

## 審査報告書

平成 27 年 4 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	シムジア皮下注 200 mg シリンジ
[一 般 名]	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 6 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 シリンジ（1 mL）中にセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[審 査 担 当 部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 16 日

[販 売 名] シムジア皮下注 200 mg シリンジ  
[一 般 名] セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 25 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の関節リウマチに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ~~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)  
(取消線部削除)

[用法・用量] 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。  
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。  
(変更なし)

[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。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 10 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	シムジア皮下注 200 mg シリンジ
[一 般 名]	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 25 日
[剤形・含量]	1 シリンジ (1 mL) 中にセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) 200 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	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) (取消線部削除)
[申請時用法・用量]	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。 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。 (変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「シムジア皮下注 200 mg シリンジ」(以下、「本剤」) の有効成分であるセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) は、大腸菌により産生された遺伝子組換えヒト化抗ヒト腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor、以下、「TNF」)  $\alpha$  モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント (Fab') にポリエチレングリコール (PEG) を結合させたものであり、英国 Celtech 社 (現 UCB 社) において創製された抗 TNF $\alpha$  製剤である。

本邦において、本剤は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」を効能・効果として 2012 年 12 月に承認されている。

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis、以下、「RA」) の薬物療法では、近年、確定診断後の初期段階からメトトレキサート (以下、「MTX」) をはじめとする化学合成された疾患修飾性抗リウマチ薬 (以下、「DMARD」) を使用することが推奨されており、これらの薬剤を早期から使用することにより疾患活動性を抑制し、炎症を消失させて臨床的寛解状態を得るとともに、さらには関節の構造的損傷の進展へと病態が進行することの抑制を目指すことが治療目標とされている。抗 TNF $\alpha$  抗体等の生物製剤は、関節痛等の症状に対する軽減効果に加え、関節の構造的損傷の進展を防止することが明らかにされている一方、致命的な経過をたどる可能性がある重篤な感染症等の発現が懸念されること、また悪性腫瘍の発現リスクも含め長期投与時の安全性は十分に明らかにされていないこと等を踏まえ、MTX をはじめとする DMARD 等の既存治療が効果不十分、あるいは忍容不良の患者等に使用することが基本とされている (Smollen JS et al, *Ann Rheum Dis.* 73: 492-509, 2014、以下「欧州リウマチ学会ガイドライン」、Singh JA

et al, *Arthritis Care Res.* 64: 625-639, 2012、以下「米国リウマチ学会ガイドライン」、関節リウマチ診療ガイドライン 2014、以下「日本リウマチ学会ガイドライン」)。しかしながら、MTX 単独投与による関節の構造的損傷の進展防止効果は限定的であることから、関節の構造的損傷の進展が RA 発症早期から急速に進行すると推測される早期 RA 患者における関節の構造的損傷の進展を未然に防止することを主な目的として、本剤を早期 RA 患者に対する第一選択薬の一つとして使用可能とするための開発が行われた。

本邦において、本剤の早期 RA 患者に対する開発は 2011 年 10 月より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき、本剤の投与対象に早期 RA 患者を含めるための承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において、2015 年 1 月時点では、本剤は RA に係る効能・効果で 58 の国及び地域で承認されており、このうち早期 RA 患者への使用は 9 ヶ国で承認されている。なお、本邦では、早期 RA 患者に使用可能な生物製剤としてアダリムマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の薬物動態に関する評価資料として、メトトレキサート（Methotrexate、以下、「MTX」）未治療の早期関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis、以下、「RA」）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RA0096 試験）の成績が新たに提出された。なお、初回申請時と同様に、血漿中本薬濃度は遺伝子組換えヒト腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor、以下、「TNF」） $\alpha$  を用いたサンドイッチ ELISA により、抗本薬抗体は本薬を用いた二重抗原サンドイッチ ELISA 法によりそれぞれ測定された。

#### (1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1:RA0096 試験<2011 年 10 月～継続中>）

早期 RA 患者（316 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本薬を含有する注射剤（以下、「本剤」）投与時の薬物動態が検討された。MTX 併用下（8～16 mg/週）で本剤 400 mg を投与 1 日目、2、4 週に皮下投与し、投与 6 週以降からは 200 mg を 2 週間隔で皮下投与したとき、本剤群のうち採血時点までに投与が継続されている被験者の血漿中本薬濃度のトラフ値（幾何平均 [変動係数 (%)]) は、投与開始 2 週間後で 32.8 [43.5]  $\mu\text{g/mL}$ （158 例）、投与開始 12 週間後で 28.6 [71.8]  $\mu\text{g/mL}$ （159 例）、投与開始 24 週間後で 28.2 [74.4]  $\mu\text{g/mL}$ （154 例）、投与開始 52 週間後で 27.3 [114.2]  $\mu\text{g/mL}$ （111 例）であった。

本剤群について、試験期間中のいずれかの時点で抗本薬抗体が陽性と判定された被験者の割合は 8.8%（14/159 例）であった。試験期間中のいずれかの時点で抗本薬抗体陽性と判定された被験者の投与開始 52 週間後における血漿中本薬濃度は 11.1 [579.6]  $\mu\text{g/mL}$ （11 例）であり、陰性者（30.2 [77.4]  $\mu\text{g/mL}$  <100 例>）と比較して低かった。

#### <審査の概略>

機構は、今回の承認申請において新たに提出された臨床薬理試験成績については、既承認の既存治療効果不十分な RA 患者において確認されている血漿中本薬濃度の推移、抗本薬抗体の発現状況等と同様であり（平成 24 年 11 月 19 日付 シムジア審査報告書参照）、本薬の薬物動態に対して MTX 治療歴の影響はないものと判断した。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、MTX 未治療の早期 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (RA0096 試験<5.3.5.1.1>) の成績が提出された。

### (1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : RA0096 試験<2011 年 10 月～継続中>)

罹患期間 1 年以内の MTX 投与歴がない活動性 RA 患者<sup>1</sup> (目標例数 300 例<各群 150 例>) を対象に、MTX 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態成績については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、MTX 併用下において、本剤 400 mg 又はプラセボを投与 1 日目、2、4 週に皮下投与し、以降は本剤 200 mg 又はプラセボを 2 週間隔で皮下投与することと設定された。投与期間は 52 週間 (投与期) と設定され、投与期終了後は 52 週間の後観察期が設定された。投与 24 週以降 (後観察期を含む) において、効果不十分<sup>2</sup>と判定された被験者は、非盲検下にて本剤 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する救済治療に移行可能と設定された (救済治療群)。なお、MTX は、治験薬投与開始と同時に、原則として 8 mg/週から投与を開始することと設定され、投与 4 週時点で 12 mg/週に、投与 8 週時点で 16 mg/週に増量し、その後、投与期中は一定用量を維持することと設定された<sup>3</sup>。

無作為化された 319 例のうち、治験薬が投与された 316 例 (本剤群 159 例、プラセボ群 157 例) が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 29.8% (48/161 例)、プラセボ群 53.2% (84/158 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤群 22.4% <36/161 例>、プラセボ群 44.9% <71/158 例>) 等であった。効果不十分で中止した被験者は、プラセボ群の 1 例を除き全例が救済治療に移行した。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の modified Total Sharp Score (以下、「mTSS」) のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

また、その他の有効性評価項目である投与 52 週後の ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率は、表 2 のとおりであった。

表 1 投与 52 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS、LEP<sup>a)</sup>)

	本剤群	プラセボ群
ベースライン	5.16 ± 8.76 (159)	5.95 ± 15.30 (157)
投与 52 週後	5.55 ± 9.35 (158)	7.53 ± 16.68 (157)
ベースラインからの変化量	0.36 ± 2.70 (158)	1.58 ± 4.86 (157)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>c)</sup>	-1.19 [-2.06, -0.32] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 52 週後の欠測値は直線外挿法 (Linear Extrapolation) により補完

b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデルを用いて算出

c) 投与群及びベースライン値の順位を説明変数とした順位変換データに基づく共分散分析モデル

<sup>1</sup> 主な選択基準：2010 年 ACR/EULAR 分類基準で RA と診断され、①発症 1 年以内、②MTX の投与歴なし、③中等度以上の疾患活動性 (DAS28<ESR>3.2 以上)、④抗 CCP 抗体高値陽性 (13.5 U/mL 以上) であり、かつ手足の X 線検査にて骨びらんが認められる又はリウマチ因子陽性 (20 IU/mL 超) のいずれかの条件を満たす、活動性 RA 患者。

<sup>2</sup> 中等度以上の疾患活動性 (DAS28<ESR>3.2 以上) が 4 週間以上継続した場合。

<sup>3</sup> MTX の増量に当たっては、安全性に懸念が認められる場合には増量を見合わせる、又は必要に応じて休薬若しくは減量を試みながら、被験者毎に投与継続可能な最大用量を維持することとされた。

表2 投与52週後のACR20%、ACR50%、ACR70%改善率（FAS、LOCF）

	本剤群	プラセボ群
ACR20%改善率	78.6 (125/159)	68.8 (108/157)
ACR50%改善率	73.0 (116/159)	51.6 (81/157)
ACR70%改善率	57.2 (91/159)	34.4 (54/157)

%（例数）

投与期（投与52週まで<sup>4</sup>）の有害事象は、本剤群96.2%（153/159例）、プラセボ群94.3%（148/157例）に認められ、主な事象は表3のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群8.2%（13/159例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、間質性肺疾患各2例、子宮頸部癌、肺の良性新生物、腱損傷/挫滅、片頭痛、細菌性肺炎、気管支炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎/真菌性髄膜炎、クローン病、椎間板突出各1例）、プラセボ群8.9%（14/157例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、細菌性肺炎各2例、間質性肺疾患、腸炎、腱断裂、急性腎盂腎炎/胸膜炎、意識変容状態、マイコプラズマ性肺炎、虚血性大腸炎、うつ病、肝機能異常、肺炎各1例）に認められ、本剤群の腱損傷/挫滅、片頭痛、細菌性肺炎、椎間板突出各1例、プラセボ群の腱断裂、虚血性大腸炎各1例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤群5.7%（9/159例、間質性肺疾患5例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎2例、細菌性肺炎、子宮頸部癌各1例）、プラセボ群4.5%（7/157例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎2例、無気力/筋肉痛、急性腎盂腎炎/胸膜炎、うつ病、間質性肺疾患、扁平苔癬各1例）に認められ、本剤群1例（間質性肺疾患）、プラセボ群1例（扁平苔癬）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は、本剤群71.1%（113/159例）、プラセボ群66.9%（105/157例）に認められた。

<sup>4</sup> 救済治療に移行した被験者は、中止時点までのデータが集計された。

表3 いずれかの群で3%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (159 例)	プラセボ群 (157 例)
鼻咽頭炎	57 (35.8)	46 (29.3)
肝機能異常	49 (30.8)	46 (29.3)
悪心	35 (22.0)	25 (15.9)
口内炎	19 (11.9)	26 (16.6)
咽頭炎	16 (10.1)	12 (7.6)
胃腸炎	15 (9.4)	8 (5.1)
腹部不快感	13 (8.2)	8 (5.1)
倦怠感	12 (7.5)	10 (6.4)
上気道の炎症	11 (6.9)	13 (8.3)
湿疹	11 (6.9)	6 (3.8)
発疹	11 (6.9)	2 (1.3)
気管支炎	10 (6.3)	9 (5.7)
白血球数減少	10 (6.3)	7 (4.5)
齲歯	9 (5.7)	8 (5.1)
上気道感染	8 (5.0)	10 (6.4)
肝障害	8 (5.0)	9 (5.7)
嘔吐	8 (5.0)	7 (4.5)
細胞マーカー増加	8 (5.0)	1 (0.6)
頭痛	7 (4.4)	5 (3.2)
便秘	7 (4.4)	3 (1.9)
上腹部痛	7 (4.4)	2 (1.3)
鉄欠乏性貧血	7 (4.4)	0 (0)
口腔ヘルペス	6 (3.8)	6 (3.8)
接触性皮膚炎	6 (3.8)	6 (3.8)
節足動物刺傷	6 (3.8)	0 (0)
肝酵素上昇	5 (3.1)	1 (0.6)
間質性肺疾患	5 (3.1)	1 (0.6)
下痢	4 (2.5)	9 (5.7)
咳嗽	4 (2.5)	5 (3.2)
胃炎	3 (1.9)	9 (5.7)
膀胱炎	3 (1.9)	5 (3.2)
背部痛	2 (1.3)	8 (5.1)
肝機能検査異常	2 (1.3)	7 (4.5)
口唇炎	1 (0.6)	6 (3.8)
白血球減少症	1 (0.6)	5 (3.2)

例数 (%)

救済治療群では、有害事象は92.7% (140/151 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎40.4% (61/151 例)、肝機能異常17.2% (26/151 例) 等であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は11.9% (18/151 例、膝蓋骨骨折、肺膿瘍、乳癌/糖尿病、結腸ポリープ、皮様嚢腫、敗血症、糖尿病、くも膜下出血、結核性胸膜炎、扁桃周囲膿瘍、リンパ増殖性障害、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、関節リウマチ、甲状腺癌、黄斑線維症/白内障、結腸癌、冠動脈再狭窄、急性腎盂腎炎各1例) に認められ、膝蓋骨骨折、糖尿病、皮様嚢腫、関節リウマチ、白内障、冠動脈再狭窄各1例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は5.3% (8/151 例、乳癌、くも膜下出血、結核性胸膜炎、関節リウマチ、神経系の良性新生物、リンパ増殖性障害、薬疹、横紋筋融解症各1例) に認められ、関節リウマチ1例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は66.9% (101/151 例) に認められた。

### <審査の概略>

#### (1) MTX 未治療の早期 RA 患者に対する本剤の有効性について

申請者は、MTX 未治療の早期 RA 患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

早期 RA 患者における抗 TNF $\alpha$  抗体等の生物製剤投与の早期導入の主要な目的は、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者における関節の構造的損傷の進展を未然に防止することである（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照）。このため、国内 RA0096 試験は、早期 RA における第一選択薬と位置付けられている MTX の治療歴のない早期 RA 患者を対象に、関節の構造的損傷の指標として一般的に用いられる mTSS のベースラインからの変化量について、MTX 単独投与に対する本剤及び MTX 併用投与の優越性を検証することを主目的として実施した。また、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者が適切に組み入れられるよう、研究報告（Meyer O et al. *Ann Rheum Dis.* 62: 120-126, 2003、Vencovsky J et al. *Ann Rheum Dis.* 62: 427-430, 2003、Agrawal S et al. *Clin Rheumatol.* 26: 201-204, 2007、Combe B, *Ann Rheum Dis.* 66: 34-45, 2007、Vastesaeger N et al. *Rheumatology (Oxford).* 48: 1114-1121, 2009）及び専門家の意見等を参考に、抗 CCP 抗体 13.5 U/mL 以上、かつ骨びらんが認められる又はリウマチ因子 20 IU/mL 超のいずれかの条件を満たすこと、中等度以上の疾患活動性（DAS28 < ESR > 3.2 以上）を有することを選択基準として設定した。

国内 RA0096 試験において、主要評価項目である投与 52 週後の mTSS のベースラインからの変化量についてプラセボに対する本剤の優越性が示されるとともに、投与 52 週後の mTSS が変化量 0、0.5 又は smallest detectable change（以下、「SDC」）以下の被験者の割合、投与 52 週後の推定年換算進行度及び Rapid Radiographic Progression rate（推定年換算進行度が 5 以上の被験者の割合）等の臨床的意義が高いと考えられる他の指標においても、表 4 のとおり、本剤群における関節の構造的損傷の進展防止効果がプラセボ群を上回る傾向が示された。

表 4 投与 52 週後の mTSS 変化量が 0、0.5 又は SDC 以下の被験者の割合

	本剤群 (+MTX)	プラセボ群 (+MTX)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
mTSS 変化量が 0 以下	79.7 (126/159)	65.6 (103/157)	14.1 [4.4, 23.9]
mTSS 変化量が 0.5 以下	82.9 (131/159)	70.7 (111/157)	12.2 [3.0, 21.4]
mTSS 変化量が SDC (1.2) 以下	89.9 (142/159)	77.7 (122/157)	12.2 [4.1, 20.2]
Rapid Radiographic Progression rate	3.2 (5/159)	10.8 (17/157)	—

平均値±標準偏差、%（例数）

また、本試験では、中止例が本剤群 29.8%（48/161 例）、プラセボ群 53.2%（84/158 例）に認められたことから、中止例が有効性評価に及ぼした影響について検討した。主解析では中止例における投与 52 週後の mTSS を直線外挿法により補完したが、感度解析として、Last observation carried forward（以下、「LOCF」）法を用いた場合の解析結果、及び線形混合効果モデルに基づく解析結果は表 5 のとおりであり、直線外挿法による主解析と同様に、本剤群における関節の構造的損傷の進展防止効果がプラセボ群を上回る傾向が示された。

さらに、本試験では、救済治療群への移行は投与 24 週以降に可能と設定されており、投与 24 週までの中止例は本剤群 3.1%（5/159 例）、プラセボ群 4.5%（7/157 例）と少なかった。欠測値の影響が小さいと考えられる投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量についても検討したところ、表 6 のとおり、主要解析結果と同様の傾向が示された。

以上より、MTX 未治療の早期 RA 患者に対する MTX 及び本剤の併用投与による関節の構造的損傷の進展防止効果は、第一選択薬と位置付けられている MTX 単独投与よりも優れることが示されたと考える。



表5 投与52週後のmTSSのベースラインからの変化量 (FAS)

	LOCF <sup>a)</sup>		線形混合効果モデル <sup>b)</sup>	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
最小二乗平均±標準誤差 (例数)	0.25 ± 0.16 (159)	0.84 ± 0.16 (157)	0.35 ± 0.24 (159)	1.36 ± 0.28 (157)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-0.58 ± 0.22 [-1.02, -0.14]		-1.01 ± 0.37 [-1.74, -0.28]	

a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

b) 投与群、ベースライン値、時期 (数値変数) 及び時期と投与群の交互作用を固定効果、時期及び時期と投与群の交互作用を变量効果とした線形混合効果モデル

表6 投与24週後のmTSSのベースラインからの変化量 (FAS)

	LEP		LOCF		OC <sup>b)</sup>	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
最小二乗平均±標準誤差 <sup>a)</sup> (例数)	0.26 ± 0.16 (158)	0.85 ± 0.16 (157)	0.28 ± 0.16 (158)	0.85 ± 0.16 (157)	0.29 ± 0.16 (155)	0.89 ± 0.16 (151)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-0.59 [-1.03, -0.15]		-0.58 [-1.02, -0.14]		-0.60 [-1.05, -0.14]	

a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

b) 欠測値の補完を行わないデータ

機構は、以上の説明を了承し、国内 RA0096 試験で得られた成績に基づき、MTX 未治療の早期 RA 患者に対する本剤及び MTX の併用投与による関節の構造的損傷の進展防止効果は、MTX 単独投与を上回ることが示されていると考える。

## (2) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、本剤の効能・効果について以下のように考える。

「(1) MTX 未治療の早期 RA 患者に対する本剤の有効性について」の項に記載のとおり、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される早期 RA 患者を対象とした国内 RA0096 試験において、本剤及び MTX の併用投与による関節の構造的損傷の進展防止効果は、早期 RA の第一選択薬として位置付けられる MTX 単独投与を上回ることが示されたと判断することは可能と考えることから、本剤の効能・効果について、申請のとおり、現行の記載から「既存治療で効果不十分な」を削除し、類薬（アダリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「アダリムマブ」）と同様に「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定することは可能と考える。

ただし、本剤を含む生物製剤は、致命的な経過をたどる可能性がある重篤な感染症等の発現が懸念されること、悪性腫瘍の発現リスクも含め長期投与時の安全性は十分に明らかにされていないこと等を踏まえ、国内外のガイドライン等においても、MTX をはじめとする DMARD 等の既存治療が効果不十分、あるいは忍容不良の患者等に使用することが基本とされていることを勘案すると、効能・効果から「既存治療で効果不十分な」の記載を削除する場合においても、本剤の使用は、従来どおり原則として既存治療で効果不十分な RA 患者に限定し、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に用いる際には、臨床的意義が高いと考えられる、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対してのみ使用を可能とすべきと考える。

また、国内 RA0096 試験では、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者を組み入れるための基準として「中等度以上の疾患活動性 (DAS28 < ESR > 3.2 以上) を有し、抗 CCP 抗体 13.5 U/mL 以上、かつ骨びらんが認められる又はリウマチ因子 20 IU/mL 超のいずれかの条件を満たすこと」が設定されていたが、関節の構造的損傷の進展リスクが高い患者を選択するための予測因子については明らかに特定されるまでには至っておらず、関連学会等において、当該因子の更なる検討が進められている状

況であることから、第一選択薬としての使用を考慮する際には、当該因子に係る学会等のガイドライン、公表文献等の最新の情報を参照の上、本剤の使用の必要性を慎重に判断する必要があると考える。

以上を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において、類薬（アダリムマブ）と同様に下記のとおり記載し、第一選択の一つとしての使用が可能な対象患者の範囲を示すことが適切と考える。

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

### (3) 安全性について

申請者は、MTX 未治療の早期 RA 患者における本剤の安全性について、既存治療で効果不十分な RA 患者と比較し、以下のように説明している。

MTX 未治療の早期 RA 患者を対象とした国内 RA0096 試験と、既存治療で効果不十分な RA 患者を対象とした国内 CDP870-041 試験の有害事象発現率の比較した結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 RA0096 試験及び CDP870-041 試験の有害事象の概要

	RA0096 試験 (52 週間)		CDP870-041 試験 (24 週間)	
	本剤群 (200 mg) (159 例)	プラセボ群 (157 例)	全本剤群 (100/200/400 mg) (239 例)	プラセボ群 (77 例)
全有害事象	153 (96.2)	148 (94.3)	181 (75.7)	51 (66.2)
重篤な有害事象	13 (8.2)	14 (8.9)	12 (5.0)	1 (1.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	9 (5.7)	7 (4.5)	12 (5.0)	2 (2.6)
副作用	113 (71.1)	105 (66.9)	95 (39.7)	21 (27.3)
感染症	97 (61.0)	87 (55.4)	84 (35.1)	19 (24.7)
重篤な感染症	5 (3.1)	7 (4.5)	4 (1.7)	0

例数 (%)

RA0096 試験における有害事象の発現率は本剤群及びプラセボ群ともに CDP870-041 試験に比べ高い傾向が認められた。両試験は試験期間が異なるが、暴露期間 (patient year) をもとに算出した Event rate (以下、「ER」) についても、100 人年あたり RA0096 試験では本剤群 541.26 件、プラセボ群 547.38 件、CDP870-041 試験では全本剤群 403.56 件、プラセボ群 365.69 件であり、RA0096 試験では CDP870-041 試験に比べ高い傾向が認められた。両試験において本剤群のいずれかで 2%以上の発現が認められた有害事象の器官別大分類 (SOC) は表 8 のとおりであり、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」等の SOC で、CDP870-041 試験に比べ RA0096 試験で ER が高い傾向が認められ、特にニューモシスティスジロヴェシ肺炎、細菌性肺炎、間質性肺疾患、悪心、口内炎、肝機能異常等の MTX の副作用として知られている有害事象の発現が多い傾向が認められた。

表 8 RA0096 試験及び CDP870-041 試験の有害事象発現率  
(いずれかの群で 2%以上の発現が認められた器官別大分類)

器官別大分類 (SOC)	RA0096 試験 (52 週間)				CDP870-041 試験 (24 週間)			
	本剤群 (200 mg) (159 例)		プラセボ群 (157 例)		全本剤群 (100/200/400 mg) (239 例)		プラセボ群 (77 例)	
	発現率(%)	ER	発現率(%)	ER	発現率(%)	ER	発現率(%)	ER
感染症および寄生虫症	97 (61.0)	150.55	87 (55.4)	143.96	84 (35.1)	112.42	19 (24.7)	87.45
胃腸障害	80 (50.3)	105.75	83 (52.9)	131.03	42 (17.6)	51.89	11 (14.3)	47.7
肝胆道系障害	59 (37.1)	50.67	57 (36.3)	56.03	24 (10.0)	24.02	4 (5.2)	15.9
皮膚および皮下組織障害	53 (33.3)	49.21	40 (25.5)	39.65	43 (18.0)	47.08	12 (15.6)	47.7
臨床検査	31 (19.5)	33.78	22 (14.0)	28.45	14 (5.9)	14.41	5 (6.5)	19.87
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (16.4)	23.5	26 (16.6)	28.45	17 (7.1)	16.33	6 (7.8)	23.85
筋骨格系および結合組織障害	20 (12.6)	22.03	16 (10.2)	15.52	26 (10.9)	27.86	11 (14.3)	51.67
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (13.2)	21.3	21 (13.4)	18.1	14 (5.9)	20.18	3 (3.9)	19.87
傷害、中毒および処置合併症	21 (13.2)	19.09	14 (8.9)	15.52	22 (9.2)	22.1	4 (5.2)	19.87
神経系障害	21 (13.2)	17.63	12 (7.6)	11.21	14 (5.9)	15.37	2 (2.6)	7.95
眼障害	10 (6.3)	8.08	6 (3.8)	9.48	15 (6.3)	16.33	4 (5.2)	15.9
血液およびリンパ系障害	11 (6.9)	8.81	9 (5.7)	8.62	12 (5.0)	11.53	0	0
生殖系および乳房障害	9 (5.7)	7.34	7 (4.5)	7.76	3 (1.3)	2.88	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)	8 (5.0)	6.61	2 (1.3)	2.56	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (4.4)	5.14	7 (4.5)	6.03	2 (0.8)	1.92	1 (1.3)	3.97
精神障害	5 (3.1)	3.67	5 (3.2)	5.17	6 (2.5)	5.77	0	0
血液障害	3 (1.9)	2.2	3 (1.9)	2.56	9 (3.8)	8.65	0	0
耳および迷路障害	2 (1.3)	1.47	7 (4.5)	8.62	2 (0.8)	1.92	0	0
腎および尿路障害	2 (1.3)	1.47	4 (2.5)	4.31	0	0	0	0

例数 (%)

RA0096試験では、MTX未治療の患者に対しMTXの投与を8 mg/週から開始し、4週後には12 mg/週、8週後には16 mg/週まで計画的に増量し、その後は必要に応じて休薬や減量を行いながら患者毎に投与継続可能な最大用量を投与することとし、試験期間中のMTXの平均用量は11.61 mg/週であった。また、RA0096試験における個々の患者毎のMTXの最高用量は、8 mg/週が3.5% (11/316例)、10 mg/週が7.3% (23/316例)、11 mg/週が0.3% (1/316例)、12 mg/週が18.0% (57/316例)、14 mg/週が13.3% (42/316例)、15 mg/週が0.3% (1/316例)、16 mg/週が57.3% (181/316例) であり、半数近くの患者が有害事象の発現等の安全性の理由から16 mg/週まで増量できなかった。一方、CDP870-041試験では、治験薬投与開始6ヵ月以上前からMTXが投与されており、治験薬投与開始2ヵ月以上前からは6~8 mg/週の一定用量で投与されている患者に対し、治験期間中も試験前と同様の用量でMTXの投与を継続することとし、治験期間中のMTXの平均用量は7.5 mg/週であった。したがって、試験間の対象患者、MTXの増量方法及び用量の違いにより、RA0096試験ではMTXに関連すると考えられる有害事象の発現率が高くなった可能性が考えられた。なお、MTX投与量別の有害事象発現状況について、RA患者を対象に実施中の本剤の国内使用成績調査の中間集計結果 (2017年12月31日カットオフ、解析対象症例数609例) に基づき検討した結果、表9のとおり、MTXの投与量に比例してSOCの「感染症および寄生虫症」及び「肝胆道系障害」の発現率が増加する傾向が認められ、この傾向は、RA0096試験においてMTXに関連すると考えられる有害事象の発現率が高い傾向が認められたことと一致していた。

以上より、MTX未治療の早期RA患者を対象としたRA0096試験では既存治療で効果不十分なRA患

者を対象とした CDP870-041 試験に比べ、MTX の投与に関連すると考えられる有害事象の発現率が高い傾向が認められたが、試験条件の相違によるものと考えられ、MTX 未治療の早期 RA 患者と既承認の既存治療で効果不十分な RA 患者で安全性プロファイルが異なることを示唆するものではないと考えられる。

表 9 使用成績調査における MTX の投与量別の有害事象（器官別大分類）

	MTX 投与量 (mg/週)				合計 (609 例)
	併用なし (196 例)	8 mg/週以下 (245 例)	8 mg/週超 12 mg/週以下 (125 例)	12 mg/週超 (43 例)	
全有害事象	59 (30.1)	49 (20.0)	32 (25.6)	15 (34.9)	155 (25.5)
器官別大分類 (SOC)					
感染症および寄生虫症	17 (8.7)	13 (5.3)	6 (4.8)	9 (20.9)	45 (7.4)
肝胆道系障害	4 (2.0)	6 (2.4)	10 (8.0)	5 (11.6)	25 (4.1)
皮膚および皮下組織障害	14 (7.1)	6 (2.4)	2 (1.6)	1 (2.3)	23 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.1)	11 (4.5)	3 (2.4)	0	20 (3.3)
臨床検査	8 (4.1)	6 (2.4)	5 (4.0)	1 (2.3)	20 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.6)	4 (1.6)	3 (2.4)	1 (2.3)	15 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.6)	0	1 (0.8)	1 (2.3)	9 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.6)	2 (0.8)	1 (0.8)	0	8 (1.3)
神経系障害	1 (0.5)	4 (1.6)	2 (1.6)	0	7 (1.1)
胃腸障害	1 (0.5)	4 (1.6)	1 (0.8)	0	6 (1.0)
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	0	1 (0.8)	2 (4.7)	5 (0.8)
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 (1.0)	0	1 (0.8)	0	3 (0.5)
腎および尿路障害	2 (1.0)	0	1 (0.8)	0	3 (0.5)
精神障害	0	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)
眼障害	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
血管障害	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.2)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

現時点でのデータからは、MTX 未治療の早期 RA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既存治療で効果不十分な RA 患者と比較して大きく異なる傾向は示唆されていないと考える。ただし、RA0096 試験成績及び RA 患者を対象に実施中の本剤の使用成績調査の中間集計結果から、高用量 MTX の併用により、感染症や間質性肺炎等の MTX の投与に関連すると考えられる有害事象の発現率が上昇する可能性が示唆されていること、これらの事象は本剤と MTX のいずれにおいても副作用として発現し得るものであることから、MTX の治療歴の有無にかかわらず、特に高用量 MTX との併用下における本剤の安全性については、引き続き注視していく必要があると考える。

#### (4) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、効能・効果を「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と変更する場合にも、既承認の「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。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。」から変更の必要はないと考える。ただし、MTX 未治療の早期 RA 患者に対する本剤の有効性は MTX 併用下で検討されていること、また、抗 TNF $\alpha$  抗体は MTX との併用により関節の構造的損傷の進展防止効果が増大することが報告されてお

り (Kuriya et al, *Ann Rheum Dis.* 69: 1298-1304, 2010)、関節の構造的損傷の進展を防止するとの主な使用目的を踏まえると、MTX 未治療の早期 RA 患者に対して本剤を使用する場合には MTX を併用することがより望ましいと考えられることから、用法・用量に関連する使用上の注意において下記のように注意喚起することが適切と考える。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

#### (5) 製造販売後調査等について

機構は、「(3) 安全性について」の項における議論のとおり、MTX 未治療の早期 RA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、新たな懸念は示唆されていないと考えることから、今回の効能・効果の変更に当たり、当該患者を対象とした新たな調査の実施は不要であり、現在実施中の既存治療で効果不十分な RA 患者を対象とした本剤の使用成績調査に MTX 未治療の早期 RA 患者も組み入れ、情報収集することが適切と考える。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、抗リウマチ薬による治療歴のない関節リウマチに対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 4 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	シムジア皮下注 200 mg シリンジ
[一 般 名]	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 25 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### (1) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「シムジア皮下注 200 mg シリンジ」(以下、「本剤」) の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持され、これに加えて専門委員から、MTX 未治療の早期関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis、以下、「RA」) 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既存治療で効果不十分な RA 患者と比較して大きく異なる傾向は示唆されていないが、MTX の治療歴の有無にかかわらず、特に高用量 MTX との併用下における本剤の安全性については、引き続き注視していく必要がある旨の意見が出された。

機構は、本剤の安全性プロファイル (平成 24 年 11 月 19 日付 シムジア皮下注 200 mg シリンジ審査報告書参照)、専門委員からの意見及び類薬における安全性情報を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 10 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症</li> <li>重篤なアレルギー反応</li> <li>脱髄疾患</li> <li>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）</li> <li>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群</li> <li>間質性肺炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心不全の増悪</li> <li>リンパ腫等を含む悪性腫瘍</li> <li>免疫原性</li> <li>乾癬の発現及び悪化</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査<sup>a)</sup></li> <li>特定使用成績調査<sup>b)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療関係者向けの適正使用ガイドの作成及び配布</li> <li>患者向け資材の作成及び配布</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

a) 現在実施中の既存治療で効果不十分な RA 患者を対象とした本剤の使用成績調査に、MTX 未治療の RA 患者も組み入れるよう計画を変更する

b) 使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する

以上を踏まえ機構は、審査報告（1）の「II.2. 臨床に関する資料（ii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（5）製造販売後調査等について」の項に記載のとおり、現在実施中の既存治療で効果不十分な RA 患者を対象とした本剤の使用成績調査に MTX 未治療の早期 RA 患者も組み入れ、調査を継続することが適切と判断した。

申請者は、表 12 のとおり、既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象として現在実施中の使用成績調査の調査対象を関節リウマチ患者に変更し、MTX 未治療の早期 RA 患者も当該調査に組み入れること、重点調査項目等は変更せず表 12 のとおりとし、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

表 12 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	RA 患者
観察期間	24 週間
予定症例数	3000 例
重点調査項目	感染症（結核を含む）、アレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心不全、悪性腫瘍、汎血球数減少、肝機能障害
主な調査項目	患者背景（罹病期間、重症度、合併症、既往歴、臨床検査） 前治療歴（DMARDs、生物学的製剤、NSAIDs 及びステロイド剤の使用経験、投与量及び投与期間等） 本剤の投与状況 有効性評価 有害事象 併用薬剤

機構は、本調査を実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう  
に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は初回承認時の残余期間（平成 32  
年 12 月 24 日まで）とする。

- [効能・効果] ~~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）  
(取消線部削除)
- [用法・用量] 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。  
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。
- [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。