての有害事象	504 (69.1)	160.90	520 (73.3)	185.27	813 (81.7)	173.24
胃腸障害	92 (12.6)	13.70	91 (12.8)	14.93	176 (17.7)	14.12
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (6.0)	6.27	72 (10.2)	11.61	113 (11.4)	8.80
感染症および寄生虫症	338 (46.4)	72.05	336 (47.4)	75.77	572 (57.5)	71.07
下気道および肺感染	27 (3.7)	3.72	25 (3.5)	3.81	52 (5.2)	3.79
上気道感染	212 (29.1)	37.86	228 (32.2)	43.86	384 (38.6)	38.55
鼻咽頭炎	126 (17.3)	19.78	132 (18.6)	22.69	227 (22.8)	19.52
上気道感染	65 (8.9)	9.48	77 (10.9)	12.36	133 (13.4)	10.37
ウイルス感染 NEC	36 (4.9)	5.06	25 (3.5)	3.79	57 (5.7)	4.20
傷害、中毒および処置合併症	82 (11.2)	12.03	80 (11.3)	12.81	153 (15.4)	12.05
臨床検査	66 (9.1)	9.46	91 (12.8)	14.77	150 (15.1)	11.73
肝機能検査	35 (4.8)	4.87	4.3 (6.1)	6.63	73 (7.3)	5.42
代謝および栄養障害	40 (5.5)	5.60	39 (5.5)	6.00	77 (7.7)	5.71
筋骨格系および結合組織障害	109 (15.0)	16.40	103 (14.5)	17.04	197 (19.8)	16.08
関節関連徴候および症状	31 (4.3)	4.32	25 (3.5)	3.82	56 (5.6)	4.12
関節痛	26 (3.6)	3.60	25 (3.5)	3.82	51 (5.1)	3.74
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	39 (5.3)	5.46	40 (5.6)	6.16	76 (7.6)	5.66
神経系障害	56 (7.7)	8.10	79 (11.1)	12.86	132 (13.3)	10.44
頭痛 NEC	26 (3.6)	3.63	33 (4.7)	5.09	57 (5.7)	4.23
頭痛	26 (3.6)	3.63	30 (4.2)	4.62	54 (5.4)	4.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (6.9)	7.12	68 (9.6)	10.84	111 (11.2)	8.54
皮膚および皮下組織障害	89 (12.2)	13.10	103 (14.5)	17.01	181 (18.2)	14.60
皮膚炎および湿疹	27 (3.7)	3.75	26 (3.7)	3.97	52 (5.2)	3.81
血管障害	34 (4.7)	4.79	44 (6.2)	6.91	77 (7.7)	5.77
血管性高血圧障害 NEC	25 (3.4)	3.49	32 (4.5)	4.96	57 (5.7)	4.22

SOC HLT PT	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
高血圧	25 (3.4)	3.49	32 (4.5)	4.96	57 (5.7)	4.22

CZP=certolizumab pegol; HLT=high level term; IR=incidence rate; NEC=not elsewhere classified; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event MedDRA ver. 18.1

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

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data sources: 120-Day SU Table 5.3.3, Table 5.3.9.1

2.1.3 重症度別の有害事象

2.1.3.1 国内試験

2.1.3.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間に認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、全 CZP 群で 3 例 (3.0%) に認められ、PBO 群では 4 例

(15.4%) に認められた。CZP の投与群別では、高度の有害事象の発現率は CZP 200mg Q2W 群 (1 例、2.1%) と CZP 400mg Q2W 群 (2 例、3.8%) で同程度であった [PS0017 Final CSR Table 8.7.1.1FA]。

CSS では、導入期間に認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった [PS0017 Final CSR Table 8.7.4FA]。

2.1.3.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間+維持期間に認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、全 CZP 群で 7 例 (5.7%) に認められ、高度の有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群 (3 例、4.2%) と CZP 400mg Q2W 群 (4 例、6.3%) で同程度であった [PS0017 Final CSR Table 8.7.2.1FA]。

CSS では、乾癬性紅皮症患者の CZP 400mg Q2W 群 1 例 (10.0%) で維持期間に 2 件の高度の有害事象 (多形紅斑及び乾癬) が認められた。膿疱性乾癬患者では、CZP 400mg Q2W 群 1 例 (25.0%) に高度の有害事象 (膿疱性乾癬) が認められた [PS0017 Final CSR Table 8.7.5FA]。

2.1.3.2 海外試験

2.1.3.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 では、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群 (3.8%) と CZP 200mg Q2W 群 (2.3%) で同程度であり、いずれの投与群も PBO 群 (5.1%) よりやや低かった。肋骨骨折 (CZP 200mg Q2W 群で 2 例)、乾癬 (PBO 群で 3 例及び CZP 200mg Q2W 群で 1 例)、そう痒症 (CZP 200mg Q2W 群及び PBO 群で各 1 例) 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (CZP 400mg Q2W 群及び PBO 群で各 1 例) を除き、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった [ISS Table 5.1.7]。

2.1.3.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

第 III 相全 CZP 群で 98 例に高度の有害事象が認められた。高度の有害事象の発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で 7.8%、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で 6.2%であった [120-Day SU Table 5.3.7]。

2.1.4 「治験薬との関連あり」の有害事象

2.1.4.1 国内試験

2.1.4.1.1 導入期間 (Week 0~16)

PS0017 試験の SS 及び CSS における導入期間で認められた「治験薬との関連あり」の有害事象について、SS はすべての SOC 及びいずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT を表 2-12 に、CSS はすべての SOC 及び PT を表 2-13 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群 (16.8%) が PBO 群 (23.1%) よりわずかに低かった。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群 (20.8%) が CZP 200mg Q2W 群 (12.5%) よりわずかに高かった。

全 CZP 群で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」 (7.9%) であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」 (4.0%) であった。PBO 群で最も発現率の高かった SOC は「皮膚および皮下組織障害」 (11.5%) であった。

全 CZP 群で 2 例以上から報告された「治験薬との関連あり」の有害事象 (PT) は、鼻咽頭炎 (3 例、3.0%) であった。PBO 群では乾癬が 3 例 (11.5%) 認められた。

CSS では、導入期間に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象は、乾癬性紅皮症患者で 4 例 (26.7%)、膿疱性乾癬患者で 1 例 (14.3%) の合計 5 例 (22.7%) に認められた。

乾癬性紅皮症患者で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」 (3 例、20.0%) であった。

乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者で 2 例以上から報告された有害事象 (PT) はなかった。

表 2-12 「治験薬との関連あり」の有害事象（全 SOC 及び PT≥2 例）
（導入期間：Week 0～16）－PS0017 試験（SS）

SOC PT	PSO (incl PsA) ^a			
	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101
	n (%)			
「治験薬との関連あり」のすべての有害事象	6 (23.1)	6 (12.5)	11 (20.8)	17 (16.8)
眼障害	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.1)	2 (3.8)	3 (3.0)
肝胆道系障害	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	2 (7.7)	4 (8.3)	4 (7.5)	8 (7.9)
鼻咽頭炎	0	2 (4.2)	1 (1.9)	3 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
臨床検査	0	0	2 (3.8)	2 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (11.5)	2 (4.2)	2 (3.8)	4 (4.0)
乾癬	3 (11.5)	0	1 (1.9)	1 (1.0)

CZP=certolizumab pegol; incl=including; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within SOC/PT.

Note: Each subject was counted once within each SOC and PT according to the maximum relationship for all TEAEs within that SOC or PT.

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

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

a Treated under double-blind conditions.

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.8.1.1FA

表 2-13 「治験薬との関連あり」の有害事象（全 SOC 及び PT）
（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（CSS）

SOC PT	EP ^a	GPP ^a	All Cohort N=22
	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
	n (%)		
「治験薬との関連あり」のすべての有害事象	4 (26.7)	1 (14.3)	5 (22.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	0	1 (4.5)
注射部位反応	1 (6.7)	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	3 (20.0)	0	3 (13.6)
単純ヘルペス	1 (6.7)	0	1 (4.5)
帯状疱疹	1 (6.7)	0	1 (4.5)
咽頭炎	1 (6.7)	0	1 (4.5)
臨床検査	1 (6.7)	0	1 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	0	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	1 (14.3)	2 (9.1)
ざ瘡	0	1 (14.3)	1 (4.5)
乾癬	1 (6.7)	0	1 (4.5)

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within SOC/PT.

Note: Each subject was counted once within each SOC and PT according to the maximum relationship for all TEAEs within that SOC or PT.

Note: Treatment-emergent AE were those with onset at the time of or after the first dose of study medication until Week 16.

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

a Allocated to the cohort and treated under open-label conditions

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.8.4FA

2.1.4.1.2 導入期間+維持期間（Week 0～52）

PS0017 試験の SS 及び CSS における導入期間+維持期間で認められた「治験薬との関連あり」の有害事象について、SS はすべての SOC 及びいずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT を表 2-14 に、CSS はすべての SOC 及び PT を表 2-15 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間+維持期間に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 32.0%であった。CZP の投与群別では、CZP 200mg Q2W 群（29.2%）と CZP 400mg Q2W 群（28.1%）で同程度であった。

全 CZP 群で最も発現率が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（15.6%）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（9.0%）であった。全 CZP 群で最も発現率が高かった「治験薬との関連あり」の有害事象（PT）は鼻咽頭炎（5 例、4.1%）であり、次いで乾癬（4 例、3.3%）であった。

CSS では、導入期間+維持期間に「治験薬との関連あり」の有害事象は、乾癬性紅皮症患者で 6 例（40.0%）、膿疱性乾癬患者で 3 例（42.9%）の合計 9 例（40.9%）に認められた。

乾癬性紅皮症患者で最も発現率の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（4 例、26.7%）であった。2 例以上に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象（PT）は、乾癬（2 例、13.3%）であった。

膿疱性乾癬患者では、導入期間+維持期間に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象 (SOC) は、「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「皮膚および皮下組織障害」(各1例、14.3%)であった。2例以上に認められた「治験薬との関連あり」の有害事象 (PT) はなかった。

表 2-14 「治験薬との関連あり」の有害事象 (全 SOC 及び PT≥2 例)
(導入期間+維持期間: Week 0~52) - PS0017 試験 (SS)

SOC PT	PSO (incl PsA) ^a		
	CZP 200mg Q2W ^b N=72	CZP 400mg Q2W N=64	All CZP N=122
	n (%)		
「治験薬との関連あり」のすべての有害事象	21 (29.2)	18 (28.1)	39 (32.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
心臓障害	1 (1.4)	0	1 (0.8)
眼障害	2 (2.8)	0	2 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.2)	2 (3.1)	5 (4.1)
肝胆道系障害	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
肝障害	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
免疫系障害	1 (1.4)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	10 (13.9)	9 (14.1)	19 (15.6)
毛包炎	2 (2.8)	1 (1.6)	3 (2.5)
口角口唇炎	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
足部白癬	0	2 (3.1)	2 (1.6)
潜伏結核	1 (1.4)	2 (3.1)	3 (2.5)
鼻咽頭炎	3 (4.2)	2 (3.1)	5 (4.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0	1 (0.8)
臨床検査	3 (4.2)	3 (4.7)	6 (4.9)
細胞マーカー増加	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
神経系障害	2 (2.8)	1 (1.6)	3 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.8)	0	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.3)	5 (7.8)	11 (9.0)
そう痒症	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
乾癬	1 (1.4)	3 (4.7)	4 (3.3)
血管障害	1 (1.4)	0	1 (0.8)

CZP=certolizumab pegol; incl=including; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within SOC/PT.

Note: Each subject was counted once within each SOC and PT according to the maximum relationship for all TEAEs within that SOC or PT.

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

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

b CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.8.2.1FA

表 2-15 「治験薬との関連あり」の有害事象（全 SOC 及び PT）
（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（CSS）

SOC PT	EP ^a	GPP ^a	All Cohort N=22
	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
n (%)			
「治験薬との関連あり」のすべての有害事象	6 (40.0)	3 (42.9)	9 (40.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (14.3)	1 (4.5)
好中球減少症	0	1 (14.3)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	0	1 (4.5)
注射部位反応	1 (6.7)	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	4 (26.7)	1 (14.3)	5 (22.7)
単純ヘルペス	1 (6.7)	0	1 (4.5)
帯状疱疹	1 (6.7)	0	1 (4.5)
せつ	1 (6.7)	0	1 (4.5)
体部白癬	0	1 (14.3)	1 (4.5)
潜伏結核	1 (6.7)	0	1 (4.5)
咽頭炎	1 (6.7)	0	1 (4.5)
臨床検査	1 (6.7)	0	1 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	0	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0)	1 (14.3)	4 (18.2)
ざ瘡	0	1 (14.3)	1 (4.5)
多形紅斑	1 (6.7)	0	1 (4.5)
光線過敏性反応	1 (6.7)	0	1 (4.5)
乾癬	2 (13.3)	0	2 (9.1)

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within SOC/PT.

Note: Each subject was counted once within each SOC and PT according to the maximum relationship for all TEAEs within that SOC or PT.

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

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

a Allocated to the cohort and treated under open-label conditions

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.8.5FA

2.1.4.2 海外試験

2.1.4.2.1 導入期間（Pool S1）

Pool S1 では、「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、全 CZP 群（14.3%）と PBO 群（12.7%）で同程度であり、投与群別では、CZP 200mg Q2W 群（12.9%）は CZP 400mg Q2W 群（15.8%）に比べてやや低かった。全 CZP 群及び PBO 群で最も多く報告された「治験薬との関連あり」の有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」であった（それぞれ 5.5%及び 7.0%）
[ISS Table 5.1.8]。

「治験薬との関連あり」の有害事象の SOC の発現率は、投与群間でおおむね同程度であり、用量反応性を示さなかった。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」では、用量反応性が認められ（PBO 群：0.6%、CZP 200mg Q2W 群：1.4%、CZP 400mg Q2W 群：4.4%）、この差は HLT の注射部位反応によるものであった。

「治験薬との関連あり」の有害事象 (PT) の発現率は低かった (3%未満)。全 CZP 群で最も発現率の高かった「治験薬との関連あり」の有害事象 (PT) は上気道感染 (CZP 400mg Q2W 群 : 2.3%、CZP 200mg Q2W 群 : 2.0%) であり、次いで鼻咽頭炎 (CZP 400mg Q2W 群 : 1.5%、CZP 200mg Q2W 群 : 1.7%)、注射部位反応 (CZP 400mg Q2W 群 : 1.8%、CZP 200mg Q2W 群 : 0.9%) 及びそう痒症 (CZP 400mg Q2W 群 : 1.5%、CZP 200mg Q2W 群 : 0.6%) であった。その他の有害事象 (PT) の発現率は、いずれも 1%未満 (6 例以下) であった [ISS Table 5.1.8]。

2.1.4.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

第 III 相全 CZP 群で 232 例に「治験薬との関連あり」の有害事象が認められた。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で 18.3%、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で 16.9%であった [120-Day SU Table 5.3.8]。

2.1.5 死亡

2.1.5.1 国内試験

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

2.1.5.2 海外試験

20 年 月 日の臨床データカットオフ日までに、治験薬投与開始後に発現した死亡が 4 例報告された (CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群で各 2 例) [120-Day SU Table 5.3.6]。

各事象の概略を以下に記載した。

- 被験者 PS0002-23118 は、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群の 40 歳の女性であり、導入期間及び維持期間に CZP 400mg Q2W の投与を受けた。非盲検期間に CZP 200mg Q2W を投与中、播種性血管内凝固、出血性壊死性膵炎、肝不全、血液分布異常性ショック及び心停止を発現し死亡した。本被験者は、病的な肥満であり、脂肪肝の合併症及び胃炎の既往歴を有していた。剖検により、直接の死因は、出血性膵壊死の経過中に急速に進行した肝不全及び血管拡張性ショックによる心停止と記録された。UCB の医学的検討では、臨床検査所見及び臨床所見によりアルコール性脂肪肝が示唆されたが、アルコールの乱用を確認することはできなかった。その他の病因として、病的肥満に関連する非アルコール性脂肪肝の進行が考えられた
- 被験者 PS0003-34204 は、ETN/Escape CZP 400mg Q2W 群の 70 歳の白人女性であり、導入期間に ETN を投与され、維持期間で escape 投与に移行し、CZP 400mg Q2W を投与された。直近の CZP 400mg Q2W 投与の 13 日後/治験薬の初回投与の 264 日後の非盲検期間中に外傷性脳損傷により死亡した。2016 年 10 月 31 日、被験者は自動車事故による外傷性脳損傷のため、意識不明で挿管され、入院した。脳浮腫、頬骨骨折及び硬膜下血腫が認められた。2016 年 10 月 31 日、手術が実施された。被験者は鎮静剤により意識が消失したままであった。2016 年 11 月 13 日、本被験者は外傷性脳損傷により死亡した
- 被験者 PS0003-42104 は、CZP 200mg Q2W/CZP 400mg Q4W 群の 71 歳の女性であり、導入期間に CZP 200mg Q2W の投与を受け、維持期間に CZP 400mg Q4W の投与を受けた。非盲検期間中に慢性閉塞性肺疾患の増悪を発現した。2016 年 7 月 25 日、被験者は維持期間に

高度の肺炎を発現し、入院した。入院期間中に、慢性閉塞性肺疾患と診断された。事象の発現から10日後の2016年8月3日に退院した。治験責任医師は、肺炎と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。その後被験者は、2016年12月26日から持続する慢性閉塞性肺疾患の増悪のため集中治療室に入院して挿管され、治療を受けた。治験責任医師によると、最も可能性の高い死因は、喫煙が原因の慢性閉塞性肺疾患に伴う血小板増加症により引き起こされた塞栓形成による循環虚脱であった。剖検の有無は不明であった。治験薬に対して取られた措置は、中断と報告された。被験者は慢性閉塞性肺疾患の増悪により発現から19日後の2017年1月13日に死亡した。慢性閉塞性肺疾患の増悪と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された

- 被験者 PS0005-■■■-50130 は、CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群の41歳の男性であり、導入期間及び維持期間に CZP 400mg Q2W の投与を受けた。直近の CZP 400mg Q2W 投与 (Week 16) から14日目/治験薬の初回投与から126日目の維持期間中に多発性外傷により死亡した。2015年12月2日、本被験者は自動車事故に遭遇し、事故現場で死亡した。剖検は実施されなかった。多発性外傷は治験薬と「関連なし」と判断された

更に、治験薬投与終了後に発現した死亡が2例報告された。これらの事象は、臨床データベースには記録されていない。これらの死亡の概略を以下に記載する。

- 被験者 C87044-■■■-0014 は、CZP 400mg Q2W 群に属し、C87044 試験で最終投与を受けてから18週後に脳出血により死亡した (治験薬の総曝露期間は56日)。剖検は実施しなかった
- 被験者 PS0002-■■■-20901 は、PBO/CZP 200mg Q2W 群の66歳の導入期間に PBO 投与を受け、維持期間に CZP 200mg Q2W の投与を1回のみ受けた。治験薬投与開始から118日後 (最初の、そして唯一の CZP 投与から5日後) に重篤な血球数異常を発現した。本被験者は、本事象により入院したが、その転帰は不明であった。本事象の重症度は中等度であり、治験薬の投与中止及び試験の中止に至ったが、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。本被験者は CZP 初回投与から191日目/試験中止から171日目に死亡した。死因は不明であった。治験責任医師は、死亡と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した

臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間 (20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日) に、死亡は報告されなかった。

2.1.6 その他の重篤な有害事象

2.1.6.1 国内試験

2.1.6.1.1 導入期間 (Week 0～16)

PS0017 試験の SS における導入期間の重篤な有害事象を表 2-16 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者における導入期間の重篤な有害事象の発現率は低かった。CZP 400mg Q2W 群で2例 (3.8%) に2件 (大腸ポリープ及び帯状疱疹)、PBO 群の1例 (3.8%) に2件 (大腸ポリープ及び歯嚢胞) の重篤な有害事象が認められた。CZP 200mg Q2W 群では導入期間における重篤な有害事象の発現は認められなかった。

治験責任医師により「治験薬との関連あり」と判断された重篤な有害事象は CZP 400mg Q2W 群の1例 (1.9%) で認められた帯状疱疹であった。その他の重篤な有害事象は、いずれも治験責任

医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された [PS0017 Final CSR Listing 7.4.1FA]。

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

表 2-16 重篤な有害事象（全 SOC 及び PT）（導入期間：Week 0～16） – PS0017 試験 (SS)

SOC PT	PSO (incl PsA) ^a											
	PBO N=26 100 subject-yrs =0.08			CZP 200mg Q2W N=48 100 subject-yrs =0.15			CZP 400mg Q2W N=53 100 subject-yrs =0.16			All CZP N=101 100 subject-yrs =0.31		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
すべての重篤な有害事象	1 (3.8)	2	13.35	0	0	—	2 (3.8)	2	12.59	2 (2.0)	2	6.52
胃腸障害	1 (3.8)	2	13.35	0	0	—	1 (1.9)	1	6.21	1 (1.0)	1	3.24
大腸ポリープ	1 (3.8)	1	13.34	0	0	—	1 (1.9)	1	6.21	1 (1.0)	1	3.24
歯嚢胞	1 (3.8)	1	13.35	0	0	—	0	0	—	0	0	—
感染症および寄生虫症	0	0	—	0	0	—	1 (1.9)	1	6.26	1 (1.0)	1	3.25
帯状疱疹	0	0	—	0	0	—	1 (1.9)	1	6.26	1 (1.0)	1	3.25

CZP=certolizumab pegol; incl=including; IR=incidence rate; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years
MedDRA ver. 18.1

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

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

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

a Treated under double-blind conditions

Data source: PS0017 Final CSR Table 8.4.1.1FA

2.1.6.1.2 導入期間+維持期間（Week 0～52）

PS0017 試験の SS 及び CSS における導入期間+維持期間の重篤な有害事象を表 2-17 に示した。

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

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

表 2-17 重篤な有害事象（全 SOC 及び PT）（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS 及び CSS）

SOC PT	SS									CSS								
	PSO (incl PsA) ^a									EP ^b			GPP ^b			All Cohort N=22 100 subject-yrs =0.23		
	CZP 200mg Q2W ^c N=72 100 subject-yrs =0.64			CZP 400mg Q2W N=64 100 subject-yrs =0.63			All CZP N=122 100 subject-yrs =1.26			All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15 100 subject-yrs =0.15			All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7 100 subject-yrs =0.08					
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
すべての重篤な有害事象	2 (2.8)	2	3.19	6 (9.4)	7	10.14	8 (6.6)	9	6.56	1 (6.7)	1	6.63	2 (28.6)	2	27.59	3 (13.6)	3	13.44
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	1	1.59	1 (1.6)	1	1.60	2 (1.6)	2	1.59	0	0	—	1 (14.3)	1	13.30	1 (4.5)	1	4.40
好中球減少症	1 (1.4)	1	1.59	0	0	—	1 (0.8)	1	0.79	0	0	—	1 (14.3)	1	13.30	1 (4.5)	1	4.40
血小板減少症	0	0	—	1 (1.6)	1	1.60	1 (0.8)	1	0.79	0	0	—	0	0	—	0	0	—
眼障害	0	0	—	1 (1.6)	1	1.61	1 (0.8)	1	0.79	0	0	—	0	0	—	0	0	—
眼瞼下垂	0	0	—	1 (1.6)	1	1.61	1 (0.8)	1	0.79	0	0	—	0	0	—	0	0	—
胃腸障害	0	0	—	1 (1.6)	1	1.61	1 (0.8)	1	0.80	0	0	—	0	0	—	0	0	—
大腸ポリープ	0	0	—	1 (1.6)	1	1.61	1 (0.8)	1	0.80	0	0	—	0	0	—	0	0	—
免疫系障害	1 (1.4)	1	1.58	0	0	—	1 (0.8)	1	0.79	0	0	—	0	0	—	0	0	—
サルコイドーシス	1 (1.4)	1	1.58	0	0	—	1 (0.8)	1	0.79	0	0	—	0	0	—	0	0	—
感染症および寄生虫症	0	0	—	2 (3.1)	3	3.27	2 (1.6)	3	1.60	0	0	—	0	0	—	0	0	—
帯状疱疹	0	0	—	1 (1.6)	1	1.62	1 (0.8)	1	0.80	0	0	—	0	0	—	0	0	—
潜伏結核	0	0	—	2 (3.1)	2	3.25	2 (1.6)	2	1.60	0	0	—	0	0	—	0	0	—
皮膚および皮下組織障害	0	0	—	1 (1.6)	1	1.59	1 (0.8)	1	0.79	1 (6.7)	1	6.63	1 (14.3)	1	12.85	2 (9.1)	2	8.75
多形紅斑	0	0	—	0	0	—	0	0	—	1 (6.7)	1	6.63	0	0	—	1 (4.5)	1	4.32
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	—	1 (1.6)	1	1.59	1 (0.8)	1	0.79	0	0	—	0	0	—	0	0	—
膿疱性乾癬	0	0	—	0	0	—	0	0	—	0	0	—	1 (14.3)	1	12.85	1 (4.5)	1	4.35

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; IR=incidence rate; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years

MedDRA ver. 18.1

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

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

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

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

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

c CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

Data sources: PS0017 Final CSR Table 8.4.2.1FA, Table 8.4.5FA

2.1.6.2 海外試験

2.1.6.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 の導入期間の重篤な有害事象について、すべての SOC 及びいずれかの投与群で発現例数 2 例以上の PT を表 2-18 に示した。

Pool S1 では、全 CZP 群で 21 例 (3.0%) に 29 件、PBO 群で 7 例 (4.5%) に 7 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群と PBO 群で同程度であり (それぞれ 4.7% 及び 4.5%)、CZP 200mg Q2W 群 (1.4%) でやや低かった。全 CZP 群で、2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象の SOC は、「傷害、中毒および処置合併症」 [4 例 (0.6%)]、「筋骨格系および結合組織障害」及び「精神障害」 [各 3 例 (0.4%)]、並びに「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」 [各 2 例 (0.3%)] であった。SOC 別では、各 SOC の重篤な有害事象の発現率は低く、いかなる結論も導けなかった。

変形性関節症 (CZP 400mg Q2W 群で 2 例) を除き、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた PT はなかった。

重篤なリンパ節炎、注射部位反応及びアナフィラキシー様反応は、CZP 400mg Q2W 群の各 1 例 (0.3%) で認められ、いずれの事象も治験責任医師により「治験薬との関連あり」と判断された。CZP 200mg Q2W 群では、1 例に「治験薬との関連あり」の重篤な有害事象が発現した (2.1.9.5 項)。その他の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された [ISS Listing 1.1.3]。

第 II 相試験で報告された重篤な有害事象は、血性下痢、挫傷、予定外妊娠、妊娠、乾癬、同一被験者に発現した尿路感染及び胃腸炎、播種性結核、並びに同一被験者に発現した胃腸炎及び不安 (2 件) であった [ISS Listing 1.1.3]。

重篤な感染症を含む注目すべき重篤な有害事象は、2.1.8.1 項に記載した。

表 2-18 重篤な有害事象（全 SOC 及び PT≥2 例）（導入期間：Week 0～16） - Pool S1

SOC PT	PBO N=157 100 subject-yrs=0.47			CZP 200mg Q2W N=350 100 subject-yrs=1.07			CZP 400mg Q2W N=342 100 subject-yrs=1.05			All CZP N=692 100 subject-yrs=2.11		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
すべての重篤な有害事象	7 (4.5)	7	15.40	5 (1.4)	9	4.73	16 (4.7)	20	15.61	21 (3.0)	29	10.08
血液およびリンパ系障害	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	1 (0.3)	1	0.96	2 (0.3)	2	0.95
心臓障害	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
胃腸障害	1 (0.6)	1	2.14	1 (0.3)	1	0.94	1 (0.3)	1	0.96	2 (0.3)	2	0.95
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	1 (0.3)	1	0.96	2 (0.3)	2	0.95
肝胆道系障害	1 (0.6)	1	2.14	0	0	—	0	0	—	0	0	—
免疫系障害	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
感染症および寄生虫症	0	0	—	0	0	—	2 (0.6)	3	1.92	2 (0.3)	3	0.95
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1	2.13	1 (0.3)	1	0.94	3 (0.9)	3	2.88	4 (0.6)	4	1.90
臨床検査	1 (0.6)	1	2.14	1 (0.3)	1	0.94	1 (0.3)	1	0.96	2 (0.3)	2	0.95
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1	2.15	1 (0.3)	1	0.94	2 (0.6)	2	1.92	3 (0.4)	3	1.43
変形性関節症	0	0	—	0	0	—	2 (0.6)	2	1.92	2 (0.3)	2	0.95
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
神経系障害	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
精神障害	0	0	—	2 (0.6)	2	1.88	1 (0.3)	1	0.96	3 (0.4)	3	1.42
生殖系および乳房障害	2 (1.3)	2	4.30	0	0	—	1 (0.3)	2	0.96	1 (0.1)	2	0.47
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	0	0	—	1 (0.1)	1	0.47
皮膚および皮下組織障害	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PBO=placebo; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years
MedDRA ver. 18.1

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

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Data source: ISS Table 5.1.4

2.1.6.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

重篤な有害事象の発現傾向及び発現率は、本患者集団に TNF 阻害薬を投与した時に予想される重篤な有害事象の発現傾向及び発現率と一致した。

第 III 相全 CZP 群で 120 例 (表 2-19) に合計 157 件の重篤な有害事象が認められ [120-Day SU Table 5.3.4]、CZP の各投与群で重篤な有害事象の発現率は低かった。投与群間で発現率に差 (5% 超) が認められた SOC はなく、いかなる傾向も確認されなかった。

重篤な感染症を含む注目すべき重篤な有害事象は、2.1.8.1 項に記載した。

表 2-19 重篤な有害事象（全 SOC 及び PT≥2 例）（導入期間+維持期間+非盲検期間） - Pool S3

SOC PT	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
	すべての重篤な有害事象	55 (7.5)	7.72	67 (9.4)	10.47	120 (12.1)
血液およびリンパ系障害	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
心臓障害	0	—	4 (0.6)	0.60	4 (0.4)	0.28
耳および迷路障害	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
眼障害	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
胃腸障害	7 (1.0)	0.95	5 (0.7)	0.75	12 (1.2)	0.85
単径ヘルニア	1 (0.1)	0.14	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1)	0.14	3 (0.4)	0.45	4 (0.4)	0.28
肝胆道系障害	4 (0.5)	0.54	2 (0.3)	0.30	6 (0.6)	0.43
薬物性肝障害	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
免疫系障害	1 (0.1)	0.14	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
感染症および寄生虫症	8 (1.1)	1.09	11 (1.6)	1.65	19 (1.9)	1.36
蜂巣炎	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
肺炎	1 (0.1)	0.13	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
気管支炎	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
丹毒	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.5)	0.54	12 (1.7)	1.80	16 (1.6)	1.14
脳振盪	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
橈骨骨折	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
手首関節骨折	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
肋骨骨折	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
臨床検査	2 (0.3)	0.27	3 (0.4)	0.45	5 (0.5)	0.35
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.5)	1.50	5 (0.7)	0.75	16 (1.6)	1.14
変形性関節症	3 (0.4)	0.41	2 (0.3)	0.30	5 (0.5)	0.36
乾癬性関節症	3 (0.4)	0.41	0	—	3 (0.3)	0.21
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.5)	0.54	6 (0.8)	0.90	10 (1.0)	0.71
前立腺癌	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
基底細胞癌	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
神経系障害	4 (0.5)	0.54	3 (0.4)	0.45	7 (0.7)	0.50
片頭痛	1 (0.1)	0.14	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
精神障害	3 (0.4)	0.41	2 (0.3)	0.30	5 (0.5)	0.35
うつ病	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
腎および尿路障害	1 (0.1)	0.14	3 (0.4)	0.45	4 (0.4)	0.28
生殖系および乳房障害	3 (0.4)	0.41	2 (0.3)	0.30	5 (0.5)	0.35
卵巣嚢胞	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.0)	0.95	3 (0.4)	0.45	10 (1.0)	0.71
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
皮膚および皮下組織障害	0	—	4 (0.6)	0.60	4 (0.4)	0.28
血管障害	1 (0.1)	0.13	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event;

SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 SAE in the category.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data source: 120-Day SU Table 5.3.4

2.1.6.2.2.1 併合データに含まれない試験期間に発現した重篤な有害事象及び注目すべき有害事象

臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間（20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日）に、進行中の3試験で6例に合計7件の重篤な有害事象が認められた（表 2-20）。これらの有害事象のうち4件（肛門膿瘍、結腸腺癌、性器出血及びバルトリン腺膿瘍）は注目すべき有害事象と判断された。これらの有害事象による新たな安全性シグナルは認められず、全体的なCZPの安全性プロファイルへの影響はなかった。

症例経過は、[120-Day SU]に記載した。

表 2-20 併合データに含まれない試験期間に報告された重篤な有害事象及び注目すべき有害事象

Subject number	PT	SAE/AEI	Relationship	Action taken	AE outcome
CIMPASI-1					
PS0005-501-50137	結腸腺癌	SAE/AEI	Not related	Drug withdrawn	Not recovered/ not resolved
PS0005-566-56614	肛門膿瘍	SAE/AEI	Related	Dose not changed	Recovered with sequelae
CIMPASI-2					
PS0002-222-22209	一過性脳虚血発作	SAE	Not related	Dose not changed	Not recovered/ resolved
PS0002-230-23002	結腸内視鏡検査	SAE	Not related	Dose not changed	Recovered/ resolved
PS0002-230-23012	性器出血	SAE/AEI	Not related	Dose not changed	Recovered/ resolved
	バルトリン腺膿瘍	SAE/AEI	Related	Dose not changed	Recovered/ resolved
CIMPACT					
PS0003-333-33313	半月板損傷	SAE	Not related	Dose not changed	Recovered/ resolved

AE=adverse event; AEI=adverse event of interest; PT=preferred term; SAE=serious adverse event

MedDRA ver. 18.1

Note: Serious adverse events and adverse events of interest reported from the clinical data cut date of [REDACTED] until the safety cut of [REDACTED].

Data source: [Day-120 SU ISS Table 2-4](#)

2.1.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.7.1 国内試験

2.1.7.1.1 導入期間 (Week 0~16)

PS0017 試験の SS 及び CSS における導入期間に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象について、すべての SOC 及び PT を表 2-21 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった [全 CZP 群で 4.0% (4 例)、PBO 群で 7.7% (2 例)]。CZP 400mg Q2W 群では 2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、PT はいずれも乾癬であり、このうち 1 件は「治験薬との関連あり」と判断された。CZP 200mg Q2W 群では 2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、PT は肝障害及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、肝障害は「治験薬との関連あり」、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は「治験薬との関連なし」と判断された [PS0017 Final CSR Listing 7.5.1FA]。

PBO 群では 2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、PT はいずれも乾癬であり、いずれも「治験薬との関連あり」と判断された [PS0017 Final CSR Listing 7.5.1FA]。

CSS では、導入期間に乾癬性紅皮症患者で 6.7% (1 例) の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、PT は乾癬 (1 件) であり、「治験薬との関連あり」と判断された [PS0017 Final CSR Listing 7.5.2FA]。

表 2-21 治験薬の投与中止に至った有害事象（全 SOC 及び PT）（導入期間：Week 0～16） – PS0017 試験（SS 及び CSS）

SOC PT	SS				CSS		
	PSO (incl PsA) ^a				EP ^b	GPP ^b	All Cohort
	PBO N=26	CZP 200mg Q2W N=48	CZP 400mg Q2W N=53	All CZP N=101	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	N=22
n (%)							
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	2 (7.7)	2 (4.2)	2 (3.8)	4 (4.0)	1 (6.7)	0	1 (4.5)
肝胆道系障害	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0
肝障害	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (7.7)	0	2 (3.8)	2 (2.0)	1 (6.7)	0	1 (4.5)
乾癬	2 (7.7)	0	2 (3.8)	2 (2.0)	1 (6.7)	0	1 (4.5)

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

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

a Treated under double-blind conditions.

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

Data sources: PS0017 Final CSR Table 8.5.1.1FA, Table 8.5.4FA

2.1.7.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

PS0017 試験の SS 及び CSS における導入期間+維持期間に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象について、すべての SOC 及び PT を表 2-22 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者において導入期間+維持期間に全 CZP 群の 9 例 (7.4%) に 9 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、このうち 5 例 5 件は維持期間に認められた [PS0017 Final CSR Table 8.5.1.1FA、Table 8.5.2.1FA]。維持期間に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、乾癬 (CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群で各 1 例)、アルコール性肝疾患及び間質性肺疾患 (CZP 200mg Q2W 群で各 1 例)、並びに血小板減少症 (CZP 400mg Q2W 群で 1 例) であった。血小板減少症は重篤であり、治験責任医師により「治験薬との関連あり」と判断された。間質性肺疾患及び乾癬 1 件は非重篤で、重症度は軽度であり、治験責任医師により「治験薬との関連あり」と判断された。アルコール性肝疾患及び乾癬 1 件は、非重篤で、治験責任医師により「治験薬との関連なし」と判断された [PS0017 Final CSR Listing 7.5.1FA]。PBO 群では、維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

CSS では、導入期間+維持期間に全体で 3 例 (13.6%) に 3 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、このうち 2 例 2 件は維持期間に認められた [PS0017 Final CSR Table 8.5.4FA、Table 8.5.5FA]。維持期間に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、多形紅斑 [重篤、乾癬性紅皮症患者の CZP 400mg Q2W 群で 1 例 (10.0%)] 及び潜伏結核 [非重篤、乾癬性紅皮症患者の CZP 200mg Q2W 群で 1 例 (14.3%)] であった。膿疱性乾癬患者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった [PS0017 Final CSR Listing 7.5.2FA]。

表 2-22 治験薬の投与中止に至った有害事象（全 SOC 及び PT）（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS 及び CSS）

SOC PT	SS			CSS		
	PSO (incl PsA) ^a			EP ^b	GPP ^b	All Cohort N=22
	CZP 200mg Q2W ^c N=72	CZP 400mg Q2W N=64	All CZP N=122	All EP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=15	All GPP CZP 200mg Q2W or CZP 400mg Q2W N=7	
	n (%)					
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	5 (6.9)	4 (6.3)	9 (7.4)	3 (20.0)	0	3 (13.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0
血小板減少症	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (2.8)	0	2 (1.6)	0	0	0
肝障害	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
アルコール性肝疾患	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (4.5)
潜伏結核	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (4.5)
臨床検査	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	3 (4.7)	4 (3.3)	2 (13.3)	0	2 (9.1)
多形紅斑	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (4.5)
乾癬	1 (1.4)	3 (4.7)	4 (3.3)	1 (6.7)	0	1 (4.5)

CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; incl=including; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within SOC/PT.

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

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

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

c CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

Data sources: PS0017 Final CSR Table 8.5.2.1FA, Table 8.5.5FA

2.1.7.2 海外試験

2.1.7.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く [全 CZP 群で 1.2% (8 例)、PBO 群で 0%]、投与群別では CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で発現率は同程度であった [それぞれ 1.2% (4 例) 及び 1.1% (4 例)] [ISS Table 5.1.5]。CZP 400mg Q2W 群で 4 例に 7 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。その内訳は、アナフィラキシー様反応、湿疹 (3 件) 及び皮膚乾燥 (同一被験者に発現)、丘疹性皮疹、並びに頸部痛であった。CZP 200mg Q2W 群の 4 例に 5 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。その内訳は、全身性そう痒症及び浮動性めまい (同一被験者に発現)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、並びにうつ病であった (2.1.9.5 項) [ISS Listing 1.1.4]。

2.1.7.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

第 III 相 CZP 400mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった (表 2-23)。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群では 5.57/100 患者・年、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群では 3.53/100 患者・年であり、Pool S1 (それぞれ 3.85 及び 3.77/100 患者・年) [ISS Table 5.1.5] と同程度であったことから、いずれの用量でも、CZP の長期投与による治験薬の投与中止に至る有害事象の発現リスクの上昇は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者数は非常に少ないため、SOC、HLT 及び PT のいずれについても、用量間の差について意味のある結論を導くことはできなかった。

表 2-23 治験薬の投与中止に至った有害事象（全 SOC 及び PT \geq 2 例）
（導入期間+維持期間+非盲検期間） - Pool S3

SOC PT	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	26 (3.6)	3.53	37 (5.2)	5.57	62 (6.2)	4.43
心臓障害	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
眼障害	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
一般・全身障害および投与部位の状態	0	—	3 (0.4)	0.45	3 (0.3)	0.21
肝胆道系障害	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
薬物性肝障害	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
免疫系障害	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
感染症および寄生虫症	3 (0.4)	0.40	7 (1.0)	1.04	10 (1.0)	0.71
敗血症	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
潜伏結核	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
結核	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2) ^a	0.14
傷害、中毒および処置合併症	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
臨床検査	7 (1.0)	0.95	1 (0.1)	0.15	8 (0.8)	0.57
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	0.54	0	—	4 (0.4)	0.28
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	0.41	0	—	3 (0.3)	0.21
代謝および栄養障害	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
筋骨格系および結合組織障害	0	—	4 (0.6)	0.60	4 (0.4)	0.28
乾癬性関節症	0	—	3 (0.4)	0.45	3 (0.3)	0.21
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.5)	0.54	2 (0.3)	0.30	6 (0.6)	0.43
前立腺癌	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
神経系障害	4 (0.5)	0.54	1 (0.1)	0.15	5 (0.5)	0.35
浮動性めまい	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
妊娠	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
精神障害	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)	0.13	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
生殖系および乳房障害	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
皮膚および皮下組織障害	4 (0.5)	0.54	10 (1.4)	1.49	14 (1.4)	0.99
乾癬	1 (0.1)	0.13	3 (0.4)	0.45	4 (0.4)	0.28
血管障害	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE that led to permanent discontinuation of study drug in the category.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: The clinical cut date was ██████████

a See Section 2.1.8.1.

Data source: 120-Day SU Table 5.3.5

2.1.8 注目すべき有害事象

PS0017 試験については、全試験期間に発現した注目すべき有害事象を示した。海外試験については、第 III 相 PBO 対照試験の導入期間（Pool S1）、並びに第 II 相試験及び第 III 相試験での CZP

投与例において、臨床データカットオフ日まで（Pool S3）に発現した注目すべき有害事象について考察した。

更に、併合データに含まれない試験期間に発現した注目すべき重篤な有害事象も簡潔に記載した。

これまでに得られている CZP を含む抗 TNF 阻害薬に関連した安全性情報をもとに、社内メディカルレビューアーが選定した器官別又は症候群別有害事象を注目すべき有害事象として評価した。

2.1.8.1 日和見感染症を含む重篤な感染症

SOC「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象及び日和見感染症を以下に記載した。日和見感染症（結核を含む）は、治験依頼者が定義した検索基準を用いて特定した。

2.1.8.1.1 国内試験

SS では、尋常性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 2 例（3.1%、3.27/100 患者・年）に 3 件の重篤な感染症が認められた。その内訳は、帯状疱疹（1 件、日和見感染症に該当）及び潜伏結核（2 件）であった。

CSS では重篤な感染症は認められなかった（表 2-17）。

2.1.8.1.2 海外試験

全体として、重篤な感染症の発現率は低かった。

Pool S1 では、重篤な感染症は全 CZP 群の 2 例（0.3%）に 3 件（100 患者・年あたりの有害事象発現率：0.95/100 患者・年）認められ、PBO 群では重篤な感染症は認められなかった（表 2-24）。Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 19 例（1.9%）に 24 件の重篤な感染症が認められ、投与群別では、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で 8 例（1.1%）に 9 件、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で 11 例（1.6%）に 15 件認められた [120-Day SU Table 5.3.4]。

20 年 月 日を臨床データカットオフ日として更新した Pool S3 では、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、それぞれ 1.09 及び 1.65/100 患者・年であるのに対し（表 2-24）、更新前（臨床データカットオフ日：CIMPASI-2 試験 20 年 月 日、CIMPASI-1 試験 20 年 月 日、CIMPACT 試験 20 年 月 日）の第 III 相 CZP 200mg Q2W 群及び第 III 相 CZP 400mg Q2W 群では、それぞれ 0.99 及び 1.68/100 患者・年であり [ISS Table 5.3.4]、長期投与によるリスクの上昇はないと考えられた。

Pool S3 の第 II 相試験併合集団では、CZP 200mg Q2W 群の 1 例に 2 件（尿路感染及び胃腸炎）、CZP 400mg Q2W 群の 2 例に 2 件（播種性結核及び胃腸炎）の重篤な感染症が認められた [120-Day SU Listing 1.2.3]。

Pool S3 では、第 III 相試験で結核が 3 件認められたが、2 件は潜伏結核であったことが Day 120 の安全性最新報告のデータカットオフ日の後に確認された。第 II 相試験では、活動性結核（播種性結核）が 1 件報告された [ISS Listing 1.2.6.1]。

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

重篤な有害事象として、肛門膿瘍 (被験者番号 PS0005-████-56614) 及びバルトリン腺膿瘍 (被験者番号 PS0002-████-23012) が各 1 例、併合されていない試験期間 (20██年██月██日～20██年██月██日) に発現した。これらの被験者については、2.1.6.2.2.1 項に記載し、[120-Day SU] に症例経過を示した。

表 2-24 「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象 (PT) (導入期間: Week 0~16/導入期間+維持期間+非盲検期間)
- Pool S1 及び Pool S3

PT	Pool S1								Pool S3					
	PBO N=157 100 subject- yrs=0.47		CZP 200mg Q2W N=350 100 subject- yrs=1.07		CZP 400mg Q2W N=342 100 subject- yrs=1.05		All CZP N=692 100 subject- yrs=2.11		Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject- yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
すべての「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象	0	—	0	—	2 (0.6)	1.92	2 (0.3)	0.95	8 (1.1)	1.09	11 (1.6)	1.65	19 (1.9)	1.36
腹部膿瘍	0	—	0	—	1 (0.3)	0.96	1 (0.1)	0.47	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
虫垂炎	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
気管支炎	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
蜂巣炎	0	—	0	—	0	—	0	—	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
播種性結核	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
丹毒	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
大腸菌性敗血症	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
眼内炎	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
胃腸炎	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07
血腫感染	0	—	0	—	1 (0.3)	0.96	1 (0.1)	0.47	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
咬傷感染	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
卵巣膿瘍	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
臍感染	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07
肺炎	0	—	0	—	1 (0.3)	0.96	1 (0.1)	0.47	1 (0.1)	0.13	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
クレブシエラ菌性肺炎	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
腎盂腎炎	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
敗血症	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
結核	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
尿路感染	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PBO=placebo; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; subject-yrs=subject-years

MedDRA ver. 18.1

Data sources: [ISS Table 5.1.4](#), [120-Day SU Table 5.3.4](#)

2.1.8.2 悪性腫瘍

リンパ腫を含む悪性腫瘍は、「悪性および詳細不明の腫瘍 [MedDRA 標準検索式 (SMQ)] 」及び「悪性腫瘍 (SMQ) 」を用いて特定した。SMQ の検索は、狭域の範囲に含まれる用語を対象とした。

2.1.8.2.1 国内試験

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

2.1.8.2.2 海外試験

全体で、悪性腫瘍が 10 例に認められた [第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 6 例及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 6 例 (両 CZP 群で悪性腫瘍を報告した 2 例を含む)] (表 2-25)。このうち 1 件 (基底細胞癌、被験者 PS0002-████-20408) は導入期間に発現し、その他の悪性腫瘍はいずれも維持期間又は非盲検期間に発現した [120-Day SU Listing 1.2.6.3]。第 II 相試験では悪性腫瘍は報告されなかった。なお、被験者 PS0003-████-42119 の悪性新生物及びホジキン病 (ホジキンリンパ腫) は同一の事象であったが、それぞれ 1 件として集計された。

投与群別では、悪性腫瘍の 100 患者・年あたりの有害事象発現率は低く、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった (それぞれ 0.90 及び 0.81/100 患者・年)。

第 II 相試験又は第 III 相試験において、CZP 投与を受けた全症例を含む Pool S3 全体 (1112 例、1481.3 患者・年に相当) [120-Day SU Table 4.3] では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が 7 例に 9 件 (リンパ腫 1 件を含む) 認められた [120-Day SU Listing 1.2.6.3、Day-120 SU ISS Table 2-7] 。

臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間 (20██年██月██日~20██年██月██日) に、重篤な結腸腺癌が 1 件発現した (被験者 PS0005-████-50137)。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。本事象の転帰は未回復であった。治験薬の投与は中止された。本被験者については 2.1.6.2.2.1 項に記載し、[120-Day SU] に症例経過を示した。

表 2-25 悪性腫瘍（導入期間+維持期間+非盲検期間） – Pool S3

SOC PT	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
すべての悪性腫瘍	6 (0.8)	0.81	6 (0.8)	0.90	10 (1.0)	0.71
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	5 (0.7)	0.68	3 (0.4)	0.45	7 (0.7)	0.50
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (0.8)	0.81	6 (0.8)	0.90	10 (1.0)	0.71
退形成性乏突起神経膠腫	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
基底細胞癌	1 (0.1)	0.13	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
乳癌	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
腎明細胞癌	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
神経膠芽細胞腫	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
ホジキン病 ^a	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
ケラトアカントーマ	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
喉頭癌	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
悪性新生物 ^a	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
前立腺癌	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

^a The events of neoplasm malignant and Hodgkin's disease are the same event, resulting in a double counting of Subject PS0003-[REDACTED]-42119.

Data source: 120-Day SU Table 5.3.10.3

2.1.8.3 うっ血性心不全及びMACE

MACEには、冠動脈疾患、心臓障害又は脳血管障害に関連する様々な有害事象が含まれる。MACEは注目すべき有害事象（欧州の医薬品リスク管理計画に記載されている、緊急報告を要するその他の義務に該当する有害事象）には含まないが、本項では、すべての心臓関連の有害事象を網羅するためMACEを記載した。MACEは、治験依頼者が定義した検索基準を用いて特定し、死亡及び死亡以外の重篤な心筋梗塞、脳血管イベント及びうっ血性心不全を含めた。うっ血性心不全は特定の検索基準はなく、重篤度に関わらず注目すべき有害事象に含めた。

2.1.8.3.1 うっ血性心不全

2.1.8.3.1.1 国内試験

国内試験では、うっ血性心不全は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA、Table 8.3.5FA]。

2.1.8.3.1.2 海外試験

Pool S1では、うっ血性心不全は認められなかった。Pool S3では、維持期間に第III相 CZP 400mg Q2W 群の1例で重篤なうっ血性心不全が1件認められた。非盲検期間では、うっ血性心不全及びうっ血性心不全に関連する有害事象は報告されなかった。曝露量で補正した100患者・

年あたりの有害事象発現率は、第 III 相全 CZP 群で 0.07/100 患者・年であった [120-Day SU Table 5.3.10.4、Listing 1.2.6.4]。

臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間 (20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日) に、うっ血性心不全及びびうっ血性心不全に関連する有害事象は報告されなかった。

第 II 相試験では、うっ血性心不全は報告されなかった。

2.1.8.3.2 MACE

2.1.8.3.2.1 国内試験

国内試験では、MACE は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.16.2.1FA、Table 8.16.4FA]。

2.1.8.3.2.2 海外試験

Pool S1 では、CZP 400mg Q2W 群の 1 例に急性冠動脈症候群が認められた。PBO 群では MACE は認められなかった。

Pool S3 では、第 II/III 相全 CZP 群の計 6 例 (0.5%) で 6 件の MACE が報告された。Pool S1 で報告された急性冠動脈症候群及び 2.1.8.3.1.2 項で記載した重篤なうっ血性心不全に加え、CZP 400mg Q2W 群の 2 例 (心不全及び硬膜外血腫各 1 件) 及び CZP 200mg Q2W 群の 2 例 (脳血管発作及び一過性脳虚血発作各 1 件) が報告された [120-Day SU Listing 1.2.6.4]。MACE の 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、Pool S1 の全 CZP 群と比較して Pool S3 の第 III 相全 CZP 群での上昇は認められなかった (それぞれ 0.47 及び 0.43/100 患者・年) [ISS Table 5.1.10.4、120-Day SU Table 5.3.10.4]。第 II 相試験では MACE は報告されなかった。

臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間 (20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日) に、一過性脳虚血発作が 1 件 (被験者 PS0002-■■-22209) 報告された。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。本事象の転帰は未回復であった。治験薬の投与は変更されなかった。本被験者については 2.1.6.2.2.1 項に記載し、[120-Day SU] に症例経過を示した。

2.1.8.4 脱髄疾患

脱髄疾患は、「脱髄 (SMQ)」を用いて特定した。SMQ の検索は、狭域の範囲に含まれる用語を対象とした。

2.1.8.4.1 国内試験

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

2.1.8.4.2 海外試験

Pool S1 では、脱髄疾患は報告されなかった。Pool S3 では、維持期間に第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で一次性進行型多発性硬化症が 1 件、非盲検期間に第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で多発性硬化症が 1 件報告された [120-Day SU Listing 1.2.1]。第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で認められた一次性進行型多発性硬化症は、腰痛の神経学的評価中に偶発的に診断された。症状を検討したところ、治験に参加する前の 2 年間にわたる歩行障害及び転倒の繰り返しが明らかになった（試験中に新たな症状又は身体所見は発生しなかった）。第 II 相試験では、脱髄疾患の報告はなかった。

2.1.8.5 造血障害による血球減少症

造血障害による血球減少症は、「造血障害による血球減少症 (SMQ)」を用いて特定し、重篤な有害事象として分類した。SMQ の検索は、狭域及び広域の範囲に含まれる用語を対象とした。

2.1.8.5.1 国内試験

SS では、尋常性乾癬患者で 2 例に造血障害による血球減少症が認められた。その内訳は、CZP 200mg Q2W 群の 1 例 (1.4%、1.59/100 患者・年) の好中球減少症、CZP 400mg Q2W 群の 1 例 (1.6%、1.60/100 患者・年) の血小板減少症であり、いずれも重篤で、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した [PS0017 Final CSR Table 8.18.2.1FA、Listing 7.6.1FA]。

CSS では、膿疱性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例 (25.0%、27.12/100 患者・年) に好中球減少症が認められた。本事象は、重篤な有害事象であり、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した [PS0017 Final CSR Table 8.18.4FA、Listing 7.6.2FA]。

2.1.8.5.2 海外試験

Pool S1 では、造血障害による血球減少症は報告されなかった。Pool S3 では、維持期間に造血障害による血球減少症が 1 例 (第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の血球数異常) 認められた [120-Day SU Listing 1.2.6.5]。非盲検期間及び臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間 (20 年 月 日～20 年 月 日) に、造血障害による血球減少症は報告されなかった。第 II 相試験では、造血障害による血球減少症は報告されなかった。

2.1.8.6 重篤な出血事象

重篤な出血事象は、「出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ)」を用いて特定し、重篤な有害事象として分類した。

2.1.8.6.1 国内試験

SS では、尋常性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例 (1.6%、1.59/100 患者・年) に重篤な出血事象であるヘノッホ・シェーンライン紫斑病が認められた。本事象は、CZP 最終投与から 39 日後、他の生物学的製剤 (アダリムマブ) による治療中に発現した。重症度は高度であり、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した [PS0017 Final CSR Table 8.19.2.1FA、Listing 2.13.1FA、Listing 7.6.1FA]。

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

2.1.8.6.2 海外試験

Pool S1 では、3 例 (CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群及び PBO 群で各 1 例) に重篤な出血事象が認められた [ISS Table 5.1.10.6]。Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 9 例に 12 件の重篤な出血事象が認められた [120-Day SU Listing 1.2.6.6]。全体で、9 例に 12 件の重篤な出血事象が認められた。

第 II 相試験では、1 例に 1 件の重篤な出血事象が認められた (CZP 200mg Q2W 群の挫傷) [120-Day SU Listing 1.2.6.6]。

表 2-26 重篤な出血事象 (導入期間+維持期間+非盲検期間) – Pool S3

SOC PT	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
すべての重篤な出血事象	6 (0.8)	0.81	3 (0.4)	0.45	9 (0.9)	0.64
血液およびリンパ系障害	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
播種性血管内凝固	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
脾血腫	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
胃腸障害	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
出血性壊死性膵炎	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
痔出血	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
直腸出血	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07
感染症および寄生虫症	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
血腫感染	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
傷害、中毒および処置合併症	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
挫傷	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
硬膜外血腫	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
腎および尿路障害	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07
膀胱出血	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07
月経過多	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	0.27	0	—	2 (0.2)	0.14
鼻出血	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07
血胸	1 (0.1)	0.13	0	—	1 (0.1)	0.07

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 serious bleeding event within SOC/PT.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data source: 120-Day SU Table 5.3.10.6

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

臨床データカットオフ日から安全性データカットオフ日までの間 (20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日) に、重篤な性器出血 (被験者 PS0002-[REDACTED]-23012) が報告された。治験責任医師は、本有

害事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。治験薬の用量は変更されず、事象は回復した。本被験者については 2.1.6.2.2.1 項に記載し、[120-Day SU] に症例経過を示した。

重篤な出血事象の一覧を [120-Day SU Listing 1.2.6.6] に示した。

2.1.8.7 ループス及びループス様疾患

ループス及びループス様疾患は、医学専門家が個別に特定した。

2.1.8.7.1 国内試験

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

2.1.8.7.2 海外試験

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

2.1.8.8 重篤な皮膚反応

重篤な皮膚反応は、医学専門家が個別に特定した。

2.1.8.8.1 国内試験

SS では、尋常性乾癬患者で重篤な皮膚反応は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.4.2.1FA]。

CSS では、乾癬性紅皮症患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例 (10.0%、10.62/100 患者・年) に多形紅斑が認められた。本事象の重症度は高度であり、治験薬の投与中止及び試験の中止に至った。治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。膿疱性乾癬患者では、重篤な皮膚反応は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.4.5FA、Listing 7.4.2FA]。

2.1.8.8.2 海外試験

いずれの第 II/III 相試験でも、重篤な皮膚反応は報告されなかった。

2.1.9 その他の有害事象及び追加的解析

2.1.9.1 肝臓系事象

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

2.1.9.1.1 国内試験

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間に全 CZP 群の 5 例 (5.0%、16.69/100 患者・年) に 5 件の肝臓系事象が認められた。肝臓系事象の発現率は CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった [それぞれ 3.8% (12.56/100 患者・年) 及び 6.3% (21.38/100 患者・年)]。維持期間で CZP 400mg Q2W 群の 3 例及び CZP 200mg Q2W 群の 4 例に新たな肝臓系事象が認められ、導入期間+維持期間の肝臓系事象の発現率は CZP 400mg Q2W 群で 7.8% (8.33/100 患者・年) 及び CZP 200mg Q2W 群で 9.7% (11.91/100 患者・年) であった。PBO 群では、いずれの期間でも肝臓系事象は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.20.1.1FA、Table 8.20.2.1FA]。

肝臓系事象はいずれも非重篤であり、ほとんどが重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

高度の有害事象は、肝機能異常 (CZP 200mg Q2W 群 1 例) が認められた。「治験薬との関連あり」の有害事象は、肝障害 (CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群の各 1 例) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (CZP 400mg Q2W 群 1 例) であった。なお、CZP 200mg Q2W 群 1 例に認められた肝障害は、治験薬の投与中止に至った [PS0017 Final CSR Listing 7.8.1FA]。

導入期間に AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者は、CZP 200mg Q2W 群で 2 例 (4.2%) であった。CZP 400mg Q2W 群及び PBO 群では AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者はいなかった。ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者は、CZP 400mg Q2W 群で 1 例 (1.9%)、CZP 200mg Q2W 群で 3 例 (6.3%) 及び PBO 群で 1 例 (3.8%) であった。ビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者は、CZP 400mg Q2W 群で 12 例 (22.6%) 及び CZP 200mg Q2W 群で 13 例 (27.1%) 及び PBO 群で 4 例 (15.4%) であった。ALP が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者はいなかった。維持期間では、CZP 200mg Q2W 群で AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者が新たに 5 例、ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者が新たに 6 例、ビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者が新たに 14 例認められ、CZP 400mg Q2W 群では ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者が新たに 1 例、ビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者が新たに 6 例認められた。いずれの期間及び投与群でも、Hy's law 基準を満たした被験者はいなかった [PS0017 Final CSR Table 9.9.1FA、Table 9.9.2FA]。

CSS では、導入期間に乾癬性紅皮症患者 3 例 (20.0%、74.09/100 患者・年) に 3 件、膿疱性乾癬患者 1 例 (14.3%、50.03/100 患者・年) に 2 件の肝臓系事象が認められた。導入期間+維持期間では、乾癬性紅皮症患者 4 例 (26.7%、31.93/100 患者・年) に 5 件、膿疱性乾癬患者 3 例 (42.9%、48.87/100 患者・年) に 5 件の肝臓系事象が認められた [PS0017 Final CSR Table 8.20.3FA、Table 8.20.4FA]。

肝臓系事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。乾癬性紅皮症患者に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された以外は、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された [PS0017 Final CSR Listing 7.8.2FA]。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間に ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者が 1 例 (6.7%) 及びビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者が 5 例 (33.3%) 認められた。膿疱性乾癬患者では、ビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者が 3 例 (42.9%) 認められた。AST 及び ALP が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者はいなかった。維持期間では、乾癬性紅皮症患者で ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者が新たに 1 例、ビリルビンが基準値上限以上に上昇した被験者が新たに 3 例認められた。膿疱性乾癬患者では、ビリルビンが基準値上限の

1.5 倍以上に上昇した被験者が新たに 1 例認められた。いずれの期間及び投与群でも、Hy's law 基準を満たした被験者はいなかった [PS0017 Final CSR Table 9.9.3FA、Table 9.9.4FA]。

2.1.9.1.2 海外試験

Pool S1 では、全 CZP 群の 28 例 (4.0%) に 50 件 (100 患者・年あたりの有害事象発現率：13.49/100 患者・年)、PBO 群の 6 例 (3.8%) に 7 件 (100 患者・年あたりの有害事象発現率：13.05/100 患者・年) の肝臓系事象が認められた。肝臓系事象の発現率は CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度であった (それぞれ 4.9% 及び 3.2%)。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、CZP 200mg Q2W 群で 16.31/100 患者・年、CZP 400mg Q2W 群で 10.64/100 患者・年であった [ISS Table 5.1.10.7]。

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 85 例に 173 件の肝臓系事象が認められ (表 2-27)、Pool S3 全体では 89 例に合計 177 件の肝臓系事象が認められた [120-Day SU Table 5.3.10.7]。

肝臓系事象の発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群 (7.1%) と第 III 相 CZP 200mg Q2W 群 (5.9%) で同程度であった。肝臓系事象の曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、経時的増加を示さず (Pool S3 では 6.34/100 患者・年、Pool S1 では 13.49/100 患者・年)、CZP 曝露期間の延長に伴う肝臓系事象の発現リスクの上昇は認められなかった [ISS Table 5.1.10.7、120-Day SU Table 5.3.10.7]。

第 II 相試験では、肝臓系事象が 4 例に認められた (CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群で各 2 例) [120-Day SU Listing 1.2.6.7]。

肝臓系事象はほとんどが非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。被験者 PS0002-23118 は、死亡に至る重篤な肝不全を発現した。本症例については、2.1.5 項に記載した。被験者 PS0002-23140 は、重篤な薬物性肝障害を発現した。本症例については、以下に記載した。

- 被験者 PS0002-23140 は、CZP 200mg Q2W の直近の投与を受けてから 3 日後/治験薬の初回投与日の 424 日後の非盲検期間に、重篤な薬物性肝障害を発現した (医師記載用語：胆汁うっ滞を伴う薬物性肝疾患) [120-Day SU Listing 1.2.6.7]。治験責任医師は、本事象を治験薬と「関連あり」と判断した。治験薬の投与は中止され、本事象は消失した。臨床症状、臨床検査値及びその他の検査結果を医学的に検討した結果、胆嚢炎/膵炎が認められること及び AST と ALT の上昇が中等度であることから、本事象の病因として胆嚢炎/膵炎による胆汁うっ滞/炎症が示唆された。しかし、治験薬が本事象の発現に関与した可能性は否定できない。

肝臓系事象の一覧を [120-Day SU Listing 1.2.6.7] に示した。

表 2-27 肝臓系事象 (HLT 及び PT \geq 2 例) (導入期間+維持期間+非盲検期間) – Pool S3

HLT PT	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject-yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
すべての肝臓系事象	43 (5.9)	6.03	50 (7.1)	7.75	85 (8.5)	6.34
肝および胆道系障害 NEC	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
肝酵素および肝機能障害	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
肝機能異常	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
肝不全およびその関連疾患	1 (0.1)	0.13	1 (0.1)	0.15	2 (0.2)	0.14
胆道系徴候および症状	1 (0.1)	0.13	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
肝腫大	1 (0.1)	0.13	2 (0.3)	0.30	3 (0.3)	0.21
肝細胞障害および肝炎 NEC	12 (1.6)	1.64	7 (1.0)	1.05	19 (1.9)	1.36
脂肪肝	8 (1.1)	1.09	6 (0.8)	0.90	14 (1.4)	1.00
薬物性肝障害	2 (0.3)	0.27	1 (0.1)	0.15	3 (0.3)	0.21
肝機能検査	35 (4.8)	4.87	43 (6.1)	6.63	73 (7.3)	5.42
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (2.6)	2.62	15 (2.1)	2.27	32 (3.2)	2.32
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.9)	1.92	14 (2.0)	2.11	27 (2.7)	1.95
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0.14	3 (0.4)	0.45	4 (0.4)	0.28
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1.1)	1.09	19 (2.7)	2.88	26 (2.6)	1.87
肝酵素上昇	10 (1.4)	1.36	7 (1.0)	1.05	17 (1.7)	1.21
肝機能検査異常	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.3)	0.27	7 (1.0)	1.05	8 (0.8)	0.57

CZP=certolizumab pegol; HLT=high level term; IR=incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=not elsewhere classified; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SMQ=Standardized MedDRA Query; subject-yrs=subject-years
MedDRA ver. 18.1

Note: Data are displayed as number of subjects (percentage of subjects), incidence of new cases per 100 subject-yrs

Note: Using the SMQs: Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ); Hepatic failure, fibrosis, and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ); Hepatitis, non-infectious (SMQ); Liver-related investigations, signs and symptoms (SMQ); and Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ).

Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.

Note: Data collected during treatment with the CZP 400mg Q4W dose in CIMPACT have been summarized under the Phase 3 CZP 200mg Q2W treatment group as they are the same cumulative monthly dose.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data source: [120-Day SU Table 5.3.10.7](#)

Pool S1 では、ALT 又は AST に顕著に異常なベースライン後の上昇が認められた被験者は、CZP 200mg Q2W 群の 10 例 (2.9%) 及び CZP 400mg Q2W 群の 7 例 (2.1%) であったのに対し、PBO 群では 2 例 (1.3%) であった。CZP 200mg Q2W 群の被験者 PS0002-[REDACTED]-23121 では、ALT の著しい高値 (基準値上限の 10 倍以上) が認められた。

ビリルビンが基準値上限以上及び基準値上限の 1.5 倍以上に上昇した被験者の割合は、各投与群で同程度であった。基準値上限以上に上昇した被験者は、CZP 200mg Q2W 群で 23 例 (6.6%)、CZP 400mg Q2W 群で 30 例 (8.8%) 及び PBO 群で 10 例 (6.5%) であった。基準値上限の 1.5 倍以上に上昇した被験者は、CZP 200mg Q2W 群で 7 例 (2.0%)、CZP 400mg Q2W 群で 6 例 (1.8%) 及び PBO 群で 2 例 (1.3%) であった [ISS Table 6.1.2.4]。

Pool S3 では、ALT 又は AST のいずれかに顕著に異常なベースライン後の上昇が認められた被験者は、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で 33 例 (4.6%) 及び第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で 28 例 (4.1%) であった。

ビリルビンの上昇を認めた被験者の割合は、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群と第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で同程度であり、基準値上限以上に上昇した被験者は、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で 69 例 (9.7%)、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で 72 例 (10.4%) であった。基準値上限の 1.5 倍以上に上昇した被験者は、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 16 例 (2.3%) 及び第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 17 例 (2.5%) であった [120-Day SU Table 6.2.2.3]。

同一来院時のビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、かつ AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上と定義された Hy's law 基準を満たした被験者が 1 例認められたが (表 2-28)、薬剤性ではないと考えられた。本被験者 (PS0002-23118) については、2.1.5 項に記載した。第 II 相試験では、Hy's law 基準を満たした被験者はいなかった。

表 2-28 ベースライン後の肝機能検査値上昇及び Hy's law 基準該当例
(導入期間+維持期間+非盲検期間) – Pool S3

Parameter Criterion	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709	Phase 3 All CZP N=995
	n/Nobs (%)		
Hy's Law ^a	1/711 (0.1)	0/689	1/987 (0.1)
AST			
≥3×ULN	19/711 (2.7)	17/689 (2.5)	34/987 (3.4)
≥5×ULN	7/711 (1.0)	7/689 (1.0)	14/987 (1.4)
≥10×ULN	2/711 (0.3)	3/689 (0.4)	5/987 (0.5)
≥20×ULN	0/711	0/689	0/987
ALT			
≥3×ULN	25/711 (3.5)	19/689 (2.8)	40/987 (4.1)
≥5×ULN	6/711 (0.8)	5/689 (0.7)	10/987 (1.0)
≥10×ULN	3/711 (0.4)	3/689 (0.4)	6/987 (0.6)
≥20×ULN	1/711 (0.1)	0/689	1/987 (0.1)
Either AST or ALT			
≥3×ULN	33/711 (4.6)	28/689 (4.1)	56/987 (5.7)
≥5×ULN	9/711 (1.3)	9/689 (1.3)	17/987 (1.7)
≥10×ULN	4/711 (0.6)	3/689 (0.4)	7/987 (0.7)
≥20×ULN	1/711 (0.1)	0/689	1/987 (0.1)
Bilirubin			
≥1×ULN	69/711 (9.7)	72/689 (10.4)	111/987 (11.2)
≥1.5×ULN	16/711 (2.3)	17/689 (2.5)	30/987 (3.0)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CZP=certolizumab pegol; Q2W=every 2 weeks; ULN=upper limit of normal

Note: n=number of subjects with a post-baseline value meeting the criterion. Nobs=number of subjects with a nonmissing value. Percentages were based on the Nobs.

a Hy's Law criterion was based on the following: bilirubin ≥2×ULN, and ALT or AST elevation ≥3×ULN. In order to meet the Hy's Law criterion, a subject must have had the elevations in bilirubin, and ALT or AST at the same visit.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data sources: 120-Day SU Table 6.2.2.3

2.1.9.2 過敏反応／アナフィラキシー反応

過敏反応／アナフィラキシー反応は、治験依頼者が定義した検索基準 (過敏反応) 及び MedDRA SMQ 手引書に記載されたアルゴリズムによる検索 (アナフィラキシー反応) を用いて特定した。

2.1.9.2.1 国内試験

国内試験では、過敏反応／アナフィラキシー反応は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.21.2.1FA、Table 8.21.4FA]。

2.1.9.2.2 海外試験

Pool S1 では、導入期間に CZP 400mg Q2W 群の 1 例 (0.3%) に重篤なアナフィラキシー反応 (PT: アナフィラキシー様反応) が認められた [ISS Table 5.1.10.8]。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した [ISS Listing 1.1.6.8]。

Pool S3 では、非盲検期間に第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 1 例に過敏反応が認められた。しかし、医師記載事象名は「植物に対するアレルギーの悪化 (worsening of early bloomer allergy)」であり、本事象は治験薬に対する過敏反応ではなかった [120-Day SU Table 5.3.10.8、Listing 1.2.6.8]。本被験者は、植物アレルギーの既往があった。

第 II 相試験では、過敏反応/アナフィラキシー反応は報告されなかった。

2.1.9.3 注射部位反応

本項では MedDRA HLT 「注射部位反応」としてコーディングした有害事象を注射部位反応の有害事象として記載した。

2.1.9.3.1 国内試験

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間に CZP 400mg Q2W 群の 1 例 (1.9%) に 1 件の HLT 「注射部位反応」の有害事象が認められた。PT は注射部位紅斑であった。本事象は非重篤及び軽度の有害事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。維持期間に全 CZP 群で新たに 3 例に 3 件の HLT 「注射部位反応」の有害事象が認められ、CZP 200mg Q2W 群 1 例の注射部位反応、CZP 400mg Q2W 群 2 例の注射部位出血及び注射部位疼痛 (各 1 例) であった。いずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。PBO 群では、いずれの期間でも HLT 「注射部位反応」の有害事象は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA、Table 8.3.2.1FA、Listing 7.2.1FA]。

CSS では、乾癬性紅皮症患者の 1 例 (6.7%) に 1 件の HLT 「注射部位反応」の有害事象が認められた。PT は注射部位反応であった。本事象は非重篤及び軽度の有害事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。維持期間に乾癬性紅皮症患者で新たに認められた HLT 「注射部位反応」の有害事象はなかった。膿疱性乾癬患者では、いずれの期間でも HLT 「注射部位反応」の有害事象は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.4FA、Table 8.3.5FA、Listing 7.2.3FA]。

2.1.9.3.2 海外試験

Pool S1 では、HLT 「注射部位反応」の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 2.6%、PBO 群で 0.6% であった。投与群別では、CZP 200mg Q2W 群で 6 例 (1.7%) に 7 件、CZP 400mg Q2W 群で 12 例 (3.5%) に 18 件及び PBO 群で 1 例 (0.6%) に 1 件の注射部位反応が認められた (表 2-29)。CZP 400mg Q2W 群の 1 件 (被験者 PS0005-50113) が、重篤及び高度と判断された。治験薬の投与中止に至った注射部位反応はなかった [ISS Listing 1.1.1]。

Pool S3 の第 III 相全 CZP 群では、HLT 「注射部位反応」の有害事象が 30 例に 43 件認められた (第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 22 例に 33 件、第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 8 例に 10 件)。

Pool S1 では、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は、全 CZP 群で PBO 群より高かった（それぞれ 8.73 及び 2.14/100 患者・年）。この差は、CZP 400mg Q2W 群によるものであり（CZP 400mg Q2W 群：11.84/100 患者・年、CZP 200mg Q2W 群：5.72/100 患者・年）、CZP 400mg Q2W 群では実薬を 2 回注射したのに対し、CZP 200mg Q2W 群では実薬を 1 回、PBO を 1 回注射していた。CZP 400mg Q2W 群の 1 例のみが注射部位疼痛を報告し、ほとんどの被験者で注射部位反応が 1 件のみ認められた。各来院で実薬を 2 回注射した CZP 400mg Q2W 群でも、注射部位反応の発現率及び 100 患者・年あたりの有害事象発現率は低かった（発現率：3.5%、100 患者・年あたりの有害事象発現率：11.84/100 患者・年）。

Pool S1 では用量反応性が認められ、HLT「注射部位反応」の有害事象の発現率は、PBO 群、CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群でそれぞれ 0.6%、1.7% 及び 3.5% であった。

Pool S3 では、100 患者・年あたりの有害事象発現率の増加は認められず（第 III 相全 CZP 群では 2.19/100 患者・年、Pool S1 の全 CZP 群では 8.73/100 患者・年）、長期投与に伴うリスクの上昇は認められなかった [ISS Table 5.1.3、120-Day SU Table 5.3.3]。

第 II 相試験では、CZP 200mg Q2W 群の 7 例及び CZP 400mg Q2W 群の 4 例に HLT「注射部位反応」の有害事象がそれぞれ 7 件及び 5 件認められた。PBO 群では注射部位反応は認められなかった [120-Day SU Listing 1.2.1]。

表 2-29 HLT 「注射部位反応」の有害事象（導入期間：Week 0～16／導入期間+維持期間+非盲検期間） - Pool S1 及び Pool S3

HLT PT	Pool S1								Pool S3					
	PBO N=157 100 subject-yrs=0.47		CZP 200mg Q2W N=350 100 subject-yrs=1.07		CZP 400mg Q2W N=342 100 subject-yrs=1.05		All CZP N=692 100 subject- yrs=2.11		Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 100 subject-yrs=7.4		Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 100 subject-yrs=6.7		Phase 3 All CZP N=995 100 subject- yrs=14.1	
	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR	n (%)	IR
注射部位反応	1 (0.6)	2.14	6 (1.7)	5.72	12 (3.5)	11.84	18 (2.6)	8.73	8 (1.1)	1.10	22 (3.1)	3.37	30 (3.0)	2.19
注射部位反応	0	—	4 (1.1)	3.79	6 (1.8)	5.83	10 (1.4)	4.80	6 (0.8)	0.82	10 (1.4)	1.51	16 (1.6)	1.15
注射部位紅斑	0	—	1 (0.3)	0.94	3 (0.9)	2.89	4 (0.6)	1.90	1 (0.1)	0.14	5 (0.7)	0.75	6 (0.6)	0.43
注射部位内出血	1 (0.6)	2.14	1 (0.3)	0.94	1 (0.3)	0.96	2 (0.3)	0.95	1 (0.1)	0.14	4 (0.6)	0.60	5 (0.5)	0.36
注射部位疼痛	0	—	0	—	1 (0.3)	0.96	1 (0.1)	0.47	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
注射部位蕁麻疹	0	—	0	—	1 (0.3)	0.96	1 (0.1)	0.47	0	—	2 (0.3)	0.30	2 (0.2)	0.14
注射部位変色	0	—	0	—	1 (0.3)	0.96	1 (0.1)	0.47	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
注射部位出血	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	0.15	1 (0.1)	0.07
注射部位腫脹	0	—	1 (0.3)	0.94	0	—	1 (0.1)	0.47	1 (0.1)	0.14	0	—	1 (0.1)	0.07

CZP=certolizumab pegol; HLT=high level term; IR=incidence rate; PBO=placebo; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; subject-yrs=subject-years

MedDRA ver. 18.1

Data sources: ISS Table 5.1.3, 120-Day SU Table 5.3.3

2.1.9.4 乾癬の悪化

乾癬以外の適応を持つ TNF 阻害薬では、副作用として乾癬の新規発現又は増悪が知られている。有害事象としての乾癬の発現について、以下に記載した。

2.1.9.4.1 国内試験

乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬は、その他の乾癬の病型に含まれるため、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者は本項の解析対象としなかった。

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間に認められた HLT 「乾癬状態」の発現率は、全 CZP 群で 4.0% (13.23/100 患者・年)、PBO 群で 19.2% (75.15/100 患者・年) であった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの発現率は、CZP 400mg Q2W 群 [2 例、3.8% (12.61/100 患者・年)] と CZP 200mg Q2W 群 [2 例、4.2% (13.92/100 患者・年)] で同程度であった [PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA]。

SS では、導入期間+維持期間に認められた HLT 「乾癬状態」の発現率は、全 CZP 群で 10.7% (13 例、10.63/100 患者・年)、PBO 群で 23.1% (6 例、71.52/100 患者・年) であった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの発現率に、CZP の投与期間の延長に伴う上昇は認められなかった。維持期間には、全 CZP 群の 9 例 (CZP 200mg Q2W 群 6 例、CZP 400mg Q2W 群 3 例) 及び PBO 群の 1 例に HLT 「乾癬状態」の有害事象が認められた [PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA]。

いずれの期間でも、滴状乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬の有害事象は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA、Table 8.3.2.1FA]。

2.1.9.4.2 海外試験

Pool S1 では、HLT 「乾癬状態」の発現率は、全 CZP 群で 1.4%、PBO 群で 4.5% であった。投与群別では、CZP 400mg Q2W 群で 6 例 (1.8%)、CZP 200mg Q2W 群で 4 例 (1.1%) であった。CZP 400mg Q2W 群及び CZP 200mg Q2W 群では各 4 例 (それぞれ 1.2% 及び 1.1%) で乾癬が認められたのに対し、PBO 群では 7 例 (4.5%) であった。導入期間では、滴状乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬の有害事象は報告されなかった [ISS Table 5.1.3]。

Pool S3 では、第 III 相全 CZP 群の 49 例に 61 件の HLT 「乾癬状態」の有害事象が認められた (第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 28 例に 33 件及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 25 例に 28 件)。第 III 相 CZP 400mg Q2W 群の 2 例及び第 III 相 CZP 200mg Q2W 群の 1 例で滴状乾癬が報告され、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群で乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬が各 1 例認められた [120-Day SU Table 5.3.3]。

第 II 相試験では、CZP 200mg Q2W 群の 8 例、CZP 400mg Q2W 群の 4 例に HLT 「乾癬状態」の有害事象が認められた [120-Day SU Listing 1.2.1]。4 例 (CZP 200mg Q2W 群、CZP 400mg Q2W 群、各 2 例) で滴状乾癬が報告され、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬は報告されなかった。

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

2.1.9.5 その他の事象

2.1.9.5.1 うつ病

2.1.9.5.1.1 国内試験

国内試験では、重篤なうつ病は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.4.2.1FA、Table 8.4.5FA]。

2.1.9.5.1.2 海外試験

Pool S1 では、治験責任医師が治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した重篤なうつ病が CZP 200mg Q2W 群の 1 例 (0.1%) で報告された [ISS Table 5.1.4、Listing 1.2.1]。

Pool S3 では、非盲検期間に新たに 2 例の重篤なうつ病が報告された。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されず、治験薬の投与中止には至らなかった [120-Day SU Table 5.3.4、Listing 1.2.1]。

第 II 相試験では、重篤なうつ病は報告されなかった。

2.1.10 ADA 発現別の有害事象

1.1.4.5 項に記載のとおり、ADA の分析には国内試験と海外試験で異なる方法を用いた。

2.1.10.1 国内試験

2.1.10.1.1 導入期間 (Week 0~16)

Week 0~16 の TE-ADA 発現別の有害事象の発現状況を表 2-30 に示した。

PK-PPS では、尋常性乾癬患者で導入期間において 101 例中 95 例で少なくとも 1 度の TE-ADA 陽性が認められた。TE-ADA 陽性が認められた被験者における、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転の前後で同程度であった。有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前 (35.8%) より TE-ADA 陽転後 (44.2%) でやや高かった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前 (5.3%) より TE-ADA 陽転後 (13.7%) で高かった。曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は TE-ADA 陽転の前後でそれぞれ 452.73 及び 308.54/100 患者・年であり、TE-ADA 陽転後に発現率の上昇はみられなかった。ただし、TE-ADA 陽転の前後で曝露量が異なるため、有害事象発現率の差の解釈には注意が必要である。TE-ADA が一貫して陰性であった被験者の数は非常に少なく、意味のある結論を導くことは困難であった [PS0017 Final CSR Table 6.1.1FA、Table 8.2.1.1FA、Table 8.2.5.1FA]。

CSS では、導入期間に認められた有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前で 20.0%、TE-ADA 陽転後で 55.0%であった。TE-ADA 陰性の被験者における有害事象の発現率は 100%であった。TE-ADA 陽転前では、「治験薬との関連あり」の有害事象が 1 例 (5.0%) 認められた。TE-ADA 陽転後では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例 (5.0%) 及び「治験薬との関連あり」の有害事象が 3 例 (15.0%) 認められた [PS0017 Final CSR Table 8.2.3FA]。

表 2-30 TE-ADA 発現別の有害事象の発現状況（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験

	Double-blind (set of CZP-treated subjects; PK-PPS)						Open-label (CSS)					
	AEs starting before first anti-CZP antibody positive result N=95 100 subject-yrs=0.10		AEs starting on or after first anti-CZP antibody positive result N=95 100 subject-yrs=0.19		AEs for subjects who are always anti-CZP antibody negative N=6 100 subject-yrs=0.02		AEs starting before first anti-CZP antibody positive result N=20 100 subject-yrs=0.03		AEs starting on or after first anti-CZP antibody positive result N=20 100 subject-yrs=0.04		AEs for subjects who are always anti-CZP antibody negative N=2 100 subject-yrs=0.01	
	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
Any TEAE	34 (35.8)	51	42 (44.2)	79	3 (50.0)	5	4 (20.0)	8	11 (55.0)	25	2 (100)	7
Serious TEAEs	0	0	2 (2.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Subject discontinuations due to TEAEs	2 (2.1)	2	2 (2.1)	2	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0
Drug-related TEAEs	5 (5.3)	5	13 (13.7)	21	1 (16.7)	1	1 (5.0)	2	3 (15.0)	4	1 (50.0)	1
Severe TEAEs	1 (1.1)	1	2 (2.1)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ADA=anti-CZP antibody; AE=adverse event; CSS=Cohort Safety Set; CZP=certolizumab pegol; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; subject-yrs=subject-years; TE-ADA=treatment-emergent anti-CZP antibody; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within the category being summarized.

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

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

Note: A treatment-emergent ADA positive subject was defined as either (i) pre-ADA negative subjects having at least one ADA confirmed positive sample or ii) 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 sources: PS0017 Final CSR Table 8.2.1.1FA, Table 8.2.3FA, Table 8.2.5.1FA, Table 8.2.7FA

2.1.10.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

PK-PPS では、導入期間+維持期間において尋常性乾癬患者で全 CZP 群の有害事象の発現率は、TE-ADA 陽転前 (37.1%) より TE-ADA 陽転後 (79.4%) で高かったが、曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率に TE-ADA 陽転前 (417.69/100 患者・年) と比較して TE-ADA 陽転後 (213.81/100 患者・年) で上昇はみられなかった。TE-ADA 陽転前後で、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は同程度であったが、重篤な有害事象及び「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は TE-ADA 陽転後で高かった [PS0017 Final CSR Table 8.2.2.1FA、Table 8.2.6.1FA]。

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

2.1.10.2 海外試験

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

Pool S1 における導入期間について、ADA 発現別の有害事象の発現状況を [ISS Table 5.1.2] に示した。Pool S1 で CZP 投与を受けた被験者における発現率及び曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率を、ADA 発現別に [ISS Table 5.1.13] に示した。

2.1.10.2.1 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

Pool S3 の ADA 発現別の有害事象の発現状況を [ISS Table 5.3.2] に示した。なお、20■■年■■月■■日の臨床データカットオフ時点の ADA 発現別の有害事象のデータは得られておらず、CIMPASI-1 試験、CIMPASI-2 試験及び CIMPACT 試験のそれぞれの臨床データカットオフ日 (20■■年■■月■■日、20■■年■■月■■日及び 20■■年■■月■■日) に得られたデータを示した。

ADA 陽性の被験者で、過敏反応に関連する SOC (「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」) の曝露量で補正した 100 患者・年あたりの有害事象発現率は増加していなかったことから、長期投与に伴うリスクの上昇は認められなかった [ISS Table 5.3.12]。

ADA を測定した結果、抗体が陽転したことによる安全性への影響は認められなかった。

2.1.11 曝露期間別の有害事象

2.1.11.1 国内試験

曝露期間別の有害事象の解析は実施しなかった。

2.1.11.2 海外試験

有害事象の発現率は、おおむね初期（Week 0～16）に最も高く、その後の投与期間で低下したことから、いずれの用量でも曝露期間の延長に伴うリスクの上昇はないと考えられた（表 2-31）。

SOC「感染症および寄生虫症」では、発現率は初期に最も高く、その後の投与期間で低下した。その他の SOC では、一貫したパターンは認められなかった。

各投与期間の重篤な有害事象の発現率は、いずれの期間でも低く（<3.5%）、安定していた（表 2-32）。

表 2-31 曝露期間別の有害事象の発現率（導入期間+維持期間+非盲検期間） – Pool S3

SOC	Initial, Maintenance, and OLE ^a Phase 3 All CZP N=995						Initial, Maintenance, and OLE ^a Phase 2/3 All CZP N=1112					
	>0 to 16 wks N=995	>16 to 32 wks N=968	>32 to 48 wks N=901	>48 to 64 wks N=829	>64 to 80 wks N=734	>80 wks N=527	>0 to 16 wks N=1112	>16 to 32 wks N=1076	>32 to 48 wks N=970	>48 to 64 wks N=829	>64 to 80 wks N=734	>80 wks N=527
	n (%)						n (%)					
すべての有害事象	548 (55.1)	459 (47.4)	352 (39.1)	262 (31.6)	185 (25.2)	122 (23.1)	629 (56.6)	500 (46.5)	359 (37.0)	262 (31.6)	185 (25.2)	122 (23.1)
未コーディング	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.6)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.6)
血液およびリンパ系障害	11 (1.1)	7 (0.7)	6 (0.7)	5 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.2)	12 (1.1)	7 (0.7)	6 (0.6)	5 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	5 (0.5)	6 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)	0	7 (0.6)	6 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	0	0
耳および迷路障害	4 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	0	5 (0.4)	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
内分泌障害	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
眼障害	15 (1.5)	10 (1.0)	7 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.3)	6 (1.1)	18 (1.6)	10 (0.9)	7 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.3)	6 (1.1)
胃腸障害	74 (7.4)	46 (4.8)	29 (3.2)	28 (3.4)	16 (2.2)	11 (2.1)	88 (7.9)	54 (5.0)	29 (3.0)	28 (3.4)	16 (2.2)	11 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (6.6)	30 (3.1)	14 (1.6)	9 (1.1)	2 (0.3)	4 (0.8)	92 (8.3)	35 (3.3)	14 (1.4)	9 (1.1)	2 (0.3)	4 (0.8)
肝胆道系障害	8 (0.8)	11 (1.1)	2 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.8)	0	8 (0.7)	12 (1.1)	2 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.8)	0
免疫系障害	8 (0.8)	6 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.1)	0	9 (0.8)	6 (0.6)	5 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	292 (29.3)	241 (24.9)	178 (19.8)	123 (14.8)	94 (12.8)	61 (11.6)	333 (29.9)	260 (24.2)	178 (18.4)	123 (14.8)	94 (12.8)	61 (11.6)
傷害、中毒および処置合併症	53 (5.3)	41 (4.2)	32 (3.6)	27 (3.3)	15 (2.0)	11 (2.1)	58 (5.2)	44 (4.1)	33 (3.4)	27 (3.3)	15 (2.0)	11 (2.1)
臨床検査	58 (5.8)	50 (5.2)	34 (3.8)	20 (2.4)	8 (1.1)	12 (2.3)	60 (5.4)	54 (5.0)	34 (3.5)	20 (2.4)	8 (1.1)	12 (2.3)
代謝および栄養障害	19 (1.9)	23 (2.4)	11 (1.2)	12 (1.4)	13 (1.8)	7 (1.3)	19 (1.7)	23 (2.1)	11 (1.1)	12 (1.4)	13 (1.8)	7 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	70 (7.0)	68 (7.0)	43 (4.8)	36 (4.3)	21 (2.9)	18 (3.4)	86 (7.7)	75 (7.0)	44 (4.5)	36 (4.3)	21 (2.9)	18 (3.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.5)	12 (1.2)	8 (0.9)	9 (1.1)	3 (0.4)	4 (0.8)	5 (0.4)	12 (1.1)	9 (0.9)	9 (1.1)	3 (0.4)	4 (0.8)
神経系障害	64 (6.4)	35 (3.6)	29 (3.2)	21 (2.5)	10 (1.4)	2 (0.4)	90 (8.1)	43 (4.0)	32 (3.3)	21 (2.5)	10 (1.4)	2 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
精神障害	20 (2.0)	8 (0.8)	5 (0.6)	4 (0.5)	6 (0.8)	4 (0.8)	27 (2.4)	12 (1.1)	5 (0.5)	4 (0.5)	6 (0.8)	4 (0.8)
腎および尿路障害	6 (0.6)	13 (1.3)	11 (1.2)	16 (1.9)	4 (0.5)	6 (1.1)	8 (0.7)	13 (1.2)	11 (1.1)	16 (1.9)	4 (0.5)	6 (1.1)

SOC	Initial, Maintenance, and OLE ^a Phase 3 All CZP N=995						Initial, Maintenance, and OLE ^a Phase 2/3 All CZP N=1112					
	>0 to 16 wks N=995	>16 to 32 wks N=968	>32 to 48 wks N=901	>48 to 64 wks N=829	>64 to 80 wks N=734	>80 wks N=527	>0 to 16 wks N=1112	>16 to 32 wks N=1076	>32 to 48 wks N=970	>48 to 64 wks N=829	>64 to 80 wks N=734	>80 wks N=527
	n (%)						n (%)					
生殖系および乳房障害	9 (0.9)	9 (0.9)	9 (1.0)	9 (1.1)	4 (0.5)	3 (0.6)	11 (1.0)	10 (0.9)	9 (0.9)	9 (1.1)	4 (0.5)	3 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	47 (4.7)	33 (3.4)	22 (2.4)	12 (1.4)	15 (2.0)	8 (1.5)	62 (5.6)	39 (3.6)	23 (2.4)	12 (1.4)	15 (2.0)	8 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	92 (9.2)	51 (5.3)	35 (3.9)	23 (2.8)	18 (2.5)	8 (1.5)	110 (9.9)	58 (5.4)	38 (3.9)	23 (2.8)	18 (2.5)	8 (1.5)
社会環境	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
血管障害	32 (3.2)	24 (2.5)	9 (1.0)	8 (1.0)	8 (1.1)	4 (0.8)	34 (3.1)	25 (2.3)	9 (0.9)	8 (1.0)	8 (1.1)	4 (0.8)

CZP=certolizumab pegol; OLE=open-label extension; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; wks=weeks

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

Note: See 120-Day SU Listing 1.2.1.1 for a list of the uncoded events.

a Data from the [redacted] cut

Data source: 120-Day SU Table 5.3.14.1

表 2-32 曝露期間別の重篤な有害事象の発現率（導入期間+維持期間+非盲検期間） – Pool S3

	Initial, Maintenance, and OLE ^a Phase 3 All CZP N=995						Initial, Maintenance, and OLE ^a Phase 2/3 All CZP N=1112					
	>0 to 16 wks N=995	>16 to 32 wks N=968	>32 to 48 wks N=901	>48 to 64 wks N=829	>64 to 80 wks N=734	>80 wks N=527	>0 to 16 wks N=1112	>16 to 32 wks N=1076	>32 to 48 wks N=970	>48 to 64 wks N=829	>64 to 80 wks N=734	>80 wks N=527
	n (%)						n (%)					
すべての重篤な有害事象	31 (3.1)	22 (2.3)	25 (2.8)	20 (2.4)	20 (2.7)	9 (1.7)	38 (3.4)	22 (2.0)	25 (2.6)	20 (2.4)	20 (2.7)	9 (1.7)

CZP=certolizumab pegol; OLE=open-label extension; TEAE=treatment-emergent adverse event; wks=weeks

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 serious TEAE.

a Data from the [redacted] cut

Data source: 120-Day SU Table 5.3.14.2

2.1.12 有害事象のまとめ（国内試験と海外試験の比較）

有害事象発現状況の概要

国内試験及び海外試験における CZP の安全性プロファイルは、他の TNF 阻害薬の安全性データから予想されるものであった。海外試験と比較して、国内試験で新たな安全性シグナルは確認されなかった。

Week 16 までの有害事象の発現率は、国内試験では全 CZP 群よりプラセボ（PBO）群で高く、海外試験ではほぼ同程度であった。

試験期間を通じて、国内試験及び海外試験のいずれにおいても、有害事象の発現率は CZP の投与群間でおおむね同程度であった。高度の有害事象の発現率も CZP の投与群間でおおむね同程度であった。「治験薬との関連あり」の有害事象の発現傾向も、各投与群でおおむね同様であった。国内試験の尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）、並びに膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者の非盲検コホートにおいて、CZP の各用法・用量間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、CZP の長期投与によるリスクの上昇は認められなかった。

比較的良好にみられる有害事象

国内試験では最も多く認められた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、Week 16 までの発現率は全 CZP 群及び PBO 群で同程度であった（それぞれ 39.6%、34.6%）。全試験期間においても最も多く認められた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は CZP の投与群間で同程度であった。海外試験においても最も発現率が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」、次いで「皮膚および皮下組織障害」であった。国内試験及び海外試験で、最も高頻度に報告された感染症は鼻咽頭炎であった。

重症度別及び因果関係別の有害事象

国内試験及び海外試験において発現した有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。海外長期投与データでは CZP 投与群間で高度な有害事象の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。

死亡

国内試験では、死亡例はなかった。海外試験では、20■■年■月■日の臨床データカットオフ日までに治験薬投与後の死亡が 4 例報告された。このうち「治験薬との関連あり」と判断された死亡は 1 例（CZP 400mg Q2W/CZP 400mg Q2W 群の 40 歳女性）であり、PT は播種性血管内凝固、出血性壊死性膵炎、肝不全（いずれも直近の治験薬投与の 12 日後に発現）及び心停止（直近の治験薬投与の 80 日後に発現）であった。更に、治験薬投与終了後に発現した死亡が 2 例報告された。いずれも治験薬と「関連なし」と判断された。

重篤な有害事象

国内試験の尋常性乾癬患者では、試験期間を通じて全 CZP 群で 8 例 9 件の重篤な有害事象が認められた。なお、重篤な有害事象の発現率は CZP 400mg Q2W 群より CZP 200mg Q2W 群でわずか

に低かった。海外長期投与データでは 120 例 157 件の重篤な有害事象が認められたが、投与群間で発現率に差が認められた SOC はなく、特定の傾向は確認されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象

国内試験の尋常性乾癬患者では、試験期間を通じて全 CZP 群で 9 例 9 件の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。海外試験においても、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、CZP の長期投与によるリスクの上昇は認められなかった。

注目すべき有害事象

国内試験では、試験期間を通じて注目すべき有害事象の発現は少なかった。悪性腫瘍、うっ血性心不全及び MACE、脱髄疾患、並びにループス及びループス様疾患は報告されなかった。全試験期間において尋常性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 2 例 3 件の重篤な感染症が認められた。維持期間に尋常性乾癬患者で CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群の各 1 例に造血障害による血球減少症である好中球減少症及び血小板減少症が、膿疱性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例に好中球減少症が認められた。維持期間（治験薬投与終了後、アダリムマブ投与中）に関節症性乾癬患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例に重篤な出血事象であるヘノッホ・シェーンライン紫斑病が認められた。維持期間に乾癬性紅皮症患者で CZP 400mg Q2W 群の 1 例に重篤な皮膚反応である多形紅斑が認められた。

海外試験では、ループス及びループス様疾患、並びに重篤な皮膚反応は認められなかった。重篤な感染症、悪性腫瘍、うっ血性心不全及び MACE、脱髄疾患、造血障害による血球減少症、並びに重篤な出血事象の発現率は低く、長期投与によるリスクの上昇も認められなかった。

全体的に国内試験データは海外試験データと類似していた。しかし、国内試験、海外試験いずれにおいても注目すべき有害事象の発現は少なく、特定の事象について、国内試験と海外試験との発現率の比較は困難と考えられた。

その他の有害事象

国内試験及び海外試験で、肝臓系事象の発現率は低く、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、海外試験における長期曝露に伴うリスク増加は認められなかった。国内試験では、過敏反応／アナフィラキシー反応は報告されなかった。海外試験では、導入期間に 1 例の「治験薬との関連あり」のアナフィラキシー様反応が認められた。注射部位反応の発現率は、国内試験及び海外試験のいずれにおいても低かった。

2.2 有害事象の叙述

PS0017 試験で認められた重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書に記載した。海外試験での死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の叙述、並びに過敏反応／アナフィラキシー反応及び妊娠についての叙述は [ISS 及び 120-Day SU] に示した。

3. 臨床検査値の評価

海外試験の検討については主に Pool S1 及び Pool S3 を用い、維持期間における経時変化の検討では Pool S4 を用いた。

3.1 血液学的検査

3.1.1 臨床検査値の経時変化

3.1.1.1 国内試験

3.1.1.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS では、尋常性乾癬患者のベースライン時の血液学的検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。導入期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も臨床的に重要なものはなかった [PS0017 Final CSR Table 9.1.1FA]。

CSS では、SS と同様の結果が得られた [PS0017 Final CSR Table 9.1.3FA]。

3.1.1.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間+維持期間における各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も臨床的に重要なものはなかった [PS0017 Final CSR Table 9.1.2FA]。

CSS では、SS と同様の結果が得られた [PS0017 Final CSR Table 9.1.4FA]。

3.1.1.2 海外試験

3.1.1.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 でのベースライン時の血液学的検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。導入期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も臨床的に重要なものはなかった [ISS Table 6.1.1.1]。

3.1.1.2.2 維持期間 (Pool S4)

Pool S4 でのベースライン時の血液学的検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。維持期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も臨床的に重要なものはなかった [ISS Table 6.3.1.1]。

3.1.2 個々の被験者での変化

3.1.2.1 国内試験

3.1.2.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS の導入期間における血液学的検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを表 3-1 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間における血液学的検査のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者の割合は、血小板数、ヘモグロビン及び白血球数を除き、全 CZP 群と PBO 群で同程度であった（差は 5%未満）。血小板数がベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は、全 CZP 群（1.0%）で PBO 群（19.2%）に比べて低かった。ヘモグロビンがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は全 CZP 群（6.9%）で PBO 群（0%）に比べて高く、一方、ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合は PBO 群（15.4%）で全 CZP 群（8.9%）に比べて高かった。白血球数がベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は全 CZP 群（11.9%）で PBO 群（23.1%）に比べて低かった。

CZP の投与群別では、血液学的検査値でベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値に変化が認められた被験者の割合は、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び白血球数を除き、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった（差は 5%未満）。ヘマトクリットがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合は、CZP 400mg Q2W 群（11.3%）で CZP 200mg Q2W 群（4.2%）に比べて高かった。ヘモグロビンがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合は、CZP 400mg Q2W 群（13.2%）で CZP 200mg Q2W 群（4.2%）に比べて高かった。白血球数がベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は、CZP 200mg Q2W 群（16.7%）で CZP 400mg Q2W 群（7.5%）に比べて高かった。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間において血液学的検査のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者は少なかった。ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」への変化を認めた検査項目は、MCH、MCHC、赤血球数及び白血球数（各 2 例、13.3%）、ヘモグロビン（1 例、6.7%）であった。一方、ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」への変化を認めた検査項目は、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数及び白血球数（各 1 例、6.7%）であった [PS0017 Final CSR Table 9.2.3FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間において血液学的検査のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者は少なかった。ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」への変化を認めた検査項目は、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV（各 1 例、14.3%）であった。一方、ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」への変化を認めた検査項目は、血小板数、ヘマトクリット及び白血球数（各 1 例、14.3%）であった [PS0017 Final CSR Table 9.2.3FA]。

以上より、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）並びに乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者では、導入期間における血液学的検査のシフトテーブルの結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

表 3-1 血液学的検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル
(導入期間：Week 0~16) - PS0017 試験 (SS)

Parameter	Shift from Baseline category		PSO (incl PsA) ^a			
			PBO N=26 n (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n (%)	All CZP N=101 n (%)
Platelets (G/L)	Maximum	Normal to High	5 (19.2)	0	1 (1.9)	1 (1.0)
	Minimum	Normal to Low	1 (3.8)	1 (2.1)	3 (5.7)	4 (4.0)
Hematocrit (%)	Maximum	Normal to High	0	3 (6.3)	1 (1.9)	4 (4.0)
	Minimum	Normal to Low	3 (11.5)	2 (4.2)	6 (11.3)	8 (7.9)
Hemoglobin (g/L)	Maximum	Normal to High	0	5 (10.4)	2 (3.8)	7 (6.9)
	Minimum	Normal to Low	4 (15.4)	2 (4.2)	7 (13.2)	9 (8.9)
MCH (pg/cell)	Maximum	Normal to High	2 (7.7)	3 (6.3)	2 (3.8)	5 (5.0)
	Minimum	Normal to Low	1 (3.8)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
MCHC (g/L)	Maximum	Normal to High	2 (7.7)	5 (10.4)	4 (7.5)	9 (8.9)
	Minimum	Normal to Low	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
MCV (fL)	Maximum	Normal to High	0	1 (2.1)	0	0
	Minimum	Normal to Low	1 (3.8)	0	0	0
Erythrocytes (T/L)	Maximum	Normal to High	1 (3.8)	3 (6.3)	4 (7.5)	7 (6.9)
	Minimum	Normal to Low	1 (3.8)	3 (6.3)	5 (9.4)	8 (7.9)
Leukocytes (G/L)	Maximum	Normal to High	6 (23.1)	8 (16.7)	4 (7.5)	12 (11.9)

CZP=certolizumab pegol; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SS=Safety Set

Note: Baseline was the last value obtained prior to the first injection of study drug (Week 0).

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

a Treated under double-blind conditions.

Data source: PS0017 Final CSR Table 9.2.1FA

3.1.2.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）、並びに乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者のいずれにおいても、導入期間と同様の傾向が認められた。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間+維持期間における血液学的検査のシフトテーブルの結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった（表 3-2）。

同様に、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者では、導入期間+維持期間における血液学的検査のシフトテーブルを用いた結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.2.4FA]。

表 3-2 血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS）

Parameter	Shift from Baseline category		PSO (incl PsA) ^a		
			CZP 200mg Q2W ^b N=72 n (%)	CZP 400mg Q2W N=64 n (%)	All CZP N=122 n (%)
Platelets (G/L)	Maximum	Normal to High	5 (6.9)	4 (6.3)	9 (7.4)
	Minimum	Normal to Low	2 (2.8)	3 (4.7)	5 (4.1)
Hematocrit (%)	Maximum	Normal to High	4 (5.6)	1 (1.6)	5 (4.1)
	Minimum	Normal to Low	6 (8.3)	11 (17.2)	16 (13.1)
Hemoglobin (g/L)	Maximum	Normal to High	6 (8.3)	2 (3.1)	8 (6.6)
	Minimum	Normal to Low	9 (12.5)	9 (14.1)	18 (14.8)
MCH (pg/cell)	Maximum	Normal to High	4 (5.6)	6 (9.4)	10 (8.2)
	Minimum	Normal to Low	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
MCHC (g/L)	Maximum	Normal to High	9 (12.5)	6 (9.4)	15 (12.3)
MCV (fL)	Maximum	Normal to High	2 (2.8)	0	2 (1.6)
	Minimum	Normal to Low	0	0	0
Erythrocytes (T/L)	Maximum	Normal to High	4 (5.6)	4 (6.3)	8 (6.6)
	Minimum	Normal to Low	6 (8.3)	7 (10.9)	13 (10.7)
Leukocytes (G/L)	Maximum	Normal to High	20 (27.8)	11 (17.2)	31 (25.4)
	Minimum	Normal to Low	2 (2.8)	0	2 (1.6)

CZP=certolizumab pegol; incl=including; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SS=Safety Set

Note: Baseline was the last value obtained prior to the first injection of study drug (Week 0).

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

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

b CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

Data source: PS0017 Final CSR Table 9.2.2FA

3.1.2.2 海外試験

3.1.2.2.1 導入期間（Pool S1）

Pool S1 の導入期間における血液学的検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを表 3-3 に示した。

導入期間では、血液学的検査値のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者の割合は、単球を除き、全 CZP 群と PBO 群で同程度であった（差は 5%未満）。単球がベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合は、PBO 群（14.0%）で全 CZP 群（6.1%）に比べて高かった。

血液学的検査値でベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者の割合は、MCHC を除き、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった（差は 5%未満）。MCHC がベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合は、CZP 200mg Q2W 群（30.3%）で CZP 400mg Q2W 群（24.9%）に比べて高かった。

以上より、導入期間における血液学的検査のシフトテーブルを用いた結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

表 3-3 血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル（導入期間：Week 0～16） – Pool S1

Parameter	Shift from Baseline category		PBO N=157 n (%)	CZP 200mg Q2W N=350 n (%)	CZP 400mg Q2W N=342 n (%)	All CZP N=692 n (%)
	Maximum	Normal to High				
Platelets (10 ⁹ /L)	Minimum	Normal to Low	6 (3.8)	5 (1.4)	4 (1.2)	9 (1.3)
			2 (1.3)	9 (2.6)	6 (1.8)	15 (2.2)
Hematocrit (%)	Maximum	Normal to High	21 (13.4)	51 (14.6)	44 (12.9)	95 (13.7)
	Minimum	Normal to Low	8 (5.1)	11 (3.1)	11 (3.2)	22 (3.2)
Hemoglobin (g/L)	Maximum	Normal to High	4 (2.5)	9 (2.6)	9 (2.6)	18 (2.6)
	Minimum	Normal to Low	8 (5.1)	19 (5.4)	21 (6.1)	40 (5.8)
MCH (pg)	Maximum	Normal to High	3 (1.9)	5 (1.4)	10 (2.9)	15 (2.2)
	Minimum	Normal to Low	5 (3.2)	4 (1.1)	4 (1.2)	8 (1.2)
MCHC (g/L)	Minimum	Normal to Low	47 (29.9)	106 (30.3)	85 (24.9)	191 (27.6)
MCV (fL)	Maximum	Normal to High	7 (4.5)	18 (5.1)	10 (2.9)	28 (4.0)
	Minimum	Normal to Low	1 (0.6)	3 (0.9)	0	3 (0.4)
Erythrocytes (10 ¹² /L)	Maximum	Normal to High	5 (3.2)	10 (2.9)	13 (3.8)	23 (3.3)
	Minimum	Normal to Low	2 (1.3)	10 (2.9)	15 (4.4)	25 (3.6)
Eosinophils (10 ⁹ /L)	Maximum	Normal to High	11 (7.0)	14 (4.0)	21 (6.1)	35 (5.1)
	Minimum	Normal to Low	10 (6.4)	29 (8.3)	26 (7.6)	55 (7.9)
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	Maximum	Normal to High	0	16 (4.6)	17 (5.0)	33 (4.8)
	Minimum	Normal to Low	2 (1.3)	3 (0.9)	0	3 (0.4)
Monocytes (10 ⁹ /L)	Maximum	Normal to High	4 (2.5)	3 (0.9)	7 (2.0)	10 (1.4)
	Minimum	Normal to Low	22 (14.0)	28 (8.0)	14 (4.1)	42 (6.1)
Neutrophils (10 ⁹ /L)	Maximum	Normal to High	14 (8.9)	22 (6.3)	24 (7.0)	46 (6.6)
	Minimum	Normal to Low	1 (0.6)	13 (3.7)	16 (4.7)	29 (4.2)
Leukocytes (10 ⁹ /L)	Maximum	Normal to High	16 (10.2)	31 (8.9)	35 (10.2)	66 (9.5)
	Minimum	Normal to Low	0	7 (2.0)	4 (1.2)	11 (1.6)

CZP=certolizumab pegol; MCH=mean corpuscular hemoglobin; MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV=mean corpuscular volume; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks

Note: Shift to minimum represents the shift to each subject's lowest post-Baseline value recorded while on CZP; shift to maximum represents the shift to each subject's highest post-Baseline value recorded while on CZP.

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

Data source: ISS Table 6.1.1.2

3.1.2.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

導入期間+維持期間+非盲検期間における血液学的検査のシフトテーブルの結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった (表 3-4)。

表 3-4 血液学的検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間+維持期間+非盲検期間) – Pool S3

Parameter	Shift from Baseline category		Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 n (%)	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 n (%)	Phase 3 All CZP N=995 n (%)	Phase 2/3 All CZP N=1112 n (%)
	Max	Normal to High				
Platelets (10 ⁹ /L)	Max	Normal to High	14 (1.9)	14 (2.0)	27 (2.7)	32 (2.9)
	Min	Normal to Low	19 (2.6)	18 (2.5)	34 (3.4)	37 (3.3)
Hematocrit (%)	Max	Normal to High	91 (12.5)	95 (13.4)	161 (16.2)	166 (14.9)
	Min	Normal to Low	40 (5.5)	34 (4.8)	68 (6.8)	69 (6.2)
Hemoglobin (g/L)	Max	Normal to High	22 (3.0)	21 (3.0)	35 (3.5)	36 (3.2)
	Min	Normal to Low	61 (8.4)	67 (9.4)	109 (11.0)	113 (10.2)
Erythrocytes mean corpuscular HGB (pg)	Max	Normal to High	26 (3.6)	30 (4.2)	48 (4.8)	48 (4.3)
	Min	Normal to Low	18 (2.5)	16 (2.3)	33 (3.3)	33 (3.0)
Erythrocytes mean corpuscular HGB concentration (g/L)	Max	Normal to High	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
	Min	Normal to Low	171 (23.5)	193 (27.2)	324 (32.6)	324 (29.1)
RBC/Erythrocytes mean corpuscular volume (fL)	Max	Normal to High	27 (3.7)	30 (4.2)	51 (5.1)	51 (4.6)
	Min	Normal to Low	10 (1.4)	9 (1.3)	18 (1.8)	18 (1.6)
RBC/Erythrocytes (10 ¹² /L)	Max	Normal to High	30 (4.1)	36 (5.1)	56 (5.6)	57 (5.1)
	Min	Normal to Low	40 (5.5)	41 (5.8)	71 (7.1)	82 (7.4)
WBC/Eosinophils (10 ⁹ /L)	Max	Normal to High	53 (7.3)	54 (7.6)	95 (9.5)	105 (9.4)
		Low to High	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
	Min	Normal to Low	93 (12.8)	88 (12.4)	163 (16.4)	163 (14.7)
WBC/Lymphocytes (10 ⁹ /L)		High to Low	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
	Max	Normal to High	61 (8.4)	63 (8.9)	109 (11.0)	116 (10.4)
WBC/Monocytes (10 ⁹ /L)	Min	Normal to Low	7 (1.0)	5 (0.7)	12 (1.2)	15 (1.3)
	Max	Normal to High	19 (2.6)	20 (2.8)	37 (3.7)	44 (4.0)
WBC/Neutrophils (10 ⁹ /L)		Low to High	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
	Min	Normal to Low	70 (9.6)	69 (9.7)	125 (12.6)	132 (11.9)
WBC/Leukocytes (10 ⁹ /L)	Max	Normal to High	55 (7.5)	67 (9.4)	112 (11.3)	121 (10.9)
	Min	Normal to Low	42 (5.8)	33 (4.7)	71 (7.1)	76 (6.8)
WBC/Leukocytes (10 ⁹ /L)	Max	Normal to High	96 (13.2)	99 (14.0)	172 (17.3)	192 (17.3)
	Min	Normal to Low	18 (2.5)	11 (1.6)	28 (2.8)	31 (2.8)

Parameter	Shift from Baseline category	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 n (%)	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 n (%)	Phase 3 All CZP N=995 n (%)	Phase 2/3 All CZP N=1112 n (%)
-----------	------------------------------	---	---	--------------------------------------	---

CZP=certolizumab pegol; HGB=hemoglobin; Max=maximum; Min=minimum; Q2W=every 2 weeks; RBC=red blood cells; WBC=white blood cells

Note: Only non-zero rows are presented in this table.

Note: The following parameters were not collected in Studies C87040 and C87044: mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, mean corpuscular volume.

Note: In case the normal range for a parameter varies across studies, the study-specific normal range was used for classification of individual laboratory results as low, normal, or high.

Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.

Note: Shift to minimum represents the shift to each subject's lowest post-baseline value recorded while on CZP; shift to maximum represents the shift to each subject's highest post-baseline value recorded while on CZP.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data source: [120-Day SU Table 6.2.1.1](#)

3.1.3 個々の臨床的に意味のある異常

3.1.3.1 国内試験

3.1.3.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間に血液学的検査の顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.3.1FA]。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間で血液学的検査の顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.3.3FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間で血液学的検査の顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.3.3FA]。

3.1.3.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間+維持期間に血液学的検査の顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.3.2FA]。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間+維持期間で血液学的検査の顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.3.4FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間+維持期間で血液学的検査の顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.3.4FA]。

3.1.3.2 海外試験

3.1.3.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 では、ベースライン時に血液学的検査の顕著な異常値は認められなかった。導入期間で血液学的検査の顕著な異常値を認めた被験者は少なく、ヘモグロビンの低値が全 CZP 群で 5 例 (0.7%) 及び PBO 群で 1 例 (0.6%) に認められ、CZP の投与群別では CZP 200mg Q2W 群 1 例 (0.3%) 及び CZP 400mg Q2W 群 4 例 (1.2%) であった。リンパ球数の顕著な低値が全 CZP 群で 2 例 (0.3%) に認められ、いずれも CZP 200mg Q2W 群 (2 例、0.6%) の被験者であった。血小板

数及び好中球数の顕著な低値が全 CZP 群で各 1 例 (0.1%) に認められ、いずれも CZP 400mg Q2W 群 (1 例、0.3%) であった [ISS Table 6.1.1.3]。

導入期間における血液学的検査の顕著な異常値のシフトテーブルを [ISS Table 6.1.1.4] に示した。これらの被験者は、上述の血液学的検査の顕著な異常値を示した被験者と同一である。

Pool S1 の導入期間に認められた血液学的検査値に関連する有害事象は以下のとおりであった [ISS Table 5.1.3]。

- 白血球増加症 – CZP 200mg Q2W 群 1 例 (0.3%、1 件)
- リンパ球増加症 – CZP 400mg Q2W 群 1 例 (0.3%、1 件)

Pool S1 の導入期間に認められた血液学的検査の顕著な異常値の一覧を [ISS Listing 2.1.1] に示した。

3.1.3.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

非盲検期間では、ヘモグロビンの顕著な低値が 12 例に認められた [120-Day SU Listing 2.2.1]。これらの顕著な異常値は一過性であり、その後の来院時で基準範囲内に回復した。非盲検期間では、ヘモグロビン以外の顕著な異常値は認められなかった。

血液学的検査値に関連する有害事象は、ほとんど報告されなかった [120-Day SU Table 5.3.3]。

導入期間+維持期間+非盲検期間における血液学的検査の顕著な異常値を [120-Day SU Table 6.2.1.2] に、そのシフトテーブルを [120-Day SU Table 6.2.1.3] に示した。導入期間+維持期間+非盲検期間における血液学的検査の顕著な異常値 (リウマチ共通毒性基準グレード 3 又は 4) の一覧を [120-Day SU Listing 2.2.1] に示した。

3.2 血液生化学検査

3.2.1 臨床検査値の経時変化

3.2.1.1 国内試験

3.2.1.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS では、尋常性乾癬患者のベースライン時の血液生化学検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。導入期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液生化学検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も臨床的に重要なものはなかった [PS0017 Final CSR Table 9.5.1FA]。

ALT 及び GGT について、平均値のベースラインからの増加が、PBO 群と比較して CZP 群で大きかったが、これは PBO 群では平均値が減少していたことと各評価時点における測定値のばらつきによるものであった。TNF 阻害薬の投与を受けている乾癬患者において予期されるとおり、CZP 投与群においても ALT 及び GGT の平均値の上昇が認められたが、増加の幅は限定的であり、用量依存性は認められなかった。AST はいずれの投与群においても安定していた。なお、各投与群の症例数が限られているため、ベースラインからの変化は個々の大きな変動の影響を受けやすい点に注意が必要である。

CSS では、SS と同様に臨床的に重要な変化は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.5.3FA]。

3.2.1.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間+維持期間における各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液生化学検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も臨床的に重要なものはなかった。維持期間の ALT 及び GGT の平均値の変化の傾向は導入期間と同様であったが、再割付け後の症例数はより少ないため、維持期間の方がばらつきは大きかった [PS0017 Final CSR Table 9.5.2FA]。

CSS では、SS と同様に臨床的に重要な変化は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.5.4FA]。

3.2.1.2 海外試験

3.2.1.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 でのベースライン時の血液生化学検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。導入期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液生化学検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も、臨床的に重要なものはなかった [ISS Table 6.1.2.1]。

導入期間にクレアチンキナーゼの顕著な高値が少数例で認められ、これにより当該時点の平均値に偏りが生じた [ISS Table 6.1.2.1, Listing 2.1.2]。被験者 PS0002-22102 では、Week 4 にクレアチンキナーゼの顕著な高値 (20823.0U/L) が認められたが、この値と関連する有害事象は報告されなかった。クレアチンキナーゼは、Week 6 には 309.0U/L まで低下し、Week 8 までに基準範囲内に戻った [ISS Listing 2.1.2]。

3.2.1.2.2 維持期間 (Pool S4)

Pool S4 でのベースライン時の血液生化学検査の平均値は、投与群間でおおむね同程度であった。維持期間の各投与群の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。同様に、血液生化学検査値のベースラインからベースライン後の最大値/最小値までの変化量も、臨床的に重要なものはなかった [ISS Table 6.3.2.1]。

3.2.2 個々の被験者での変化

3.2.2.1 国内試験

3.2.2.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS の導入期間における血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを表 3-5 に示した。

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間における血液生化学検査のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者の割合は、コレステロール、AST、ALT、ビリルビン、クレアチニン、グルコース及びカルシウムを除き、全 CZP 群と PBO 群

で同程度であった（差は5%未満）。コレステロール、AST、ALT及びビリルビンがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は、全CZP群（それぞれ34.7%、26.7%、22.8%及び17.8%）でPBO群（それぞれ7.7%、3.8%、3.8%及び7.7%）に比べて高かった。グルコースがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は、PBO群（38.5%）で全CZP群（32.7%）に比べて高かった。カルシウムがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合は、PBO群（15.4%）で全CZP群（9.9%）に比べて高かった。クレアチニンがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合は、PBO群（3.8%）に比べて全CZP群（9.9%）で高かった。

更に、血液生化学検査でベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値に変化が認められた被験者の割合は、AST、ビリルビン、コレステロール、グルコース、LDH、カリウム及びBUNを除き、CZP 400mg Q2W群とCZP 200mg Q2W群で同程度であった（差は5%未満）。グルコース、コレステロール、AST、LDH及びビリルビンがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は、CZP 200mg Q2W群（それぞれ41.7%、37.5%、31.3%、27.1%及び22.9%）でCZP 400mg Q2W群（24.5%、32.1%、22.6%、5.7%及び13.2%）に比べて高かった。BUN及びカリウムがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」へ変化した被験者の割合はCZP 400mg Q2W群（それぞれ7.5%及び3.8%）に比べてCZP 200mg Q2W群（それぞれ12.5%及び10.4%）で高かった。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間において血液学的検査のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者は少なかった。ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」への変化を認めた検査項目は、ALT（5例、33.3%）、コレステロール及びグルコース（各4例、26.7%）、AST（3例、20.0%）、ALP、ビリルビン、LDH、ナトリウム及びBUN（各2例、13.3%）、並びにクロール及びクレアチニン（各1例、6.7%）であった。一方、ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」への変化を認めた検査項目は、ナトリウム（4例、26.7%）、アルブミン、クロール、クレアチニン及びマグネシウム（各2例、13.3%）、並びにBUN（1例、6.7%）であった [PS0017 Final CSR Table 9.6.3FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間において血液学的検査のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値でカテゴリーが変化した被験者は少なかった。ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」への変化を認めた検査項目は、コレステロール（4例、57.1%）、AST及びビリルビン（各2例、28.6%）、並びにクレアチニン、グルコース、マグネシウム、ALT、LDH、ナトリウム及びBUN（各1例、14.3%）であった。一方、ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」への変化を認めた検査項目は、カルシウム及びクレアチニン（各2例、28.6%）、並びにクロール、マグネシウム、ナトリウム及びBUN（各1例、14.3%）であった [PS0017 Final CSR Table 9.6.3FA]。

以上より、尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）並びに乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者では、導入期間における血液生化学検査のシフトテーブルの結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン）のシフトテーブルの結果も、全CZP群とPBO群で同様であった。なお、肝機能検査に関する結果は、2.1.9.1.1項で詳しく記載した。

表 3-5 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル（導入期間：Week 0～16） - PS0017 試験（SS）

Parameter	Shift from Baseline category		PSO (incl PsA) ^a			
			PBO N=26 n (%)	CZP 200mg Q2W N=48 n (%)	CZP 400mg Q2W N=53 n (%)	All CZP N=101 n (%)
ALT (U/L)	Maximum	Normal to High	1 (3.8)	10 (20.8)	13 (24.5)	23 (22.8)
AST (U/L)	Maximum	Normal to High	1 (3.8)	15 (31.3)	12 (22.6)	27 (26.7)
Bilirubin (umol/L)	Maximum	Normal to High	2 (7.7)	11 (22.9)	7 (13.2)	18 (17.8)
Calcium (mmol/L)	Minimum	Normal to Low	4 (15.4)	4 (8.3)	6 (11.3)	10 (9.9)
Chloride (mmol/L)	Maximum	Normal to High	0	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
	Minimum	Normal to Low	0	1 (2.1)	3 (5.7)	4 (4.0)
Cholesterol (mmol/L)	Maximum	Normal to High	2 (7.7)	18 (37.5)	17 (32.1)	35 (34.7)
Glucose (mmol/L)	Maximum	Normal to High	10 (38.5)	20 (41.7)	13 (24.5)	33 (32.7)
	Minimum	Normal to Low	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
LDH (U/L)	Maximum	Normal to High	4 (15.4)	13 (27.1)	3 (5.7)	16 (15.8)
	Minimum	Normal to Low	0	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
Potassium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
	Minimum	Normal to Low	1 (3.8)	5 (10.4)	2 (3.8)	7 (6.9)
Magnesium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	1 (3.8)	4 (8.3)	2 (3.8)	6 (5.9)
	Minimum	Normal to Low	3 (11.5)	6 (12.5)	6 (11.3)	12 (11.9)
Sodium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
	Minimum	Normal to Low	1 (3.8)	3 (6.3)	5 (9.4)	8 (7.9)
Urea Nitrogen (mmol/L)	Maximum	Normal to High	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
	Minimum	Normal to Low	3 (11.5)	6 (12.5)	4 (7.5)	10 (9.9)
Albumin (g/L)	Minimum	Normal to Low	0	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
Creatinine (μmol/L)	Maximum	Normal to High	1 (3.8)	2 (4.2)	1 (1.9)	3 (3.0)
	Minimum	Normal to Low	1 (3.8)	4 (8.3)	6 (11.3)	10 (9.9)
ALP (U/L)	Maximum	Normal to High	1 (3.8)	3 (6.3)	4 (7.5)	7 (6.9)
	Minimum	Normal to Low	0	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CZP=certolizumab pegol;

LDH=lactate dehydrogenase; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks; SS=Safety Set

Note: Baseline was the last value obtained prior to the first injection of study drug (Week 0).

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

a Treated under double-blind conditions.

Data source: PS0017 Final CSR Table 9.6.1FA

3.2.2.1.2 導入期間+維持期間（Week 0～52）

SS では、尋常性乾癬患者の導入期間+維持期間における血液生化学検査のシフトテーブルの結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった（表 3-6）。

導入期間+維持期間において血液生化学検査でベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」への変化が認められた項目はグルコース、コレステロール、AST、ALT、ビリルビン、LDH 等であり、変化した被験者の割合は全 CZP 群でそれぞれ 44.3%、41.8%、30.3%、26.2%、25.4%及び 19.7%であった。ベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最小値で「基準範囲より低値」への変化が認められた項目はカルシウム、マグネシウム等であり、変化した被験者の割合は全 CZP 群でそれぞれ 16.4%、13.9%であった。

更に、血液生化学検査でベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値に変化が認められた被験者の割合は、導入期間の結果と同様、ALT、ビリルビン、コレステロール、グルコース、LDH、カリウム及びナトリウムを除き、CZP 400mg Q2W 群と CZP 200mg Q2W 群で同程度であった（差は5%未満）。

CSS では、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者の導入期間+維持期間における血液生化学検査のシフトテーブルを用いた結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.6.4FA]。

表 3-6 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル（導入期間+維持期間：Week 0～52） - PS0017 試験（SS）

Parameter	Shift from Baseline category		PSO (incl PsA) ^a		
			CZP 200mg Q2W ^b N=72 n (%)	CZP 400mg N=64 n (%)	All CZP N=122 n (%)
ALT (U/L)	Maximum	Normal to High	15 (20.8)	18 (28.1)	32 (26.2)
AST (U/L)	Maximum	Normal to High	22 (30.6)	17 (26.6)	37 (30.3)
Bilirubin (umol/L)	Maximum	Normal to High	21 (29.2)	12 (18.8)	31 (25.4)
Calcium (mmol/L)	Minimum	Normal to Low	10 (13.9)	11 (17.2)	20 (16.4)
Chloride (mmol/L)	Maximum	Normal to High	2 (2.8)	3 (4.7)	5 (4.1)
	Minimum	Normal to Low	3 (4.2)	5 (7.8)	8 (6.6)
Cholesterol (mmol/L)	Maximum	Normal to High	30 (41.7)	23 (35.9)	51 (41.8)
	Minimum	Normal to Low	0	1 (1.6)	1 (0.8)
Glucose (mmol/L)	Maximum	Normal to High	35 (48.6)	21 (32.8)	54 (44.3)
	Minimum	Normal to Low	1 (1.4)	3 (4.7)	4 (3.3)
LDH (U/L)	Maximum	Normal to High	19 (26.4)	7 (10.9)	24 (19.7)
	Minimum	Normal to Low	3 (4.2)	1 (1.6)	4 (3.3)
Potassium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	1 (1.4)	5 (7.8)	6 (4.9)
	Minimum	Normal to Low	6 (8.3)	2 (3.1)	8 (6.6)
Magnesium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	10 (13.9)	6 (9.4)	16 (13.1)
	Minimum	Normal to Low	10 (13.9)	7 (10.9)	17 (13.9)
Sodium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	0	2 (3.1)	2 (1.6)
	Minimum	Normal to Low	5 (6.9)	8 (12.5)	13 (10.7)
Urea Nitrogen (mmol/L)	Maximum	Normal to High	2 (2.8)	1 (1.6)	3 (2.5)
	Minimum	Normal to Low	8 (11.1)	5 (7.8)	13 (10.7)
Albumin (g/L)	Minimum	Normal to Low	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)
Creatinine (umol/L)	Maximum	Normal to High	4 (5.6)	2 (3.1)	6 (4.9)
	Minimum	Normal to Low	7 (9.7)	7 (10.9)	14 (11.5)
ALP (U/L)	Maximum	Normal to High	9 (12.5)	8 (12.5)	17 (13.9)
	Minimum	Normal to Low	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.6)

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CZP=certolizumab pegol; incl=including; LDH=lactate dehydrogenase; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SS=Safety Set

Note: Baseline was the last value obtained prior to the first injection of study drug (Week 0).

Note: Only nonzero rows are presented in this table.

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

b CZP 200mg Q2W + CZP 400mg Q4W

Data source: PS0017 Final CSR Table 9.6.2FA

3.2.2.2 海外試験

3.2.2.2.1 導入期間（Pool S1）

Pool S1 の導入期間における血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを表 3-7 に示した。

導入期間では、血液生化学検査値のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値／最小値でカテゴリーが変化した被験者の割合は、コレステロールを除き、全 CZP 群と PBO 群でおおむね同程度であった（差は 5%未満）。コレステロールがベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値で「基準範囲より高値」へ変化した被験者の割合は、全 CZP 群（19.4%）で PBO 群（11.5%）に比べて高かった。ベースライン後に認められたコレステロール高値のほとんどは一過性であった。

肝機能検査値のシフトテーブルの結果も、全 CZP 群と PBO 群で同様であった。なお、肝機能検査に関する結果は、2.1.9.1.2 項に詳しく記載した。

血液生化学検査にベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値／最小値でカテゴリーが変化した被験者の割合は、CZP 200mg Q2W 群と CZP 400mg Q2W 群で同程度であった（差は 5%未満）。

以上より、導入期間における血液生化学検査のシフトテーブルを用いた結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

表 3-7 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間: Week 0~16) – Pool S1

Parameter	Shift from Baseline category		PBO N=157 n (%)	CZP 200mg Q2W N=350 n (%)	CZP 400mg Q2W N=342 n (%)	CZP Total N=692 n (%)
	Maximum	Normal to High				
ALT (U/L)	Maximum	Normal to High	17 (10.8)	39 (11.1)	43 (12.6)	82 (11.8)
AST (U/L)	Maximum	Normal to High	9 (5.7)	28 (8.0)	31 (9.1)	59 (8.5)
Bilirubin (μmol/L)	Maximum	Normal to High	5 (3.2)	12 (3.4)	16 (4.7)	28 (4.0)
Calcium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	8 (5.1)	20 (5.7)	18 (5.3)	38 (5.5)
	Minimum	Normal to Low	2 (1.3)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Chloride (mmol/L)	Maximum	Normal to High	3 (1.9)	12 (3.4)	11 (3.2)	23 (3.3)
	Minimum	Normal to Low	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
Cholesterol (mmol/L)	Maximum	Normal to High	18 (11.5)	63 (18.0)	71 (20.8)	134 (19.4)
Creatine kinase (U/L)	Maximum	Normal to High	19 (12.1)	57 (16.3)	58 (17.0)	115 (16.6)
GGT (U/L)	Maximum	Normal to High	11 (7.0)	27 (7.7)	27 (7.9)	54 (7.8)
Glucose (mmol/L)	Maximum	Normal to High	25 (15.9)	62 (17.7)	57 (16.7)	119 (17.2)
		Low to High	1 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.3)
	Minimum	Normal to Low	5 (3.2)	15 (4.3)	16 (4.7)	31 (4.5)
		High to Low	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
LDH (U/L)	Maximum	Normal to High	5 (3.2)	13 (3.7)	10 (2.9)	23 (3.3)
Potassium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	2 (1.3)	11 (3.1)	7 (2.0)	18 (2.6)
	Minimum	Normal to Low	3 (1.9)	5 (1.4)	3 (0.9)	8 (1.2)
Magnesium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	2 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)
	Minimum	Normal to Low	0	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
Sodium (mmol/L)	Maximum	Normal to High	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	Minimum	Normal to Low	3 (1.9)	14 (4.0)	9 (2.6)	23 (3.3)
Urea Nitrogen (mmol/L)	Maximum	Normal to High	2 (1.3)	10 (2.9)	4 (1.2)	14 (2.0)
	Minimum	Normal to Low	3 (1.9)	8 (2.3)	3 (0.9)	11 (1.6)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CZP=certolizumab pegol; GGT=gamma glutamyl transferase; LDH=lactate dehydrogenase; PBO=placebo; Q2W=every 2 weeks
 Note: Shift to minimum represents the shift to each subject's lowest post-Baseline value recorded while on CZP; shift to maximum represents the shift to each subject's highest post-Baseline value recorded while on CZP.

Note: Only non-zero rows are presented in this table.

Data source: ISS Table 6.1.2.2

3.2.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

導入期間+維持期間+非盲検期間における血液生化学検査のシフトテーブルの結果から、臨床的に重要な傾向は認められなかった (表 3-8)。

表 3-8 血液生化学検査のベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブル (導入期間+維持期間+非盲検期間) – Pool S3

Parameter	Shift from Baseline		Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729 n (%)	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709 n (%)	Phase 3 All CZP N=995 n (%)	Phase 2/3 All CZP N=1112 n (%)
	Max	Normal to High				
Calcium (mmol/L)	Max	Normal to High	45 (6.2)	58 (8.2)	93 (9.3)	115 (10.3)
	Min	Normal to Low	26 (3.6)	24 (3.4)	50 (5.0)	50 (4.5)
Chloride (mmol/L)	Max	Normal to High	34 (4.7)	45 (6.3)	72 (7.2)	72 (6.5)
	Min	Normal to Low	6 (0.8)	7 (1.0)	12 (1.2)	12 (1.1)
Potassium (mmol/L)	Max	Normal to High	25 (3.4)	13 (1.8)	37 (3.7)	44 (4.0)
	Min	Normal to Low	16 (2.2)	13 (1.8)	27 (2.7)	27 (2.4)
Magnesium (mmol/L)	Max	Normal to High	16 (2.2)	15 (2.1)	30 (3.0)	30 (2.7)
	Min	Normal to Low	10 (1.4)	4 (0.6)	12 (1.2)	12 (1.1)
Sodium (mmol/L)	Max	Normal to High	3 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.5)	6 (0.5)
	Min	Normal to Low	41 (5.6)	41 (5.8)	75 (7.5)	78 (7.0)
Creatine kinase (U/L)	Max	Normal to High	163 (22.4)	163 (23.0)	281 (28.2)	281 (25.3)
ALT (U/L)	Max	Normal to High	132 (18.1)	141 (19.9)	233 (23.4)	255 (22.9)
	Min	Normal to Low	0	0	0	2 (0.2)
AST (U/L)	Max	Normal to High	98 (13.4)	105 (14.8)	182 (18.3)	196 (17.6)
GGT (U/L)	Max	Normal to High	87 (11.9)	96 (13.5)	149 (15.0)	160 (14.4)
	Min	Normal to Low	0	0	0	7 (0.6)
LDH (U/L)	Max	Normal to High	33 (4.5)	27 (3.8)	56 (5.6)	56 (5.0)
Urea nitrogen (mmol/L)	Max	Normal to High	25 (3.4)	25 (3.5)	47 (4.7)	59 (5.3)
	Min	Normal to Low	16 (2.2)	15 (2.1)	30 (3.0)	31 (2.8)
Cholesterol (mmol/L)	Max	Normal to High	148 (20.3)	144 (20.3)	233 (23.4)	233 (21.0)
Bilirubin (μmol/L)	Max	Normal to High	35 (4.8)	46 (6.5)	68 (6.8)	74 (6.7)
	Min	Normal to Low	0	0	0	5 (0.4)
Glucose (mmol/L)	Max	Normal to High	163 (22.4)	176 (24.8)	296 (29.7)	296 (26.6)
		Low to High	3 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.4)	4 (0.4)
	Min	Normal to Low	52 (7.1)	38 (5.4)	87 (8.7)	87 (7.8)
		High to Low	3 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.5)	5 (0.4)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CZP=certolizumab pegol; GGT=gamma glutamyl transferase; LDH=lactate dehydrogenase; Max=maximum; Min=minimum; Q2W=every 2 weeks

Note: The following parameters were not collected in C87040 and C87044: chloride, magnesium, glucose, creatine kinase, LDH, and total cholesterol.

Note: In case the normal range for a parameter varies across studies, the study-specific normal range was used for classification of individual laboratory results as low, normal, or high.

Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.

Note: Shift to minimum represents the shift to each subject's lowest post-baseline value recorded while on CZP; shift to maximum represents the shift to each subject's highest post-baseline value recorded while on CZP.

Note: Only non-zero rows are presented in this table.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data source: 120-Day SU Table 6.2.2.1

3.2.3 個々の臨床的に意味のある異常

3.2.3.1 国内試験

3.2.3.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間に血液生化学検査の顕著な異常値を認めた被験者は少なかった。顕著な異常値として、ALT 高値 [全 CZP 群 4 例 (4.0%)、PBO 群 1 例 (3.8%)]、グルコース高値 [全 CZP 群 3 例 (3.0%)]、AST 高値 [全 CZP 群 2 例 (2.0%)] 及びカルシウム低値 [全 CZP 群 1 例 (1.0%)] が認められた [PS0017 Final CSR Table 9.7.1FA]。このうち、血液生化学検査に関連する有害事象として肝障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が全 CZP 群の各 1 例で報告された [PS0017 Final CSR Listing 7.2.1FA、Listing 8.2.2.1FA]。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間に血液生化学検査の顕著な異常値を認めた被験者は少なく、ALT 高値の 1 例のみであった [PS0017 Final CSR Table 9.7.3FA]。この顕著な異常値は有害事象として報告されなかった [PS0017 Final CSR Listing 7.2.3FA、Listing 8.2.2.2FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間で血液生化学検査の顕著な異常値は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 9.7.3FA]。

3.2.3.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間+維持期間に顕著な異常値を認めた被験者は少なかった。顕著な異常値として、ALT 高値 [全 CZP 群 11 例 (9.0%)、PBO 群 1 例 (3.8%)]、グルコース高値 [全 CZP 群 5 例 (4.1%)]、AST 高値 [全 CZP 群 7 例 (5.7%)] 及びカルシウム低値 [全 CZP 群 1 例 (0.8%)] が認められた [PS0017 Final CSR Table 9.7.2FA]。維持期間に認められた顕著な異常値は各評価時点で 1~4 例であった。維持期間に血液生化学的検査の異常値に関連する有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高血糖が各 1 例で報告された。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間+維持期間に血液生化学検査の顕著な異常値を認めた被験者は少なく、ALT 高値 2 例及びグルコース高値 1 例のみであり、ALT 高値 1 例とグルコース高値 1 例は維持期間に認められた [PS0017 Final CSR Table 9.7.4FA、Listing 8.2.2.2FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間+維持期間に血液生化学検査の顕著な異常値を認めた被験者は少なく、グルコース高値 1 例のみであり、維持期間に認められた [PS0017 Final CSR Table 9.7.4FA、Listing 8.2.2.2FA]。有害事象としては報告されなかった [PS0017 Final CSR Listing 7.2.3FA]。

3.2.3.2 海外試験

3.2.3.2.1 導入期間 (Pool S1)

Pool S1 では、導入期間に血液生化学検査の顕著な異常値を認めた被験者は少なかった。顕著な異常値としてグルコース高値 [全 CZP 群 31 例 (4.5%)、PBO 群 6 例 (3.9%)]、ALT 高値 [全 CZP 群 11 例 (1.6%)、PBO 群 1 例 (0.6%)]、AST 高値 [全 CZP 群 11 例 (1.6%)、PBO 群 1 例 (0.6%)]、クレアチンキナーゼ高値 [全 CZP 群 10 例 (1.5%)、PBO 群 1 例 (0.6%)]、ビリルビン高値 [全 CZP 群 3 例 (0.4%)、PBO 群 1 例 (0.6%)] 及びカリウム低値 [PBO 群 1 例 (0.6%)] が認められた [ISS Table 6.1.2.3]。

ベースライン時にグルコースの顕著な異常値は認められなかったが、ベースライン後にグルコースの顕著な異常値が1回以上認められた被験者の多くが、ベースライン時に糖尿病の既往歴又は合併症を有していた。

導入期間に認められた血液生化学検査の顕著な異常値について、ベースラインからベースライン後の最小値/最大値のシフトテーブルを用いた結果を [ISS Table 6.1.2.5] に示した。これらの被験者は、上述の血液生化学検査の顕著な異常値を示した被験者と同一であった。

Pool S1 の導入期間に報告された血液生化学検査値に関連する有害事象の要約を表 3-9 に示した。

導入期間に報告された血液生化学検査値に関連する有害事象 (PT) の発現率は低く (いずれの投与群でも 3%未満)、投与群間で同程度であった (差は 5%未満) [ISS Table 5.1.3]。全 CZP 群で最も多く報告された血液生化学検査値に関連する有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [13 例 (1.9%)] であり、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [各 10 例 (1.4%)]、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇 [各 6 例 (0.9%)] であった。

血液生化学検査値に関連する有害事象は、1 例のトランスアミナーゼ上昇を除き、いずれも非重篤な有害事象であった [ISS Table 5.1.4]。血液生化学検査値に関連する有害事象は、PBO 群 1 例 (被験者 PS0002- -20901) の γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び CZP 200mg Q2W 群 1 例 (被験者 PS0002- -23121) のトランスアミナーゼ上昇 2 件 (このうち 1 件は重篤) を除き、重症度はいずれも軽度又は中等度であった [ISS Table 5.1.4、Listing 1.1.3]。肝機能に関連する有害事象 (トランスアミナーゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常) は、2.1.9.1.2 項に記載した。

表 3-9 血液生化学検査に関連する有害事象（導入期間：Week 0～16） - Pool S1

SOC PT	PBO N=157 100 subject-yrs=0.47			CZP 200mg Q2W N=350 100 subject-yrs=1.07			CZP 400mg Q2W N=342 100 subject-yrs=1.05			All CZP N=692 100 subject-yrs=2.11		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	—	10 (2.9)	11	9.52	3 (0.9)	3	2.88	13 (1.9)	14	6.22
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	—	8 (2.3)	9	7.60	2 (0.6)	2	1.92	10 (1.4)	11	4.77
血中ビリルビン増加	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
血中コレステロール増加	0	0	—	0	0	—	2 (0.6)	2	1.92	2 (0.3)	2	0.95
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	2	4.27	2 (0.6)	2	1.88	8 (2.3)	9	7.71	10 (1.4)	11	4.76
血中クレアチニン増加	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
血中ブドウ糖増加	0	0	—	2 (0.6)	2	1.88	0	0	—	2 (0.3)	2	0.95
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.9)	3	6.46	1 (0.3)	1	0.94	5 (1.5)	5	4.82	6 (0.9)	6	2.86
肝酵素上昇	2 (1.3)	2	4.29	3 (0.9)	3	2.82	0	0	—	3 (0.4)	3	1.42
肝機能検査異常	2 (1.3)	2	4.29	0	0	—	0	0	—	0	0	—
トランスアミナーゼ上昇	0	0	—	2 (0.6)	5	1.88	4 (1.2)	4	3.84	6 (0.9)	9	2.85
代謝および栄養障害												
高コレステロール血症	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
高血糖	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	1 (0.3)	1	0.96	2 (0.3)	2	0.95
低血糖	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47
低カリウム血症	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	0	0	—	1 (0.1)	1	0.47
高脂血症	0	0	—	1 (0.3)	1	0.94	0	0	—	1 (0.1)	1	0.47
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	1	2.14	0	0	—	0	0	—	0	0	—
低ナトリウム血症	0	0	—	0	0	—	1 (0.3)	1	0.96	1 (0.1)	1	0.47

CZP=certolizumab pegol; IR=incidence rate; PBO=placebo; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA ver. 18.1

Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the SOC/PT. #=number of occurrences.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Data source: ISS Table 5.1.3

3.2.3.2.2 導入期間+維持期間+非盲検期間 (Pool S3)

ベースライン後の血液生化学検査の顕著な異常値の発現率は、第 III 相 CZP 400mg Q2W 群と第 III 相 CZP 200mg Q2W 群で同程度であった (表 3-10)。

表 3-10 ベースライン後の血液生化学検査の顕著な異常値 (導入期間+維持期間+非盲検期間) – Pool S3

Parameter Criteria	n/Nobs (%)		
	Phase 3 CZP 200mg Q2W N=729	Phase 3 CZP 400mg Q2W N=709	Phase 3 All CZP N=995
Potassium			
MA Low	0/711	1/689 (0.1)	1/987 (0.1)
MA High	1/711 (0.1)	0/689	1/987 (0.1)
Sodium			
MA Low	1/711 (0.1)	0/689	1/987 (0.1)
Creatine kinase			
MA High	12/711 (1.7)	19/689 (2.8)	31/987 (3.1)
ALT			
MA High	25/711 (3.5)	18/689 (2.6)	40/987 (4.1)
AST			
MA High	19/711 (2.7)	16/689 (2.3)	33/987 (3.3)
Bilirubin			
MA High	5/711 (0.7)	6/689 (0.9)	10/987 (1.0)
Glucose			
MA Low	3/711 (0.4)	2/689 (0.3)	5/987 (0.5)
MA High	38/711 (5.3)	35/689 (5.1)	62/987 (6.3)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CZP=certolizumab pegol; MA=markedly abnormal; Nobs=number of subjects with a non-missing measurement for that variable collected at any time while on CZP; Q2W=every 2 weeks; RCTC=Rheumatology Common Toxicity Criteria

Note: Markedly abnormal values are defined as laboratory values Grade 3 or 4 according to the RCTC.

Note: Subjects who received both CZP 200mg Q2W and CZP 400mg Q2W are included in the population count for both treatment groups.

Note: The following parameters were not collected in Study C87040/C87044 and therefore could not be pooled: glucose, creatine kinase.

Note: Percentages are based on Nobs.

Note: The clinical cut date was [REDACTED]

Data source: 120-Day SU Table 6.2.2.2

血液生化学検査値に関連する有害事象 (PT) は、ほとんど報告されなかった [120-Day SU Table 5.3.3]。肝機能検査に関連する有害事象は、2.1.9.1.2 項に記載した。

3.3 臨床検査のまとめ

国内試験及び海外試験で、臨床検査値の平均値及び中央値の経時変化はおおむね小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。シフトテーブルを用いた結果からも、臨床的に重要な傾向は認められなかった。また、顕著な異常値を認めた被験者も少なかった。

4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 国内試験

4.1.1.1 導入期間 (Week 0~16)

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、いずれの投与群でも Week 16 までのすべての測定時で小さかった（収縮期血圧範囲：-5.2~-0.6mmHg、拡張期血圧範囲：-4.1~1.1mmHg） [PS0017 Final CSR Table 9.10.1FA]。バイタルサインのベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを用いた検討では、全 CZP 群で多く認められたカテゴリーの変化は、収縮期血圧（全 CZP 群：19.8%、PBO 群：7.7%）及び拡張期血圧（全 CZP 群：18.8%、PBO 群：15.4%）のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値の「基準範囲より高値」への変化であった [PS0017 Final CSR Table 9.11.1FA]。導入期間ではバイタルサインの顕著な異常値を認めた被験者は少なかった。顕著な異常値として、収縮期血圧の低値 [全 CZP 群 1 例 (1.0%)]、収縮期血圧の高値 [全 CZP 群 1 例 (1.0%)]、拡張期血圧の低値 [全 CZP 群 1 例 (1.0%)、PBO 群 1 例 (3.8%)]、拡張期血圧の高値 [全 CZP 群 1 例 (1.0%)] が認められた [PS0017 Final CSR Table 9.12.1FA]。なお、バイタルサインに関連する有害事象として、高血圧が 1 例 1 件 (CZP 400mg Q2W 群) 報告された [PS0017 Final CSR Table 8.3.1.1FA]。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、Week 16 までのすべての測定時で小さかった [PS0017 Final CSR Table 9.10.3FA]。導入期間ではバイタルサインの顕著な異常値を認めた被験者は少なく、収縮期血圧の低値の 1 例のみであり [PS0017 Final CSR Table 9.12.3FA]、バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった [PS0017 Final CSR Listing 7.2.3FA、Listing 9.1.2FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、Week 16 までのすべての測定時で小さかった [PS0017 Final CSR Table 9.10.3FA]。導入期間ではバイタルサインの顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.12.3FA]。なお、バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった [PS0017 Final CSR Listing 7.2.3FA、Listing 9.1.2FA]。

4.1.1.2 導入期間+維持期間 (Week 0~52)

SS では、尋常性乾癬患者で導入期間+維持期間におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、いずれの CZP 投与群でも Week 52 までのすべての測定時で小さかった（全 CZP 群での収縮期血圧範囲：-4.0~-0.6mmHg、拡張期血圧範囲：-1.4~0.5mmHg） [PS0017 Final CSR Table 9.10.2FA]。バイタルサインのベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを用いた検討では、全 CZP 群で多く認められたカテゴリーの変化は、収縮期血圧 (30.3%) 及び拡張期血圧 (25.4%) のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値の「基準範囲より高値」への変化であった [PS0017 Final CSR Table 9.11.2FA]。導入期間+維持期間でバイタルサインの顕著な異常値を認めた被験者は少なかった。顕著な異常値とし

て、収縮期血圧の低値 [全 CZP 群 2 例 (1.6%)、このうち 1 例は維持期間に発現]、収縮期血圧の高値 [全 CZP 群 2 例 (1.6%)、このうち 1 例は維持期間に発現]、拡張期血圧の低値 [全 CZP 群 1 例 (0.8%)、維持期間に発現]、拡張期血圧の高値 [全 CZP 群 1 例 (0.8%)、維持期間に発現] が認められた [PS0017 Final CSR Table 9.12.2FA]。導入期間+維持期間に発現したバイタルサインに関連する有害事象は、高血圧 [全 CZP 群で 2 例 (1.6%)]、本態性高血圧症 [全 CZP 群で 1 例 (0.8%)] 及び起立性低血圧 [全 CZP 群で 1 例 (0.8%)] であった。このうち、高血圧 1 例は導入期間に発現し、その他の 3 例はいずれも維持期間に発現した。これらの有害事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.2.1FA、Listing 7.2.1FA]。

乾癬性紅皮症患者では、導入期間+維持期間におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、Week 52 までのすべての測定時で小さかった [PS0017 Final CSR Table 9.10.4FA]。バイタルサインのベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを用いた検討では、乾癬性紅皮症患者で多く認められたカテゴリーの変化は、収縮期血圧（5 例、33.3%）及び拡張期血圧（5 例、33.3%）のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値の「基準範囲より高値」への変化であった [PS0017 Final CSR Table 9.11.4FA]。導入期間+維持期間でバイタルサインの顕著な異常値を認めた被験者は少なく、収縮期血圧の低値の 1 例のみであり、これは導入期間で認められたものであった [PS0017 Final CSR Table 9.12.4FA]。導入期間+維持期間でバイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.5FA]。

膿疱性乾癬患者では、導入期間+維持期間におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、Week 52 までのすべての測定時で小さかった [PS0017 Final CSR Table 9.10.4FA]。バイタルサインのベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを用いた検討では、膿疱性乾癬患者で多く認められたカテゴリーの変化は、収縮期血圧（1 例、14.3%）及び拡張期血圧（2 例、28.6%）のベースライン「基準範囲内」からベースライン後の最大値の「基準範囲より高値」への変化であった [PS0017 Final CSR Table 9.11.4FA]。導入期間+維持期間でバイタルサインの顕著な異常値は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.12.4FA]。導入期間+維持期間でバイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.5FA]。

4.1.2 海外試験

Pool S1 の導入期間では、バイタルサインの測定値（収縮期血圧、拡張期血圧及び体重）に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。治験薬投与前の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、いずれの投与群でも Week 16 までのすべての測定時で小さかった（収縮期血圧範囲：-2.2~0.9mmHg、拡張期血圧範囲：-1.2~0.8mmHg）。Week 16 までの体重のベースラインからの平均変化量は、いずれの投与群でも小さく、その範囲は-0.11~1.0kg であった [ISS Table 7.1]。

バイタルサインのベースラインからベースライン後の最大値/最小値のシフトテーブルを用いた検討では、最も多く認められたカテゴリーの変化は、収縮期血圧（全 CZP 群：25.7%、PBO 群：19.7%）及び拡張期血圧（全 CZP 群：22.5%、PBO 群：15.9%）で認められたベースラインの

「基準範囲内」からベースライン後の最大値の「基準範囲より高値」への変化であった [ISS Table 7.2]。

導入期間中、ベースライン時に顕著な異常値が認められなかった被験者で、ベースライン後に顕著な異常値へカテゴリーが変化した被験者はほとんど認められなかった [ISS Table 7.3]。ベースライン後の顕著な低値への変化は、収縮期血圧で CZP 200mg Q2W 群の 1 例 (0.3%) に認められた。ベースライン後の顕著な高値への変化は、収縮期血圧で全 CZP 群の 6 例 (0.9%) 及び PBO 群の 1 例 (0.6%)、拡張期血圧で全 CZP 群の 11 例 (1.6%) 及び PBO 群の 2 例 (1.3%) に認められた。

バイタルサインに関連する以下の有害事象が、Pool S1 の導入期間に報告された [ISS Table 5.1.3]。

- 体重増加：全 CZP 群 3 例 (0.4%) (いずれも CZP 400mg Q2W 群)
- 体重減少：全 CZP 群 2 例 (0.3%) (CZP 200mg Q2W 群 1 例及び CZP 400mg Q2W 群 1 例)
- 高血圧：全 CZP 群 18 例 (2.6%) (CZP 200mg Q2W 群 9 例及び CZP 400mg Q2W 群 9 例) 及び PBO 群 5 例 (3.2%)
- 低血圧：全 CZP 群 1 例 (0.1%) (CZP 400mg Q2W 群)

これらのバイタルサインに関連する有害事象に、高度な有害事象 [ISS Table 5.1.7]、重篤な有害事象 [ISS Table 5.1.4] 及び治験薬の投与中止に至った有害事象 [ISS Table 5.1.5] はなかった。

Pool S1 の導入期間中にバイタルサインの顕著な異常値が認められた被験者の一覧を [ISS Listing 3.1] に示した。

4.1.3 バイタルサインのまとめ

国内試験及び海外試験で、バイタルサインに臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。ベースライン後の顕著な異常値を認めた被験者は少なく、国内試験ではいずれの異常値も有害事象として報告されなかった。海外試験で報告されたバイタルサインに関連する有害事象に重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。

4.2 安全性に関連する他の観察項目 (心電図検査)

SS では、尋常性乾癬患者における心電図検査の各パラメータのベースラインからの変化量の平均値は投与群間で同程度であった [PS0017 Final CSR Table 9.13.1FA]。ベースライン「基準範囲内」から、臨床的に意味のある異常 (Week 52 の時点) への変化が CZP 200mg Q2W+CZP 400mg Q4W 群の 1 名に認められた [PS0017 Final CSR Table 9.14.1FA]。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者においても心電図検査の各パラメータのベースラインからの変化量の平均値に同様の傾向が認められ、ベースライン「基準範囲内」から、臨床的に意味のある異常 (Week 52 の時点) への変化は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 9.13.2FA、Table 9.14.2FA]。

海外第 III 相試験では、心電図の検討は行わなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 関節症性乾癬患者での安全性

5.1.1 国内試験（PS0017 試験の部分集団）

曝露

導入期間（Week 0～16）の曝露期間の平均値は、CZP 400mg Q2W 群で 111.6 日、CZP 200mg Q2W 群で 111.7 日、PBO 群で 91.8 日であった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 112.0 日であった。全 CZP 群の総曝露期間は 4.9 患者・年であったのに対し、PBO 群では 1.4 患者・年であった。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群で 3.1 患者・年、CZP 200mg Q2W 群で 1.8 患者・年であった [PS0017 Final CSR Table 7.1.2FA]。

導入期間+維持期間（Week 0～52）の曝露期間の平均値は、全 CZP 群で 340.7 日、CZP 400mg Q2W 群で 305.5 日、CZP 200mg Q2W 群で 258.4 日であった。曝露期間の中央値は、全 CZP 群で 364.0 日、CZP 400mg Q2W 群で 363.0 日、CZP 200mg Q2W 群で 252.0 日であった。全 CZP 群の総曝露期間は 21.7 患者・年であった。CZP の投与群別では、CZP 400mg Q2W 群で 12.7 患者・年、CZP 200mg Q2W 群で 9.0 患者・年であった [PS0017 Final CSR Table 7.3.2FA]。

有害事象

導入期間（Week 0～16）の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 62.5%（10/16 例）、PBO 群で 60.0%（3/5 例）であり、CZP の投与群別では CZP 400mg Q2W 群で 60.0%（6/10 例）、CZP 200mg Q2W 群で 66.7%（4/6 例）であった [PS0017 Final CSR Table 8.1.1.2FA]。

導入期間の全 CZP 群の「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は 12.5%（2/16 例）であった。「治験薬との関連あり」の有害事象（PT）は注射部位紅斑、爪の皮膚糸状菌症及び足部白癬であり、いずれも CZP 400mg Q2W 群であった [PS0017 Final CSR Table 8.8.1.2FA]。

導入期間の全 CZP 群では治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.1.1.2FA]。また、妊娠、結核、悪性腫瘍は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.1.2FA]。

導入期間+維持期間（Week 0～52）の有害事象の発現率は、全 CZP 群で 95.0%（19/20 例）であり、CZP の投与群別では CZP 400mg Q2W 群で 76.9%（10/13 例）、CZP 200mg Q2W 群で 81.8%（9/11 例）であった [PS0017 Final CSR Table 8.1.2.2FA]。

導入期間+維持期間の全 CZP 群の「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は 20.0%（4/20 例）であった。「治験薬との関連あり」の有害事象（PT）は CZP 400mg Q2W 群で注射部位紅斑、毛包炎、爪の皮膚糸状菌症、足部白癬及びそう痒症であり、CZP 200mg Q2W 群で悪寒、咳嗽及びそう痒症であった [PS0017 Final CSR Table 8.8.2.2FA]。

導入期間+維持期間の全 CZP 群では CZP 400mg Q2W 群の 1 例にヘノッホ・シェーンライン紫斑病が発現し、重篤な有害事象として報告された [PS0017 Final CSR Table 8.4.2.2FA]。治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.1.2.2FA]。また、妊娠、結核、悪性腫瘍は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.2.2FA]。

安全性の結論

導入期間又は導入期間+維持期間のいずれでも、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、PS0017 試験の部分集団である関節症性乾癬患者の安全性プロファイルに母集団である尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の安全性プロファイルとの明らかな違いは認められなかった。

5.1.2 海外第 III 相試験（PsA001 試験）

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

曝露

合計 198 例に CZP 200mg Q2W、195 例に CZP 400mg Q4W が投与された。投与回数の中央値は、全 CZP 200mg Q2W 群で 100.0 回、全 CZP 400mg Q4W 群で 51.0 回であった。狭義の曝露期間 [最終投与日 - 初回投与日 + 14 日 (又は 28 日)] の中央値は、全 CZP 200mg Q2W 群で 195.0 週間及び全 CZP 400mg Q4W 群で 194.9 週間であった。全 CZP 群の総曝露期間 (患者・年) は、1320.8 患者・年であり、投与群別では、全 CZP 200mg Q2W 群で 674.4 患者・年及び全 CZP 400mg Q4W 群で 646.4 患者・年であった。

有害事象

全 CZP 群の有害事象の発現率は、93.4% (100 患者・年あたりの有害事象発現率=161.9/100 患者・年) であった。全 CZP 群で最も発現率の高かった有害事象 (PT) は上気道感染 [23.7% (100 患者・年あたりの有害事象発現率=8.5/100 患者・年)] であり、次いで鼻咽頭炎 [22.1% (100 患者・年あたりの有害事象発現率=8.0/100 患者・年)] であった。全 CZP 群の高度の有害事象の発現率は 18.1%、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 13.7% であった。高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ほとんどが 2.0% 未満であった。

全 CZP 群の「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は 50.6% であった。全 CZP 群で最も発現率の高かった「治験薬との関連あり」の有害事象 (PT) は上気道感染 (7.9%) であり、次いで鼻咽頭炎 (7.4%)、咽頭炎 (6.4%) 及び気管支炎 (5.9%) であった。

全 CZP 群の重篤な有害事象の発現率は 25.4% (100 患者・年あたりの有害事象発現率=8.7/100 患者・年) であった。全 CZP 群で最も発現率の高かった重篤な有害事象 (PT) は乾癬性関節症であり [2.0% (100 患者・年あたりの有害事象発現率=0.6/100 患者・年)]、その他の重篤な有害事象の PT の発現率は、いずれも 1% 以下であった。

二重盲検+用量盲検+非盲検期間に 6 例の死亡が報告され、このうち 2 例 (心停止及び突然死) は二重盲検期間、1 例 (乳癌) は用量盲検期間、3 例 (肺炎及び敗血症、心筋梗塞、並びにリンパ腫) は非盲検期間に死亡した。死亡に至った有害事象のうち、リンパ腫、並びに肺炎及び敗血症 (同一被験者) が「治験薬との関連あり」と判断された。

ADA 陽性の被験者の有害事象発現率は、ADA 陰性の被験者の有害事象発現率と同程度であった (それぞれ 91.2% 及び 93.8%)。高度の有害事象、「治験薬との関連あり」の有害事象、重篤な有

害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の発現率も、ADA の発現状況に関わらず同程度であった。

試験期間中、女性被験者の妊娠が3件、男性被験者のパートナーの妊娠が2件報告された。1件の女性被験者による妊娠は満期まで継続し、出生時の先天性欠損もなかった。他の2件の女性被験者による妊娠の転帰は、治験依頼者及び治験責任医師が追跡調査を繰り返し試みたが不明であった。男性被験者のパートナーによる妊娠1件は満期まで継続し、出生時の先天性欠損もなかった。もう1件のパートナーによる妊娠は、妊娠10週目に自然流産した。

注目すべき有害事象

全CZP群のSOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現率は75.1%であった。

全CZP群の日和見感染症及び重篤な感染症の発現率は低かった〔それぞれ0.5%（100患者・年あたりの有害事象発現率=0.2/100患者・年）及び5.9%（100患者・年あたりの有害事象発現率=1.8/100患者・年）〕。二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間で、まれな感染症は報告されなかった。すべての日和見感染症のPTは1例以下で報告され、発現率は1.0%未満であった。結核に関連する有害事象（PT：結核菌群検査陽性、潜伏結核、免疫学的検査及びツベルクリン反応陽性）を発現した29例のうち、重篤な結核に関連する有害事象が認められたのは1例のみであり、結核が確認された被験者はいなかった。

二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間の悪性腫瘍の発現は少なく、全CZP群で何らかの悪性腫瘍を発現したのは7例〔1.8%（100患者・年あたりの有害事象発現率=0.5/100患者・年）〕であった。

関節症性乾癬の一般集団（Husted et al, 2011; Gladman et al, 2009）と同様に、本試験の被験者は高頻度で心血管系疾患の合併症を有していた。全CZP群で心臓関連の有害事象（SOC「心臓障害」に分類される有害事象）の発現率は低く〔5.1%（100患者・年あたりの有害事象発現率=1.6/100患者・年）〕、うっ血性心不全及びそれに関連する有害事象は認められなかった。全CZP群の血管関連の有害事象（SOC「血管障害」に分類される有害事象）の発現率は16.5%であった（100患者・年あたりの有害事象発現率=5.6/100患者・年）。全被験者の33.5%が高血圧の病歴を有しており、高血圧の有害事象（新規発現及び悪化を含む）が血管関連の有害事象の中で最も多く認められた〔全CZP群では46例、11.7%（100患者・年あたりの有害事象発現率=3.8/100患者・年）〕。全CZP群で認められた重篤な心血管系事象は、冠動脈血栓症、心筋梗塞、急性心筋梗塞、脳血管発作及び一過性脳虚血発作であった。

肝障害は主に肝機能検査値に関連しており、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔8.1%（100患者・年あたりの有害事象発現率=2.6/100患者・年）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔5.1%（100患者・年あたりの有害事象発現率=1.6/100患者・年）〕、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加〔5.1%（100患者・年あたりの有害事象発現率=1.6/100患者・年）〕が認められたが、ほとんどの場合、これらは基準値上限の2倍未満の上昇であった。治験薬投与開始後に発現した肝障害関連の有害事象の発現率は、全CZP群で17.3%（100患者・年あたりの有害事象発現率=6.0/100患者・年）であった。ベースラインの体重又はベースラインでの疾患修飾性抗リウマチ薬併用の有無による、薬剤誘発性肝障害に関連した有害事象の発現率に対する影響はなかった。

二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間では、脱髄疾患を疑う有害事象及び重篤かつ重要な神経系事象は認められなかった。自己免疫疾患が3例（ループス様症候群、膿疱性乾癬及びクローン病）認められ、このうちループス様症候群のみが「治験薬との関連あり」と判断された。重篤な出血事象が4例（血腫、子宮出血、喀血、及び不正子宮出血）認められたが、「治験薬との関連あり」の有害事象はなかった。白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症の報告は少なく（全CZP群でそれぞれ3.0%未満）、これらの事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。

全CZP群では、注射による即時型の全身性過敏反応の発現率は低く[0.8%（100患者・年あたりの有害事象発現率=0.2/100患者・年）]、注射による即時型の全身性過敏反応を示した被験者はいずれも全CZP 200mg Q2W群の被験者であった[1.5%（100患者・年あたりの有害事象発現率=0.4/100患者・年）]。全CZP群では、注射による遅発型の全身性過敏反応の発現率は低かった[1.5%（100患者・年あたりの有害事象発現率=0.5/100患者・年）]。最も多く認められた注射による局所反応は注射部位反応であり、発現率は全CZP群で2.0%（100患者・年あたりの有害事象発現率=0.6/100患者・年）であった。

安全性の結論

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

本試験及びPS0017試験の関節症性乾癬患者部分集団のデータからは、安全性プロファイルに関して疾患のタイプによる注目すべき違いは認められなかった。

5.2 PS0017試験のescape投与群における安全性

曝露

曝露期間の平均値は、全CZP群で204.3日、CZP 400mg Q2W群で145.3日、CZP 200mg Q2W群で153.1日であった。曝露期間の中央値は、全CZP群で252.0日、CZP 400mg Q2W群で195.5日、CZP 200mg Q2W群で153.5日であった。全CZP群の総曝露期間は24.1患者・年であった。CZPの投与群別では、CZP 400mg Q2W群で6.6患者・年、CZP 200mg Q2W群で17.5患者・年であった[PS0017 Final CSR Table 7.2.3FA]。

有害事象

有害事象の発現率は、全CZP群で85.3%（29/34例）であり、CZPの投与群別ではCZP 400mg Q2W群で66.7%（8/12例）、CZP 200mg Q2W群で73.5%（25/34例）であった[PS0017 Final CSR Table 8.1.1.3FA]。

全CZP群の「治験薬との関連あり」の有害事象の発現率は17.6%（6/34例）であった。「治験薬との関連あり」の有害事象（PT）は好中球減少症、ぶどう膜炎、悪寒、サルコイドーシス、気

管支炎、咳嗽、間質性肺疾患、そう痒症、乾癬及び蕁麻疹であり、いずれも CZP 200mg Q2W 群であった [PS0017 Final CSR Table 8.8.3.1FA]。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、CZP 200mg Q2W 群で 8.8% (3/34 例) であり、CZP 400mg Q2W 群では発現は認められなかった。高度の有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群で 8.3% (1/12 例)、CZP 200mg Q2W 群で 2.9% (1/34 例) であった。重篤な有害事象の発現率は、CZP 400mg Q2W 群で 8.3% (1/12 例)、CZP 200mg Q2W 群で 5.9% (2/34 例) であった。死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.1.1.3FA]。また、妊娠、結核、悪性腫瘍は認められなかった [PS0017 Final CSR Table 8.3.3.1FA]。

5.3 日本人尋常性乾癬患者及び関節リウマチ患者に対する安全性の比較

日本人関節リウマチ患者を対象とした臨床試験 (CDP870-041 試験及び RA0006 試験) の安全性データと尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬の合併例を含む) を対象とした国内試験 (PS0017 試験) の安全性データを比較した [関節リウマチを適応とした初回承認申請資料]。

各試験の比較的良好とみられる有害事象を表 5-1 (CDP870-041 試験)、表 5-2 (RA0006 試験) 及び表 5-3 [PS0017 試験 (Week 0~24)] に示した。

CDP870-041 試験の CZP 200mg Q2W+MTX 群 (以下、200mg+MTX 群) 及び CZP 400mg Q2W+MTX 群 (以下、400mg+MTX 群)、RA0006 試験の CZP 200mg Q2W 群、並びに PS0017 試験 (尋常性乾癬患者) の CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群のそれぞれ 24 週時点における全有害事象発現率及び比較的良好とみられる有害事象の SOC 及び PT を比較した。

全有害事象発現率は、CDP870-041 試験の 200mg+MTX 群で 76.8% (63/82 例)、400mg+MTX 群で 75.3% (64/85 例)、RA0006 試験の CZP 200mg Q2W 群で 71.6% (83/116 例) であったのに対し、PS0017 試験では CZP 200mg Q2W 群で 79.2% (38/48 例)、CZP 400mg Q2W 群で 71.7% (38/53 例) であり、関節リウマチ患者と尋常性乾癬患者で同程度であった。

最も発現率の高かった有害事象の SOC は、いずれの投与群においても「感染症および寄生虫症」であり、発現率は CDP870-041 試験の 200mg+MTX 群で 37.8% (31/82 例)、400mg+MTX 群で 36.5% (31/85 例)、RA0006 試験の CZP 200mg Q2W 群で 36.2% (42/116 例) であったのに対し、PS0017 試験では CZP 200mg Q2W 群で 37.5% (18/48 例)、CZP 400mg Q2W 群で 52.8% (28/53 例) であった。その他の発現率の高かった SOC は、CDP870-041 試験の 200mg+MTX 群では「皮膚および皮下組織障害」 (19.5%、16/82 例) 及び「胃腸障害」 (17.1%、14/82 例)、400mg+MTX 群では「胃腸障害」 (18.8%、16/85 例) 及び「皮膚および皮下組織障害」 (17.6%、15/85 例)、RA0006 試験の CZP 200mg Q2W 群では「皮膚および皮下組織障害」 (23.3%、27/116 例) 及び「胃腸障害」 (14.7%、17/116 例) であり、PS0017 試験の CZP 200mg Q2W 群では「皮膚および皮下組織障害」 (27.1%、13/48 例) 及び「胃腸障害」 (18.8%、9/48 例)、CZP 400mg Q2W 群では「皮膚および皮下組織障害」 (15.1%、8/53 例) 及び「筋骨格系および結合組織障害」 (9.4%、5/53 例) であった。SOC レベルでの有害事象の発現状況について、その傾向や発現率に関節リウマチ患者と尋常性乾癬患者の間で大きな差は認められなかった。

最も発現率の高かった有害事象 (PT) は、いずれの投与群においても鼻咽頭炎であり、発現率は CDP870-041 試験の 200mg+MTX 群で 13.4% (11/82 例)、400mg+MTX 群で 15.3% (13/85 例)、RA0006 試験の CZP 200mg Q2W 群で 17.2% (20/116 例) であったのに対し、PS0017 試験では CZP 200mg Q2W 群で 20.8% (10/48 例)、CZP 400mg Q2W 群で 28.3% (15/53 例) であった。

また、SOC「感染症および寄生虫症」に分類される PT で鼻咽頭炎以外に 3%以上の被験者に認められた事象は、CDP870-041 試験の 200mg+MTX 群では咽頭炎（6.1%、5/82 例）及びインフルエンザ（3.7%、3/82 例）、400mg+MTX 群では気管支炎（4.7%、4/85 例）及び上気道感染（3.5%、3/85 例）、RA0006 試験の CZP 200mg Q2W 群では咽頭炎（5.2%、6/116 例）であり、PS0017 試験の CZP 200mg Q2W 群ではインフルエンザ、毛包炎及び単純ヘルペス（各 4.2%、2/48 例）、CZP 400mg Q2W 群では爪の皮膚糸状菌症及び足部白癬（各 5.7%、3/53 例）、毛包炎、蜂巣炎、口角口唇炎、帯状疱疹、感染性皮膚嚢腫、潜伏結核（各 3.8%、2/53 例）であった。

なお、他に発現率の高かった PT は、CDP870-041 試験の 200mg+MTX 群では関節リウマチ及び発疹（各 4.9%、4/82 例）、肝機能異常、肝障害、アレルギー性皮膚炎、湿疹及び高血圧（各 3.7%、3/82 例）、400mg+MTX 群では肝機能異常（5.9%、5/85 例）、歯周炎、細胞マーカー増加及び湿疹（各 4.7%、4/85 例）、RA0006 試験の CZP 200mg Q2W 群では発疹（8.6%、10/116 例）及び湿疹（5.2%、6/116 例）であり、PS0017 試験の CZP 200mg Q2W 群では咳嗽、乾癬、下痢、末梢性浮腫、浮動性めまい及び多汗症（各 4.2%、2/48 例）、CZP 400mg Q2W 群では咳嗽、乾癬、関節痛、頭痛、及び湿疹（各 3.8%、2/53 例）であった。

日本人関節リウマチ患者を対象とした 2 試験（CDP870-041 試験及び RA0006 試験）と日本人尋常性乾癬患者を対象とした PS0017 試験の安全性を全有害事象発現率及び比較的良好とみられる有害事象について比較した結果、関節リウマチ患者と尋常性乾癬患者の安全性プロファイルに注目すべき違いは認められなかった。

表 5-1 有害事象 (SOC 及び PT≥3%) - CDP870-041 試験 (安全性解析対象集団)

SOC PT	PBO +MTX		CZP							
			100mg +MTX		200mg +MTX		400mg +MTX		合計	
	(N = 77)		(N = 72)		(N = 82)		(N = 85)		(N = 239)	
	件	n (%)	件	n (%)	件	n (%)	件	n (%)	件	n (%)
有害事象	92	51 (66.2)	121	54 (75.0)	147	63 (76.8)	152	64 (75.3)	420	181 (75.7)
眼障害	4	4 (5.2)	6	5 (6.9)	4	4 (4.9)	7	6 (7.1)	17	15 (6.3)
アレルギー性結膜炎	1	1 (1.3)	4	4 (5.6)	2	2 (2.4)	1	1 (1.2)	7	7 (2.9)
胃腸障害	12	11 (14.3)	12	12 (16.7)	19	14 (17.1)	23	16 (18.8)	54	42 (17.6)
歯周炎	2	2 (2.6)	1	1 (1.4)	3	2 (2.4)	4	4 (4.7)	8	7 (2.9)
全身障害および投与局所様態	5	3 (3.9)	12	7 (9.7)	3	3 (3.7)	6	4 (4.7)	21	14 (5.9)
投与部位反応	0	0 (0.0)	7	3 (4.2)	1	1 (1.2)	3	2 (2.4)	11	6 (2.5)
肝胆道系障害	4	4 (5.2)	9	9 (12.5)	6	6 (7.3)	10	9 (10.6)	25	24 (10.0)
肝機能異常	4	4 (5.2)	8	8 (11.1)	3	3 (3.7)	5	5 (5.9)	16	16 (6.7)
肝障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (3.7)	2	2 (2.4)	5	5 (2.1)
感染症および寄生虫症	22	19 (24.7)	27	22 (30.6)	45	31 (37.8)	45	31 (36.5)	117	84 (35.1)
気管支炎	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	3	2 (2.4)	5	4 (4.7)	8	6 (2.5)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (3.7)	1	1 (1.2)	4	4 (1.7)
鼻咽頭炎	10	9 (11.7)	8	8 (11.1)	15	11 (13.4)	18	13 (15.3)	41	32 (13.4)
咽頭炎	3	3 (3.9)	5	5 (6.9)	5	5 (6.1)	2	2 (2.4)	12	12 (5.0)
上気道感染	3	3 (3.9)	5	5 (6.9)	2	2 (2.4)	4	3 (3.5)	11	10 (4.2)
臨床検査	5	5 (6.5)	4	3 (4.2)	5	5 (6.1)	6	6 (7.1)	15	14 (5.9)
細胞マーカー増加	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	2	2 (2.4)	4	4 (4.7)	7	7 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	13	11 (14.3)	7	6 (8.3)	13	12 (14.6)	9	8 (9.4)	29	26 (10.9)
関節リウマチ	9	9 (11.7)	3	3 (4.2)	4	4 (4.9)	3	3 (3.5)	10	10 (4.2)
神経系障害	2	2 (2.6)	6	4 (5.6)	4	4 (4.9)	6	6 (7.1)	16	14 (5.9)
頭痛	0	0 (0.0)	2	2 (2.8)	0	0 (0.0)	3	3 (3.5)	5	5 (2.1)
精神障害	0	0 (0.0)	3	3 (4.2)	1	1 (1.2)	2	2 (2.4)	6	6 (2.5)
不眠症	0	0 (0.0)	3	3 (4.2)	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)	4	4 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	6 (7.8)	4	4 (5.6)	5	5 (6.1)	8	8 (9.4)	17	17 (7.1)
上気道の炎症	1	1 (1.3)	1	1 (1.4)	2	2 (2.4)	3	3 (3.5)	6	6 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	12	12 (15.6)	14	12 (16.7)	19	16 (19.5)	16	15 (17.6)	49	43 (18.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)	4	4 (1.7)
湿疹	2	2 (2.6)	4	4 (5.6)	3	3 (3.7)	4	4 (4.7)	11	11 (4.6)
過角化	1	1 (1.3)	3	3 (4.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (1.3)
発疹	1	1 (1.3)	3	2 (2.8)	4	4 (4.9)	2	2 (2.4)	9	8 (3.3)
血管障害	0	0 (0.0)	4	4 (5.6)	3	3 (3.7)	2	2 (2.4)	9	9 (3.8)
高血圧	0	0 (0.0)	3	3 (4.2)	3	3 (3.7)	2	2 (2.4)	8	8 (3.3)

MedDRA/J ver. 11.1

初回承認申請資料 5.3.5.1.7 総括報告書 表 12.2-2 より作成

表 5-2 有害事象 (SOC 及び PT≥3%) - RA0006 試験 (安全性解析対象集団)

SOC PT	PBO (N = 114)		CZP 200mg (N = 116)	
	件	n (%)	件	n (%)
有害事象	124	67 (58.8)	246	83 (71.6)
胃腸障害	8	8 (7.0)	23	17 (14.7)
便秘	0	0 (0.0)	4	4 (3.4)
肝胆道系障害	5	5 (4.4)	8	7 (6.0)
肝機能異常	4	4 (3.5)	5	4 (3.4)
感染症および寄生虫症	39	26 (22.8)	58	42 (36.2)
鼻咽頭炎	21	16 (14.0)	23	20 (17.2)
咽頭炎	5	5 (4.4)	6	6 (5.2)
上気道感染	4	4 (3.5)	4	3 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	23	20 (17.5)	13	12 (10.3)
関節リウマチ	14	14 (12.3)	5	5 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	11	10 (8.8)	34	27 (23.3)
湿疹	3	3 (2.6)	6	6 (5.2)
発疹	0	0 (0.0)	11	10 (8.6)
血管障害	2	2 (1.8)	5	5 (4.3)
高血圧	1	1 (0.9)	4	4 (3.4)

MedDRA/J ver. 11.1

初回承認申請資料 5.3.5.1.8 総括報告書 表 12.2-2 より作成

表 5-3 有害事象（全 SOC、並びに HLT 及び PT≥5%）（導入期間+維持期間：Week 0~24） - PS0017 試験（SS）

SOC HLT PT	PSO (incl PsA) ^a											
	Initial randomization											
	PBO N=26 100 subject-yrs=0.08			CZP 200mg Q2W ^b N=48 100 subject-yrs=0.21			CZP 400mg Q2W N=53 100 subject-yrs=0.24			All CZP N=101 100 subject-yrs=0.45		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
すべての有害事象	21 (80.8)	51	682.41	38 (79.2)	94	389.76	38 (71.7)	83	302.58	76 (75.2)	177	340.68
血液およびリンパ系障害	0	0	—	2 (4.2)	2	9.85	1 (1.9)	1	4.22	3 (3.0)	3	6.82
心臓障害	0	0	—	1 (2.1)	1	4.88	0	0	—	1 (1.0)	1	2.26
耳および迷路障害	0	0	—	1 (2.1)	1	4.84	0	0	—	1 (1.0)	1	2.25
眼障害	1 (3.8)	1	12.50	2 (4.2)	3	9.83	1 (1.9)	1	4.27	3 (3.0)	4	6.85
胃腸障害	2 (7.7)	3	25.08	9 (18.8)	10	46.36	2 (3.8)	2	8.52	11 (10.9)	12	25.65
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	1	12.40	5 (10.4)	6	25.83	3 (5.7)	3	13.11	8 (7.9)	9	18.94
肝胆道系障害	0	0	—	2 (4.2)	2	9.66	1 (1.9)	1	4.23	3 (3.0)	3	6.76
感染症および寄生虫症	9 (34.6)	13	137.14	18 (37.5)	27	107.88	28 (52.8)	43	169.69	46 (45.5)	70	138.61
細菌感染 NEC	0	0	—	2 (4.2)	2	9.79	4 (7.5)	4	17.62	6 (5.9)	6	13.91
ヘルペスウイルス感染	0	0	—	3 (6.3)	3	14.94	3 (5.7)	3	13.11	6 (5.9)	6	13.97
インフルエンザウイルス感染	3 (11.5)	4	39.39	2 (4.2)	2	9.71	0	0	—	2 (2.0)	2	4.51
インフルエンザ ^c	3 (11.5)	4	39.39	2 (4.2)	2	9.71	0	0	—	2 (2.0)	2	4.51
白癬感染	0	0	—	1 (2.1)	2	4.84	4 (7.5)	6	17.36	5 (5.0)	8	11.44
爪の皮膚糸状菌症	0	0	—	1 (2.1)	1	4.84	3 (5.7)	3	12.96	4 (4.0)	4	9.13
足部白癬	0	0	—	0	0	—	3 (5.7)	3	13.02	3 (3.0)	3	6.83
上気道感染	8 (30.8)	9	112.91	10 (20.8)	12	52.96	17 (32.1)	20	87.92	27 (26.7)	32	70.65
鼻咽頭炎	6 (23.1)	7	82.39	10 (20.8)	12	52.96	15 (28.3)	18	75.72	25 (24.8)	30	64.61
傷害、中毒および処置合併症	4 (15.4)	5	51.07	5 (10.4)	5	25.62	1 (1.9)	1	4.22	6 (5.9)	6	13.88
筋、腱および靭帯損傷	2 (7.7)	2	24.54	0	0	—	0	0	—	0	0	—
靭帯捻挫	2 (7.7)	2	24.54	0	0	—	0	0	—	0	0	—
臨床検査	2 (7.7)	2	25.94	5 (10.4)	5	25.27	4 (7.5)	5	17.71	9 (8.9)	10	21.24
代謝および栄養障害	1 (3.8)	2	12.41	2 (4.2)	2	9.84	0	0	—	2 (2.0)	2	4.54
筋骨格系および結合組織障害	4 (15.4)	4	53.73	4 (8.3)	4	20.17	5 (9.4)	5	22.05	9 (8.9)	9	21.18
関節関連徴候および症状	2 (7.7)	2	25.51	1 (2.1)	1	4.88	2 (3.8)	2	8.50	3 (3.0)	3	6.82
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (3.8)	1	12.44	1 (2.1)	1	4.82	3 (5.7)	3	13.12	4 (4.0)	4	9.17
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (11.5)	3	37.09	2 (4.2)	2	9.91	1 (1.9)	1	4.27	3 (3.0)	3	6.88

SOC HLT PT	PSO (incl PsA) ^a											
	Initial randomization											
	PBO N=26 100 subject-yrs=0.08			CZP 200mg Q2W ^b N=48 100 subject-yrs=0.21			CZP 400mg Q2W N=53 100 subject-yrs=0.24			All CZP N=101 100 subject-yrs=0.45		
	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR	n (%)	#	IR
良性皮膚新生物	3 (11.5)	3	37.09	2 (4.2)	2	9.91	1 (1.9)	1	4.27	3 (3.0)	3	6.88
皮膚乳頭腫	2 (7.7)	2	24.73	1 (2.1)	1	4.89	1 (1.9)	1	4.27	2 (2.0)	2	4.56
神経系障害	3 (11.5)	3	40.64	3 (6.3)	3	14.62	4 (7.5)	4	17.91	7 (6.9)	7	16.34
意識障害 N E C	2 (7.7)	2	25.52	0	0	—	0	0	—	0	0	—
精神障害	0	0	—	1 (2.1)	1	4.80	1 (1.9)	1	4.26	2 (2.0)	2	4.52
腎および尿路障害	1 (3.8)	1	12.47	1 (2.1)	1	4.79	0	0	—	1 (1.0)	1	2.24
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (19.2)	5	67.36	2 (4.2)	2	9.87	3 (5.7)	4	13.08	5 (5.0)	6	11.57
咳嗽および関連症状	4 (15.4)	4	53.85	2 (4.2)	2	9.87	2 (3.8)	3	8.65	4 (4.0)	5	9.22
咳嗽	4 (15.4)	4	53.85	2 (4.2)	2	9.87	2 (3.8)	3	8.65	4 (4.0)	5	9.22
皮膚および皮下組織障害	7 (26.9)	8	102.43	13 (27.1)	17	73.68	8 (15.1)	10	36.97	21 (20.8)	27	53.46
アポクリン腺およびエクリン腺障害	0	0	—	3 (6.3)	3	14.90	1 (1.9)	1	4.27	4 (4.0)	4	9.18
皮膚炎および湿疹	0	0	—	4 (8.3)	4	19.72	3 (5.7)	3	12.96	7 (6.9)	7	16.12
そう痒症 N E C	2 (7.7)	2	26.08	1 (2.1)	2	4.89	0	0	—	1 (1.0)	2	2.26
そう痒症	2 (7.7)	2	26.08	1 (2.1)	2	4.89	0	0	—	1 (1.0)	2	2.26
乾癬状態	5 (19.2)	5	68.94	2 (4.2)	2	9.92	2 (3.8)	2	8.55	4 (4.0)	4	9.18
乾癬	5 (19.2)	5	68.94	2 (4.2)	2	9.92	2 (3.8)	2	8.55	4 (4.0)	4	9.18
血管障害	0	0	—	0	0	—	1 (1.9)	1	4.25	1 (1.0)	1	2.25

CZP=certolizumab pegol; HLT=high level term; incl=including; IR=incidence rate; PBO=placebo; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SOC=system organ class; SS=Safety Set; subject-yrs=subject-years; TEAE=treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.1

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

Note: TEAE HLTs and PTs reported in ≥5% of subjects in any treatment group were included.

Note: IR=incidence of new cases per 100 subject-yrs.

Note: Treatment-emergent adverse events were those with onset at the time of or after the first dose of study medication until Week 24.

a Treated under double-blind conditions.

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

Data sources: [PS0017 Interim CSR Table 8.3.2.1](#), [Table 8.11.2](#)

5.4 内因性要因

5.4.1 国内試験

安全性データに対する病型別以外の部分集団解析は実施しなかった。

5.4.2 海外試験

各併合安全性データについて、被験者の内訳（1.3 項）、治験薬への曝露状況（1.2 項）及び有害事象の発現率（2.1.2 項）を年齢区分、性別及び人種別に要約した。本解析では以下の 2 つの年齢区分を使用した。

- 40 歳未満、40～65 歳未満及び 65 歳以上
- 18～65 歳未満、65～85 歳未満

すべての併合安全性データで、高齢者（65 歳以上）及び白人以外の人種区分の被験者数が少なかった。

Pool S1 では、総曝露期間は、65～85 歳未満より 18～65 歳未満の被験者で高かったが、曝露日数の平均値及び中央値は同程度であった。各年齢カテゴリー（40 歳未満、40～65 歳未満及び 65 歳以上）の解析結果は同様であったが、総曝露期間は 40～65 歳未満で高かった [ISS Table 4.1.1]。

Pool S1 では、有害事象の発現率に対する年齢、性別及び人種の影響はないと考えられた [ISS Table 5.1.12.1、Table 5.1.12.2、Table 5.1.12.3]。PBO 群の有害事象発現率は、全 CZP 群よりおおむね高く、年齢、性別及び人種でいくらかの差が認められたが、明らかな傾向は認められなかった。

Pool S3 では、臨床データカットオフ日の時点で、被験者の内訳や中止理由に対する年齢、性別及び人種の影響は認められず [ISS Table 1.3.1]、曝露量に対する影響も認められなかった [ISS Table 4.3.1]。

5.4.3 日本人及び外国人尋常性乾癬患者に対する安全性の比較

PBO 対照二重盲検期間である導入期間（Week 0～16）を対象に、国内試験（PS0017 試験）と海外安全性併合データ（Pool S1、3 つの海外第 III 相試験の Week 16 までのデータを含む）を比較した。

PS0017 試験の被験者はすべて日本人であった。

PS0017 試験の尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併例を含む）の全 CZP 群と Pool S1 の全 CZP 群は、症例数の違いから総曝露期間にほぼ 7 倍の違いがあるが（国内試験：101 例、31.0 患者・年、海外試験：692 例、211.0 患者・年）、ほぼ同様の安全性プロファイルを示した [PS0017 Final CSR Table 7.1.1FA、ISS Table 4.1]。

全 CZP 群の有害事象の発現率は、国内試験と海外試験でおおむね同程度であった（国内試験：65.3%、海外試験：59.8%）（表 2-1、表 2-4）。高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、国内試験（それぞれ 3.0% 及び 2.0%）と海外試験（それぞれ 3.0% 及び 3.0%）の被験者で同程度であった。

導入期間における全 CZP 群で認められた有害事象の国内試験及び海外試験での発現率は、SOC 別に、「感染症および寄生虫症」（国内試験：39.6%、海外試験：33.5%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（15.8%、11.1%）、「胃腸障害」（4.0%、8.8%）、「臨床検査」（6.9%、

7.5%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」(6.9%、7.4%)、「筋骨格系および結合組織障害」(6.9%、7.4%)等であった(表 2-6 及び表 2-10)。

国内試験の被験者で発現率が海外試験よりも 5%以上低い SOC はなかった。海外試験で国内試験より発現率が 5%以上低い SOC は「感染症および寄生虫症」であった。

5.5 外因性要因

海外試験併合解析集団において、外因性要因(地域)を検討した。

被験者の内訳(1.3 項)、治験薬への曝露状況(1.2 項)、有害事象の発現率(2.1.2 項)を地域別に要約した。

Pool S1 では、西ヨーロッパでの総曝露期間(全 CZP 群で 39.4 患者・年)が、中央/東ヨーロッパ及び米国(それぞれ 89.6 及び 82.1 患者・年)より低かった [ISS Table 4.1.1]。

PBO 群の有害事象発現率は、いずれの地域でも同程度であった。CZP 200mg Q2W 群及び CZP 400mg Q2W 群では、有害事象の発現率は東ヨーロッパと米国で同程度であり、他の地域よりも被験者数の少ない西ヨーロッパで高かった [ISS Table 5.1.12.4]。

Pool S3 では、臨床データカットオフ日の時点で、被験者の内訳や中止理由に対する地域の影響はないと考えられた [ISS Table 1.3.1]。

5.6 薬物相互作用

初回承認申請資料では、薬物動態及び薬物相互作用のデータを詳細に記載した。関節リウマチ患者を検討した結果、MTX、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬及び鎮痛薬の併用が CZP の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された(関節リウマチを適応とした製造販売承認申請資料)。

5.7 妊婦及び授乳婦への使用

5.7.1 国内試験

国内試験では、試験期間を通して妊娠及び授乳に関連した有害事象は報告されなかった。

5.7.2 海外試験

6 例の被験者で 7 件の妊娠が認められた(CIMPASI-1 試験で 1 件、CIMPASI-2 試験で 2 件、CIMPACT 試験で 1 件及び C87040 試験で 3 件)。C87040 試験の 3 件の妊娠のうちの 2 件は同一被験者で発現した(1 件は治験薬投与開始後、もう 1 件は治験薬投与終了後)。これらの妊娠の転帰は、正常児の出産が 1 件及び人工流産が 3 件(いずれも C87040 試験)であり、残りの 3 件の転帰はデータロック時点で未入手であった。また、被験者のパートナーの妊娠が 5 件(CIMPASI-2 試験で 1 件、CIMPACT 試験で 3 件及び C87040 試験で 1 件)報告され、これらの妊娠の転帰は、正常児の出産が 4 件であり、残り 1 件の転帰はデータロック時点で未入手であった。臨床データカットオフから安全性データカットオフまでの間に、CIMPACT 試験で更に 2 件の妊娠が報告された。これらの妊娠の転帰は、人工流産が 1 件であり、残りの 1 件の転帰はデータロック時点で未入手であった。

5.8 過量投与

これまでに実施された本薬に関わる臨床試験において、CZP の偶発的な又は故意の過量投与は報告されていない。

CZP の過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与があった場合は対症療法を行う。

5.9 薬物乱用

CZP の臨床試験において、乱用及び依存の可能性に対する評価は実施していない。

5.10 離脱症状及びリバウンド

リバウンドは、C87040 試験及び CIMPACT 試験で検討した。その際、リバウンドの定義は、C87040 試験では CZP の投与終了後 2 ヶ月以内、CIMPACT 試験では 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% を超える増加を認めた場合とした。PASI75 改善例のうち、リバウンドの定義を満たした被験者はいなかったため [C87040 CSR Section 11.4.1.2.1、PS0003 CSR Section 8.3.2.4]、有害事象は報告されなかった。

5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでに実施された本薬に関わる臨床試験において、CZP の自動車の運転及び機械の操作に対する影響、並びに精神機能障害に対する影響を評価するためのデータは収集しなかった。

6. 市販後データ

本薬は2007年9月7日にクローン病を適応としてスイスにおいて世界で初めて承認され、この日付を国際誕生日（IBD）として下記の調査単位期間で合計12報の定期的安全性最新報告（PSUR）を作成した。2013年3月6日までに9報のPSURが提出され、2013年3月6日の後に作成された3報のPSURを本申請資料に含めた。臨床試験成績については前述の項（1項～5項）で検討していることから、本項では市販後の報告に基づいた検討を行った。

表 6-1 PSUR の概要

PSUR	Covering Period	Remarks
1	From 07 Sep 2007 to 06 Mar 2008	Previously submitted in rheumatoid arthritis application
2	From 07 Mar 2008 to 06 Sep 2008	
3	From 07 Sep 2008 to 06 Sep 2009	
4	From 07 Sep 2009 to 06 Mar 2010	
5	From 07 Mar 2010 to 06 Sep 2010	
6	From 07 Sep 2010 to 06 Mar 2011	
7	From 07 Mar 2011 to 06 Sep 2011	
8	From 07 Sep 2011 to 06 Mar 2012	
9	From 07 Mar 2012 to 06 Mar 2013	
10	From 07 Mar 2013 to 06 Mar 2014	M5.3.6.1 項
11	From 07 Mar 2014 to 06 Mar 2017	M5.3.6.2 項
12	From 07 Mar 2017 to 06 Mar 2018	M5.3.6.3 項

6.1 推定曝露患者数

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

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

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

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

6.2 世界各国での安全性に関する措置

前回承認申請以降に世界各国の規制当局により取られた重要な安全性に関する措置を、2013年3月7日から2018年3月6日にかけてのPSURに示した。その内容をM5.3.6.1項～M5.3.6.3項に示した。

6.3 市販後に報告された有害事象

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

2012年12月25日（本邦での承認日）から2018年3月6日までに本邦で報告された市販後の副作用を7項に示した。

市販後に報告された有害事象は、MedDRA バージョン 20.1 を用いてコーディングした。

以下に示した表では、有害事象の SOC 及び PT の割合は、報告された適応症別の有害事象の総数を母数とした。

6.3.1 乾癬関連の適応症と関節リウマチとの比較

海外市販後データにおける有害事象の SOC を適応症別（乾癬、関節症性乾癬及び関節リウマチ）に表 6-2 に示した。本項では、乾癬関連の適応症の患者及び関節リウマチ患者で報告された有害事象を比較した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、SOC の傾向は乾癬関連の適応症と関節リウマチで同様であった。乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチ患者で報告された有害事象の件数より顕著に少なかったため、データの解釈には注意が必要である。

SOC「傷害、中毒および処置合併症」の差は、乾癬患者の適応外使用が 109 件認められたことによるものであった。乾癬に対する CZP の適応が承認されていなかったため、乾癬患者への使用が適応外使用として報告された。

表 6-2 海外市販後データにおける適応症別の有害事象 (SOC)

SOC	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
血液およびリンパ系障害	0	—	36	(0.38)	378	(0.55)
心臓障害	0	—	61	(0.64)	694	(1.01)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	—	4	(0.04)	36	(0.05)
耳および迷路障害	2	(0.46)	42	(0.44)	291	(0.42)
内分泌障害	0	0	3	(0.03)	71	(0.10)
眼障害	2	(0.46)	98	(1.03)	843	(1.23)
胃腸障害	17	(3.88)	581	(6.08)	4115	(5.98)
一般・全身障害および投与部位の状態	104	(23.74)	2772	(29.01)	18189	(26.44)
肝胆道系障害	0	—	31	(0.32)	231	(0.34)
免疫系障害	1	(0.23)	85	(0.89)	648	(0.94)
感染症および寄生虫症	25	(5.71)	1154	(12.08)	9940	(14.45)
傷害、中毒および処置合併症	142	(32.42)	922	(9.65)	5845	(8.50)
臨床検査	4	(0.91)	240	(2.51)	1689	(2.46)
代謝および栄養障害	0	—	51	(0.53)	420	(0.61)
筋骨格系および結合組織障害	20	(4.57)	864	(9.04)	6794	(9.88)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	(0.46)	59	(0.62)	764	(1.11)
神経系障害	18	(4.11)	619	(6.48)	4107	(5.97)
妊娠、産褥および周産期の状態	12	(2.74)	155	(1.62)	778	(1.13)
製品の問題	0	—	58	(0.61)	288	(0.42)
精神障害	4	(0.91)	147	(1.54)	1142	(1.66)
腎および尿路障害	3	(0.68)	62	(0.65)	405	(0.59)
生殖系および乳房障害	2	(0.46)	40	(0.42)	302	(0.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(2.05)	421	(4.41)	3342	(4.86)
皮膚および皮下組織障害	47	(10.73)	806	(8.44)	5325	(7.74)
社会環境	14	(3.20)	52	(0.54)	382	(0.56)
外科および内科処置	3	(0.68)	105	(1.10)	999	(1.45)
血管障害	7	(1.60)	86	(0.90)	768	(1.12)

AE=adverse event; CZP=certolizumab pegol; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

Note: Number of cases (% of cases)

Note: All AEs in postmarketing experience in overseas for CZP 07 Sep 2007 to 06 Mar 2018.

以下の事象を解析し、概要を後述した。

- 重篤な感染症 (日和見感染症を含む)
- 悪性腫瘍 (リンパ腫を含む)
- うっ血性心不全
- 脱髄疾患
- 再生不良性貧血、汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症
- 重篤な出血事象
- ループス及びループス様疾患
- 重篤な皮膚反応 (スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑等)
- 肝臓系事象

- 過敏反応／アナフィラキシー反応
- 注射部位反応
- 乾癬の悪化

6.3.1.1 重篤な感染症（日和見感染症を含む）

乾癬又は関節症性乾癬患者で10件以上報告されたSOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象を適応症別に表6-3に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-3 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で10件以上報告されたSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象

SOC PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
感染症および寄生虫症	25	(5.71)	1154	(12.08)	9940	(14.45)
気管支炎	2	(0.46)	53	(0.55)	426	(0.62)
蜂巣炎	1	(0.23)	12	(0.13)	133	(0.19)
耳感染	0	—	33	(0.35)	134	(0.19)
せつ	0	—	10	(0.10)	45	(0.07)
帯状疱疹	0	—	20	(0.21)	297	(0.43)
感染	1	(0.23)	84	(0.88)	690	(1.00)
インフルエンザ	1	(0.23)	81	(0.85)	666	(0.97)
限局性感染	0	—	12	(0.13)	126	(0.18)
下気道感染	0	—	57	(0.60)	617	(0.90)
上咽頭炎	2	(0.46)	169	(1.77)	1296	(1.88)
口腔ヘルペス	0	—	17	(0.18)	136	(0.20)
咽頭炎	0	—	14	(0.15)	118	(0.17)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.23)	17	(0.18)	61	(0.09)
肺炎	1	(0.23)	48	(0.50)	616	(0.90)
気道感染	0	—	12	(0.13)	154	(0.22)
副鼻腔炎	3	(0.68)	86	(0.90)	535	(0.78)
ブドウ球菌感染	0	—	11	(0.12)	67	(0.10)
扁桃炎	0	—	14	(0.15)	64	(0.09)
歯感染	0	—	11	(0.12)	69	(0.10)
上気道感染	1	(0.23)	44	(0.46)	311	(0.45)
尿路感染	3	(0.68)	58	(0.61)	552	(0.80)
ウイルス感染	0	—	27	(0.28)	197	(0.29)

PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.2 悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告されたSOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される有害事象を表6-4に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-4 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告されたSOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象

SOC PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.46)	59	(0.62)	764	(1.11)
乳癌	0	—	4	(0.04)	56	(0.08)
肺の悪性新生物	0	—	6	(0.06)	31	(0.05)
悪性黒色腫	0	—	4	(0.04)	16	(0.02)
メラノサイト性母斑	0	—	3	(0.03)	11	(0.02)
皮膚乳頭腫	0	—	3	(0.03)	8	(0.01)

PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.3 うっ血性心不全

うっ血性心不全（PT：うっ血性心不全）は、関節症性乾癬で1件（0.01%）及び関節リウマチで43件（0.06%）報告された。乾癬での報告はなかった。乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に著しい差は認められなかった。

なお、有害事象のSOC及びPTの割合は、報告された適応症別の有害事象の総数を母数とした。

6.3.1.4 脱髄疾患

脱髄に関連する有害事象を表6-5に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-5 海外市販後データにおける脱髄に関連する有害事象

PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
脱髄	0	—	3	(0.03)	3	(0.00)
ギラン・バレー症候群	0	—	1	(0.01)	1	(0.00)
多発性硬化症	0	—	3	(0.03)	10	(0.01)
視神経炎	0	—	4	(0.04)	12	(0.02)

PT=preferred term
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.5 再生不良性貧血、汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症 造血障害による血球減少症（SMQ）の有害事象を表6-6に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-6 海外市販後データにおける造血障害による血球減少症の有害事象

SOC PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
血液およびリンパ系障害						
無顆粒球症	0	—	1	(0.01)	4	(0.01)
臨床検査						
好中球数減少	0	—	3	(0.03)	6	(0.01)
血小板数減少	0	—	6	(0.06)	19	(0.03)
白血球数減少	0	—	7	(0.07)	52	(0.08)

PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.6 重篤な出血事象

乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された出血に関連する有害事象を表 6-7 に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-7 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された出血に関連する有害事象

SOC PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
血液およびリンパ系障害						
内出血発生の増加傾向	0	—	3	(0.03)	11	(0.02)
眼障害						
眼出血	0	—	3	(0.03)	3	(0.00)
胃腸障害						
歯肉出血	0	—	5	(0.05)	17	(0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位内出血	2	(0.46)	67	(0.70)	312	(0.45)
注射部位血腫	0	—	5	(0.05)	19	(0.03)
注射部位出血	0	—	18	(0.19)	135	(0.20)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0	—	27	(0.28)	224	(0.33)
生殖系および乳房障害						
月経過多	0	—	3	(0.03)	28	(0.04)
膣出血	0	—	3	(0.03)	22	(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	0	—	12	(0.13)	69	(0.10)
血管障害						
血腫	0	—	3	(0.03)	34	(0.05)
出血	0	—	4	(0.04)	50	(0.07)

PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.7 ループス及びループス様疾患

ループスに関連する有害事象を表 6-8 に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-8 海外市販後データにおけるループスに関連する有害事象

SOC PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
筋骨格系および結合組織障害						
ループス様症候群	1	(0.23)	3	(0.03)	18	(0.03)
全身性エリテマトーデス	0	—	4	(0.04)	36	(0.05)
皮膚および皮下組織障害						
蝶形皮疹	1	(0.23)	1	(0.01)	10	(0.01)

PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.8 重篤な皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑等）

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症及び多形紅斑は、乾癬患者及び関節症性乾癬患者のいずれでも報告されていない。

6.3.1.9 肝臓系事象

乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された肝臓系事象を表 6-9 に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-9 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された肝臓系事象

SOC PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
肝胆道系障害						
肝胆道系疾患	0	—	3	(0.03)	0	—
肝障害	0	—	5	(0.05)	33	(0.05)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	—	3	(0.03)	14	(0.02)
肝酵素上昇	0	—	18	(0.19)	102	(0.15)
肝機能検査異常	0	—	7	(0.07)	21	(0.03)
肝機能検査値上昇	1	(0.23)	5	(0.05)	41	(0.06)
トランスアミナーゼ上昇	0	—	3	(0.03)	28	(0.04)

PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.10 過敏反応／アナフィラキシー反応

乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された過敏反応を表6-10に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-10 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された過敏反応

SOC PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
眼障害						
眼部腫脹	0	—	3	(0.03)	49	(0.07)
眼瞼浮腫	0	—	3	(0.03)	21	(0.03)
胃腸障害						
口唇腫脹	0	—	9	(0.09)	41	(0.06)
舌腫脹	0	—	4	(0.04)	27	(0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位発疹	0	—	28	(0.29)	135	(0.20)
注射部位蕁麻疹	0	—	20	(0.21)	104	(0.15)
免疫系障害						
アナフィラキシー反応	0	—	10	(0.10)	39	(0.06)
薬物過敏症	1	(0.23)	7	(0.07)	63	(0.09)
過敏症	0	—	50	(0.52)	393	(0.57)
感染症および寄生虫症						
膿疱性皮疹	0	—	5	(0.05)	32	(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咽頭浮腫	0	—	10	(0.10)	33	(0.05)
皮膚および皮下組織障害						
血管浮腫	0	—	3	(0.03)	25	(0.04)
皮膚炎	0	—	3	(0.03)	28	(0.04)
アレルギー性皮膚炎	0	—	4	(0.04)	50	(0.07)
乾癬様皮膚炎	0	—	6	(0.06)	23	(0.03)
湿疹	0	—	5	(0.05)	89	(0.13)
発疹	7	(1.60)	108	(1.13)	1014	(1.47)
紅斑性皮疹	1	(0.23)	12	(0.13)	80	(0.12)
全身性皮疹	0	—	21	(0.22)	146	(0.21)
斑状皮疹	0	—	6	(0.06)	39	(0.06)
そう痒性皮疹	0	—	21	(0.22)	200	(0.29)
皮膚反応	0	—	9	(0.09)	25	(0.04)
顔面腫脹	0	—	17	(0.18)	128	(0.19)
蕁麻疹	1	(0.23)	48	(0.50)	285	(0.41)

PT=preferring term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.11 注射部位反応

乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された注射部位反応を表 6-11 に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-11 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された注射部位反応

PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
注射部位内出血	2	(0.46)	67	(0.70)	312	(0.45)
注射部位冷感	0	—	3	(0.03)	13	(0.02)
注射部位変色	0	—	64	(0.67)	451	(0.66)
注射部位不快感	0	—	3	(0.03)	101	(0.15)
注射部位紅斑	2	(0.46)	92	(0.96)	483	(0.70)
注射部位漏出	0	—	3	(0.03)	17	(0.02)
注射部位血腫	0	—	5	(0.05)	19	(0.03)
注射部位出血	0	—	18	(0.19)	135	(0.20)
注射部位硬結	0	—	7	(0.07)	28	(0.04)
注射部位炎症	0	—	5	(0.05)	14	(0.02)
注射部位刺激感	0	—	3	(0.03)	11	(0.02)
注射部位関節腫脹	0	—	3	(0.03)	5	(0.01)
注射部位腫瘤	0	—	17	(0.18)	71	(0.10)
注射部位疼痛	2	(0.46)	124	(1.30)	811	(1.18)
注射部位蒼白	0	—	9	(0.09)	32	(0.05)
注射部位そう痒感	0	—	45	(0.47)	192	(0.28)
注射部位発疹	0	—	28	(0.29)	135	(0.20)
注射部位反応	2	(0.46)	40	(0.42)	405	(0.59)
注射部位腫脹	1	(0.23)	98	(1.03)	457	(0.66)
注射部位蕁麻疹	0	—	20	(0.21)	104	(0.15)
注射部位小水疱	2	(0.46)	7	(0.07)	26	(0.04)
注射部位熱感	0	—	20	(0.21)	48	(0.07)

PT=preferred term
MedDRA ver. 20.1

6.3.1.12 乾癬の悪化

乾癬又は関節症性乾癬患者で3件以上報告された HLT 「乾癬状態」の有害事象を表 6-12 に示した。

乾癬関連の適応症で報告された有害事象の件数は、関節リウマチで報告された有害事象の件数より少なかったが、乾癬関連の適応症と関節リウマチとの間で発現率に顕著な差は認められなかった。

表 6-12 海外市販後データにおける乾癬又は関節症性乾癬患者で 3 件以上報告された
HLT「乾癬状態」の有害事象

PT	乾癬		関節症性乾癬		関節リウマチ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての有害事象	438	(100)	9555	(100)	68788	(100)
乾癬様皮膚炎	0	—	6	(0.06)	23	(0.03)
乾癬性紅皮症	0	—	1	(0.01)	3	(0.00)
滴状乾癬	0	—	1	(0.01)	2	(0.00)
爪乾癬	0	—	0	—	3	(0.00)
乾癬	26	(5.94)	187	(1.96)	267	(0.39)
乾癬性関節症	4	(0.91)	248	(2.60)	16	(0.02)
膿疱性乾癬	0	—	5	(0.05)	44	(0.06)

PT=preferred term
MedDRA ver. 20.1

6.3.2 国内での市販後の使用経験

国内での市販後の使用経験については、2012年12月25日（本邦での承認日）から2018年3月6日までの使用成績調査で報告された副作用を7項に示した。10件以上報告された副作用を表6-13に示した。

本邦で既承認の適応症は関節リウマチである。日本人集団と外国人集団との間に顕著な差は認められなかった。

表 6-13 国内で 10 件以上報告された副作用

Total number of patients	3647	
Total number of patient experienced ADRs	531	
Total number of AEs reported	710	
Incident rate of ADRs	14.56%	
SOC	Number of events (%)	
PT		
一般・全身障害および投与部位の状態	68	(1.86)
注射部位反応	22	(0.60)
発熱	19	(0.52)
肝胆道系障害	38	(1.04)
肝機能異常	32	(0.88)
感染症および寄生虫症	209	(5.73)
気管支炎	12	(0.33)
蜂巣炎	10	(0.27)
帯状疱疹	26	(0.71)
上咽頭炎	28	(0.77)
肺炎	34	(0.93)
上気道感染	22	(0.60)
臨床検査	48	(1.32)
白血球数減少	11	(0.30)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(0.96)
間質性肺疾患	15	(0.41)
皮膚および皮下組織障害	130	(3.56)
湿疹	14	(0.38)
発疹	43	(1.18)
蕁麻疹	20	(0.55)

ADR=adverse drug reaction; AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

The percentage of SOCs is the number of patients in each SOC / total patients (3647).

7. 付録

国内での2012年12月25日（本邦での承認日）から2018年3月6日までの使用成績調査で報告された副作用

Total number of patients		3647	
Total number of patient experienced ADRs		531	
Total number of AEs reported		710	
Incident rate of ADRs		14.56%	
SOC	PT	Number of events (%)	
血液およびリンパ系障害		6	(0.16)
	貧血	2	(0.05)
	免疫性血小板減少性紫斑病	2	(0.05)
	リンパ節症	1	(0.03)
	リンパ球減少症	1	(0.03)
	血小板減少症	1	(0.03)
心臓障害		1	(0.03)
	急性心筋梗塞	1	(0.03)
耳および迷路障害		3	(0.08)
	耳鳴	1	(0.03)
	回転性めまい	2	(0.05)
眼障害		4	(0.11)
	眼の異物感	1	(0.03)
	霧視	1	(0.03)
	視力障害	2	(0.05)
胃腸障害		25	(0.69)
	上腹部痛	1	(0.03)
	慢性胃炎	1	(0.03)
	便秘	1	(0.03)
	下痢	3	(0.08)
	小腸炎	1	(0.03)
	腸炎	2	(0.05)
	胃腸障害	1	(0.03)
	歯肉出血	1	(0.03)
	吐血	1	(0.03)
	悪心	7	(0.19)
	直腸潰瘍	1	(0.03)
	口内炎	4	(0.11)
	歯痛	1	(0.03)
	嘔吐	3	(0.08)
一般・全身障害および投与部位の状態		68	(1.86)
	投与部位紅斑	1	(0.03)
	投与部位反応	3	(0.08)
	無力症	1	(0.03)
	胸部不快感	1	(0.03)
	死亡	1	(0.03)
	疲労	1	(0.03)
	異常感	1	(0.03)
	注射部位変色	2	(0.05)
	注射部位湿疹	1	(0.03)
	注射部位紅斑	8	(0.22)
	注射部位硬結	1	(0.03)
	注射部位疼痛	7	(0.19)
	注射部位蒼白	1	(0.03)
	注射部位そう痒感	1	(0.03)
	注射部位反応	22	(0.60)
	注射部位腫脹	1	(0.03)
	注射部位蕁麻疹	1	(0.03)

SOC	PT	Number of events (%)	
	倦怠感	5	(0.14)
	末梢性浮腫	2	(0.05)
	末梢腫脹	1	(0.03)
	発熱	19	(0.52)
肝胆道系障害		38	(1.04)
	急性肝不全	1	(0.03)
	胆石症	1	(0.03)
	薬物性肝障害	1	(0.03)
	肝機能異常	32	(0.88)
	肝障害	5	(0.14)
免疫系障害		2	(0.05)
	薬物過敏症	1	(0.03)
	過敏症	1	(0.03)
感染症および寄生虫症		209	(5.73)
	腹部膿瘍	1	(0.03)
	顎膿瘍	1	(0.03)
	細菌性関節炎	3	(0.08)
	細菌感染	1	(0.03)
	気管支炎	12	(0.33)
	細菌性気管支炎	1	(0.03)
	気管支肺炎アスペルギルス症	1	(0.03)
	蜂巣炎	10	(0.27)
	膀胱炎	6	(0.16)
	サイトメガロウイルス肝炎	1	(0.03)
	爪の皮膚糸状菌症	1	(0.03)
	憩室炎	2	(0.05)
	心内膜炎	2	(0.05)
	感染性腸炎	1	(0.03)
	毛包炎	1	(0.03)
	せつ	2	(0.05)
	胃腸炎	3	(0.08)
	消化管感染	1	(0.03)
	歯肉炎	1	(0.03)
	単純ヘルペス	1	(0.03)
	ヘルペスウイルス感染	1	(0.03)
	帯状疱疹	26	(0.71)
	耳帯状疱疹	1	(0.03)
	膿痂疹	1	(0.03)
	感染性皮膚嚢腫	1	(0.03)
	感染	1	(0.03)
	感染性脊椎炎	1	(0.03)
	感染性腱鞘炎	1	(0.03)
	インフルエンザ	7	(0.19)
	リンパ節結核	1	(0.03)
	細菌性髄膜炎	1	(0.03)
	上咽頭炎	28	(0.77)
	眼部単純ヘルペス	2	(0.05)
	口腔カンジダ症	1	(0.03)
	口腔ヘルペス	4	(0.11)
	中耳炎	1	(0.03)
	爪囲炎	1	(0.03)
	耳下腺炎	1	(0.03)
	結核性腹膜炎	1	(0.03)
	腹膜炎	1	(0.03)
	扁桃周囲膿瘍	1	(0.03)
	咽頭炎	7	(0.19)

SOC	PT	Number of events (%)	
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	9	(0.25)
	肺炎	34	(0.93)
	細菌性肺炎	5	(0.14)
	クラミジア性肺炎	1	(0.03)
	術後創感染	1	(0.03)
	肺結核	3	(0.08)
	腎盂腎炎	3	(0.08)
	急性腎盂腎炎	2	(0.05)
	鼻炎	2	(0.05)
	敗血症	5	(0.14)
	副鼻腔炎	1	(0.03)
	皮膚感染	2	(0.05)
	レンサ球菌感染	1	(0.03)
	扁桃炎	2	(0.05)
	歯膿瘍	1	(0.03)
	結核性胸膜炎	1	(0.03)
	上気道感染	22	(0.60)
	尿路感染	6	(0.16)
	尿路性敗血症	1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.03)
	凍瘡	1	(0.03)
臨床検査		48	(1.32)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(0.22)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.03)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.03)
	血中 β -D-グルカン増加	1	(0.03)
	血中クレアチニン増加	1	(0.03)
	血圧低下	1	(0.03)
	血圧上昇	1	(0.03)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.03)
	血中尿素増加	2	(0.05)
	細胞マーカー増加	6	(0.16)
	C-反応性蛋白増加	4	(0.11)
	ヘモグロビン減少	2	(0.05)
	肝酵素上昇	6	(0.16)
	B型肝炎ウイルス検査陽性	1	(0.03)
	リンパ球数減少	1	(0.03)
	結核菌群検査陽性	1	(0.03)
	好中球数減少	3	(0.08)
	血小板数減少	5	(0.14)
	血小板数増加	1	(0.03)
	白血球数減少	11	(0.30)
	白血球数増加	1	(0.03)
代謝および栄養障害		2	(0.05)
	食欲減退	2	(0.05)
筋骨格系および結合組織障害		12	(0.33)
	関節痛	3	(0.08)
	関節炎	2	(0.05)
	骨壊死	1	(0.03)
	四肢痛	1	(0.03)
	多発性筋炎	1	(0.03)
	関節リウマチ	3	(0.08)
	全身性エリテマトーデス	1	(0.03)

SOC	PT	Number of events (%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		8	(0.22)
	乳癌	1	(0.03)
	子宮頸部癌	1	(0.03)
	子宮頸部癌第0期	1	(0.03)
	肝細胞癌	1	(0.03)
	悪性線維性組織球腫	1	(0.03)
	直腸S状結腸癌	1	(0.03)
	皮膚有棘細胞癌	1	(0.03)
	甲状腺癌	1	(0.03)
神経系障害		16	(0.44)
	脳梗塞	1	(0.03)
	浮動性めまい	7	(0.19)
	味覚異常	1	(0.03)
	頭痛	5	(0.14)
	末梢性ニューロパチー	1	(0.03)
	傾眠	2	(0.05)
	緊張性頭痛	1	(0.03)
妊娠、産褥および周産期の状態		1	(0.03)
	前置胎盤	1	(0.03)
精神障害		3	(0.08)
	不安	1	(0.03)
	うつ病	1	(0.03)
	睡眠障害	1	(0.03)
腎および尿路障害		5	(0.14)
	血尿	1	(0.03)
	排尿回数減少	1	(0.03)
	ネフローゼ症候群	2	(0.05)
	腎障害	1	(0.03)
生殖系および乳房障害		3	(0.08)
	乳房腫脹	1	(0.03)
	性器出血	1	(0.03)
	不正子宮出血	1	(0.03)
	前立腺炎	1	(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		35	(0.96)
	喘息	1	(0.03)
	咳嗽	2	(0.05)
	呼吸困難	3	(0.08)
	過換気	1	(0.03)
	間質性肺疾患	15	(0.41)
	喉頭出血	1	(0.03)
	喉頭浮腫	2	(0.05)
	器質化肺炎	2	(0.05)
	口腔咽頭痛	7	(0.19)
	胸水	1	(0.03)
	胸膜炎	1	(0.03)
	誤嚥性肺炎	1	(0.03)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.03)
	上気道の炎症	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害		130	(3.56)
	ざ瘡	1	(0.03)
	脱毛症	3	(0.08)
	寒冷蕁麻疹	1	(0.03)
	皮膚嚢腫	2	(0.05)
	皮膚炎	1	(0.03)
	ざ瘡様皮膚炎	1	(0.03)

SOC	PT	Number of events (%)	
	アレルギー性皮膚炎	6	(0.16)
	接触皮膚炎	1	(0.03)
	乾癬様皮膚炎	1	(0.03)
	蕁麻疹	5	(0.14)
	皮膚乾燥	1	(0.03)
	湿疹	14	(0.38)
	貨幣状湿疹	1	(0.03)
	紅斑	8	(0.22)
	全身紅斑	2	(0.05)
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	2	(0.05)
	多汗症	1	(0.03)
	白斑	1	(0.03)
	扁平苔癬	1	(0.03)
	手掌紅斑	1	(0.03)
	光線過敏性反応	1	(0.03)
	そう痒症	9	(0.25)
	全身性そう痒症	1	(0.03)
	乾癬	2	(0.05)
	膿疱性乾癬	5	(0.14)
	発疹	43	(1.18)
	全身性皮疹	2	(0.05)
	皮膚潰瘍	1	(0.03)
	顔面腫脹	1	(0.03)
	中毒性皮疹	3	(0.08)
	蕁麻疹	20	(0.55)
	乾皮症	1	(0.03)
外科および内科処置		1	(0.03)
	関節形成	1	(0.03)
血管障害		4	(0.11)
	四肢壊死	1	(0.03)
	潮紅	2	(0.05)
	高血圧	1	(0.03)

ADR=adverse drug reaction; AE=adverse event; PT=preferred term; SOC=system organ class
MedDRA ver. 20.1

The percentage of SOC is the number of patients in each SOC / total patients (3647).

(1) 2.7.1 項 参考文献

参考文献なし

(2) 2.7.2 項 参考文献

EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins 18. May 2017.

(3) 2.7.3 項 参考文献

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

Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9:105-21.

EMA/CHMP/EWP/2454/02. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 18 Nov 2004.

Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993;36:729-40.

Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S62-5.

Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: Which is the best instrument to use? *J Rheumatol*. 2007;34:1302-6.

Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:686-91.

Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1745-50.

Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikaï E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175:157-62.

Knevel R, Lukas C, van der Heijde D, Rincheval N, Combe B, van der Helm-van Mil AH. Defining erosive disease typical of RA in the light of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:590-5.

Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al. Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;49:784-8.

Mease P, Ganguly R, Wanke L, Yu E, Singh A. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the outcome measures in rheumatoid arthritis

- clinical trials (OMERACT) group guidelines [Internet]. EULAR; 2004. Available from: <http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/index.cfm?view=4&c=a&searchfor=Mease P&item=2004SAT0015>
- Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DP, Noyce PR, Hyrich KL. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:697-705.
- Saber TP, Ng CT, Renard G, Lynch BM, Pontifex E, Walsh CA, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R94.
- van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:394-9.
- van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii61-4.

(4) 2.7.4 項 参考文献

- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-24.
- Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1131-5.
- Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res*. 2011;63:1729-35.
- Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151:961-9.
- Woodworth T, Furst DE, Alten R, Bingham CO 3rd, Yocum D, Sloan V, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol*. 2007;34:1401-14.