

シムジア皮下注 200mg シリンジ、
シムジア皮下注 200mg オートクリックスに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	シムジア皮下注200mg シリンジ シムジア皮下注200mg オートクリックス	有効成分	セルトリズマブ ペゴル
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和5年2月10日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症	リンパ腫等を含む悪性腫瘍	なし
重篤なアレルギー反応	免疫原性	
脱髄疾患	乾癬の発現及び悪化	
重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）	心不全の増悪	
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群		
間質性肺炎		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性[乾癬]		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される安全性情報（有害事象）について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査[乾癬]

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 <small>の</small> リスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 <small>の</small> リスク最小化活動
適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））
患者向け資材の作成と提供（シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ）
適正使用に関する納入前の確実な情報提供（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ユーシービージャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2012年12月25日	薬効分類	873999
再審査期間	1) 8年(2012年12月25日 ～2020年12月24日) 2) 4年(2019年12月20日 ～2023年12月19日)	承認番号	①22400AMX01488000 ②23000AMX00796000
国際誕生日	2007年9月7日		
販売名	①シムジア皮下注 200 mg シリンジ ②シムジア皮下注 200 mg オートクリックス		
有効成分	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)		
含量及び剤形	含量: 1 mL 中 200 mg 含有 剤型: 注射剤		
用法及び用量	<p><関節リウマチ></p> <p>通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回 400 mg を初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回 200 mg を2週間の間隔で皮下注射する。</p> <p>なお、症状安定後には、1回 400 mg を4週間の間隔で皮下注射できる。</p> <p><尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症></p> <p>通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回 400 mg を2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回 200 mg を2週間の間隔、又は1回 400 mg を4週間の間隔で皮下注射できる。</p>		
効能又は効果	1) 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) 2) 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症		

承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>2012年12月25日に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果で承認取得。</p> <p>2015年5月26日に「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果で承認事項の一部変更承認を取得。</p> <p>2018年8月31日にオートクリックスの承認取得。</p> <p>2019年12月20日に「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」の効能・効果で承認事項の一部変更承認を取得。</p> <p>2022年6月8日に「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果に関して、再審査結果通知を受領。</p> <p>2022年10月に添付文書改訂（再審査結果公示に基づく承認条件の変更）</p>
変更の履歴	
<p>前回提出日: 2022年12月22日</p>	
<p>変更内容の概要：</p> <p><u>適正使用のための資材（適正使用ガイド（乾癬版）及びシムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））で引用している「関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き」の改訂日を修正（軽微変更）</u></p>	
<p>変更理由：</p> <p><u>日付の誤記修正のため</u></p>	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク

結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤が TNF α を抑制することにより、宿主の防御機構に影響を与える可能性があり、既存の感染症を増悪又は顕在化させるおそれがある。また、抗 TNF α 製剤により、重篤な感染症の発現率が増加することが示されており(Curtis et al, 2007)、免疫抑制療法及び抗 TNF α 製剤を含む生物学的製剤を使用しているリウマチ患者において B 型肝炎再燃が報告されている(Calabrese et al, 2004; Michel et al, 2003; Oniankitan et al, 2004; Ostuni et al, 2003)。

関節リウマチの国内全試験^{注1)}において、セルトリズマブ ベゴル(以下、「CZP」)群に結核の報告はなかった。重篤な感染症は、関節リウマチの国内プラセボ対照試験^{注2)}においてプラセボ群 1 例(0.5%)、CZP 群 8 例(2.3%)、関節リウマチの国内全試験において 22 例(4.2%)報告された。また、真菌、日和見及びまれな感染症として重篤なニューモシスティスジロヴェシ肺炎 2 例(関節リウマチの国内全試験の 0.4%)が報告された。

早期関節リウマチプラセボ対照試験^{注3)}では結核の報告はなかったが、重篤な感染症がプラセボ群 7 例(4.5%)、CZP 群 5 例(3.1%)で報告された。また、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎は、プラセボ群及び CZP 群でそれぞれ各 3 例(1.9%)報告された。さらに、B 型肝炎 DNA 測定値陽性が CZP 群で 1 例(0.6%)報告された。

乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)の国内第 II/III 相試験^{注4)}では CZP 群で 2 例(2.0%)の潜伏結核、重篤な感染症として CZP 群で帯状疱疹 1 例(1.0%)が報告された。

また、製造販売後においてもニューモシスティスジロヴェシ肺炎が認められている。

関節リウマチの海外プラセボ対照試験^{注5)}において、重篤な感染症として結核はプラセボ群 0 例、CZP 群 9 例(0.3%)報告された。関節リウマチの海外全試験^{注6)}において、結核は 50 例(1.2%)報告された。関節リウマチの海外プラセボ対照試験において、重篤な有害事象のうち最も多かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ群 0.6%、CZP 群 3.5%であった。関節リウマチの海外全試験において重篤な日和見感染 12 例が報告された(口腔、咽頭、膣カンジダ症を除いた真菌性消化管感染、真菌性気道感染、尿路感染、ゲオトリウム感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎)。尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験^{注7)}において、1 例の結核、播種性結核(同一患者)が報告され、重篤な感染症は関節リウマチ試験と同様の結果であった。関節症性乾癬の海外全試験^{注8)}において結核は報告されておらず、重篤な感染症は関節リウマチ試験と同様の結果であった。

注1) 関節リウマチの国内全試験: MTX 併用時の有効性検証試験(CDP870-041 試験)、MTX 非併用時の有効性検証試験(RA0006 試験)、MTX 併用時の長期継続投与試験(CDP870-071 試験)および MTX 非併用時の長期継続投与試験(RA0007 試験)の 4 試験を合わせた総称

注2) 関節リウマチの国内プラセボ対照試験: MTX 併用時の有効性検証試験(CDP870-041 試験)および MTX 非併用時の有効性検証試験(RA0006 試験)の 2 試験を合わせた総称

注3) 早期関節リウマチプラセボ対照試験: 早期関節リウマチに対する有効性検証試験(RA0096 試験)

注4) 乾癬の国内第 II/III 相試験: 乾癬に対する有効性検証試験(PS0017 試験)

注5) 関節リウマチの海外プラセボ対照試験: 関節リウマチグローバル開発プログラムにおいて実施されたプラセボ対照試験

注6) 関節リウマチの海外全試験: 関節リウマチグローバル開発プログラムにおける全ての試験

注7) 尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験: 尋常性乾癬のグローバル開発プログラムにおいて実施された第 II/III 相試験

注8) 関節症性乾癬の海外全試験: 関節症性乾癬グローバル開発プログラムにおける全ての試験

※ Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1125-33.

Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(Suppl 2):18-24.

Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:1624-5.

Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlatsky JM, et al. infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004;31:107-9.

Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:686-7.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における感染症または B 型肝炎再燃の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書(以下、電子添文)の「警告、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供(適正使用ガイド(乾癬版)、投与ガイド(乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために(乾癬版))
 2. 患者向け資材の作成と提供(シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後における感染症の発現状況に関する情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重篤なアレルギー反応

重要な特定されたリスクとした理由：

薬剤に関連したアレルギー反応は日常診療において一般的であり、本剤によるアレルギー反応の大部分の反応は軽度なものであるが、時に致死的な非常に重度なアレルギー反応が起こることがあり注意を要するため。

関節リウマチの国内全試験において、即時型及び遅発型のアレルギー反応が少数例認められ、これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。また、注射部位反応の発現率は低く、関節リウマチの国内プラセボ対照試験の CZP 群の発現率が 3.1 % (プラセボ群 0.5 %) と、抗 TNF α 製剤としては低かった。

早期関節リウマチプラセボ対照試験においても同様の結果であった。

乾癬の国内第 II/III 相試験において重篤なアレルギー反応は認められなかった。

また、製造販売後においてもアレルギー反応が認められている。

関節リウマチの海外全試験において本剤投与後にアレルギー反応と関連すると考えられる重篤な血管浮腫 1 例 (0.04%)、呼吸困難 3 例 (0.1%)、低血圧 2 例 (0.1%)、発疹 2 例 (0.1%)、血清病 1 例 (0.04%) 及び蕁麻疹 2 例 (0.1%) といった徴候はほとんど認められていない。尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験においてアナフィラキシー反応 1 例 (0.1 %) が報告された。関節症性乾癬の海外全試験において重篤なアレルギー反応は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における過敏性反応の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供 (適正使用ガイド (乾癬版)、投与ガイド (乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために (乾癬版))
 2. 患者向け資材の作成と提供 (シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本剤の重篤なアレルギー反応の発生状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

脱髄疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤を含む抗 TNF α 製剤の海外の臨床試験及び海外製造販売後報告において、脱髄疾患(多発性硬化症を含む)の臨床症状・画像診断上の発現もしくは悪化が報告されている。また、他の抗 TNF α 製剤における臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告がある。関節リウマチの国内全試験において、脱髄性疾患は報告されておらず、早期関節リウマチプラセボ対照試験でも報告されていない。

乾癬の国内第 II/III 相試験においても、脱髄疾患は認められなかった。

製造販売後では多発性硬化症が 1 例報告されている。

関節リウマチの海外臨床試験において多発性硬化症、視神経炎、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎等の脱髄様疾患の報告はなかった。尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験において、多発性硬化症 2 例(0.2 %)が報告された。関節症性乾癬の海外全試験において脱髄様疾患は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における脱髄疾患の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告、禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供(適正使用ガイド(乾癬版)、投与ガイド(乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために(乾癬版))
 2. 患者向け資材の作成と提供(シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本剤によると考えられる脱髄疾患の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤を含む抗 TNF α 製剤において、汎血球減少症、再生不良性貧血等を含む重篤な血液障害が報告されている。TNF α が造血機能に及ぼす影響は不明であるが、造血機能に対する重要な生理学的制御因子である可能性が示唆されている。

関節リウマチの国内プラセボ対照試験において CZP 群で報告された重篤な血液学的事象は骨髓機能不全、ヘンソホ・シェーンライン紫斑病及び血小板減少症各 1 例(0.3%)、プラセボ群では白血球減少症 1 例(0.5%)であった。関節リウマチの国内全試験において新たに重篤として報告された事象はなかった。

早期関節リウマチプラセボ対照試験では重篤な血液学的事象の報告はなかった。

乾癬の国内第 II/III 相試験において、血小板減少症 1 例(1.0%)が報告された。

製造販売後においては、重篤な血液学的事象が認められている。関節リウマチの海外プラセボ対照試験の CZP 群において貧血 5 例(プラセボ群 1 例)、汎血球減少症 4 例、白血球減少症 1 例(いずれも重篤)が報告された。更に、関節リウマチの海外全試験 CZP 群において貧血 4 例、汎血球減少症 2 例、血小板減少症 4 例、白血球減少症 1 例(いずれも重篤)が報告された。尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験において、血球数異常(重篤) 1 例が報告された。関節症性乾癬の海外全試験において、血小板減少症 1 例が報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における再生不良性貧血、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び汎血球減少症の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供(適正使用ガイド(乾癬版)、投与ガイド(乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために(乾癬版))
 2. 患者向け資材の作成と提供(シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本剤によると考えられる再生不良性貧血、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び汎血球減少症の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

抗 dsDNA 抗体陽性化を伴うループス様症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチの海外プラセボ対照試験の CZP 群においてループス様症候群が 3 例 (0.1 %) 報告された。プラセボ群にループス様症候群の報告はなかった。関節リウマチの海外全試験の CZP 群において全身性エリテマトーデス 1 例 (0.1 %未満)、全身性エリテマトーデス皮疹 2 例 (0.1 %未満)、皮膚エリテマトーデス 1 例 (0.1 %未満) が報告された。また、DNA 抗体 2 例 (0.1%未満)、DNA 抗体陽性 16 例 (0.4%)、二本鎖 DNA 抗体 2 例 (0.1%未満)、抗核抗体陽性 31 例 (0.8%)、抗核抗体増加 31 例 (0.8 %) が報告された。尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験においてループス様症候群は報告されていない。関節症性乾癬の海外全試験において、ループス様症候群 2 例が報告された。

TNF α は免疫機能において重要な役割を果たしており、免疫不全の基礎疾患があり、抗 TNF α 製剤の治療を受けている患者では、二次的な自己免疫障害の発現リスクが増加する可能性があるため。

関節リウマチの国内全試験において、ループス症候群又はループス様症候群は報告されていない。また、早期関節リウマチプラセボ対照試験でも報告はなかった。

製造販売後においては全身性エリテマトーデスが認められている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下におけるループス及びループス様疾患の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供 (適正使用ガイド (乾癬版)、投与ガイド (乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために (乾癬版))
 2. 患者向け資材の作成と提供 (シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本剤によると考えられるループス及びループス様疾患発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

間質性肺炎

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチの国内プラセボ対照試験 CZP 群において間質性肺疾患が 2 例 (0.6%) 報告され、関節リウマチの国内全試験では 4 例 (0.8%) 報告された。早期関節リウマチプラセボ対照試験では 5 例 (3.1%) 報告され、製造販売後も間質性肺炎が認められている。

乾癬の国内第 II/III 相試験においては、間質性肺疾患は認められなかった。

また、他の抗 TNF α 製剤においても間質性肺炎の報告がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における間質性肺炎の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供(適正使用ガイド(乾癬版)、投与ガイド(乾癬版))、シムジアを安全にお使いいただくために(乾癬版)
 2. 患者向け資材の作成と提供(シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本剤によると考えられる間質性肺炎の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク

リンパ腫等を含む悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

関節リウマチの国内プラセボ対照試験において報告された悪性腫瘍は、プラセボ群に肺新生物 1 例 (0.5 %) であった。関節リウマチの国内全試験の CZP 群では、3 例 (0.6 %) (結腸癌、乳癌、胃癌) 報告された。

早期関節リウマチプラセボ対照試験では CZP 群で子宮頸部癌が 1 例 (0.6%) 報告された。

乾癬の国内第 II/III 相試験においては、悪性腫瘍は認められなかった。

また、製造販売後においても悪性腫瘍が認められている。

関節リウマチの海外プラセボ対照試験の CZP 群において、悪性腫瘍は 33 例報告された。2 例以上発現した事象は、子宮頸部癌 (2 例)、基底細胞癌 (6 例) であった。関節リウマチの海外全試験において、CZP 群に悪性腫瘍が 130 例報告された (悪性乳房および乳頭新生物 15 例、悪性結腸新生物 7 例、黒色腫を除いた悪性および詳細不明の皮膚新生物 35 例)、皮膚黒色腫 (眼球を除く) 9 例 (HLT))。関節リウマチの海外プラセボ対照試験において、悪性腫瘍の発現リスクはプラセボ群と比し CZP 群で上昇がみられず、関節リウマチの海外全試験と比べても発現リスク上昇は明確になっていない。また、本剤との因果関係は特定されていない。尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験において、悪性腫瘍 7 例が報告された。関節症性乾癬の海外全試験において、悪性腫瘍 7 例が報告された。

いくつかの研究において、関節リウマチと悪性腫瘍の関連及び抗 TNF α 製剤が悪性腫瘍の発現に及ぼす可能性について検討されている。疫学的手法を用いた 3 件の大規模研究 (Wolfe and Michaud, 2004, Askling et al, 2005, Setoguchi et al, 2006) からは、関節リウマチに関連して固形腫瘍のリスクは増加しないが、リンパ腫のリスクは約 2 倍に増加するという結論が得られている。

CZP の開発プログラムでは悪性腫瘍のリスクが高いサブグループは特定されていないが、疫学調査で抗 TNF α 製剤によりリンパ腫のリスクが高いことが示唆されたこと、製造販売後でもリンパ腫を含む悪性腫瘍が報告されていることから重要な潜在的リスクに設定した。

※ Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.

Askling J, Foreb CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics following TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1414-20.

Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt M, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2757-64.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における悪性腫瘍の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告、重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 適正使用のための資材の作成と提供(適正使用ガイド(乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために(乾癬版)) 2. 患者向け資材の作成と提供(シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ) 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による悪性腫瘍の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>免疫原性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>抗本薬抗体陽性例は、抗本薬抗体値が1回以上「>2.4 unit/mL」となった症例とした。関節リウマチの国内全試験において、抗本薬抗体陽性例は73例であり、陽性になった後に有害事象が発現した症例は69.9%(51/73例)、陽性になる前に有害事象が発現した症例は57.5%(42/73例)であった。抗本薬抗体が陰性の症例での有害事象の発現率は89.9%(409/455例)であった。また、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ9.6%(7/73例)、11.0%(8/73例)および10.5%(48/455例)であった。早期関節リウマチプラセボ対照試験において、抗本薬抗体が陽性になった症例は少なく、全例(14/14例)で有害事象が発現したが、いずれの事象も重篤でない事象であった。</p> <p>関節リウマチの海外プラセボ対照試験において、抗本薬抗体陽性例は116例であり、陽性になった後に有害事象を発現した症例は50.0%(58/116例)、陽性になる前に有害事象を発現した症例は65.5%(76/116例)であった。抗本薬抗体が陰性の症例の有害事象の発現率は68.1%(950/1394例)であった。また、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ5.2%(6/116例)、8.6%(10/116例)および10.2%(142/1394例)であった。</p> <p>抗本薬抗体の陽性例の症例数は少なく慎重に解釈する必要があるが、抗体陽性化による有害事象発現率の上昇や発現事象に大きな違いはみられなかった。</p> <p>また、抗本薬抗体の陽性化により、本薬の血中濃度が低下し、本薬の効果が減弱する可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>下記リスク最小化活動下における免疫原性に関連する事象の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤によると考えられる免疫原性に関連する事象の発現状況に関する特記すべき注意喚起事項はない。新たな情報が得られた場合に検討する。</p>
<p>乾癬の発現及び悪化</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>早期関節リウマチプラセボ対照試験において、乾癬は報告されていない。また、乾癬の国内第II/III相試験において、CZP群に4例(4.0%)、プラセボ群に5例(19.2%)の乾癬が報告された。製造販売後においても乾癬が認められている。</p> <p>関節リウマチの海外プラセボ対照試験のCZP群において、乾癬4例、膿疱性乾癬2例、プラセボ群において乾癬1例が報告された。関節リウマチの海外全試験において、CZP群に乾癬34例(0.5%)、膿疱性乾癬5例(0.1%)が報告された。尋常性乾癬の海外第II/III相試験において、乾癬状態(HLT)14例が報告された。関節症性乾癬の海外全試験において、乾癬43例が報告された。</p> <p>本剤を含む抗TNFα製剤による治療を受けた患者において、掌蹠膿疱症の発現を含む乾癬の新たな発現及び悪化したケースが認められている。TNFαは乾癬の炎症過程において重要な役割を担っており、形質細胞様樹状細胞成熟の抑制を通じてIFN-αの調整に不可欠な役割も担っている(Nickoloff et al, 2004)。また、組換え型IFNの投与により乾癬の皮膚障害を誘発させることから(Ladoyanni et al, 2005)、抗TNFα製剤はIFN-αを増加させ、乾癬を誘発させる可能性があるため、重要な潜在的なリスクとして設定した。</p> <p>※ Nickoloff BJ Nestle FO Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004;113:1664- 1675.</p> <p>Ladoyanni ENambi R Psoriasis exacerbated by Interferon-alpha in a patient with chronic myeloid leukemia. J Drugs Dermatol 2005;4:221- 222.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>下記リスク最小化活動下における掌蹠膿疱性乾癬を含む乾癬の発現及び悪化の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材の作成と提供(シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ) 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤によると考えられる掌蹠膿疱性乾癬を含む乾癬の発現及び悪化の発現状況に関する特記すべき注意喚起事項はない。新たな情報が得られた場合に検討する。</p>

心不全の増悪

重要な潜在的リスクとした理由：

関節リウマチの国内全試験において、心不全は報告されていない。

また、早期関節リウマチプラセボ対照試験、乾癬の国内第 II/III 相試験においても、CZP 群で心不全は報告されていない。

関節リウマチの海外プラセボ対照試験の CZP 群において、心不全 NEC (HLT) が 7 例 (0.2 %) 報告され、関節リウマチの海外全試験 CZP 群では心不全 NEC (HLT) が 34 例 (0.5 %) 報告されている。尋常性乾癬の海外第 II/III 相試験において、心不全 NEC (HLT) 2 例が報告された。関節症性乾癬の海外全試験において心不全は報告されていない。

しかしながら、他の抗 TNF α 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験において、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている (Sarzi-Puttini, et al, 2004) ので、重要な潜在的なリスクに設定した。

※ Sarzi-Puttini P, Fabiola A, et al. TNF α , rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. Autoimmunity Reviews. 2004 ;5 :153-161.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における虚血性心イベントの発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用、その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供 (適正使用ガイド (乾癬版))
 2. 患者向け資材の作成と提供 (シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

虚血性心イベントに関する情報を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性 [乾癬]	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内臨床試験において有効性に関する情報は限定的であり、使用実態下での有効性を確認する必要がある。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査[乾癬]</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下での有効性を確認することを目的とし、一般使用成績調査[乾癬]において有効性に関する評価を行うとともに、安全性の情報も入手する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動

通常 of 医薬品安全性監視活動の概要：

開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される安全性情報(有害事象)について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査 [乾癬]

【有効性に関する検討事項】

使用実態下における有効性

【目的】

製造販売後の使用実態下における本剤の有効性を確認するとともに、安全性に関する情報を入手する。

【実施計画案】

目標症例数:200例

調査期間:2020年3月~2022年12月

観察期間:52週間(但し、36週以降に本剤の用法・用量を変更した症例は、変更した時点から16週後又は68週後のいずれか早い時期までとする)

調査方法:中央登録方式

対象患者:既存治療で効果不十分な下記疾患を有し、新たに本剤を投与した患者
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

【実施計画の根拠】

[観察期間]:

国内第II/III相試験(PS0017試験)を参考に52週間と設定した。本剤の用法・用量を変更した症例については、国内第II/III相試験にて本剤導入期の評価期間が16週間と設定されていたことを参考に変更16週後までとした。

[目標症例数]:

国内第II/III相試験(PS0017試験)において、本剤400mg Q2W投与における52週時点でのPASI75改善率は86.3%、PASI90改善率は84.3%であった。

52週時点のPASI75改善率の95%CIの下限値より閾値を70%と設定し、本調査における52週後のPASI75改善率を80%、検出力90%とすると200症例必要となる。

また、臨床試験時における24週時点のPASI100改善率は約30%であり、PASI100を達成した症例の50%程度で本剤の用法・用量が変更されると想定した場合、本症例数にて30症例程度の用法・用量変更症例が組み入れ可能と推定される。用法・用量変更症例30例におけるPASI75の推定有効率を70%と想定した場合、±16.4%の精度で用法・用量変更後の有効性に関する情報を取得可能である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告時及び目標症例数到達時点。有効性について包括的な検討を行うため。

【当該調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、RMPの見直しを行う。

・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

・調査結果に基づいて、電子添文や資材の改訂要否を検討する。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））	
【安全性検討事項】	<ul style="list-style-type: none">・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））・重篤なアレルギー反応（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））・脱髄疾患（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））・重篤な血液障害（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））・間質性肺炎（適正使用ガイド（乾癬版）、投与ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））・リンパ腫等を含む悪性腫瘍（適正使用ガイド（乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版））・心不全の増悪（適正使用ガイド（乾癬版））
【目的】	<p><適正使用ガイド（乾癬版）> 本剤の包括的な情報、適正な患者の選択、投与期間中の注意事項等についての情報を提供する。</p> <p><投与ガイド（乾癬版）> 投与時の注意事項とその後の副作用について情報を提供する。</p> <p><シムジアを安全にお使いいただくために（乾癬版）> 感染症、結核、間質性肺炎、アレルギー反応、血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、悪性腫瘍に関して、発生を未然に予防し発生した場合には速やかに対処できるよう情報を提供する。</p>
【具体的な方法】	<ul style="list-style-type: none">・納入時に MR が本資材を提供、説明する。
【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】	販売開始後 6 ヶ月間は毎月、それ以降隔月にて副作用の発現頻度等を確認する。調査からの結果が得られた各時点でも同様に副作用の発現頻度等を確認するとともに販売推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断された場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加資材の作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告時	

(患者向け資材の作成と提供 (シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ))

【安全性検討事項】

- ・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症
- ・重篤なアレルギー反応
- ・脱髄疾患
- ・重篤な血液障害(汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)
- ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群
- ・間質性肺炎
- ・リンパ腫等を含む悪性腫瘍
- ・乾癬の発現及び悪化
- ・心不全の増悪

【目的】

本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状等について、患者の理解を促す。

【具体的な方法】

- ・納入時に MR が本資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】

販売開始後 6 ヶ月間は毎月、それ以降隔月にて副作用の発現頻度等を確認する。調査からの結果が得られた各時点でも同様に副作用の発現頻度等を確認するとともに販売推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断された場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加資材の作成等を検討する。

報告の予定時期:安全性定期報告時

適正使用に関する納入前の確実な情報提供 (適正使用ガイド (乾癬版)、投与ガイド (乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために (乾癬版))

【安全性検討事項】

- ・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症
- ・重篤なアレルギー反応
- ・脱髄疾患
- ・重篤な血液障害(汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)
- ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群
- ・間質性肺炎
- ・リンパ腫等を含む悪性腫瘍
- ・免疫原性
- ・乾癬の発現及び悪化
- ・心不全の増悪

【目的】

本剤の包括的な安全管理情報の提供を行う。

特に下記の有害事象の発生を未然に予防し発生した場合には速やかに対処できるよう、適正な患者の選択や投与期間中の注意事項について徹底した情報提供を行う。

- ・感染症・結核
- ・間質性肺炎
- ・アレルギー反応
- ・血液障害
- ・肝機能障害
- ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群
- ・脱髄疾患
- ・悪性腫瘍

【具体的な方法】

本剤の初回納入前に当社の担当者が納入予定医療機関を訪問し、本剤は緊急時の対応が十分可能な医療施設において、本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応についての十分な知識と関節リウマチ又は乾癬治療の経験をもつ医師が使用することの重要性を説明し理解を得る。

また、本剤の納入前に以下の資材を活用し本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応、また適正な患者選択の徹底した情報提供を行う。

- ・適正使用ガイド(乾癬版) : 投与前チェックリストを中心に患者選択についての情報提供
- ・シムジア投与ガイド(乾癬版) : 投与時の注意事項の注意喚起
- ・シムジアを安全にお使いいただくために(乾癬版) : 投与後の患者の管理についての情報提供
必要に応じて、以下のサポート資材も活用する
- ・患者向け資材(自己管理など)
- ・シムジア. JP(医療関係者向けと患者向け WEB サイト)
- ・患者向けコールセンターの設置

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】

販売開始後 6 ヶ月間は毎月、それ以降隔月にて副作用の発現頻度等を確認する。調査からの結果が得られた各時点でも同様に副作用の発現頻度等を確認するとともに販売推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断された場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加資材の作成等を検討する。

報告の予定時期: 安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 [乾癬]	該当せず	2020年6月	終了	2020年8月17日 報告済み

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
一般使用成績調査 [乾癬]	200例	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中	再審査申請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
適正使用のための資材の作成と提供(適正使用ガイド(乾癬版)、投与ガイド(乾癬版)、シムジアを安全にお使いいただくために(乾癬版))	安全性定期報告提出時	実施中

患者向け資材の作成と提供(シム ジアによる乾癬治療を受けられる 方へ)	安全性定期報告提出時	実施中
適正使用に関する納入前の確実 な情報提供(適正使用ガイド(乾 癬版)、投与ガイド(乾癬版)、シム ジアを安全にお使いいただくため に(乾癬版))	安全性定期報告提出時	実施中
市販直後調査による情報提供 [乾癬]	2020年6月	終了